

Documento del Gruppo di Lavoro SIPREC



Presidente: Massimo Volpe

Prevenzione delle Complicanze Cardiovascolari nei Soggetti con Alterazioni della Glicemia

Coordinamento Scientifico:

Stefano Del Prato

Massimo Volpe

Comitato di Esperti componenti la Task Force

Claudio Borghi, Paolo Cavallo Perin, Massimo Chiariello

Enzo Manzato, Roberto Miccoli, Maria Grazia Modena

Gabriele Riccardi, Giorgio Sesti, Antonio Tiengo

Bruno Trimarco, Diego Vanuzzo, Paolo Verdecchia

Augusto Zarinelli



Consiglio Direttivo

Massimo VOLPE	<i>Presidente</i>
Gaetano CREPALDI	<i>Past President</i>
Maurizio Averna	
Paolo Bellotti	
Graziella Bruno	<i>Segretario</i>
Francesco Cosentino	
Cristina Giannattasio	
Enzo Manzato	<i>Tesoriere</i>
Maria Grazia Modena	
Giulio Nati	
Antonio Tiengo	<i>Vicepresidente</i>
Bruno Trimarco	
Diego Vanuzzo	



Presidente: Massimo Volpe

Prevenzione delle Complicanze Cardiovascolari nei Soggetti con Alterazioni della Glicemia

Coordinamento Scientifico

Stefano Del Prato

Università degli Studi di Pisa

Massimo Volpe

Università degli Studi di Roma «La Sapienza»

Comitato di Esperti

Claudio Borghi

Università degli Studi di Bologna

Paolo Cavallo Perin

Università degli Studi di Torino

Massimo Chiariello

Università degli Studi di Napoli «Federico II»

Enzo Manzato

Università degli Studi di Padova

Roberto Miccoli

Università degli Studi di Pisa

Maria Grazia Modena

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Gabriele Riccardi

Università degli Studi di Napoli «Federico II»

Giorgio Sesti

Università degli Studi «Magna Graecia» di Catanzaro

Antonio Tiengo

Università degli Studi di Padova

Bruno Trimarco

Università degli Studi di Napoli «Federico II»

Diego Vanuzzo

Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia

Paolo Verdecchia

Ospedale «S. Maria della Misericordia» di Perugia

Augusto Zanolini

Università degli Studi di Firenze

Revisori del Documento

Gaetano Crepaldi

Francesco Cosentino

Giulio Nati

Paolo Pintus

Paolo Bellotti

Maurizio Averna

Cristina Giannattasio

Graziella Bruno

Bianca Rocca

Hanno contribuito alla stesura del Documento:

Giuliano Tocci

Mario Petretta

Emilio Chiurlia

Indice

Prefazione	pag. 5
Introduzione	pag. 7
Cosa sono le alterazioni della regolazione glicemica e perché rappresentano un importante problema cardio-metabolico	pag. 9
Dati epidemiologici italiani.	pag. 10
Screening dell'alterata regolazione della glicemia	pag. 15
Identificazione dei soggetti a rischio nella Medicina Generale	pag. 17
Malattia cardiovascolare nei soggetti con fattori di rischio multipli	pag. 19
Iperglicemia in corso di comorbidità	pag. 25
Aspetti fisiopatologici e clinici delle complicanze cardiovascolari nei pazienti con ARG	pag. 26
La diagnostica cardiologica nei pazienti con alterazioni della glicemia	pag. 28
Impatto delle modificazioni dell'alimentazione e dello stile di vita	pag. 30
Impiego dei farmaci ipoglicemizzanti: chi trattare, quando e come	pag. 32
Gestione delle dislipidemie associate	pag. 36
Impiego della terapia antiipertensiva ed importanza delle diverse classi di farmaci nei pazienti con ARG, SM e diabete mellito	pag. 39
Importanza delle strategie terapeutiche di prevenzione cardiovascolare integrata	pag. 44
Algoritmi diagnostico-terapeutici	pag. 46
Bibliografia	pag. 52

Prefazione

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la prima causa di ospedalizzazione e di morte, soprattutto nei Paesi Occidentali. In relazione agli impressionanti cambi demografici, all'aumentato tasso di sopravvivenza agli eventi cardiovascolari acuti ed al veloce aumento dei costi legato al progresso tecnologico e farmacologico, l'incremento stimato dell'incidenza delle malattie cardiovascolari previsto nei prossimi due decenni è destinato a mettere a dura prova la sostenibilità dei Sistemi Sanitari Nazionali. In questa ottica, una strategia che sembra poter avere il maggiore impatto nel contrastare questi sviluppi sfavorevoli è senza dubbio quella legata all'implementazione dei programmi di prevenzione delle malattie cardiovascolari. Tale strategia può assicurare non soltanto risultati nel lungo termine, ma anche significativi vantaggi nel breve-medio termine, soprattutto negli individui che già presentano un profilo di rischio elevato, ma che non hanno ancora la manifestazione clinica della malattia. È soprattutto in questa popolazione, infatti, che l'applicazione e l'implementazione delle strategie di prevenzione può garantire un favorevole rapporto costo-beneficio.

La Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha da tempo individuato questo obiettivo strategico, focalizzando una parte significativa della sua azione istituzionale sulla produzione di documenti di consenso, da parte di esperti autorevoli, che «facciano il punto» su problemi di ampia ricaduta socio-economica, consentendo in tal modo agli addetti ai lavori un rapido ed efficace aggiornamento ed una riflessione, basata sulle evidenze, sui principali processi clinici e sulle decisioni terapeutiche. Ad esempio, nel 2006 il Consiglio Direttivo di SIPREC ha promosso un documento di consenso sulla Sindrome Metabolica, ancora oggi molto utilizzato, citato ed attuale, dal quale è originato un vasto programma educativo sul territorio. Tale programma ha sicuramente contribuito a fare ed amplificare cultura su una diffusa condizione clinica, che SIPREC ha aiutato ad interpretare non tanto come un'astratta entità fisiopatologica o nosografica, ma piuttosto come uno strumento clinico efficace per riconoscere ed «intercettare» individui a rischio di eventi cardiovascolari, prima che il livello di rischio stimato diventi elevato.

In questa stessa linea strategica, si inserisce questa nuova iniziativa di SIPREC che il Consiglio Direttivo ha voluto promuovere. Infatti, il rapporto tra alterazioni glicemiche (o disglycemie) e complicanze cardiovascolari rappresenta un altro importante bersaglio, relativamente precoce, di azione di prevenzione cardiovascolare mirata. Il CD ha individuato anche in questa circostanza un eccellente gruppo di esperti per costituire una «Task Force» multidisciplinare, in grado di illustrare in modo sintetico e pratico l'entità epidemiologica e la natura fisiopatologica del problema, le sue caratteristiche cliniche, gli algoritmi diagnostici, le scelte terapeutiche e le ricadute sulla pratica clinica, specialistica e generale.

Il lavoro di questa Task Force, che è riportato in questo documento, costituisce in primo luogo una base di discussione su una problematica molto rilevante per il futuro delle strategie di prevenzione cardiovascolare, ma vuole accendere anche i riflettori su un marcatore di rischio cardiovascolare, ancora poco conosciuto e sottovalutato, che viceversa ha una rilevanza pressoché comparabile a quella del diabete di tipo 2, sia sul piano epidemiologico, sia sotto il profilo prognostico.

Massimo Volpe

Introduzione

Recente è la pubblicazione dei risultati di grandi studi clinici di intervento che erano stati progettati per rispondere alla *vexata quaestio* di quanto il controllo glicemico possa influenzare l'obiettivo cardiovascolare nel paziente diabetico. I risultati sono stati per certi versi deludenti.

Il braccio del trattamento intensivo dello studio ACCORD è stato interrotto per un eccesso di mortalità nei pazienti nel quale veniva raggiunto un valore di HbA_{1c} di 6,5%. Lo studio ADVANCE, il più ampio studio mai eseguito nel diabetico, non ha dimostrato effetto alcuno sull'*outcome* cardiovascolare con il raggiungimento di un valore di HbA_{1c} di circa il 7%. Lo stesso per lo studio VADT.

Per quanto questi risultati possano avere creato perplessità, una loro lettura critica deve tenere in considerazione almeno 3 punti: l'evoluzione dello scenario terapeutico, la scelta del trattamento al fine di garantire lo stretto controllo glicemico, il paziente. Non vi è dubbio che lo scenario terapeutico è in costante, favorevole evoluzione. Fortunatamente sempre più ampio è l'impiego in soggetti a rischio come lo sono i diabetici, di statine, di terapia antiipertensiva e di farmaci antiaggreganti come dimostrato dalla frequenza di eventi, nei succitati *trials*, inferiore a quella predetta. La terapia intensiva necessaria a garantire lo stretto controllo glicemico è risultata, soprattutto negli studi ACCORD e VADT, in un significativo aumento di ipoglicemie gravi che si sono rilevate fattori predittivo indipendente del rischio cardiovascolare. D'altra parte solo il ricorso a farmaci ad elevato potere ipoglicemizzante (in particolare insulina) può garantire un successo terapeutico in soggetti con malattia inveterata. Perché erano soggetti con lunga durata di malattia quelli che sono stati arruolati nei *trials* di questione. Indurre subitaneamente uno stretto controllo in soggetti con 10 e più anni di malattia significa non tenere in conto quello che i precedenti anni di cronica iperglicemia possono avere generato in termini di rischio. Basti ricordare che circa il 50% della popolazione arruolata in quegli studi clinici già aveva complicanze micro- e macroangiopatiche.

Questa iperglicemia trascurata e misconosciuta è responsabile di una «cattiva memoria» metabolica a fronte di una memoria positiva quale può essere indotta con un buon controllo glicemico sin dal momento della diagnosi della malattia. Questo concetto di memoria metabolica positiva è sostenuta da evidenze sperimentali. Nello studio DCCT i soggetti con diabete mellito tipo 1 trattati in modo intensivo continuavano ad avere un minore rischio di sviluppare complicanze micro- e macroangiopatiche nonostante i valori di emoglobina dopo l'interruzione dello studio fossero saliti a valori sovrapponibili a quelli dei soggetti in trattamento convenzionale. Risultati simili sono stati recentemente riportati nell'UKPDS. A 10 anni dal termine del *trial*, coloro che erano stati trattati intensivamente mantenevano un effetto protettivo non solo sulle complicanze microangiopatiche, ma anche, cosa che non era risultata significativa al termine dello studio, in termini di rischio per infarto del miocardio. Questa memoria positiva non è limitata al controllo glicemico, ma coinvolge l'intero controllo metabolico come evidenziato dai risultati del *follow-up* dello studio STENO-2.

La diretta conseguenza dei risultati sinteticamente riassunti sopra, non può che essere la necessità di un intervento precoce. Una siffatta precocità necessita non solo di enfatizzare l'importanza del controllo di fattori di rischio cardiovascolari sin dal momento della diagnosi di diabete mellito, ma addirittura di richiamare l'importanza di un'attenta valutazione del ruolo della modesta alterazione glicemica (*disglycemia*). Sono queste alterazioni prodromiche che, da una parte, contribuiscono al lento, ma inesorabile, se non adeguatamente trattate, sviluppo della «cattiva memoria metabolica» e, dall'altra, già si associano, spesso in modo causale, all'attivazione di meccanismi (infiammatori, dismetabolici, renali) che concorrono all'evoluzione del danno vascolare.

A questa problematica è dedicato questo documento nell'obiettivo di fornire al medico uno strumento aggiornato, ma pratico, che lo porti a valorizzare l'importanza della *prevenzione*, obiettivo principale della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare.

Stefano Del Prato

COSA SONO LE ALTERAZIONI DELLA REGOLAZIONE GLICEMICA E PERCHÉ RAPPRESENTANO UN IMPORTANTE PROBLEMA CARDIO-METABOLICO

Messaggi Chiave

Le alterazioni della regolazione glicemica (oltre al diabete) comprendono:

- Iperglicemia a digiuno (IFG): glicemia* compresa tra 100-125 mg/dl.
- Ridotta tolleranza al glucosio (IGT): glicemia* alla 2^a ora (2h-PG) dopo un carico orale di glucosio (75 g/os) compresa tra 140 e 199 mg/dl.

IFG e IGT si associano ad un aumentato rischio di diabete e malattie cardiovascolari.

- Dopo 3-5 anni 1/4 dei soggetti con IFG o IGT diventa diabetico.
- I soggetti con IFG o IGT tendono ad avere una prognosi peggiore di malattie cardiovascolari, ad es. sindrome coronarica acuta.

Gli interventi basati sulle modificazioni dello stile di vita (riduzione del peso e dell'inattività fisica) nei soggetti con IFG o IGT possono contribuire a ridurre la progressione verso il nuovo sviluppo di diabete di oltre il 50%.

**misurata su plasma venoso*

Cosa sono le alterazioni della regolazione glicemica

Le alterazioni della regolazione glicemica (ARG o disglycemia) comprendono l'Iperglicemia a Digiuno (IFG) e la Ridotta Tolleranza al Glucosio (IGT), cioè condizioni intermedie tra la normale omeostasi glucidica e il diabete. La prevalenza di IFG e IGT, o la combinazione dei due difetti, è stimata intorno al 20% della popolazione generale adulta. La condizione di IGT è più frequente nelle donne rispetto agli uomini e la prevalenza di ARG aumenta con l'avanzare dell'età.

Meccanismi fisiopatologici

Sebbene tali disturbi possano rappresentare due fasi dello stesso processo, IFG e IGT hanno alterazioni fisiopatologiche differenti. IFG è caratterizza-

to da un deficit della prima fase della risposta insulinica e da insulino-resistenza soprattutto a livello epatico. Di conseguenza, la glicemia a digiuno tende ad aumentare, così come la glicemia nella prima ora del carico orale di glucosio, mentre il suo abbassamento in una fase più tardiva è indicativo di una intatta captazione muscolare di glucosio. IGT si caratterizza per un grado di insulino-resistenza di lieve entità a livello epatico, ma più spiccato in sede muscolare, in associazione con un difetto della secrezione insulinica sia precoce sia tardiva. Gli individui portatori di un'alterazione combinata (IFG+IGT) manifestano insulino-resistenza a livello epatico e muscolare, oltre al difetto secretorio.

Rischi metabolici associati

Nell'arco di 3-5 anni, il 25% dei soggetti con disglycemia progredisce verso il diabete, il 50% rimane stabile, mentre nel restante 25% si registra una condizione di NGT. I soggetti più anziani, sovrappeso o con altri fattori di rischio per diabete, hanno una maggiore probabilità di progressione, così come quelli con bassa secrezione e maggiore insulino-resistenza. Inoltre, questi soggetti sviluppano con maggiore frequenza la *sindrome metabolica*, rispetto ai soggetti normoglicemici.

Numerosi interventi sono in grado di modificare la storia naturale della progressione di IFG e IGT verso il diabete. Le evidenze disponibili non permettono, tuttavia, di stabilire in modo definitivo se tali interventi terapeutici siano in grado di «riparare l'orologio» della progressione verso il diabete o soltanto di ridurre la velocità di tale progressione^(1,2).

Disglycemia (ARG) e rischio cardiovascolare

Esiste una stretta relazione tra diabete, iperglicemia e malattie cardiovascolari. Mentre è ampiamente noto come il diabete comporti un marcato aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare, si stanno progressivamente evidenziando come anche livelli glicemici al di sotto della soglia del diabete, come nel caso di IFG o IGT, siano associati ad un rischio cardiovascolare significativamente aumentato rispetto alla condizione di NGT. Nella popolazione generale, la relazione tra glicemia

mia e complicanze cardiovascolari appare lineare e continua, e l'impatto degli eventi cardiovascolari è maggiore in relazione al peggiorare della regolazione glicemica. Tale associazione appare più forte quando si considera la glicemia post-prandiale. L'eccesso di rischio sarebbe legato sia alla maggior aggregazione di fattori di rischio tradizionali presenti nei soggetti con ARG sia agli effetti (diretti o indiretti) dell'iperglicemia (costante o intermittente), capaci di indurre danno vascolare già prima che il diabete si sia manifestato clinicamente⁽³⁾.

Prevenzione della progressione di IFG o IGT e degli eventi vascolari

Uno dei motivi più convincenti per raccomandare un intervento terapeutico volto al controllo della glicemia negli individui con IFG o IGT è legato alla potenziale riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari. Gli interventi sullo stile di vita riducono in modo sostanziale il rischio di diabete ed esplicano effetti favorevoli sui fattori di rischio cardiovascolare. Se tali cambiamenti si possano tradurre in una minore incidenza di eventi cardiovascolari rimane però da dimostrare. Anche l'impatto della prevenzione farmacologica sui fattori di rischio del diabete appare ancora da definire e può essere influenzato sia dagli effetti metabolici sia da quelli pleiotropici del farmaco utilizzato⁽⁴⁾. Gli studi di intervento suggeriscono come un calo ponderale modesto (5-10% del peso) e l'esercizio fisico di grado moderato-intenso (30 minuti/die) costituiscono il trattamento di scelta per la prevenzione del diabete nei soggetti con ARG. Diversi farmaci possono essere utilizzati a questo scopo (metformina, acarbiosio, troglitazone). Tra questi, quello con il migliore rapporto costo-beneficio in termini di prevenzione è la metformina, almeno sulla base delle evidenze attualmente disponibili.

Impatto prognostico dell'alterata regolazione glicemica nelle sindromi coronariche acute

Valori glicemici oltre i limiti normali sono considerati un indice prognostico sfavorevole per i pazienti ricoverati in ospedale, in particolare nei soggetti con sindrome coronarica acuta. Una valuta-

zione della tolleranza glucidica dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con infarto miocardico, dal momento che è stata descritta la presenza di IFG o IGT nel 40% dei casi.

Chi dovrebbe essere sottoposto a screening e con quale metodo o frequenza

Tutti gli individui che presentano fattori di rischio per diabete dovrebbero essere valutati per identificare la presenza di IFG o IGT, dal momento che tali condizioni condividono gli stessi fattori di rischio. Lo *screening* può essere effettuato mediante la misura della glicemia a digiuno, oppure 2 ore dopo carico orale di glucosio. Nei soggetti con IFG o IGT tali valutazioni devono essere ripetute annualmente.

DATI EPIDEMIOLOGICI ITALIANI

Messaggi Chiave

- La definizione di ARG (disglicemia) nelle Linee Guida Internazionali non è univoca.
- In base alla glicemia a digiuno, secondo i criteri ADA 2003 la prevalenza di disglicemia è stimata globalmente attorno al 30% (20% alterata glicemia a digiuno, 10% diabete), secondo i criteri ADA 1997 tale stima è del 18% (8% glicemia a digiuno tra 110 e 125 mg/dl, 10% diabete).
- In base ai criteri OMS la prevalenza di ARG è pari al 24% (8% IFG, 6% IGT, 10% diabete).
- Combinando i due criteri la prevalenza di ARG può essere stimata intorno al 36%.
- Nel nostro Paese la prevalenza di ARG definita da alterata glicemia a digiuno (≥ 110 <125 mg/dl) + diabete è maggiore negli uomini, cresce all'aumentare dell'età ed è maggiore al Centro-Sud rispetto al Nord.

La relazione tra iperglicemia e malattie cardiovascolari è di tipo lineare e continuo⁽⁵⁾. Tuttavia, un punto ancora controverso, affrontato ampiamente dalle Linee Guida ESC/EASD è come identificare e classificare l'iperglicemia. Nella *Tabella 1* sono riportate le proposte dell'Organizzazione Mondiale

Categoria	Fonte	Criteri classificativi mg/dl (mmol/l)
Normale regolazione glicemica (NGR)	OMS	FPG 110 (<6,1) + 2-h PG 140 (<7,8)
	ADA (1997)	FPG 110 (< 6,1)
	ADA (2003)	FPG <5,6 (100)
Alterata glicemia a digiuno (IFG)	OMS	FPG 110 (≥6,1) e 126 (<7,0) + 2-h PG 140 (<7,8)
	ADA (1997)	FPG 110 (≥6,1) e <126 (7,0)
	ADA (2003)	FPG 100 (≥5,6) e <7,0 (126)
Alterata tolleranza al glucosio (IGT)	OMS	FPG 126 (<7,0) + 2-h PG 140 (≥7,8) e 200 (<11,1)
Alterata omeostasi glicemica (IGH)	OMS	IFG o IGT
Diabete mellito (DM)	OMS	FPG 126 (≥7,0) o 2-h PG 200 (≥11,1)
	ADA (1997)	FPG 126 (≥7,0)
	ADA (2003)	FPG 126 (≥7,0)

Tabella 1. Criteri per la classificazione dell'alterata regolazione glicemica secondo l'OMS e l'ADA.

I valori sono espressi come glicemia venosa plasmatica.

FPG=glicemia plasmatica a digiuno; 2h-PG=glicemia plasmatica dopo 2 ore da carico di glucosio.

Tratta da ⁽⁵⁾ cui si rimanda per la bibliografia di OMS (1999), ADA (1997) e ADA (2003).

della Sanità (OMS) (1999) e dell'*American Diabetes Association* (ADA) (1997 e 2003).

Da un punto di vista epidemiologico, prima di identificare i valori soglia applicabili alla pratica clinica, conviene sempre ragionare, considerando la variabile sotto indagine, se possibile, in modo continuo.

Nello studio collaborativo europeo DECODE⁽⁶⁾, che ha coinvolto 29.714 partecipanti di 22 coorti di 9 paesi (Danimarca, Finlandia, Francia, Italia, Olanda, Polonia, Regno Unito, Spagna e Svezia), nell'ambito delle variabili in studio, erano disponibili la glicemia plasmatica a digiuno e quella dopo 2 ore da un carico orale di 75 g di glucosio, nonché i dati sulla mortalità totale e specifica per varie cause di 20 coorti su 22. La FPG mostrava una relazione curvilinea con forma J in relazione alla mortalità totale e a quella cardiovascolare, meno accentuata per la mortalità non cardiovascolare⁽⁶⁾: il valore soglia meglio discriminante nella curva J, e cioè il punto di minor rischio (calcolato come massimo rapporto di probabilità logaritmica, *log-likelihood ratio*), è risultato di 95 mg/dl per la mortalità totale e 96 mg/dl per quella cardiovascolare. La glicemia

2 ore dopo carico (2-h PG) ha mostrato, invece, un andamento più lineare in relazione alla mortalità totale, cardiovascolare e non cardiovascolare, a partire da 54 mg/dl. Secondo i criteri stabiliti dall'OMS (*Tabella 1*), rispetto ai soggetti con NGT, quelli con IGT presentavano un rischio relativo di 1,5 (95%CI 1,3-1,7) per la mortalità totale, di 1,4 (95%CI 1,2-1,7) per la mortalità cardiovascolare e di 1,6 (95%CI 1,4-1,8) per la mortalità non cardiovascolare; quelli con diabete di nuova diagnosi (con glicemia dopo 2 ore dal carico ≥200 mg/dl) mostravano un rischio relativo di 2,0 (95%CI 1,7-2,3) per la mortalità totale, di 1,9 (95%CI 1,5-2,4) per la mortalità cardiovascolare e di 2,1 (95%CI 1,7-2,5) per la mortalità non cardiovascolare.

Sulla base di queste considerazioni epidemiologiche, è del tutto giustificato considerare una persona con ARG, in presenza di una o più delle seguenti condizioni: glicemia a digiuno (FPG) ≥100 mg/dl; IGT; diabete mellito, diagnosticato sia in base alla glicemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio.

Diversi studi di popolazione condotti in Italia⁽⁷⁻²¹⁾ hanno riportato, specificamente o nel contesto

della valutazione di altri fattori di rischio cardiovascolare, dati epidemiologici sulle alterazioni del metabolismo glucidico. Essendo stati per la maggior parte condotti prima del 2003, esistono tuttavia solo pochi dati sull'iperglicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl: Studi di Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR)⁽¹¹⁾ e Napoli^(16,17), mentre solo gli studi di Firenze Bagno a Ripoli⁽¹¹⁾, Cremona⁽¹⁴⁾, Napoli^(16,17) e Bruneck⁽²¹⁾ hanno pubblicato informazioni dopo carico orale di 75 g di glucosio. Le principali caratteristiche demografiche e la prevalenza delle varie classi di ARG sono riportate nelle *Tabelle 2 e 3*.

Nella popolazione adulta italiana la prevalenza di diabete mellito si aggira intorno al 10%, con valori più alti negli uomini sino ai 65 anni, e valori tendenzialmente comparabili nelle donne in età più avanzata, per cui si può stimare che globalmente la prevalenza nei due generi sia molto simile. Nel contesto della popolazione adulta italiana, i dati sull'iperglicemia a digiuno (tra 110 mg/dl e 125 mg/dl), seppure con variazioni cospicue osservate nell'ambito dei vari studi, è pari a circa l'8%. Il dato sull'iperglicemia, a digiuno (100 e 125 mg/dl) è desunto da due soli studi ^(11,16-17) e

Studio ordine per numerosità	Popolazione Totale (M, F)	Anno/anni	Età	% glicemia ≥ 100 mg/dl <126 mg/dl	% glicemia ≥ 110 mg/dl <126 mg/dl	% diabete mellito
OEC ⁽⁷⁾	8.972 (4.501, 4.471)	1998-2001	35-74	nr	M 8,5 F 4,5	M 9,3 F 6,4
CHECK ⁽⁸⁾	5.846 (2.903, 2.943)	2001	40-79	nr	M 4,3 F 1,7	M 15,6 F 10,4
Verona ⁽⁹⁾	3.144 (1463, 1681)	nr, < 2005	35-74	nr	nr	M 7,0 F 4,1
ILSA ⁽¹⁰⁾	3.083 (1.359, 1.724)	1992	65-84	nr	nr	M 14,0 F 13,4
FIBAR ⁽¹¹⁾	2.945 (1.287, 1.658)	nr, <2 006	40-75	37,4	17,0	criterio di esclusione
Lucca Cuore ⁽¹²⁾	2.100 (940, 1.160)	1997-1999	≥ 20 media 55,5	nr	Combinazione M 14,0; F 10,0	
Campania Prev. CV ⁽¹³⁾	1.853 (1.011, 842)	2001-2003	30-80	nr	nr	M 10,9 F 6,2
Cremona ⁽¹⁴⁾	1.818 (618, 1.200)	1990-1991	40-89	nr	nr	M 8,5 F 7,9
Brisighella ⁽¹⁵⁾	1.441 (711, 730)	1996	22-92	nr	2,8	2,3
Napoli ^(16,17)	1.285 (827, 458)	1980	35-59	9,7	3,2	2,3
Ventimiglia di Sicilia ^(18,19)	1.351 (622, 729)	1989	20-75	nr	35-75 a IFG + diab 16,0	20-69 a. M 6,8; F 8,9
VIP ⁽²⁰⁾	1.200 (600, 600)	1998-1999	25-74	nr	M 39,6 F 31,0	M 11,6 F 10,6
Bruneck ⁽²¹⁾	888 (450, 438)	1990	40-79	nr	8,0	5,5

nr=non riportato

Tabella 2. Studi italiani di popolazione sull'ARG basati su glicemia a digiuno.

Studio	Popolazione Totale (M, F)	Anno	Età	% FPG ≥ 100 mg/dl <126 mg/dl (% IGT)	% FPG ≥ 110 mg/dl <126 mg/dl (% IGT)	2-h PG ≥ 140 mg/dl <120 mg/dl	% diabete mellito OMS
FIBAR ⁽¹¹⁾	2.945 (1.287, 1.658)	Nr, < 2006	40-75	37,4	17,0	9,9	post-carico 3,0
Cremona ⁽¹⁴⁾	1.818 (618, 1.200)	1990- 1991	40-89	nr	nr	M 7,7 F 8,9	M 11,0 F 11,3
Napoli ^(16,17)	1.285 (827, 458)	1980	35-59	9,7 (24,6%)	3,2 (28,9%)	7,8	2,3
Bruneck ⁽²¹⁾	888 (450, 438)	1990	40-79	nr	8,0 (25,7%)	5,8	8,9

nr=non riportato

Tabella 3. Studi italiani di popolazione sull'ARG basati su glicemia a digiuno e 2 ore dopo carico orale di glucosio.

Categoria glucometabolica	Prevalenza nella popolazione adulta
Alterata glicemia a digiuno (IFG) tra 100 e 109 mg/dl	12%
Alterata glicemia a digiuno (IFG) tra 110 e 125 mg/dl	8%
Alterata tolleranza al glucosio (IGT) con glic. basale <100mg/dl	6%
Diabete mellito	10%
Totale ARG	36%

Tabella 4. Stima delle varie categorie di ARG in Italia nell'età adulta e senile.

		UOMINI	DONNE	TOTALE
IFG (110-125 mg/dl)	35---44	6,3	2,1	4,2
	45---54	7,6	4,3	5,9
	55---64	9,1	5,3	7,2
	65---74	10,9	6,1	8,6
	Tot	8,5	4,5	6,5
Diabete (glicemia ≥ 126 mg/dl o terapia antidiabetica)	35---44	3,1	1,3	2,2
	45---54	6,7	4,1	5,4
	55---64	10,9	8,4	9,7
	65---74	15,8	11,3	13,6
	Tot	9,3	6,4	7,8
ARG (somma di alterata glicemia a digiuno e diabete)	35---44	9,4	3,4	6,4
	45---54	14,3	8,4	11,3
	55---64	20,0	13,7	16,9
	65---74	26,7	17,4	22,2
	Tot	17,8	10,9	14,3

Tabella 5. Prevalenza di alterata glicemia a digiuno e di diabete nei due sessi, per decenni di età, OEC⁽⁷⁾. Dati espressi in percentuale.

raggiunge circa il 20-25%. Con l'impiego della curva da carico orale di glucosio, la prevalenza di IGT, è pari all'8%. Complessivamente, con tutte le cautele del caso, è possibile stimare la prevalenza di ARG in Italia come riportato nella *Tabella 4*. La prevalenza di ARG va comunque valutata anche in funzione dell'età (*Tabella 5*).

Oltre che in relazione all'età, l'OEC ha dimostrato importanti variazioni della prevalenza di ARG tra le varie macroregioni italiane, come illustrato dalla *Figura 1*.

Tra i 35 e i 74 anni, essa prevale generalmente negli uomini e al Centro-Sud rispetto al Nord Italia⁽⁷⁾.

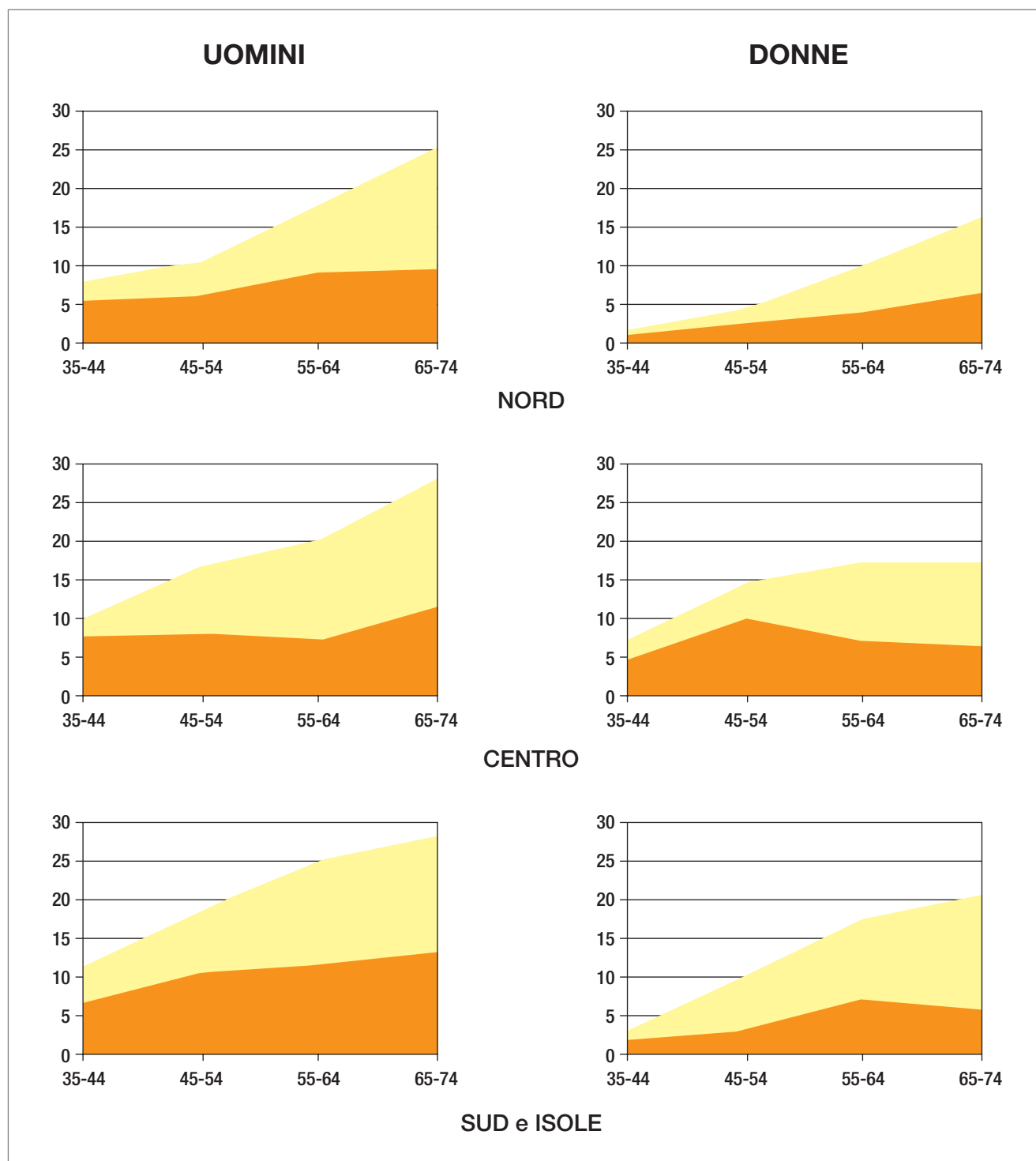


Figura 1. Prevalenza (%) di alterata glicemia a digiuno (in giallo) e di diabete (in arancione), per decadi di età. In assona sono espresse le decadi di età, in ordinata la prevalenza in classi percentuali.

SCREENING DELL'ALTERATA REGOLAZIONE DELLA GLICEMIA

Messaggi Chiave

- Lo *screening* va effettuato nei soggetti a rischio per la diagnosi precoce di ARG e diabete, compreso il diabete gestazionale.
- L'ARG è un fattore di rischio per diabete e per eventi cardiovascolari.
- La diagnosi precoce del diabete permette di attuare interventi farmacologici e/o non farmacologici per ritardare le complicanze metaboliche e cardiovascolari.
- Lo *screening* per diabete tipo 2 va esteso anche all'età pediatrica-giovanile.

Come detto nei capitoli precedenti, l'ARG comprende:

1. alterata glicemia a digiuno (IFG) e alterata tolleranza al glucosio (IGT), spesso indicati con il termine di pre-diabete;
2. diabete, che comprende il diabete tipo 1, diabete tipo 2, diabete associato ad altre condizioni e diabete gestazionale (diagnosticato in corso di gravidanza).

Il pre-diabete è considerato sia un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete, sia un fattore di

rischio cardiovascolare.

La glicemia a digiuno è il test di *screening* consigliato per la diagnosi di ARG e diabete, ma la glicemia 2 ore dopo carico di glucosio orale con 75 g (oGTT) potrebbe fornire informazioni più precise, ed essere, quindi, più appropriata, dato il maggiore effetto predittivo in termini di rischio CV. I criteri diagnostici di pre-diabete e diabete sono indicati in *Tabella 6*.

La diagnosi precoce di ARG e diabete è auspicabile nella popolazione generale, in quanto è possibile implementare misure di prevenzione del diabete tipo 2 e, quindi, prevenire l'insorgenza o ritardare la progressione delle complicanze metaboliche o cardiovascolari nei pazienti con diabete. Lo *screening* è raccomandato nei soggetti a rischio di sviluppare ARG, secondo quanto indicato in *Tabella 7*.

A causa del numero crescente di casi di diabete tipo 2 in età giovanile, lo *screening* è raccomandato nei soggetti a rischio anche in questa fascia di età, secondo quanto indicato in *Tabella 8*.

Spesso il diabete gestazionale aumenta il rischio di complicanze materno-fetali. In tali condizioni, lo *screening* è raccomandato sulla base del rischio della donna, secondo quanto indicato in *Tabella 9*. Lo *screening* alla 24-28^a settimana può essere eseguito con OGTT 100 g al mattino a digiuno, che risulta positivo se vi sono 2 valori superiori ai seguenti: basale 95 mg/dl, 1 ora 180 mg/dl, 2 ore 155 mg/dl, 3 ore 140 mg/dl.

1. ARG (pre-diabete)	IFG: glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl
	IGT: glicemia 2 ore dopo 75g oGTT compresa tra 140 e 199 mg/dl
2. DIABETE	glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl*
	oppure sintomi legati all'iperglicemia (poliuria, polidipsia, calo ponderale inspiegato) e glicemia casuale (in qualsiasi momento del giorno) ≥ 200 mg/dl
	oppure glicemia 2 ore dopo 75g OGTT ≥ 200 mg/dl*

*questi criteri devono essere confermati ripetendo la misura in un giorno diverso, a meno che il valore ottenuto risulti inequivocabilmente elevato.

Tabella 6. Criteri per la diagnosi di pre-diabete e diabete.

1. Tutti gli adulti in sovrappeso ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) con una delle seguenti condizioni:
 - stile di vita sedentario;
 - un parente di I grado con diabete (genitore, fratello/sorella, figlio/figlia);
 - appartenenza ad etnie ad alto rischio di diabete;
 - donne che abbiano partorito un neonato macrosomico ($>4000 \text{ g}$) o con precedente diagnosi di diabete gestazionale;
 - condizioni di insulino-resistenza (p.es. *acanthosis nigricans*, obesità grave, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico);
 - soggetti con precedente IGT o IFG;
 - malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (coronarica, cerebrale, periferica).
2. In assenza delle condizioni sopra indicate, lo *screening* dovrebbe iniziare all'età di 45 anni.
3. In caso di risultato normale (assenza di pre-diabete e diabete) ed in soggetti a basso rischio, lo *screening* dovrebbe essere ripetuto ad intervalli di 3 anni, mentre controlli più frequenti devono essere riservati ai casi con profilo di rischio iniziale più elevato.
4. Nei soggetti con ARG, lo *screening* per diabete deve essere effettuato una volta l'anno.

Tabella 7. *Screening* per pre-diabete e per diabete negli adulti asintomatici.

Tutti i soggetti in sovrappeso ($BMI >85^{\circ}$ percentile per età e sesso; peso $>85^{\circ}$ percentile per altezza; peso $>120\%$ del peso ideale per altezza) con almeno due delle seguenti condizioni:

- diabete tipo 2 in un parente di I o II grado;
- appartenenza ad etnie ad alto rischio di diabete;
- segni di insulino-resistenza o condizioni di insulino-resistenza (p.es. *acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico);
- madre con diabete o diabete gestazionale.

Utilizzare di preferenza la glicemia a digiuno; iniziare lo *screening* all'età di 10 anni o all'inizio della pubertà se questo si verifica prima dei 10 anni; in caso di valori normali, ripetere il controllo ogni 2 anni.

Tabella 8. *Screening* per il diabete tipo 2 nei soggetti asintomatici nell'infanzia e nell'adolescenza.

L' OGTT 100 g può essere ristretto alle donne che risultino positive al minicarico (50 g di glucosio/os): glicemia $\geq 140 \text{ mg/dl}$ a 1 ora dopo OGTT; la sensibilità del minicarico può essere aumentata utilizzando come soglia una glicemia $\geq 130 \text{ mg/dl}$. Le donne con diabete gestazionale devono essere sottoposte a *screening* per ARG mediante gli esami indicati in Tabella 6 entro le 6-12 settimane dopo il parto e, successivamente, secondo le modalità indicate in Tabella 9.

In alternativa alla misurazione della glicemia (a digiuno o dopo carico di glucosio), è stata proposta l'utilizzazione di algoritmi per individuare i sog-

getti a rischio di diabete. Tali algoritmi si basano sugli stessi principi utilizzati per valutare il rischio cardiovascolare: si attribuisce un valore definito ad ognuno dei maggiori fattori di rischio per diabete (età, obesità, pregressa iperglicemia e così via) e sulla base del punteggio individuale ottenuto, si stima il rischio di sviluppare la malattia nei successivi dieci anni. Seppure studi iniziali di validazione indichino una discreta capacità predittiva di tale approccio, il metodo presenta al momento numerose limitazioni, non ultima la necessità di creare algoritmi specifici per una determinata popolazione da esaminare^(2,22,23).

Valutare il rischio di diabete gestazionale fin dal momento della diagnosi di gravidanza per decidere quali donne sottoporre a *screening*.

1. Le donne a rischio molto elevato devono essere sottoposte a *screening* subito dopo la conferma diagnostica di gravidanza mediante i test standard indicati in tabella 6. Sono considerate a rischio molto elevato le donne con:
 - obesità grave;
 - precedente parto di feto macrosomico per età gestazionale o con precedente diagnosi di diabete gestazionale;
 - glicosuria;
 - sindrome dell'ovaio policistico;
 - familiarità marcata per diabete.
2. Le donne con rischio superiore al basso rischio, comprese quelle su indicate con diagnosi negativa per diabete in fase precoce di gravidanza, devono essere sottoposte a *screening* per diabete gestazionale alla 24-28^a settimana di gravidanza.
3. Non devono essere sottoposte a *screening* le donne a basso rischio, definite in base alla presenza di tutte le seguenti caratteristiche:
 - età <25 anni;
 - normopeso pre-gravidico;
 - appartenenza a gruppo etnico con bassa prevalenza di diabete;
 - assenza di storia di diabete nei parenti di I grado;
 - storia negativa per alterata tolleranza al glucosio;
 - assenza di precedenti complicanze ostetriche.

Tabella 9. Indicazioni allo *screening* per diabete gestazionale.

IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO NELLA MEDICINA GENERALE

Messaggi Chiave

- L'individuazione dei soggetti a rischio elevato di sviluppare diabete mellito tipo 2, rappresenta un presidio fondamentale delle strategie di prevenzione per ottimizzare gli interventi, sia dal punto di vista clinico che economico.
- L'identificazione dei casi di diabete mellito tipo 2 misconosciuti è una priorità.
- Il Medico Generale è la figura professionale più adatta per attuare una concreta prevenzione primaria, così come il suo ruolo è determinante nella gestione complessiva delle disglucemie, del diabete e delle loro complicanze.

Il diabete tipo 2 è, in assenza di complicanze acute o croniche, una malattia asintomatica e può, pertanto, sfuggire ad una diagnosi precoce. Forse è per tale motivo che al momento della diagnosi clinica di diabete tipo 2, molti soggetti (oltre il 30% dei pazienti diabetici) presenta già complicanze micro- e macrovascolari. Identificare i casi di diabete mellito tipo 2 misconosciuti è, perciò, una priorità, soprattutto per i Medici di Medicina Generale (MMG), anche se non esistono certezze relativamente alla riduzione di mortalità e morbilità in caso di diagnosi precoce.

Inoltre il MMG dovrebbe partecipare attivamente allo *screening* del diabete tipo 2⁽²⁴⁾ per individuare:

- casi di diabete non diagnosticati;
- donne in gravidanza a rischio per diabete mellito e casi di diabete gestazionale;
- casi di ARG.

Medicina Generale e Prevenzione

La medicina generale, per le sue caratteristiche nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, ha le maggiori potenzialità di svolgere un'efficace azione preventiva.

Essa, infatti, prevede «un'assistenza continuativa e completa all'individuo e alla famiglia», «una forma di assistenza medica in cui assumono particolare importanza il contatto primario e la responsabilità continuativa nei confronti del paziente, sia nella prevenzione che nella terapia», «un servizio medico primario, continuo e completo, orientato al paziente nella sua interezza e rivolto agli individui, alle famiglie e alle comunità di cui essi fanno parte». Per la peculiarità del suo ruolo, il medico di medicina generale è una delle poche figure professionali in grado di valutare soggetti sani, anche perché in un anno viene contattato dal 75% dei suoi pazienti, in 5 anni dal 100%, e un assistito si reca dal proprio medico mediamente 5 volte in un anno. Il MMG, pertanto, svolge un ruolo centrale nella gestione della salute, è profondamente radicato nel territorio di competenza, ha conoscenza personale sulle caratteristiche dell'individuo e della famiglia e si pone in una situazione intermedia fra l'habitat naturale e sociale dell'uomo e la medicina tecnologica e sofisticata dei luoghi di cura specialistici. La medicina generale svolge assistenza primaria nell'ambito di una comunità con le seguenti peculiarità:

- è un'assistenza di «primo contatto» che funge da punto di ingresso dei pazienti nel sistema sanitario;
- ha carattere continuativo, poiché si occupa degli individui, malati o sani, per un lungo periodo di tempo;
- si fonda su un approccio globale e al tempo stesso altamente personalizzato, intrinseco alla relazione medico-paziente;
- svolge una funzione di coordinamento sanitario.

In qualunque provvedimento di politica sanitaria si privilegia il momento preventivo e si sottolinea che il MMG è l'operatore sanitario più importante nell'ambito dell'assistenza primaria, svolgendo un'attività di educazione finalizzata al benessere dei propri assistiti e alla prevenzione delle malattie.

La prevenzione cardiovascolare, basata sul riconoscimento precoce della ARG, risponde a tutti i requisiti richiesti da un programma di prevenzione e

sorveglianza sanitaria⁽²⁵⁾.

Ancora oggi in Italia, tuttavia, i MMG esercitano spesso una «medicina di attesa», cioè vengono chiamati a rispondere al bisogno espresso dal paziente e svolgono, secondo questo modello comportamentale, basato soltanto sul bisogno percepito, un ruolo prevalentemente passivo inadeguato all'azione preventiva⁽²⁶⁾.

Al contrario, la medicina generale deve fondarsi su:

- la «medicina di iniziativa», rivolta alle persone sane, che si realizza nell'ambito di programmi di *screening* di popolazione e si basa su manovre di prevenzione e diagnosi precoce⁽²⁷⁾.
- la «medicina di opportunità», in cui il medico intraprende azioni di prevenzione individuale o di educazione sanitaria nei riguardi di un paziente che si rivolge a lui per altri motivi. Questa strategia è più semplice e facilmente realizzabile, perché non richiede un intervento rivolto a tutte le persone a rischio nello stesso momento, ma si attua sul singolo soggetto. Il presupposto è che il MMG, nell'arco di cinque anni, abbia almeno un contatto con la popolazione assistita⁽²⁸⁾.

Va comunque ricordato che, nell'ambito della medicina generale, non è corretto limitare la prevenzione ad una singola entità nosologica, in quanto l'approccio del MMG dovrebbe riguardare la globalità della persona. L'azione preventiva va, quindi, ricondotta ad un programma di salute individualizzato, che tenga conto delle diverse patologie prevenibili, anche attraverso il riconoscimento precoce dei soggetti a maggior rischio.

Medicina Anticipatoria

La validità, in termini di prevenzione, della medicina anticipatoria, che racchiude il concetto di medicina d'iniziativa e di opportunità, si è sviluppata in Gran Bretagna nei primi anni '80 e ha trovato ampio riconoscimento da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) inglese, con contratto stipulato più recentemente⁽²⁹⁾.

Esistono tre «tipi» di strategie preventive, di fatto, complementari, finalizzati ad intercettare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare diabete o già affetti da diabete mellito di tipo 2:

- l'approccio di «popolazione» che ha l'obiettivo di promuovere stili di vita adeguati a vivere in salute nell'intera popolazione al fine di diminuire il

livello medio dei fattori di rischio principali;

- l'approccio basato sull'intervento individuale sul singolo fattore di rischio;
 - l'approccio al singolo soggetto ad elevato rischio.
- La strategia di popolazione è di competenza di Istituzioni, Governi, SSN o Regionali, Comuni, Province, Regioni ecc. Le strategie individuali, invece sono prettamente di competenza del MMG.

Raccomandazioni pratiche

- Il MMG deve attuare una strategia individuale e partecipare attivamente allo *screening* del diabete tipo 2.
- I controlli di glicemia, al fine di identificare precocemente i pazienti con diabete o ARG, dovrebbero essere effettuati su persone di almeno 45 anni di età e dovrebbero essere ripetuti ogni tre anni.
- Lo *screening* andrebbe effettuato anche nelle persone più giovani e più frequentemente, nei soggetti a rischio (si veda capitolo precedente).

MALATTIA CARDIOVASCOLARE NEI SOGGETTI CON FATTORI DI RISCHIO MULTIPLI

Messaggi Chiave

- Sebbene negli ultimi 30 anni si sia osservato un decremento della mortalità per malattie cardiovascolari nei paesi occidentali, queste restano ancora oggi la principale causa di morbidità e mortalità.
- Il diabete mellito, uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare si associa molto spesso ad altri fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità e la dislipidemia.
- Anche in assenza di diabete mellito manifesto, IFG e IGT comportano un aumento del rischio cardiovascolare. Nei pazienti non diabetici con ipertensione arteriosa, l'insorgenza di ARG o di diabete mellito si associa ad un notevole aumento del rischio cardiovascolare.
- Nella valutazione clinica di ogni singolo paziente è importante considerare l'effetto di sinergismo tra diabete mellito e altri fattori di rischio.
- Per le ragioni sopra esposte, i pazienti con ARG o diabete mellito necessitano di un controllo più attento dei principali fattori di rischio associati. Importanti studi di intervento, come lo Steno 2, hanno dimostrato che un controllo multifattoriale dei fattori di rischio si associa ad un'importante riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Le patologie cardiovascolari sono le malattie a più alta incidenza nella popolazione adulta⁽³⁰⁾. Sebbene negli ultimi 30 anni si sia osservato un graduale decremento della mortalità per patologia cardiovascolare, ancora oggi nessun'altra patologia determina un carico di malattia e socio-economico superiore⁽³¹⁾. La malattia aterosclerotica è responsabile della grande maggioranza degli eventi cardiovascolari. Tale patologia riconosce una genesi multifattoriale, in cui possono contribuire diversi fattori che spesso agiscono sinergicamente. Alcuni di questi fattori, come età, sesso e familiarità, non sono modificabili, mentre altri possono essere modificati con interventi non farmacologici o farmacologici. Per tale motivo, il corretto e tempestivo riconoscimento di questi fattori costituisce la base principale della prevenzione cardiovascolare.

I «classici» fattori di rischio modificabili sono l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il fumo di sigaretta e il diabete. Il ruolo di altri fattori, definiti «emergenti», ad esempio l'obesità centrale, la sindrome metabolica e le ARG, è stato anche sottolineato in questi ultimi anni. Un fattore modificabile ad elevato impatto su morbidità e mortalità cardiovascolare è rappresentato dall'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).

L'importanza dei fattori di rischio è dimostrata da molti studi, tra i quali lo studio INTERHEART, che ha dimostrato come dislipidemia, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità addominale, fattori psicosociali, scarso consumo di frutta e vegetali e la sedentarietà, giustificano circa il 90% del rischio di eventi coronarici nel sesso maschile e il 94% del rischio nel sesso femminile⁽³²⁾.

La presenza di aumentati valori di pressione arteriosa (PA), indice di massa corporea, livelli di colesterolo e il diabete mellito sono responsabili di circa il 40% dell'aumento del rischio, aggiustato per l'età, per malattia cardiovascolare nel sesso maschile e di circa il 50% in quello femminile⁽³³⁾.

Nella popolazione generale dello studio di Framingham⁽³⁰⁾ è stato valutato l'impatto di diversi fattori di rischio come la PA sistolica, il colesterolo totale, il colesterolo HDL, il diabete, il fumo di sigaretta e l'IVS all'ECG, sulla probabilità di sviluppare un evento ischemico cardiaco (*Figura 2*).

Come riportato in *Figura 2*, la concomitante presenza di più fattori di rischio cardiovascolare aumenta in modo esponenziale il rischio di cardiopatia ischemica a 10 anni in soggetti di entrambi i

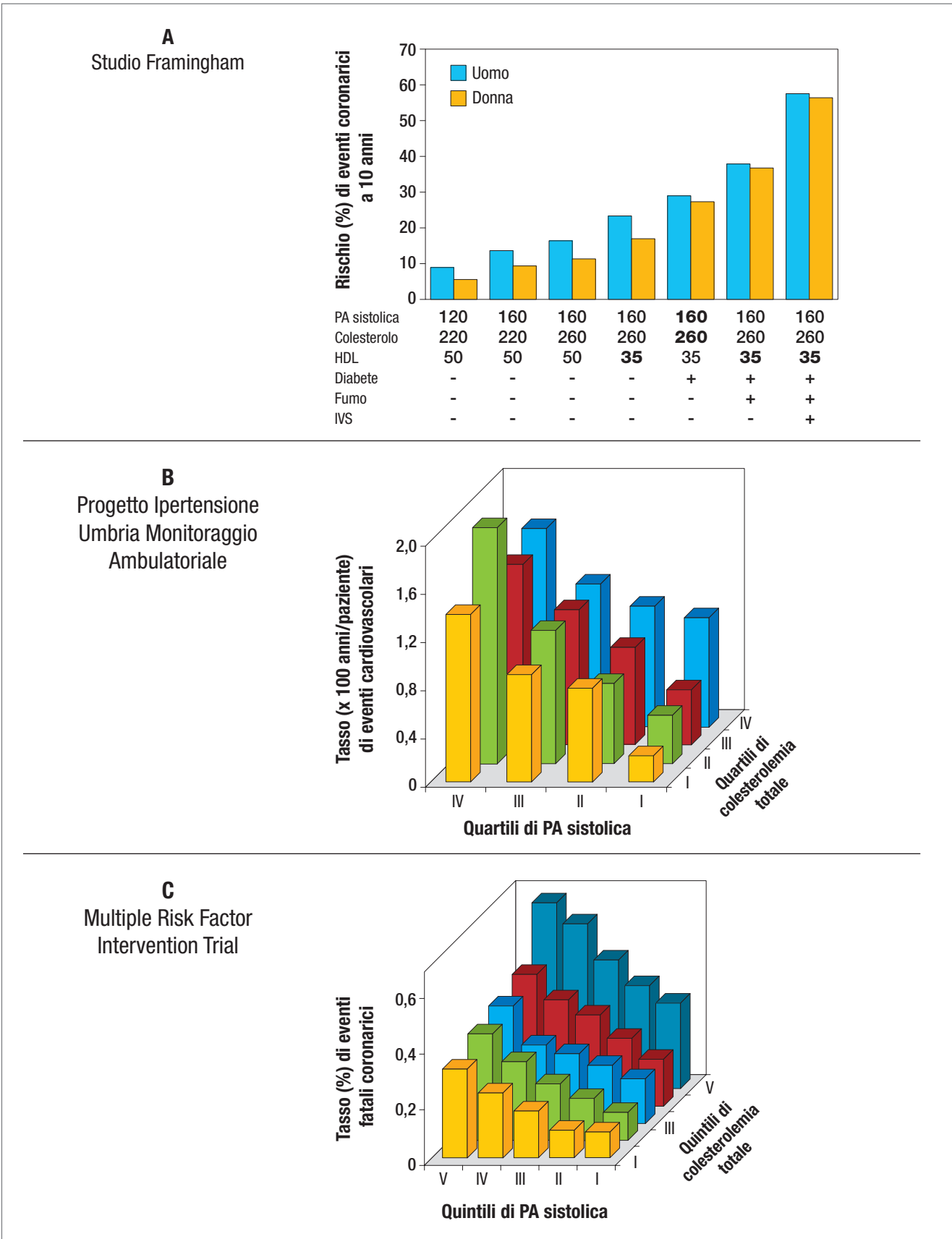


Figura 2. (A) Rischio stimato di cardiopatia ischemica a 10 anni in soggetti di entrambi i sessi di 55 anni di età (studio Framingham). (B) Tasso (x 100 anni/paziente) di eventi cardiovascolari in soggetti ipertesi afferenti al registro osservazionale PIUMA. (C) Tasso aggiustato per età di morte per causa coronarica in soggetti di sesso maschile fumatori (Studio MRFIT).

sessi. Il tasso stimato di cardiopatia ischemica, infatti, aumenta da un valore di circa il 10% in soggetti con PA sistolica di 120 mmHg e livelli di colesterolo borderline ad un valore che supera il 50% se presenti anche il diabete, il fumo di sigaretta e l'IVS. Risultati analoghi sono stati osservati anche in pazienti affetti da ipertensione arteriosa e in soggetti ad alto rischio cardiovascolare (*Figura 2*). Nello studio PIUMA (*Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale*) è stato osservato come in pazienti ipertesi non in trattamento farmacologico antiipertensivo al momento dell'inclusione nel registro, l'aumento combinato dei valori di PA e di colesterolo totale, aumenti progressivamente il rischio di incorrere in un evento cardiovascolare (tasso di eventi per 100-anni/paziente)⁽³⁴⁾. Un analogo sinergismo in termini di impatto sul rischio cardiovascolare è stato osservato anche in pazienti ad alto rischio e con anamnesi positiva per precedenti eventi cardiovascolari (studio MRFIT)⁽³⁵⁾.

Ruolo delle alterazioni glicemiche e del diabete mellito

A differenza degli altri fattori di rischio tradizionali (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipi-

demia), la cui incidenza ha mostrato una sensibile diminuzione nei paesi occidentali nel corso degli ultimi decenni, le condizioni caratterizzate da ARG e il diabete mellito si sono mosse in evidente controtendenza.

La *Figura 3*, tratta da una recente analisi dello studio di Framingham⁽³⁶⁾ mostra la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare tra i pazienti con malattia cardiovascolare manifesta nel periodo compreso tra gli anni 1952-1974 e in quello compreso tra gli anni 1975-1998. È evidente come il diabete mellito e l'obesità abbiano mostrato una tendenza all'aumento, anziché alla diminuzione, come nel caso degli altri fattori di rischio. Va, inoltre, considerato come, nonostante i moderni progressi della terapia, la mortalità resti decisamente molto alta nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Una recente analisi del *Cardiovascular Health Study* ha mostrato che, rispetto ai soggetti non diabetici, i pazienti diabetici trattati con ipoglicemizzanti orali mostrano un incremento della mortalità totale (*hazard ratio* 1,33), della mortalità cardiovascolare (*hazard ratio* 1,99) e della mortalità per cause coronariche (*hazard ratio* 2,47) con livelli di rischio lievemente più elevati nei pazienti trattati con insulina⁽³⁷⁾. Nello studio PAMELA, il rischio di eventi cardiovascolari durante il periodo

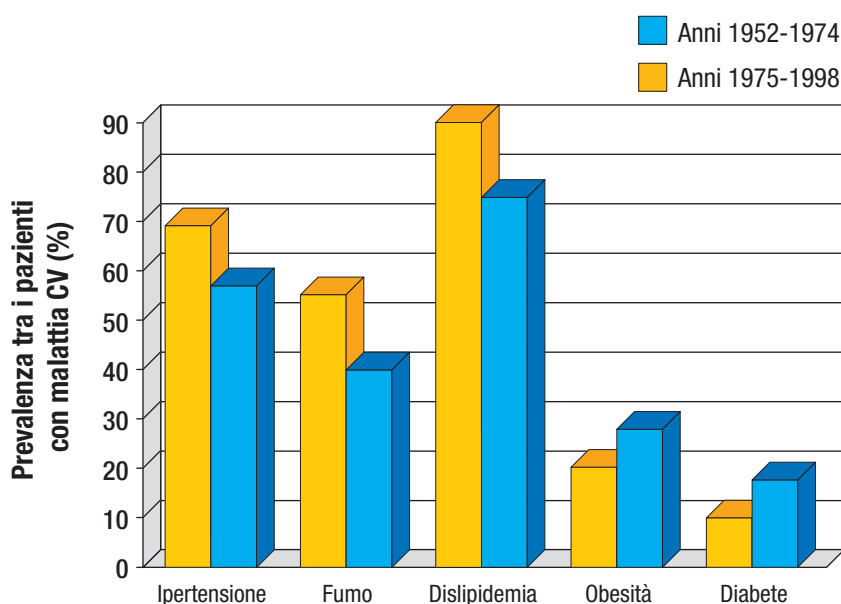


Figura 3. Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare tra i pazienti con malattia cardiovascolare manifesta nel periodo 1952-1974 e 1975-1998. (Mod. da Fox CS et al., *Circulation* 2007)⁽³⁶⁾.

di osservazione era aumentato nei soggetti, che presentavano sindrome metabolica in condizioni basali. Allo stesso modo, nello studio LIFE, condotto in pazienti con ipertensione arteriosa ed evidenza elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra, il rischio di eventi cardiovascolari era circa il doppio nei pazienti con rispetto a quelli senza sindrome metabolica.

Interazione tra diabete mellito e altri fattori di rischio

L'importanza dell'interazione tra diabete mellito e altri fattori di rischio è stata ampiamente documentata in molte indagini epidemiologiche. Pochi studi, tuttavia, hanno riportato i valori 'puntuali' di rischio cardiovascolare, derivanti dall'interazione di più fattori di rischio. Ad esempio, uno studio eseguito su 2649 pazienti con ipertensione arteriosa, ha mostrato che il rischio a 5 anni di eventi cardiovascolari maggiori aggiustato per fattori di rischio non solo era significativamente maggiore

nei diabetici rispetto ai non diabetici, ma anche progressivamente più elevato con la riduzione della colesterolemia HDL ad ogni livello di colesterolemia LDL (*Figura 4*)⁽³⁸⁾.

L'importanza dell'interazione del diabete mellito con l'ipertensione arteriosa, anche in questo caso documentata da molte indagini, assume particolare importanza nella pratica clinica. In generale, all'interno di una popolazione ipertesa non selezionata, la prevalenza di diabete mellito di tipo 2 tende ad attestarsi tra il 6% e il 9%⁽³⁸⁾. Al contrario, all'interno di una popolazione composta da pazienti con diabete mellito di tipo 2, la prevalenza di ipertensione arteriosa è assai superiore, su livelli fino al 70-80%. I pazienti ipertesi con coesistente diabete mellito mostrano un'incidenza di eventi cardiovascolari nettamente superiore rispetto ai pazienti ipertesi non diabetici. Si è recentemente analizzata la popolazione generale dello studio PIUMA, composto da circa 4000 soggetti ipertesi, allo scopo di valutare l'impatto prognostico del diabete di tipo 2 nell'ipertensione arteriosa.

La *Figura 5* mostra la diversa incidenza di eventi

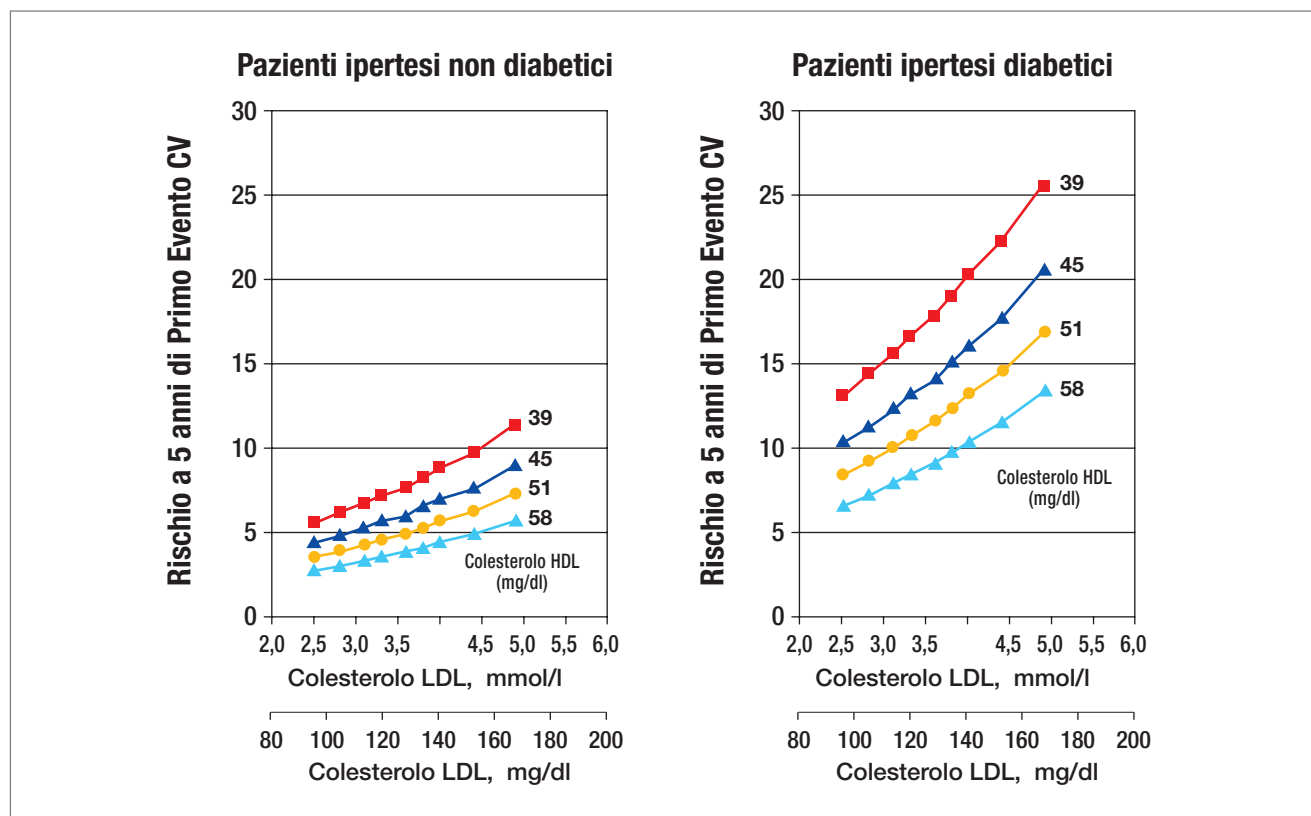


Figura 4. Rischio a 5 anni di primo evento cardiovascolare in pazienti ipertesi diabetici rispetto a pazienti ipertesi non diabetici, in relazione con i livelli di colesterolemia HDL ad ogni livello di colesterolemia LDL.

(Mod. da Verdecchia et al., Blood Press 2004)⁽³⁸⁾.

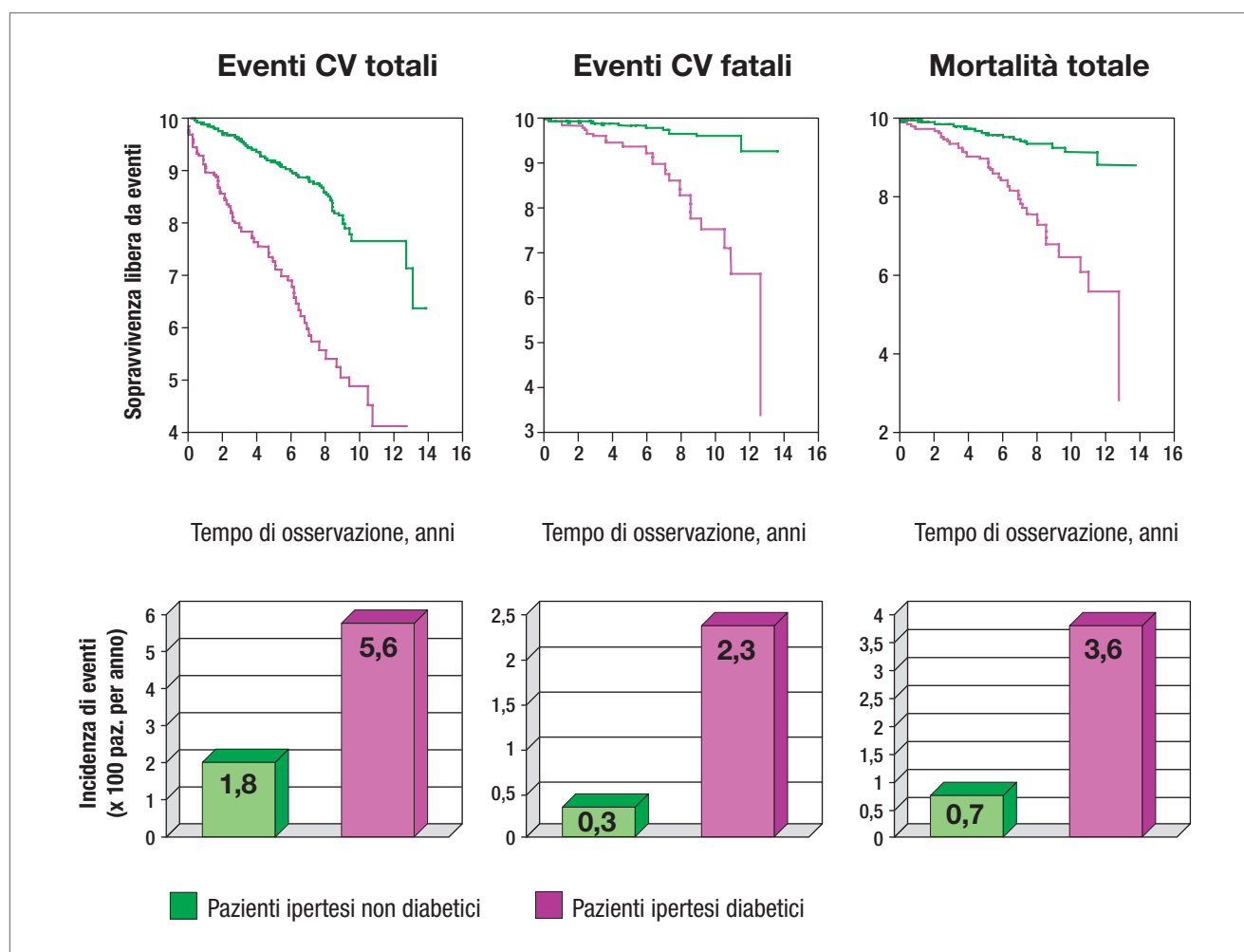


Figura 5. Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, morti per cause cardiovascolari e mortalità totale in pazienti ipertesi con e senza diabete mellito
(Mod. da Verdecchia P et al. Submitted for publication).

cardiovascolari maggiori, mortalità per cause cardiovascolari e mortalità per tutte le cause in una vasta popolazione di pazienti ipertesi con e senza diabete mellito.

Diabete mellito di nuova insorgenza nei pazienti ipertesi

Notevole interesse ha suscitato, negli ultimi anni, l'identificazione dei fattori potenzialmente in grado di favorire l'insorgenza di diabete mellito in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale. Familiarità per diabete mellito, obesità, bassi livelli di colesterolemia HDL e valori glicemici compatibili con una condizione di IGT sono alcuni tra questi fattori. Lo studio PIUMA⁽³⁹⁾ ha recentemente esaminato un vasto gruppo di pazienti ipertesi di prima diagnosi (il 6,5% dei quali inizialmente affetti

da diabete mellito tipo 2) durante un periodo di osservazione di circa 6 anni (range: 1-16). Tra i soggetti senza diabete mellito alla visita iniziale, il 5,8% ha sviluppato diabete nel corso del *follow-up*. In questo gruppo, il 53,5% dei soggetti era in trattamento con diuretici, mentre tra i soggetti che non hanno sviluppato diabete durante il *follow-up* la percentuale era solo del 30,4% ($p=0,002$). Determinanti indipendenti dello sviluppo di nuova insorgenza di diabete sono risultati la terapia con farmaci diuretici ($p=0,004$) e valori tendenzialmente elevati di glicemia basale determinati nella visita iniziale ($p=0,0001$).

In accordo con le più recenti Linee Guida per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa, l'utilizzo dei beta-bloccanti e dei diuretici sarebbe, dunque, da evitare nei pazienti ipertesi ad alto rischio di sviluppare diabete mellito (soggetti con obesità, sindrome metabolica, ARG). L'uti-

lizzo di classi farmacologiche antiipertensive diverse da quelle dei diuretici e dei beta-bloccanti è anche supportato da numerosi studi clinici di intervento: i farmaci ACE-inibitori e i sartani soprattutto sono caratterizzati da minori effetti avversi sull'assetto glicemico e sul rischio di sviluppare diabete nel corso del trattamento antiipertensivo cronico.

Implicazioni terapeutiche

Per le ragioni sopra esposte, i pazienti con diabete mellito necessitano di un controllo molto attento e scrupoloso degli eventuali fattori di rischio associati, attraverso l'impiego di misure non farmacologiche o farmacologiche. Nello studio STENO 2⁽⁴⁰⁾ il regime terapeutico più intensivo prevedeva il raggiungimento di obiettivi terapeutici più ambiziosi rispetto al regime «usuale» in termini di pressione arteriosa, emoglobina glicosilata, colesterolemia, trigliceridemia e ha dimostrato significativi vantaggi sugli eventi cardiovascolari rispetto al trattamento «convenzionale». Il regime terapeutico intensivo prevedeva l'impiego degli ACE-inibitori,

indipendentemente dai valori di pressione arteriosa e il trattamento con aspirina in tutti i pazienti con CAD nota, PAD e, dopo l'anno 2000, anche in tutti i pazienti diabetici, indipendentemente dalla presenza di CAD o PAD. I pazienti randomizzati alla terapia aggressiva hanno mostrato una sostanziale riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (HR=0,47; 95%CI 0,24-0,73), nefropatia (HR=0,39; 95%CI 0,17-0,87), retinopatia (HR=0,42; 95%CI 0,21-0,86) e neuropatia autonoma (HR=0,37; 95%CI 0,18-0,79). Recentemente, un ulteriore prolungamento di 5,5 anni del periodo di osservazione dello studio STENO 2 ha mostrato, nel gruppo di trattamento intensivo, una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR=0,54; 95%CI 0,32-0,89) e per cause cardiovascolari (HR=0,43; 95%CI 0,19-0,94)⁽⁴¹⁾.

Conclusioni

Esiste un importante sinergismo avverso tra diabete mellito e altri fattori di rischio cardiovascolare. Nell'inquadramento del paziente con ARG o dia-

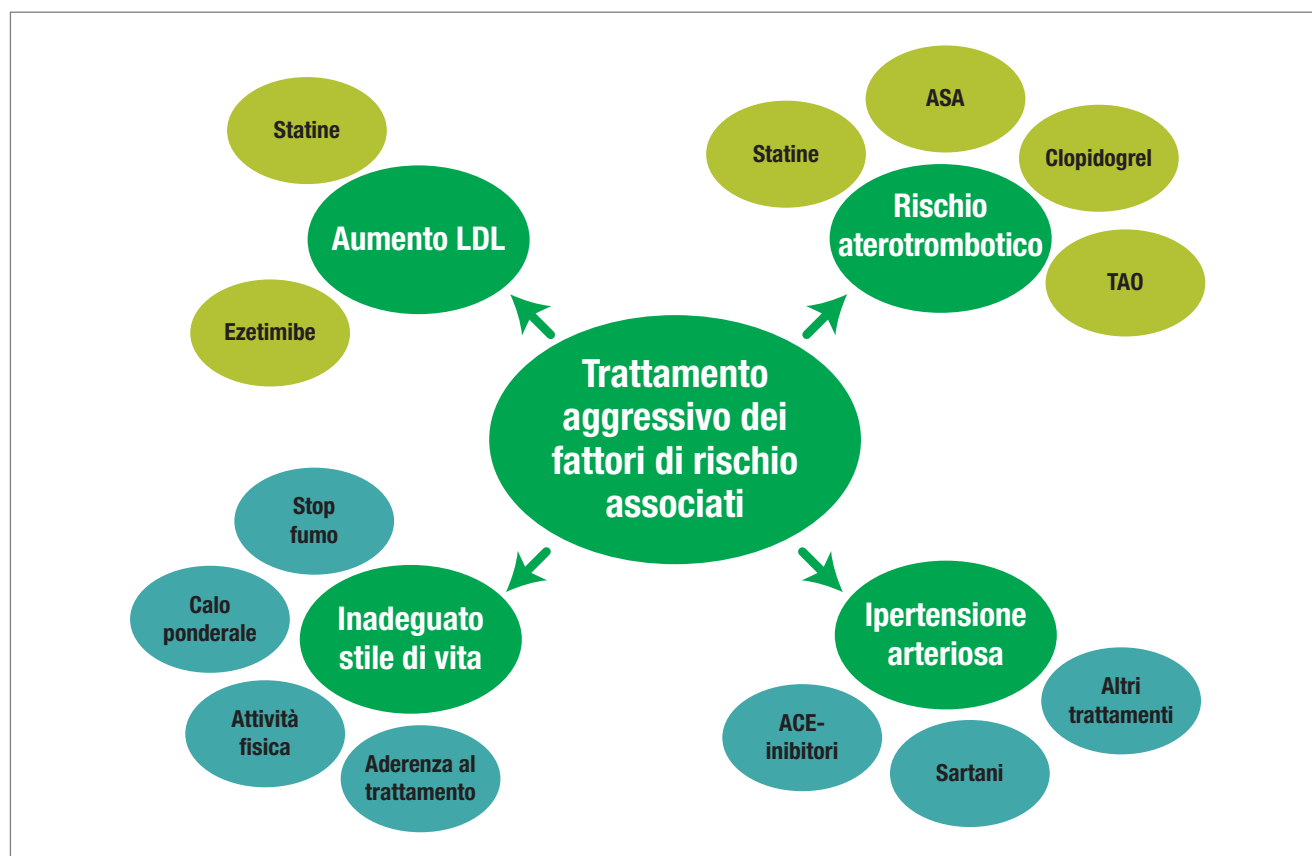


Figura 6. Trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con ARG o diabete mellito.

betico, è bene ricercare attentamente i possibili fattori di rischio associati e trattarli in modo tempestivo ed efficace, come sintetizzato in *Figura 6*.

IPERGLICEMIA IN CORSO DI COMORBIDITÀ

Messaggi Chiave

Condizioni caratterizzate da iperglicemia (eccetto il diabete) ed aumentato rischio cardiovascolare:

- Fase acuta dell'infarto del miocardio.
- Stress chirurgico.
- Sindrome da ipoventilazione polmonare e delle apnee notturne.
- Epatopatia steatosica non-alcoolica.
- Insufficienza renale, uremia.
- Endocrinopatie: acromegalia, *Cushing*, feocromocitoma.

La correzione dell'iperglicemia a valori compresi tra 90 e 140 mg/dl va attuata mediante terapia insulinica nelle situazioni di emergenza.

L'associazione nello stesso individuo di differenti quadri morbosi si riscontra con sempre maggior frequenza nella popolazione dei paesi industrializzati, soprattutto nell'età avanzata. La comorbidità coinvolge patologie croniche, quali l'obesità, l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi, le malattie croniche polmonari, le epatopatie ecc. Un meccanismo comune di tipo infiammatorio (*«low grade inflammation»*) correlato all'insulino-resistenza potrebbe sostenere queste comorbidità, potenziato da fattori ambientali come il fumo, l'inquinamento atmosferico, la cattiva alimentazione. Nell'ambito delle patologie alla base delle comorbidità, l'iperglicemia compare frequentemente e svolge un importante ruolo nel favorire la comparsa e l'evoluzione delle complicanze cardiovascolari che rappresentano il comune esito della loro storia naturale.

La condizione di iperglicemia è espressione non solo di uno stato infiammatorio e di insulino-resistenza, ma anche di situazioni di stress, come nel corso di interventi chirurgici, infarto del miocardio, ipossia acuta ecc., e anche in questo caso rappresenta un non trascurabile fattore di rischio cardiovascolare.

Iperglicemia in corso di ospedalizzazione

L'iperglicemia insorta nel corso di ricoveri ospedalieri per malattie acute e soprattutto nelle unità di terapia intensiva, può condizionare l'esito del ricovero per il sopravvenire non solo di complicanze infettive, ma anche per l'insorgenza di fenomeni trombotici, di insufficienza cardiaca e di complicanze cardiovascolari. È perciò indispensabile mantenere la glicemia tra 90 e 120 mg/dl, preferibilmente con terapia insulinica⁽⁴²⁾.

Iperglicemia in corso di infarto del miocardio

Numerosi studi hanno dimostrato che in pazienti non-diabetici l'infarto del miocardio in fase acuta si accompagna nel 40% dei casi ad iperglicemia, che a sua volta rappresenta un fattore di rischio per le complicanze e la mortalità post-infarto⁽⁴³⁾. Valori di glicemia a digiuno superiori a 120 mg/dl si traducono in un aumento del 46% di rischio relativo di mortalità nel primo mese, rispetto a valori compresi tra 60 e 120 mg/dl. In alcuni studi è stata evidenziata una stratificazione della prognosi dell'infarto correlata al differente grado di iperglicemia. Nel LAMBDA Study la glicemia all'ingresso prediceva la sopravvivenza a tre anni ed era correlata con la dimensione dell'area di necrosi. L'iperglicemia, inoltre, è risultata un predittore indipendente di insufficienza cardiaca nei pazienti non-diabetici ad alto rischio⁽⁴⁴⁾.

L'iperglicemia può essere causa di stress ossidativo, una condizione caratterizzata da aumento delle specie reattive dell'ossigeno, dell'aggregazione piastrinica e di fattori trombotici, della PKC-beta 2, di disfunzione endoteliale e di aumentata secrezione di ormoni ad azione anti-insulinica e può d'altra parte associarsi ad aumento degli acidi grassi liberi (FFA) e dei chetoni, substrati alternativi per il metabolismo miocardico in corso di ischemia. Lo stress iperglicemico è inoltre associato ad un'amplificazione della reazione infiammatoria e ad un peggioramento della funzione miocardica.

Fino ad oggi le Linee Guida internazionali non sono univoche nel proporre l'obiettivo glicemico nel contesto del trattamento dell'infarto acuto.

Alcuni anni fa l'*American Diabetes Association* e l'*American College of Endocrinology* avevano sug-

gerito un livello di glicemia inferiore a 120 mg/dl. Recentemente l'*American Heart Association*⁽⁴⁵⁾ ha suggerito di mantenere la glicemia tra 90 e 140 mg/dl evitando le ipoglicemie, mediante infusione di insulina che, secondo lo studio DIGAMI-1, dovrebbe migliorare la sopravvivenza a lungo termine.

Iperglicemia in corso di patologie respiratorie e di sindrome dell'apnea notturna

Le alterazioni della respirazione notturna presente soprattutto in presenza di obesità, possono tradursi nella sindrome delle apnee notturne e si associano ad alterazioni metaboliche quali l'insulino-resistenza e l'iperglicemia. Anche la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva si associa spesso ad alterazioni del metabolismo glucidico, come dimostrato da alcuni studi epidemiologici, tanto da comportare un rischio relativo di sviluppare diabete di 1,8-2,0. In tali situazioni l'incremento di citochine proinfiammatorie, come la PCR, l'interleuchina-6 e il TNF- α , possono giustificare l'insorgenza di insulino-resistenza e di conseguente iperglicemia. Il miglioramento della funzione respiratoria mediante CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) induce una riduzione dei parametri infiammatori e della stessa iperglicemia. D'altra parte i disturbi della respirazione, le apnee notturne e le patologie polmonari ipossiche e le conseguenti alterazioni metaboliche espresse dall'iperglicemia devono essere considerati indicatori di rischio cardiovascolare⁽⁴⁶⁾. È dimostrato che l'iperglicemia all'ingresso in ospedale nelle fasi acute di pneumopatie croniche ostruttive peggiora la prognosi a breve-medio termine. In tale prospettiva, la correzione dell'ipossia, la perdita di peso e un eventuale trattamento per migliorare l'insulino-resistenza e i livelli glicemici devono essere presi in considerazione.

Iperglicemia in corso di altre patologie

Numerose altre situazioni morbose si possono associare ad iperglicemia, condizione di per sé in grado di influenzare l'evoluzione della malattia di fondo in quanto fattore di rischio cardiovascolare.

Alcune endocrinopatie, come l'acromegalia, la sindrome di Cushing, il feocromocitoma, sono ca-

ratterizzate da alta frequenza da iperglicemia, a sua volta correlata ai livelli degli ormoni controregolatori (HGH, cortisolo e catecolamine, rispettivamente). Con la guarigione di tali endocrinopatie, l'iperglicemia regredisce, sebbene rappresenti uno dei fattori in grado di contribuire alla maggiore suscettibilità verso le malattie cardiovascolari presentata dai pazienti affetti dalle suddette endocrinopatie.

Le epatopatie croniche in fase evolutiva si associano con una certa frequenza a iperglicemia, dovuta ad una condizione di insulino-resistenza. In particolare, l'epatopatia steatosica non-alcolica (NAFLD) si associa ad alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e a spiccata insulino-resistenza, che giustificano l'aumentato rischio cardiovascolare riscontrato nel corso della storia clinica⁽⁴⁷⁾.

L'insufficienza renale, e in particolare la fase uremica, è anch'essa associata ad alterazioni metaboliche, come ridotta IGT e IFG e si caratterizza per un'elevata incidenza di eventi e mortalità cardiovascolare. Infine, la presenza di ARG può peggiorare la perfusione cerebrale e la prognosi con pregressa malattia cerebrovascolare.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI E CLINICI DELLE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI CON ARG

Messaggi Chiave

- Il rischio di eventi cardiovascolari aumenta in maniera lineare in rapporto ai livelli di glicemia, senza che si possa stabilire una soglia precisa.
- Le malattie cardiovascolari sono responsabili del 65-80% dei decessi tra i pazienti diabetici.
- I pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta hanno una mortalità più elevata rispetto ai non diabetici sia nella fase acuta che al *follow-up*, e tale differenza si mantiene anche dopo l'introduzione in terapia dell'angioplastica primaria e degli stent medicati.

Una grande quantità di dati epidemiologici indica che il diabete è un fattore di rischio potente e indipendente per la CAD, l'ictus e la PAD. Quando i pazienti diabetici sviluppano gli eventi clinici, inoltre, la prognosi è nettamente peggiore rispetto

ai soggetti non diabetici, con un aumento della mortalità per eventi coronarici superiore di 2-4 volte e per ictus di 3 volte.

Il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, tuttavia, comincia ad aumentare molto prima dell'insorgenza del diabete conclamato, ad indicare che esiste una relazione continua tra valori di glicemia e probabilità di eventi, senza che si possa predefinire una soglia. Il *Nurses' Health Study*⁽⁴⁸⁾, che ha valutato il rischio relativo di infarto miocardico e stroke in 117.629 donne in relazione alla presenza o meno di diabete all'inizio dello studio per un periodo di 20 anni, ha evidenziato che le donne non diabetiche all'inizio, ma che lo diventano durante il periodo di osservazione, presentano un aumento del rischio di eventi di circa 3 volte superiore rispetto a quelle che rimanevano libere da diabete (*the «ticking clock» hypothesis*) (Figura 7).

I meccanismi che promuovono l'aterosclerosi e, quindi, le complicanze cardiovascolari nel diabete sono rappresentati dall'insulino-resistenza, dalle anomalie lipidiche e dell'emostasi, dalla disfunzione endoteliale e dalla formazione di prodotti terminali della glicosilazione avanzata (AGE's).

L'insulino-resistenza, e la conseguente iperinsulinemia, sono responsabili di gran parte delle alterazioni metaboliche e vascolari che caratterizzano il fenotipo proaterogeno dei pazienti con ARG o con diabete. Esistono, peraltro, dati sperimentali che suggeriscono come vi sia una stretta interazione tra i meccanismi fisiopatologici determinanti lo sviluppo di insulino-resistenza (e la conseguente iperinsulinemia) e l'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina. Questa relazione fisiopatologica sembra contribuire in modo rilevante alla determinazione del fenotipo pro-aterogeno, dismetabolico e pro-infiammatorio dei pazienti con diabete mellito. Tra l'altro, il legame dell'Angiotensina II con il sottotipo recettoriale AT1 sarebbe in grado di modulare il recettore di attivazione della proliferazione dei perossisomi di tipo gamma (PPAR-gamma)⁽⁴⁹⁾.

Il diabete è caratterizzato da numerose anomalie della coagulazione e del sistema fibrinolitico, che determinano uno stato protrombotico, aumento dell'aggregazione piastrinica e dei livelli di numerosi componenti della coagulazione, compreso il fibrinogeno, e un'alterazione della fibrinolisi. Infine, il pre-diabete e il diabete si associano anche a disfunzione endoteliale, una condizione caratterizzata da alterazioni funzionali e strutturali dell'en-

dotelio, tra le quali un'aumentata permeabilità, un'alterata vasodilatazione e un'inappropriata espressione di molecole e fattori di adesione, che nel complesso contribuiscono alla promozione, al mantenimento e alla progressione del processo aterosclerotico. I meccanismi fisiopatologici alla base della disfunzione endoteliale nei pazienti con ARG o con diabete mellito sembrano essere condizionati in modo sfavorevole da un'aumentata produzione (e una conseguente ridotta eliminazione) di radicali liberi dell'ossigeno, che sono in grado di provocare un danno endoteliale diretto e indiretto, contribuendo in tal modo ad una maggiore instabilità di placca⁽⁵⁰⁾.

Gli AGE's possono promuovere lo sviluppo di aterosclerosi attraverso diversi meccanismi, tra cui l'induzione della migrazione delle cellule infiammatorie nella lesione aterosclerotica, con successivo rilascio di citochine tra cui il fattore di crescita di derivazione piastrinica e il fattore di crescita simil-insulinico-1. Studi autoptici, angiografici e angioscopici hanno documentato nei pazienti diabetici la natura più grave e diffusa dell'aterosclerosi coronarica. Un aspetto rilevante, in rapporto alla patogenesi delle sindromi coronariche acute, è costituito dall'aumento significativo di ulcerazioni di placca e di trombosi nei pazienti diabetici rispetto a quelli non diabetici.

È ben nota, inoltre, la propensione dei pazienti

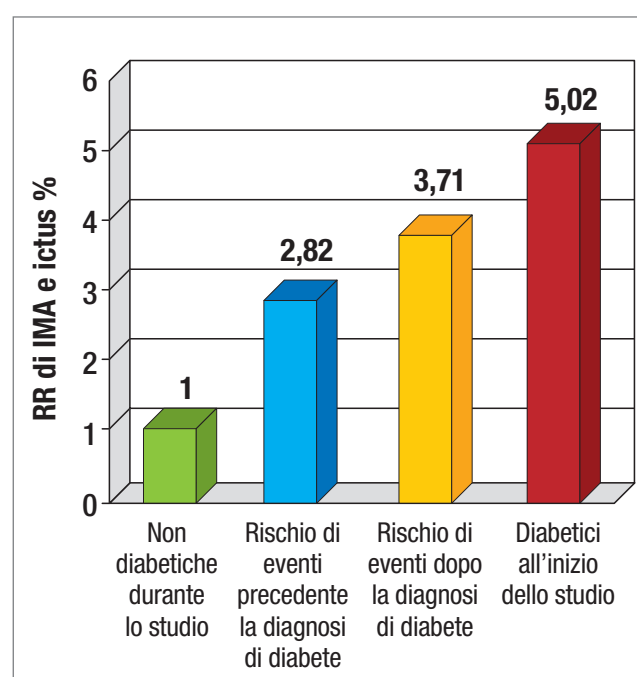


Figura 7.

diabetici a presentare infarti miocardici silenti o non diagnosticati. Una spiegazione plausibile di questo fenomeno è rappresentata dalla neuropatia autonoma con interessamento delle vie sensitive cardiache. Una volta colpiti da sindrome coronarica acuta, i diabetici hanno una mortalità significativamente più elevata rispetto ai non diabetici, sia nella fase acuta che nel *follow-up*, e tale differenza si mantiene anche dopo intervento di rivascularizzazione miocardico mediante trombolisi e angioplastica⁽⁵¹⁾. Questo aumento è prevalentemente attribuibile alla maggiore incidenza di scompenso cardiaco congestizio, per quanto altri fattori contribuenti sono l'elevata incidenza di reinfarti, l'estensione dell'area infartuale e le ischemie recidivanti. Il diabete costituisce anche un fattore di rischio per lo sviluppo di shock cardiogeno nell'ambito delle sindromi coronariche acute.

LA DIAGNOSTICA CARDIOLOGICA NEI PAZIENTI CON ALTERAZIONI DELLA GLICEMIA

Messaggi Chiave

- Nonostante i soggetti asintomatici con alterazioni della glicemia siano da considerare a rischio intermedio di eventi cardiovascolari, non sembra al momento indicato uno *screening* routinario per CAD.
- Sono necessari algoritmi per stratificare i soggetti a rischio maggiore, anche con test non invasivi, facilmente accessibili e poco costosi.
- L'ecocolor-Doppler vascolare (misurazione dell'IMT carotideo) e/o la valutazione del *Coronary Calcium Score* (CCS) possono ragionevolmente essere inclusi nel primo step diagnostico, con indicazione a effettuare successivi test di imaging funzionale se vi è evidenza di una sostanziale patologia aterosclerotica diffusa.
- L'impiego delle metodiche ultrasonografiche è di grande utilità per identificare alterazioni precoci della funzione e della struttura miocardica in soggetto con ARG.

L'importanza dell'iperglicemia nello sviluppo della macroangiopatia diabetica è ben nota. Lo studio DECODE ha dimostrato che i pazienti con diabete

di tipo 2 hanno un rischio di mortalità cardiovascolare pari almeno al doppio dei soggetti non diabetici, anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare. Una meta-analisi del 2004 in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 ha dimostrato che la presenza di iperglicemia aumenta il rischio di nuovi eventi cardiovascolari. Il ruolo delle «alterazioni glicemiche borderline» è stato, invece, a lungo poco considerato. Le categorie borderline di intolleranza glucidica, quali IGT e IFG, sono state soprattutto considerate fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, senza sottolinearne l'importanza nello sviluppo delle complicazioni micro- e macrovascolari. Tuttavia, come discusso nei capitoli precedenti, già nell'ambito dei valori «normali» di glicemia esiste una relazione di tipo lineare tra glicemia e rischio cardiovascolare, che non consente di identificare un livello soglia di glicemia. L'ARG è uno degli elementi della sindrome metabolica (SM)⁽⁵²⁾ e l'identificazione degli stati subclinici di aterosclerosi in tale sindrome è attualmente uno degli obiettivi fondamentali per un'efficace prevenzione cardiovascolare. Al momento, la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti disglicemici è oggetto di controversia e gli eventi cardiovascolari non sono rari anche in pazienti classificati a basso rischio sulla base delle carte del rischio del *Framingham study* o dell'*European SCORE*.

Valutazione della Malattia Vascolare Subclinica

Nei soggetti diabetici vi può essere alterazione dell'indice pressorio caviglia-braccia (ABI, *ankle-brachial index*) anche in assenza di storia di claudicatio o di alterazioni dei polsi all'esame clinico. Secondo le ACC/AHA 2005 *Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease*, la valutazione dell'ABI a riposo è raccomandata per identificare la presenza di PAD nei pazienti con più di 50 anni e storia di diabete. Con l'esame ultrasuonografico è possibile valutare l'ispessimento intimo-mediale carotideo (IMT), la *pulse wave velocity* (PWV), la funzione endoteliale con la *flow-mediated dilation* (FMD) e anche ottenere un'analisi morfologica della placca. Le prime tre indagini sono state incluse nelle Linee Guida 2007 dell'*European Society of Hypertension* (ESH) come strumenti essenziali non solo nell'ipertensio-

ne arteriosa, ma anche nella sindrome metabolica⁽⁵³⁾. La valutazione dell'IMT è relativamente poco costosa e riproducibile, consente determinazioni automatiche, ed è stata testata in numerosi studi, anche di intervento. L'IMT è alterato nella maggior parte dei pazienti con fattori di rischio, malattie cardiovascolari e comorbidità, quali diabete, dislipidemia e ipertensione. Il grado di alterazione aumenta con il numero dei fattori di rischio e il tempo di esposizione, soprattutto in presenza di SM. Recentemente è stato proposto l'imaging di risonanza magnetica (MRI) vascolare come uno strumento di ricerca, per misurare distensibilità, PWV e aterosclerosi nell'aorta e la FMD dell'arteria brachiale. La MRI potrebbe fornire un approccio multimodale alla valutazione vascolare dei pazienti con alterazioni della glicemia, utile per valutare la risposta al trattamento farmacologico.

Identificazione Precoce della Malattia Aterosclerotica Coronarica (CAD)

Il Documento di Consenso dell'*American Diabetes Association* del 1998⁽⁵⁴⁾ raccomanda che i pazienti diabetici sintomatici siano sottoposti a uno *stress imaging* ecocardiografico o scintigrafico; i pazienti con dolore toracico atipico ed ECG normale devono essere sottoposti ad un ECG da sforzo, a meno che non abbiano due o più fattori di rischio, nel qual caso è preferito il test di *imaging*; in pazienti diabetici asintomatici uno *stress imaging* è raccomandato solo in presenza di ECG a riposo anormale (ad esempio, ischemia o infarto), ma non, per esempio, nei pazienti con malattia vascolare cerebrale/periferica o con due o più fattori di rischio. In tale circostanza, è raccomandato solo il test da sforzo ECG, che notoriamente ha una ridotta accuratezza diagnostica. In casi selezionati, può essere utile ai fini dell'identificazione di ischemia miocardica silente, l'impiego del monitoraggio Holter ECG delle 24 ore. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che molti pazienti diabetici con meno di due fattori di rischio convenzionali hanno alterazioni della perfusione inducibili dall'esercizio o dallo stress farmacologico, non supportando così le raccomandazioni ADA del 1998. Si sono anche accumulate evidenze che riguardano altre modalità diagnostiche di CAD, quali l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata multide-

tettore (MDCT, *multi-detector computed tomography*), la valutazione del calcio coronarico (*coronary artery calcium scoring*, CCS), e MRI cardiaca, e che trovano impiego nei pazienti diabetici così come nei non diabetici⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾. Tuttavia, dati che possono fornire una robusta raccomandazione «basata sull'evidenza» per identificare i pazienti da sottoporre a test diagnostici per identificare la CAD non sono ancora disponibili. Diversi importanti problemi restano aperti:

1. Quali pazienti con diabete sono ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi?

I dati dello studio DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) indicano che sottoporre tutti i pazienti asintomatici con diabete a scintigrafia miocardica perfusionale (MPS) da stress non consente di identificare un numero adeguato di soggetti con ischemia. In assenza di CAD sintomatica, gli aspetti clinici che aiutano ad identificare i pazienti a rischio aumentato sono: evidenza di altre patologie vascolari aterosclerotiche (retinopatia, ridotto ABI), malattia renale (microalbuminuria), ECG a riposo anormale, complicanze del diabete (inclusa la neuropatia autonoma), età, sesso, durata del diabete e presenza di fattori di rischio tradizionali o nuovi, soprattutto se multipli.

2. Quali test, o sequenze di test, dovrebbero essere considerati? Con quale frequenza il test dovrebbe essere effettuato?

L'AHA Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention afferma che la valutazione del calcio coronarico è di valore nei soggetti a basso rischio Framingham e può essere utile anche nei diabetici, anche se con limitata documentazione di evidenza clinica. È stato consistentemente osservato in varie popolazioni che la probabilità di ischemia nei pazienti con CCS <100 è trascurabile, a differenza dei pazienti con CCS >400 che hanno frequentemente ischemia. Pazienti diabetici asintomatici presentano una maggiore incidenza di ischemia inducibile in presenza di elevati punteggi di CCS. Sembra ragionevole procedere con test ulteriori nei pazienti diabetici con CCS >400, considerando, tuttavia, l'effetto confondente di altri fattori quali l'età e la funzione renale. Anche la MDCT potrebbe essere utile per identificare la presenza di CAD nei pazienti asintomatici con diabete di tipo 2, con valore incrementale sul CCS.

3. Quali ulteriori ricerche per valutare la migliore strategia nella diagnostica cardiologica dei pazienti con ARG o diabete mellito, in particolare di quelli asintomatici?

Lo studio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) ha incluso soggetti con diabete di tipo 2 e senza storia di malattia cardiovascolare. In tale studio, nel gruppo in trattamento attivo in cui il colesterolo LDL veniva ridotto a circa 80 mg/dl, vi era ancora un tasso di eventi cardiovascolari maggiori di 1.5% per anno. Nello studio COURAGE il tasso di eventi era circa il 5% per anno, confermando la presenza di un significativo rischio residuo sia nei pazienti trattati con terapia medica intensiva, sia in quelli trattati con intervento di rivascolarizzazione percutanea. Parimenti, i risultati dello studio BARI-2D potranno essere importanti per definire le strategie di trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2. Studi futuri dovranno anche valutare il ruolo delle tecniche di imaging cardiovascolare integrato quali la combinazione di tomografia computerizzata (CT) e tomografia ad emissioni di positroni (PET-CT) e la SPECT-CT⁽⁵⁷⁾, per caratterizzare la struttura e la stabilità della placca aterosclerotica, e l'impiego di biomarcatori.

Diagnosi Precoce dell'evoluzione della Cardiomiopatia nei pazienti con ARG o diabete

La cardiomiopatia diabetica (*diabetic myocardial disease*, DMD) è sempre più considerata un'entità nosografica distinta, indipendente dalla coesistenza di CAD, ipertensione arteriosa o altri fattori di rischio, con la potenzialità di portare da sola ad un progressivo deterioramento della funzione cardiaca e all'insufficienza cardiaca. L'ecocardiografia può consentire il riconoscimento precoce di DMD in quanto permette di individuare sia alterazioni strutturali del miocardio (aumento della massa miocardica) sia la disfunzione diastolica e sistolica del cuore ventricolo sinistro. I metodi più accurati per evidenziare la disfunzione diastolica sono il Doppler tissutale (*tissue Doppler imaging*, TDI) e le sue applicazioni (*strain* e *strain rate*). Dati discordanti esistono anche sulla riserva inotropica del cuore del paziente diabetico negli stadi iniziali della malattia. Vi sono però dati che indicano che la riserva sistolica correla con i livelli di HbA_{1c} e i

livelli di colesterolo LDL. La riserva coronarica è sovente ridotta, sia all'ecocardiogramma sia alla scintigrafia, suggerendo la presenza di alterazione del microcircolo coronarico anche quando non vi sono alterazioni macroscopiche dei vasi epicardici, in accordo con studi effettuati nel laboratorio di emodinamica (*Doppler flow wire*) o in modo non invasivo con la PET.

In conclusione, nonostante i soggetti asintomatici con ARG siano da considerare quanto meno a rischio intermedio di eventi cardiovascolari, non sembra al momento sostenibile uno *screening* routinario per CAD. Sono necessari algoritmi per stratificare i soggetti a rischio maggiore, anche con test non invasivi, facilmente accessibili e poco costosi. In questo contesto, l'ecocolor-Doppler vascolare (misurazione dell'IMT carotideo) e/o la valutazione del CCS (nei pazienti ad alto rischio) possono ragionevolmente essere considerati come il primo step diagnostico, con indicazione a effettuare successivi test di *imaging* funzionale, se vi è evidenza di un sostanziale carico aterosclerotico.

IMPATTO DELLE MODIFICAZIONI DELL'ALIMENTAZIONE E DELLO STILE DI VITA

Messaggi Chiave

Principali modificazioni dello stile di vita raccomandate:

- Eliminare il fumo di sigaretta.
- Esercizio fisico moderato: almeno 30 min al giorno per 5 volte a settimana.
- Per i pazienti in sovrappeso riduzione dell'introito calorico per raggiungere e mantenere una perdita di peso pari al 5-10% del peso corporeo.
- Riduzione dei grassi saturi e di quelli trans (<10% delle calorie totali) e del colesterolo alimentare (<300 mg/die) limitando il consumo di alimenti di origine animale.
- Preferire i grassi insaturi, specie i monoinsaturi.
- Aumentare il consumo di legumi, verdura, frutta e cereali non raffinati.
- Aumentare il consumo di pesce.
- Moderare il consumo di alcool.
- Moderare il consumo di sale.

Diversi studi di intervento hanno chiaramente dimostrato che è possibile rallentare la progressione dell'ARG e, quindi, ridurre la probabilità di sviluppare il diabete tipo 2 e/o malattie cardiovascolari mediante misure semplici, non farmacologiche (cambiamenti di stile di vita), che riguardano la dieta e l'esercizio fisico⁽⁵⁸⁻⁶²⁾. Le misure dietetiche hanno un significato maggiore se associate a un programma di esercizio fisico di almeno 30 minuti al giorno per 5 volte a settimana. I vantaggi dell'esercizio fisico sul metabolismo e sul rischio cardiovascolare sono documentati e molto rilevanti.

Le modifiche dello stile di vita hanno due obiettivi. Il primo è quello di ridurre il peso corporeo, spesso aumentato nel prediabete e nella SM, mediante una riduzione dell'apporto calorico giornaliero e un incremento del dispendio energetico mediante l'esercizio fisico. In questi pazienti raggiungere e mantenere nel tempo una riduzione ponderale pari al 5-10% del proprio peso rappresenta la misura più utile per ridurre il rischio di sviluppare il diabete e/o le malattie cardiovascolari.

Il secondo obiettivo di un intervento di prevenzione basato su misure non farmacologiche è quello di privilegiare nella dieta gli alimenti in grado di svolgere un'azione protettiva nei confronti dell'aterosclerosi abbassando i lipidi plasmatici e, più in generale, il profilo di rischio cardiovascolare, l'insulino-resistenza, anomalia metabolica chiave nel prediabete e nella sindrome metabolica, così come le altre alterazioni ad essa associate⁽⁵⁸⁾. A tale scopo è opportuno ridurre l'apporto di grassi saturi di origine animale a favore di quelli mono- e poli-insaturi, fornire un buon contenuto di fibre e ridurre gli zuccheri semplici e i carboidrati complessi presenti negli alimenti raffinati, in modo da contenere le escursioni glicemiche. L'approccio preventivo ottimale è, quindi, di tipo «multifattoriale», ed è rappresentato da un insieme di molteplici misure nutrizionali in grado di ridurre non solo i livelli plasmatici di colesterolo, ma anche i trigliceridi, la glicemia e la pressione arteriosa, riducendo complessivamente il rischio cardiovascolare.

In considerazione dell'effetto deleterio degli acidi grassi saturi sulla colesterolemia e sugli altri fattori di rischio, l'apporto di questi nutrienti va mantenuto al di sotto dell'8% dell'energia totale della dieta. Parallelamente, è consigliabile limitare il consumo di grassi/alimenti di origine animale. In questo contesto, risulta utile anche la riduzione del cole-

sterolo alimentare al di sotto di 200 mg/giorno.

Gli acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi possono essere utilizzati in parziale sostituzione di quelli saturi. Essi non hanno gli effetti deleteri dei grassi saturi sui lipidi plasmatici, ma differiscono tra loro in quanto una più marcata riduzione della trigliceridemia si osserva con gli acidi grassi polinsaturi, mentre un positivo effetto sul colesterolo HDL si ha con quelli monoinsaturi. In ogni caso, le evidenze epidemiologiche indicano un ridotto rischio cardiovascolare associato all'uso di olio d'oliva nell'ambito della dieta mediterranea e raccomandano l'utilizzazione preferenziale di questo tipo di olio, oltretutto più radicato nelle nostre tradizioni alimentari. Tuttavia, non vanno del tutto evitati gli altri oli di origine vegetale e le margarine soffici (oli e margarine di mais, arachide, girasole ecc.). Tra i grassi polinsaturi vanno ricordati anche quelli della serie omega 3, che esercitano un'influenza benefica sul rischio cardiovascolare; di questi grassi sono ricchi i prodotti ittici (pesce azzurro) il cui consumo va, pertanto, incoraggiato. Tra i monoinsaturi la configurazione cis/trans influenza notevolmente la concentrazione plasmatica dei lipidi; infatti, gli acidi grassi trans hanno effetti sul metabolismo intermedio e, più complessivamente, sul rischio cardiovascolare simili a quelli dei saturi, e vanno pertanto evitati (margarine a panetti, alcuni prodotti da forno o fritti).

È stato riportato che una dieta povera in grassi e ricca in carboidrati può provocare un aumento della trigliceridemia; tuttavia, questi effetti negativi degli alimenti ricchi in carboidrati sono attenuati se gli alimenti sono anche ricchi in fibre vegetali. Va, pertanto, incrementato l'uso di alimenti ricchi in fibre (legumi, ortaggi) e, per quanto riguarda la frutta, vanno preferite le varietà più ricche in fibre (mele, agrumi, pesche ecc.) rispetto a quelle più ricche in mono- e disaccaridi (uva, fichi, ciliegie ecc.). Le fibre esercitano altresì un utile effetto sulla glicemia postprandiale e contribuiscono a ridurre i rischi di sviluppare diabete.

L'assunzione di alcool può avere effetti favorevoli sul rischio cardiovascolare, ma deve essere moderato (2 bicchieri di vino al giorno, salvo controindicazioni specifiche). L'alcool è ricco di calorie, per cui deve essere limitato nelle persone in sovrappeso, e può esacerbare l'ipertrigliceridemia. L'apporto di sodio va contenuto, particolarmente in soggetti con ridotta sensibilità insulinica e, quin-

di, maggiormente sodio-sensibili, per il suo effetto sul controllo della pressione arteriosa; a tal fine occorre prestare attenzione a molti cibi pronti ricchi in sale (insaccati, formaggi, cibi in scatola, snack ecc.), il cui abituale consumo rappresenta una causa non trascurabile dell'eccessiva introduzione di sodio con la nostra dieta abituale.

L'insieme di queste modificazioni dello stile di vita che comprendono non solo la riduzione del contenuto energetico della dieta abituale, ma anche la scelta di specifici gruppi di alimenti, l'incremento dell'esercizio fisico e la sospensione del fumo di sigaretta, può contribuire alla prevenzione del diabete tipo 2 e delle malattie cardiovascolari negli individui a rischio.

IMPIEGO DEI FARMACI IPOGLICEMIZZANTI: CHI TRATTARE, QUANDO E COME

Messaggi Chiave

- Gli studi clinici di intervento finora disponibili non hanno accertato che il trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti in soggetti con ARG risulti più favorevole rispetto alle modifiche dello stile di vita in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare.
- I risultati degli studi clinici di intervento con farmaci ipoglicemizzanti in soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 suggeriscono che il trattamento intensivo dell'iperglicemia (riduzione di $HbA_{1c} >0,5\%$) contribuisce in modo limitato a ridurre il rischio cardiovascolare nei primi 3-5 anni di trattamento.
- Alcune sub-analisi degli studi ACCORD e ADVANCE suggeriscono che uno stretto controllo della glicemia sia significativamente vantaggioso per i soggetti con $HbA_{1c} <8\%$, assenza di storia clinica di malattie cardiovascolari, età <65 anni.
- Nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare sembra appropriato adottare un valore obiettivo di HbA_{1c} pari al 7%, almeno fino a quando *trial* di durata e potenza statistica adeguata non dimostrino un vantaggio del trattamento più aggressivo.
- È possibile che in alcuni gruppi di soggetti diabetici come gli obesi, caratterizzati da una marcata insulino-resistenza, farmaci insulino-sensibilizzanti, quali la metformina e il pioglitazone, possano avere effetti favorevoli aggiuntivi sul rischio cardiovascolare.

Sebbene l'iperglicemia sia considerata un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, esistono pochi studi di intervento con farmaci ipoglicemizzanti appartenenti a diverse classi, che hanno posto come obiettivo primario la prevenzione primaria o secondaria delle complicanze cardiovascolari.

Studi di intervento in soggetti affetti da alterata glicemia a digiuno (impaired fasting glucose - IFG) o alterata tolleranza glicidica (impaired glucose tolerance - IGT)

Quattro studi di intervento con ipoglicemizzanti orali, disegnati per valutare il loro impatto sulla prevenzione primaria del diabete di tipo 2 in soggetti affetti da IFG e/o IGT, hanno riportato dati di prevenzione cardiovascolare. Il *Malmo Prevention Study* (147 soggetti con ARG, età media 54 anni) ha messo a confronto un gruppo trattato con dieta e tolbutamide con un gruppo trattato con dieta e placebo e un gruppo di controllo. Dopo 10 anni di osservazione, il 29% dei soggetti di controllo ha sviluppato diabete rispetto al 13% dei soggetti in trattamento dietetico e nessun caso di diabete nel gruppo in trattamento con tolbutamide. Dopo un ulteriore periodo di 10 anni, è stato osservato che il trattamento con tolbutamide era associato ad una riduzione non significativa della mortalità globale ($HR=0,66$; 95%CI 0,39-1,10) e della mortalità per cardiopatia ischemica ($HR=0,42$; 95%CI 0,16-1,12)⁽⁶³⁾.

Il *Diabetes Prevention Program* (DPP) (3234 soggetti con IGT, BMI medio di 34 kg/m², età media 51 anni) ha messo a confronto un gruppo trattato con metformina, un gruppo trattato con dieta (con la finalità di raggiungere un calo del peso corporeo del 7%), ed esercizio fisico e un gruppo di controllo. Dopo 3 anni di osservazione, la riduzione dell'incidenza di diabete di tipo 2 nel gruppo trattato con la metformina è stata del 31% senza una concomitante riduzione degli eventi cardiovascolari o dei fattori di rischio, quali l'ipertensione o la dislipidemia⁽⁶⁴⁾. Lo studio *STOP-Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) (1368 soggetti con IGT, BMI medio 31 kg/m², età media 54 anni) ha messo a confronto un gruppo trattato con acarbose, un inibitore delle α -glucosidasi intestinali che rallenta la digestione dei carboidrati e il loro conseguente assorbimento, e un gruppo trattato con placebo.

Dopo 3,3 anni di osservazione, la riduzione dell'incidenza di diabete di tipo 2 nel gruppo trattato con acarbose è stata del 36%. Durante lo stesso periodo di osservazione, il trattamento con acarbose era in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari del 49% rispetto al placebo, di infarto del miocardio del 91% e di nuovi casi di ipertensione del 34%⁽⁶⁵⁾. Lo studio DREAM (*Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication*) condotto su 5269 soggetti con IFG, IGT o IFG+IGT e con età media 54 anni, ha messo a confronto un gruppo trattato con rosiglitazone e un gruppo placebo. Dopo 3 anni di osservazione, la riduzione del rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 nel gruppo trattato con rosiglitazone è stata del 62%. Durante lo stesso periodo di osservazione, il trattamento con rosiglitazone non ha mostrato effetti significativi sugli eventi cardiovascolari con l'eccezione di un incremento del rischio di insufficienza cardiaca⁽⁶⁶⁾.

Sebbene nessuno di questi studi avesse un disegno sperimentale e una potenza statistica adeguati risulta evidente che il trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti di soggetti con ARG non risulta più favorevole rispetto alle modifiche di stile di vita in termini di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Studi di intervento con ipoglicemizzanti orali in soggetti affetti da diabete di tipo 2

Sotto questi aspetti, ancora maggiore significato assumono i risultati dello studio micro-HOPE (*Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes in Heart Outcomes Prevention Evaluation*) condotto in 3577 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e con diabete mellito inclusi nello studio HOPE. Infatti, questo studio ha messo a confronto una strategia terapeutica basata sull'impiego dell'ACE-inibitore ramipril al dosaggio di 5-10 mg contro placebo (ossia il miglior trattamento farmacologico disponibile al momento dello studio). Tale sottoanalisi predefinita dello studio HOPE ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia della terapia antiipertensiva basata su ramipril nel ridurre la progressione della nefropatia di grado iniziale (definita in presenza di un'albuminuria ≥ 200 mg/min oppure ≥ 300 mg/d oppure in presenza di una proteinuria >500 mg/d nelle urine delle 24 ore) nei pazienti con diabete mellito, rispetto al

placebo. Al termine del periodo di osservazione, in presenza di differenze molto contenute di pressione arteriosa, il trattamento basato su ramipril ha determinato una significativa riduzione (22%) del rischio di nefropatia rispetto al placebo. La strategia basata su ramipril ha, inoltre, determinato una significativa riduzione del rapporto albumina/creatinina e, soprattutto, una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'obiettivo composito di complicazioni microvascolari, definito per la presenza di nefropatia, retinopatia e vasculopatia, rispetto al placebo.

Lo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), condotto su 3867 soggetti affetti da diabete di tipo 2 di neo-diagnosi, età media 54 anni, ha messo a confronto un gruppo in trattamento convenzionale con un gruppo in trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina. Dopo 10 anni di osservazione, si è riscontrata una riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio, che non raggiungeva la soglia della significatività ($P=0,052$) e nessuna significativa riduzione del rischio di ictus⁽⁶⁷⁾. Lo stesso studio ha anche messo a confronto un sottogruppo di 342 soggetti con diabete di tipo 2 obesi o in sovrappeso trattati con metformina con un gruppo in trattamento convenzionale e con un gruppo in trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina. Il trattamento con metformina è risultato associato ad una riduzione del 36% della mortalità globale ($P=0,01$) e del 39% del rischio di infarto del miocardio ($P=0,01$) rispetto al trattamento convenzionale, così come ad una riduzione del 41% del rischio di ictus rispetto al trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina ($P=0,03$). La riduzione del rischio cardiovascolare non raggiungeva la significatività nei soggetti trattati con insulina o con sulfanilurea, a parità di controllo glicemico raggiunto.

Il *follow-up* dei 10 anni successivi alla conclusione dello studio UKPDS, ha evidenziato per la prima volta una riduzione significativa del rischio cardiovascolare nel gruppo che nel corso dello studio aveva avuto un compenso glicemico migliore. Infatti, nel gruppo inizialmente trattato con sulfanilurea-insulina, si è osservata una riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio ($P=0,01$) e una riduzione del 13% del rischio di mortalità ($P=0,007$)^(67bis). Nel gruppo che era stato inizialmente trattato con metformina si è osservata una riduzione del 33% del rischio di infarto del miocar-

dio ($P=0,005$) e una riduzione del 27% del rischio di mortalità ($P=0,007$), confermando e migliorando il risultato originario^(67bis).

Lo studio PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) condotto in 5238 pazienti con diabete di tipo 2 e storia di eventi cardiovascolari, età media 61 anni, ha valutato gli effetti del pioglitazone aggiunto a vari ipoglicemizzanti sulla mortalità e morbidità cardiovascolare⁽⁶⁸⁾. Dopo un periodo medio di osservazione di 34,5 mesi, nel gruppo trattato con pioglitazone si è verificata una riduzione non significativa dell'obiettivo primario composito del 10% rispetto al gruppo trattato con placebo ($P=0,095$). Tuttavia, nel gruppo trattato con pioglitazone è stata registrata una riduzione significativa dell'obiettivo secondario predefinito, composto da soli eventi «hard» (mortalità globale, infarto miocardico non fatale ed ictus) pari al 16% ($P=0,027$). Il trattamento con pioglitazone era associato ad un aumento della frequenza di insufficienza cardiaca pari all'11% rispetto all'8% dei pazienti trattati con placebo senza differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità dovuta ad insufficienza cardiaca. Una successiva meta-analisi basata sia sullo studio PROactive, sia su studi non disegnati per valutare gli effetti del farmaco sul rischio cardiovascolare, ha confermato una significativa associazione tra trattamento con pioglitazone e riduzione degli eventi cardiovascolari (mortalità globale, infarto del miocardio e ictus) ($HR=0,82$; 95%CI 0,72-0,94; $P=0,005$). Lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*), condotto in 4360 soggetti con diabete di tipo 2 di recente insorgenza, con età media 56 anni, ha messo a confronto un gruppo in trattamento con rosiglitazone con due gruppi in trattamento rispettivamente con metformina o glibenclamide, allo scopo di verificare differenze tra i trattamenti in termini di durabilità. Dopo 4 anni di osservazione, l'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia è risultata del 15% con rosiglitazone, del 21% con metformina, e del 34% con glibenclamide. Non erano evidenti differenze significative di incidenza di eventi di cardiopatia ischemica, di infarto miocardico, di mortalità cardiovascolare fra rosiglitazone e le terapie di confronto, metformina e glibenclamide⁽⁶⁹⁾. La recente pubblicazione di una meta-analisi sugli effetti del rosiglitazone secondo la quale il trattamento con il farmaco aumenterebbe del 43% ($OR=1,43$;

95%CI 1,03–1,98; $P=0,03$) il rischio di infarto del miocardio e in modo non statisticamente significativo il rischio di morte per patologia cardiovascolare ($OR=1,64$; 95%CI 0,98-2,74; $P=0,06$), ha sollevato notevoli discussioni sul tema del rischio cardiovascolare associato all'uso del rosiglitazone. Questa analisi era basata su studi non disegnati per valutare gli effetti del farmaco sul rischio cardiovascolare. Inoltre, gli eventi cardiovascolari oggetto della meta-analisi non erano stati sottoposti ad aggrudicazione da parte di esperti del settore, gli studi analizzati erano di breve durata (<2 anni) con la conseguenza di un basso numero di eventi e tale per cui anche una minima differenza avrebbe potuto alterare marcatamente il risultato. È attualmente in corso lo studio RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) condotto in 4458 soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento con metformina o sulfanilurea, con età media 58 anni, disegnato per verificare la non inferiorità del rosiglitazone nei confronti di sulfaniluree e metformina in termini di obiettivi cardiovascolari. L'analisi *ad interim* condotta dopo un *follow-up* medio di 3 anni non ha mostrato differenze significative tra rosiglitazone e gruppo di controllo in trattamento con metformina e sulfaniluree, né in termini di *endpoint* primario (ricoveri per infarto del miocardio o morte per eventi cardiovascolari), né in termini di *endpoint* secondario (infarto del miocardio, mortalità globale o per cause cardiovascolari)⁽⁷⁰⁾. L'analisi *ad interim* ha confermato per rosiglitazone un aumento di incidenza di scompenso cardiaco, peraltro già evidenziato in altri studi.

Secondo l'agenzia EMEA, i dati degli studi di intervento non sostengono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, anche se tale rischio non può essere escluso in modo definitivo. Le controindicazioni riportate nella scheda tecnica includono l'insufficienza cardiaca (classe NYHA I-IV) o precedenti episodi di insufficienza cardiaca e la sindrome coronarica acuta mentre non è raccomandato in pazienti con sintomi da ischemia miocardica.

Lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) condotto su 10.251 pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, con età media 62,2 anni, ha valutato gli effetti di un trattamento ipoglicemizzante intensivo ($HbA_{1c} <6,0\%$) rispetto ad un trattamento meno intensivo ($HbA_{1c} 7,0-7,9\%$) sulla mortalità e la mor-

bilità cardiovascolare⁽⁷¹⁾. Dopo un periodo medio di osservazione di 3,5 anni, nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione significativa pari al 10% dell'obiettivo primario composito (rispetto al gruppo sottoposto ad un trattamento meno intensivo (HR=0,90; 95%CI 0,78-1,04; P=0,16), mentre vi era una riduzione dell'infarto miocardico non-fatale (HR=0,76; 95%CI 0,62-0,93; P=0,004). È stato, peraltro, osservato un aumento sia della mortalità globale (HR=1,22; 95%CI 1,01-1,46; P=0,04) sia della mortalità cardiovascolare (HR=1,35; 95%CI 1,04-1,76; P=0,02). È possibile un ruolo di fattori associati con la terapia ipoglicemizzante intensiva, quali l'incremento di peso, la maggiore frequenza di ipoglicemie, la rapida riduzione dei livelli glicemici e l'interazione tra varie classi di farmaci.

Lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*) condotto in 11.140 pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, con età media 66 anni, ha valutato gli effetti di un trattamento intensivo ($HbA_{1c} < 6,5\%$) con glicazide a rilascio modificato, aggiunto a vari ipoglicemizzanti, rispetto ad un trattamento meno intensivo sulla mortalità e la morbidità cardiovascolare⁽⁷²⁾. Dopo un periodo medio di osservazione di 5 anni, nel gruppo trattato in modo intensivo non si è osservata alcuna riduzione non significativa pari al 6% dell'obiettivo composito macrovascolare rispetto al gruppo sottoposto ad un trattamento meno intensivo (HR=0,94; 95%CI 0,84-1,06; P=0,32).

La correzione farmacologica dell'obesità che frequentemente si associa a diabete e ad aumentato rischio di patologie cardiovascolari costituisce un approccio complementare alla terapia con ipoglicemizzanti. Lo studio RIO (*Rimonabant in Obesity*)-Diabetes, condotto in 1047 soggetti con diabete di tipo 2 in sovrappeso od obesi, BMI 27+40 kg/m², in trattamento con metformina o sulfanilurea e inadeguato controllo metabolico, ha messo a confronto un gruppo trattato con dieta ed esercizio fisico con un gruppo a cui veniva somministrato rimonabant, un antagonista del recettore CB1 degli endocannabinoidi, in aggiunta a dieta ed esercizio fisico⁽⁷³⁾. Dopo 1 anno di osservazione, il trattamento con rimonabant si associava a una riduzione del peso corporeo, dei livelli di HbA_{1c} , dell'insulino-resistenza, dei livelli di trigliceridi e di marcatori di flogosi e un aumento di HDL. Nello

studio STRADIVARIUS (*The Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant-The IntravascularUltrasound Study*), condotto in 839 pazienti con obesità viscerale, sindrome metabolica e coronaropatia è stato valutato l'effetto del rimonabant sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche coronariche mediante ecografia intra-vascolare. Più del 50% dei pazienti reclutati aveva una glicemia superiore a 110 g/dl, e il 30% era in trattamento con ipoglicemizzanti orali⁽⁷⁴⁾. Dopo 18 mesi di osservazione, il trattamento con rimonabant non determinava significative riduzioni del volume dell'ateroma o degli eventi cardiovascolari; tuttavia, determinava una significativa riduzione del volume totale dell'ateroma.

Studi di intervento con insulina in soggetti affetti da diabete di tipo 1 o tipo 2

Lo studio DCCT/EDIC (*Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), condotto in 1394 soggetti con diabete di tipo 1, con età media 27 anni, ha messo a confronto un gruppo trattato intensivamente con insulina (3 o più somministrazioni di insulina o infusione continua mediante micro-pompa) e un gruppo trattato in modo convenzionale allo scopo di verificare differenze tra i trattamenti in termini di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus, morte per cause cardiovascolari, CAD, rivascolarizzazione coronarica)⁽⁷⁵⁾. Alla conclusione del periodo di osservazione del DCCT (6,5 anni), i due gruppi sono stati sottoposti ad identico trattamento intensivo e sono stati osservati per un ulteriore periodo di 11 anni (studio EDIC). Al termine di questo periodo, il gruppo che era stato inizialmente trattato in modo intensivo ha mostrato una riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari e una riduzione del rischio di infarto miocardico non-fatale, ictus e mortalità cardiovascolare del 57%.

Lo studio DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) condotto in 620 pazienti con diabete di tipo 1 o 2 o diabete di neo-diagnosi e infarto acuto del miocardio, ed età media 67,5 anni, ha messo a confronto un gruppo trattato con infusione di insulina e glucosio per 24 ore seguito da un trattamento insulinico frazionato in 4 dosi giornaliere e un gruppo trattato in

modo convenzionale, allo scopo di verificare la presenza di eventuali differenze tra i trattamenti in termini di mortalità e morbidità cardiovascolare⁽⁷⁶⁾. Dopo un periodo di osservazione di 3,4 anni, nel gruppo trattato in modo intensivo con insulina si è verificata una riduzione relativa della mortalità del 28% rispetto al gruppo trattato in modo convenzionale, associata ad un miglioramento del controllo metabolico. Questi dati non sono stati confermati nello studio DIGAMI-2, condotto in 1253 pazienti con diabete di tipo 2 e infarto acuto del miocardio, con età media 68 anni, che ha messo a confronto un gruppo trattato con infusione di insulina e glucosio per 24 ore seguito da un trattamento insulinico intensivo, un gruppo trattato con infusione di insulina e glucosio per 24 ore seguito da un trattamento antidiabetico convenzionale e un gruppo trattato in modo convenzionale, allo scopo di verificare differenze tra i trattamenti in termini di mortalità e morbidità cardiovascolare⁽⁷⁷⁾. Dopo un periodo di osservazione di 2,1 anni, non si sono osservate differenze significative tra i tre gruppi sia per mortalità o morbidità per patologie cardiovascolari sia per controllo metabolico. In un'analisi *post hoc*, è stato osservato un aumento del rischio di infarto del miocardio non fatale e ictus nei pazienti trattati con insulina (HR=1,73; 95%CI 1,26-2,37; P=0,0007) e una riduzione in quelli trattati con metformina (HR=0,63; 95%CI 0,42-0,95; P=0,03).

In conclusione, i risultati di questi studi clinici in soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 suggeriscono che il trattamento intensivo dell'iperglicemia (riduzione di HbA_{1c} >0,5%) contribuisce in modo limitato a ridurre il rischio cardiovascolare nei primi 3-5 anni di trattamento (*Tabella 10*). Alcune sub-analisi degli studi ACCORD e ADVANCE suggeriscono che uno stretto controllo della glicemia sia vantaggioso per i soggetti con HbA_{1c} <8%, assenza di storia clinica di malattie cardiovascolari ed età <65 anni. Nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare sembra appropriato adottare un valore obiettivo di HbA_{1c} pari al 7%, almeno fino a quando studi di durata e potenza statistica adeguata non dimostrino i potenziali vantaggi derivanti da un trattamento più aggressivo. È possibile che in alcuni gruppi di soggetti diabetici come gli obesi, caratterizzati da una marcata insulino-resistenza, farmaci insulino-sensibilizzanti, quali la metformina e il pioglitazone, possano avere effetti favorevoli aggiuntivi sul rischio cardiovascolare.

GESTIONE DELLE DISLIPIDEMIE ASSOCIATE

Messaggi Chiave

- Le alterazioni del metabolismo lipidico contribuiscono al rischio cardiovascolare associato con l'ARG. Il loro trattamento si associa ad una riduzione degli eventi vascolari.
- Il controllo del peso corporeo e le modificazioni dello stile di vita contribuiscono al trattamento di queste dislipidemie.
- Il primo obiettivo della terapia farmacologica è la riduzione delle LDL (con statine).
- Altri obiettivi sono l'aumento del colesterolo HDL e dei trigliceridi (con fibrati o con acido nicotinico).

Diverse osservazioni epidemiologiche riportano come anche nei pazienti con diabete, soprattutto in quelli di tipo 2, le alterazioni lipidiche costituiscono fattori predittivi di eventi vascolari. In tali pazienti è stata dimostrata una relazione tra valori di colesterolo totale e di colesterolo LDL ed eventi coronarici; il colesterolo HDL costituisce un fattore protettivo nei confronti di tali eventi. Nei diabetici assumono un ruolo significativo come fattore di rischio vascolare anche i livelli dei trigliceridi. A parità di livelli di colesterolo, l'incidenza di eventi coronarici è superiore nei diabetici rispetto ai non diabetici, per cui si può ritenere che altri fattori possano potenziare il danno vascolare provocato dal colesterolo. È noto, ad esempio, che nel diabete è accentuata l'aterogenicità delle lipoproteine che trasportano il colesterolo rispetto a quanto osservato nei pazienti non diabetici^(78,81).

La dislipidemia tipica del diabete e delle condizioni di insulino-resistenza in genere (come l'obesità viscerale) è un'alterazione complessa a carico delle lipoproteine, sia di tipo quantitativo (aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL), che qualitativo, per la presenza di LDL e di HDL modificate ed alterate nelle loro caratteristiche chimico-fisiche e nelle proprietà biologiche. Nel diabete di tipo 1 in condizioni di scompenso metabolico è di regola presente una ipertrigliceridemia, soprattutto per una ridotta attività della lipasi lipoproteica. Se si raggiunge un adeguato controllo metabolico, prolungato per almeno 3-6 mesi, vi è una normalizzazione del quadro lipidico. Nei

Studio	Popolazione esaminata e follow-up	Trattamento	Controllo metabolico	Outcomes cardiovascolari
UKPDS	3867 pazienti con diabete di tipo 2 di nuova-diagnosi. Follow-up: 10 anni	Trattamento convenzionale vs trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina.	HbA _{1c} pari a 7,9% nel gruppo in trattamento convenzionale vs 7,0% nel gruppo in trattamento intensivo ($P<0,0001$).	Riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio ($P=0,052$).
UKPDS	1704 pazienti sovrappeso/obesi con diabete di tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10,7 anni	342 pazienti trattati con metformina vs 411 in trattamento convenzionale, 265 trattati con clorpropamide, 277 con glibenclamide o 409 con insulina.	HbA _{1c} pari a 8,0% nel gruppo in trattamento convenzionale vs 7,4% nel gruppo in trattamento con metformina. Nessuna differenza tra metformina, sulfaniluree e insulina.	Riduzione del 36% della mortalità globale ($P=0,01$) e del 39% il rischio di infarto del miocardio ($P=0,01$) vs trattamento al trattamento convenzionale. Riduzione del 41% del rischio di ictus vs trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina ($P=0,03$).
PROactive ⁽⁶⁸⁾	5238 pazienti con diabete di tipo 2 e storia di eventi cardiovascolari. Follow-up: 34,5 mesi.	Trattamento combinato con metformina, sulfaniluree o insulina vs trattamento con pioglitazone aggiunto ad altri ipoglicemizzanti.	HbA _{1c} pari a 7,0% nel gruppo in trattamento con pioglitazone e 7,6% nel gruppo di controllo ($P<0,0001$).	Riduzione del 10% rispetto al gruppo di controllo ($P=0,095$) dell'obiettivo primario composito (mortalità globale, infarto miocardico non-fatale, ictus, sindrome coronarica acuta, angioplastica o bypass a livello coronarico o delle arterie delle gambe, e amputazione sopra la caviglia. Riduzione del 16% rispetto al gruppo di controllo ($P=0,027$) dell'obiettivo secondario predefinito composto da mortalità generale, infarto miocardico non-fatale ed ictus.
ADOPT ⁽⁶⁹⁾	4360 pazienti con diabete di tipo 2 di recente insorgenza. Follow-up: 4 anni.	Trattamento con rosiglitazone vs metformina vs glibenclamide.	Rosiglitazone vs metformina riduzione di HbA _{1c} pari a 0,13% ($P=0,002$). Rosiglitazone vs glibenclamide riduzione di HbA _{1c} pari a 0,42% ($P<0,001$).	Nessuna differenza del rischio di infarto del miocardio o morte per cause cardiovascolari.
RECORD ⁽⁷⁰⁾	4458 pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con metformina o sulfanilurea. Follow-up: 3 anni	Trattamento con rosiglitazone aggiunto a metformina o sulfanilurea vs metformina + sulfanilurea.	Rosiglitazone + metformina riduzione di HbA _{1c} pari a 0,48% vs metformina + sulfanilurea riduzione di HbA _{1c} pari a 0,55% (NS). Rosiglitazone + sulfanilurea riduzione di HbA _{1c} pari a 0,55% vs metformina + sulfanilurea riduzione di HbA _{1c} pari a 0,61% (NS).	Nessuna differenza di endpoint primario (ricoveri per infarto del miocardio o morte per eventi cardiovascolari), né di endpoint secondario (infarto del miocardio, mortalità globale o per cause cardiovascolari).
DCCT/EDIC ⁽⁷⁵⁾	1394 pazienti con diabete di tipo 1. Follow-up: 17 anni	Trattamento intensivo con insulina vs trattamento convenzionale.	HbA _{1c} pari a 9,1% nel gruppo in trattamento convenzionale vs 7,4% nel gruppo in trattamento intensivo ($P<0,01$) al termine dei 10 anni di follow-up del DCCT. HbA _{1c} pari a 7,8% nel gruppo in trattamento convenzionale vs 7,9% nel gruppo in trattamento intensivo (NS) al termine dei 6,5 anni di follow-up dell'EDIC.	Riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari ($P=0,02$) e riduzione del 57% ($P=0,02$) del rischio di infarto miocardico non-fatale, ictus e mortalità cardiovascolare.
DIGAMI ⁽⁷⁶⁾	620 pazienti con diabete di tipo 1 o 2 o diabete di neo-diagnosi e infarto acuto del miocardio. Follow-up: 3,4 anni	Trattamento con infusione di insulina e glucosio per 24 ore seguito da un trattamento insulinico frazionato in 4 dosi giornaliere e un gruppo trattato in modo convenzionale.	Trattamento intensivo riduzione di HbA _{1c} pari a 1,3% vs trattamento convenzionale riduzione di HbA _{1c} pari a 0,4% ($P<0,001$).	Riduzione relativa della mortalità del 28% rispetto al gruppo trattato in modo convenzionale ($P=0,01$).
DIGAMI-2 ⁽⁷⁷⁾	1253 pazienti con diabete di tipo 2 e infarto acuto del miocardio. Follow-up: 2,1 anni	Trattamento con infusione di insulina e glucosio per 24 ore seguito da un trattamento insulinico intensivo vs trattamento con infusione di insulina e glucosio per 24 ore seguito da un trattamento anti-diabetico standard vs trattamento convenzionale.	HbA _{1c} pari a 6,8% nei tre gruppi.	Nessuna differenza significativa tra i tre gruppi sia per mortalità o morbilità per patologie cardiovascolari.
ADVANCE ⁽⁷²⁾	11.140 pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante convenzionale vs trattamento intensivo con gliclazide a rilascio modificato.	HbA _{1c} pari a 7,3% nel gruppo in trattamento convenzionale vs 6,5% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 6% dell'obiettivo composito macrovascolare (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) ($P=0,32$).
ACCORD ⁽⁷¹⁾	10.251 pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 3,5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante convenzionale vs trattamento intensivo.	HbA _{1c} pari a 7,5% nel gruppo in trattamento non intensivo vs 6,4% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 10% dell'obiettivo primario composito (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) ($P=0,16$). Aumento del 22% della mortalità globale ($P=0,04$) e del 35% della mortalità cardiovascolare ($P=0,02$).

Tabella 10. Studi di intervento con ipoglicemizzanti in pazienti affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2.

diabetici di tipo 2 le alterazioni lipidiche sono molto frequenti, anche dopo aver ottenuto un ottimale controllo metabolico. L'alterazione lipidica più frequente è l'ipertrigliceridemia, quasi sempre associata alla riduzione del colesterolo HDL; mentre il colesterolo totale e quello LDL sono comparabili a quelli dei soggetti non diabetici. Nel diabetico di tipo 2, ed in genere nelle condizioni di insulino-resistenza, vi è un aumento della sintesi epatica di lipoproteine ricche in trigliceridi (VLDL) che, nel corso del loro catabolismo, contribuiscono ad un incremento anche delle LDL. Le LDL (così come le HDL) piccole e dense si formano per effetto dell'attività combinata della «*cholesterol-ester transfer protein*» (CETP) e della lipasi epatica (HL) (Figura 8). Le LDL piccole e dense sarebbero più aterogene, sia perché più facilmente ossidabili, sia per una maggiore propensione ad essere ritenute nella parete arteriosa. Le HDL piccole e dense avrebbero ridotte proprietà anti-aterogene. Nei pazienti con diabete di tipo 2 è frequente l'associazione con alterazioni geneticamente determinate del metabolismo lipidico, quali l'ipertrigliceridemia familiare e l'iperlipidemia familiare combinata. La terapia ipolipemizzante si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare, sia nei diabetici di tipo 2, che nei pazienti con IFG, sia nella prevenzione primaria, che in quella secondaria^(78,81).

La terapia delle dislipidemie nei pazienti con ARG deve essere sempre imperniata sulle modificazioni dello stile di vita, che includono l'attività fisica, il controllo del peso corporeo ed una corretta alimentazione. L'apporto calorico giornaliero dovrebbe comprendere: una quantità di grassi compresa tra il 25% ed il 35%, con grassi saturi a meno del 7% delle calorie totali; la riduzione dei grassi insaturi trans (tra i grassi va data la preferenza a quelli insaturi, che sono di prevalente origine vegetale); un contenuto di colesterolo nella dieta inferiore a 200 mg al giorno; un incremento delle fibre solubili ed un ridotto uso di zuccheri semplici. Il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia; i valori da raggiungere dipendono dalle caratteristiche del paziente. Nei pazienti con diabete e patologie vascolari viene raccomandato di ottenere un livello di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl (raggiungere concentrazioni inferiori a 70 mg/dl può essere utile, ad esempio immediatamente dopo una sindrome coronarica acuta nei pazienti con altri fattori di rischio

associati). Nei diabetici con patologia vascolare, con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, o di età superiore a 40 anni, la terapia ipolipemizzante (soprattutto con statine) va comunque iniziata indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. Se non fosse possibile raggiungere i valori di colesterolo LDL sopra indicato, si può ritenere come obiettivo terapeutico alternativo una riduzione del 40% del valore basale di LDL colesterolo. Nei diabetici a rischio più basso (senza malattia vascolare, e di età inferiore a 40 anni) o con fattori di rischio multipli l'uso di una statina è indicato se le concentrazioni di colesterolo LDL restano superiori a 100 mg/dl dopo le modificazioni dello stile di vita.

Nei pazienti non diabetici, ma con alterazioni della glicemia a digiuno, l'obiettivo di colesterolo LDL va stabilito ancora in base alle caratteristiche cliniche ed in particolare all'eventuale presenza di malattia vascolare e di altri fattori di rischio vascolare. È utile ricordare che la relazione tra glicemia a digiuno e rischio cardiovascolare sembra essere graduale e continua fin da valori glicemici normali.

Nei pazienti diabetici è raccomandabile ottenere concentrazioni di trigliceridi inferiori a 150 mg/dl e HDL colesterolo superiore a 40 mg/dl negli uomini e a 50 mg/dl nelle donne. Nei pazienti con trigliceridi superiori a 200 mg/dl, dopo aver raggiunto il valore obiettivo per il colesterolo LDL, si può valutare il colesterolo non-HDL come un obiettivo secondario; tale valore corrisponde a quello del colesterolo LDL aumentato di 30 mg/dl. Il valore di apo B (obiettivo <90 o <80 mg/dl a seconda del

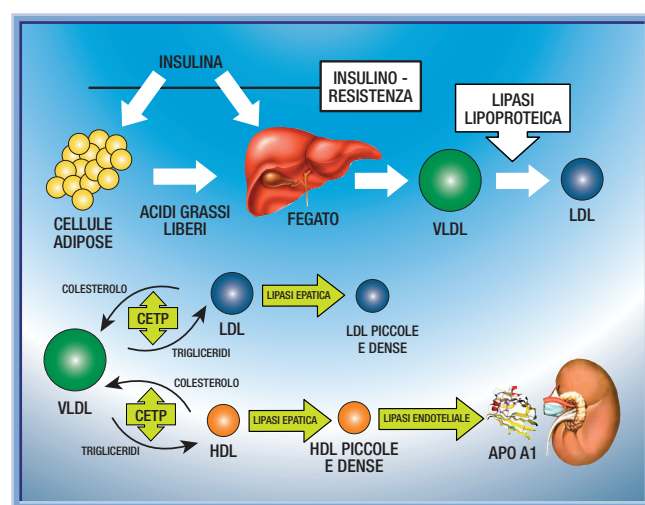


Figura 8. Meccanismi principali coinvolti nella patogenesi delle alterazioni lipoproteiche nei pazienti con alterata regolazione della glicemia.

grado di rischio del paziente) potrebbe essere tenuto in considerazione per indirizzare ulteriormente la terapia ipolipidemizzante, in quanto espressione del numero di particelle contenenti apo B (VLDL e LDL) presenti nel plasma^(78,81).

Per il colesterolo HDL non esistono suggerimenti terapeutici specifici, se non quelli legati alle modificazioni dello stile di vita ed all'eventuale associazione di una statina con fibrati o acido nicotinico. L'uso combinato di una statina con altri farmaci ipolipidemizzanti (fibrati, ezetimibe ed acido nicotinico) per correggere le dislipidemie dei diabetici, anche se appare giustificato sul piano degli effetti ipolipidemizzanti, non è stato però valutato in studi clinici controllati di intervento sugli eventi cardiovascolari. L'associazione di una statina con un fibrato deve, inoltre, tenere conto del possibile incremento del rischio di miopatia (che appare minore con l'associazione statina+fenofibrato).

IMPIEGO DELLA TERAPIA ANTIIPERTENSIVA ED IMPORTANZA DELLE DIVERSE CLASSI DI FARMACI NEI PAZIENTI CON ARG, SM E DIABETE MELLITO

Messaggi Chiave

- Gli elevati valori pressori sono il più importante determinante del rischio CV nel paziente iperteso, anche in presenza di fattori di rischio additivi incluse le ARG o la presenza di SM.
- La riduzione della pressione arteriosa mediante terapia antiipertensiva è la strategia di prevenzione più efficace nei pazienti con ARG e deve essere finalizzata ad ottenere valori più bassi nei pazienti con SM o con diabete.
- Nei pazienti con ARG o SM la terapia antiipertensiva deve, inoltre, rispondere ad altri importanti requisiti, che includono: neutralità metabolica, protezione del danno d'organo, riduzione della progressione delle ARG.
- Tra le diverse classi di farmaci, tale ruolo può essere attribuito soprattutto ai farmaci che inibiscono il RAS, mentre le altre classi di farmaci conservano un'indicazione specifica in presenza di condizioni cliniche concomitanti.
- Nei pazienti con ARG o diabete può essere necessario iniziare con una terapia di associazione preconstituita di farmaci antiipertensivi.

L'ipertensione arteriosa rappresenta la prima causa di morte nel mondo, soprattutto nei paesi industrializzati, ma con un impatto rilevante anche nei paesi in via di sviluppo⁽⁸²⁾. L'incremento dei valori pressori si riflette in un progressivo incremento del rischio cardiovascolare, mentre la riduzione degli stessi che consegue all'impiego della terapia antiipertensiva, si associa ad un significativo miglioramento della prognosi clinica⁽⁸³⁾. L'efficacia preventiva nei confronti delle malattie cardiovascolari è proporzionale all'entità della riduzione pressoria in risposta all'intervento terapeutico⁽⁸³⁾ e condizionata dalla acquisizione di obiettivi adeguati (inferiore a 130/85 mmHg), nei soggetti con elevato profilo di rischio, come ad esempio quelli che presentano ARG, sia presenti isolatamente sotto forma di IGF o IGT, sia, come accade più frequentemente, associate alla presenza di obesità e/o SM⁽⁸⁴⁾. In tali soggetti la presenza di ipertensione condiziona un incremento significativo del rischio cardiovascolare⁽⁸⁵⁾.

In ragione di tale condizione di rischio elevato, determinato da molteplici fattori, è intuitivo come la prevenzione del rischio CV nei soggetti con ARG passi attraverso un'efficace riduzione della pressione arteriosa, ottenuta attraverso l'impiego imprescindibile di classi di farmaci antiipertensivi in grado di modificare favorevolmente il profilo metabolico o quanto meno siano neutrali dal punto di vista metabolico per impedire la ulteriore progressione delle alterazioni verso la malattia diabetica conclamata.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della terapia antiipertensiva nei pazienti con ARG o diabete. Di particolare rilievo sono gli studi basati sull'impiego di farmaci in grado di inibire il sistema renina-angiotensina (RAS). La più solida evidenza dell'efficacia del controllo pressorio in presenza di ARG deriva dallo studio UKPDS⁽⁸⁶⁾ che ha dimostrato come il miglioramento del controllo pressorio nella popolazione diabetica si traduca in una riduzione della incidenza di complicanze micro- e macrovascolari (*Figura 9*).

L'efficacia preventiva di un più accurato controllo pressorio in presenza di ARG è stata recentemente ribadita dai risultati dello studio ADVANCE⁽⁸⁷⁾ che ha analizzato l'efficacia di una strategia a base di ACE-inibitore + indapamide verso il migliore trattamento raccomandato in un'ampia popolazione di oltre 11.000 pazienti diabetici con livelli di emo-

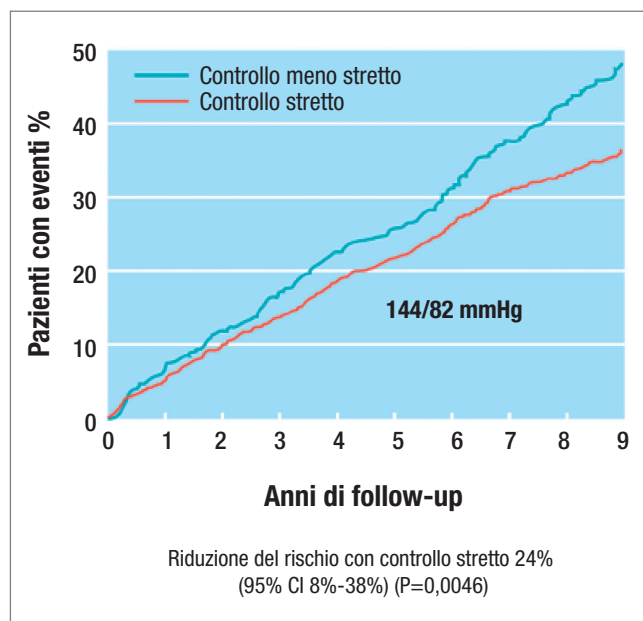


Figura 9. Incidenza di complicanze micro- e macrovascolari nello studio UKPDS ed effetto della riduzione pressoria. (Mod. da UKPDS Group, *BMJ* 1998)⁽⁸⁶⁾.

globina glicosilata (HbA1c) molto contenuti rispetto allo studio UKPDS (6,9% *vs* 8,3%) e come tali più rappresentativi di un'eventuale popolazione di pazienti con una semplice alterazione del profilo glicemico. Anche in questi pazienti la acquisizione di un migliore controllo della pressione arteriosa, sia in termini di differenza tra i trattamenti (PA sistolica=5-6 mmHg) sia in termini di approssimazione all'obiettivo terapeutico di 130/80 mmHg si traduce in un miglioramento della prognosi clinica con una riduzione dell'incidenza combinata di complicanze micro- e macrovascolari, della mortalità totale e della progressione del danno renale.

In relazione alla possibilità di combinare un più stretto controllo pressorio ad altri interventi, i risultati dello studio STENO-2⁽⁴¹⁾ hanno dimostrato come nella popolazione diabetica la combinazione di un trattamento antiipertensivo finalizzato a raggiungere valori pressori raccomandati con una strategia di controllo del profilo lipidico e glicemico, si traduce in una riduzione della mortalità e dell'incidenza combinata di complicanze cardiovascolari. Tutto ciò è largamente in accordo con le osservazioni che identificano la correzione del profilo di rischio globale come l'elemento centrale delle strategie di prevenzione.

Accanto a queste evidenze, alcune recenti meta-analisi hanno dimostrato che, prendendo in consi-

derazione tutti i più importanti studi di intervento nell'ipertensione arteriosa, lo sviluppo di diabete mellito, frequente soprattutto negli ipertesi con SM o disglucemie, è significativamente minore nei pazienti che ricevono trattamenti basati su ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARBs) rispetto a quanto osservato con diuretici o BB⁽⁸⁸⁾.

Tuttavia, l'efficacia conseguente al migliore controllo della pressione arteriosa rappresenta solo uno degli aspetti di efficacia della terapia antiipertensiva nei pazienti con ARG. Alla luce delle evidenze emerse dagli studi clinici più recenti, è possibile oggi sostenere che alcuni aspetti qualitativi della terapia antiipertensiva possano avere un impatto preventivo rilevante. Tale aspetto riguarda, in particolare, i farmaci inibitori del RAAS, che sono largamente impiegati nel trattamento dell'ipertensione, e che possono contribuire in maniera specifica a migliorare la prognosi clinica nei pazienti con ARG. Nell'ambito di tale classe di farmaci, l'efficacia clinica degli ACE-inibitori è sostenuta soprattutto da due grandi studi di intervento, lo studio HOPE/Micro-HOPE⁽⁸⁹⁾ e lo studio DREAM⁽⁹⁰⁾ i quali, pur sostenuti da un diverso razionale di intervento, hanno dimostrato come il blocco farmacologico dell'enzima di conversione sia una strategia efficace, in presenza di un ARG. Il primo di tali studi ha messo a confronto il trattamento con ramipril e placebo (inteso come miglior trattamento raccomandato) in una popolazione di 3577 pazienti con diabete complicato da ipertensione dimostrando come la strategia di intervento basata sulla ACE-inibizione riduca l'incidenza combinata ed individuale della principali complicanze cardiovascolari (*Figura 10*).

Tale beneficio è risultato maggiore rispetto a quello calcolato sulla base della differenza tra i trattamenti in termini di controllo pressorio, suggerendo come il presupposto razionale della efficacia specifica del blocco RAS possa trovare una conferma in presenza di un ARG. Tali risultati possono essere ragionevolmente estesi alla popolazione con SM, nella quale la presenza di elevati valori pressori rappresenta il determinante del rischio CV più evidente e la presenza di ARG costituisce un criterio classificativo e un elemento caratterizzante in combinazione con l'obesità addominale. Pur in assenza di studi specifici di intervento in tale popolazione di pazienti, i dati derivati dallo studio

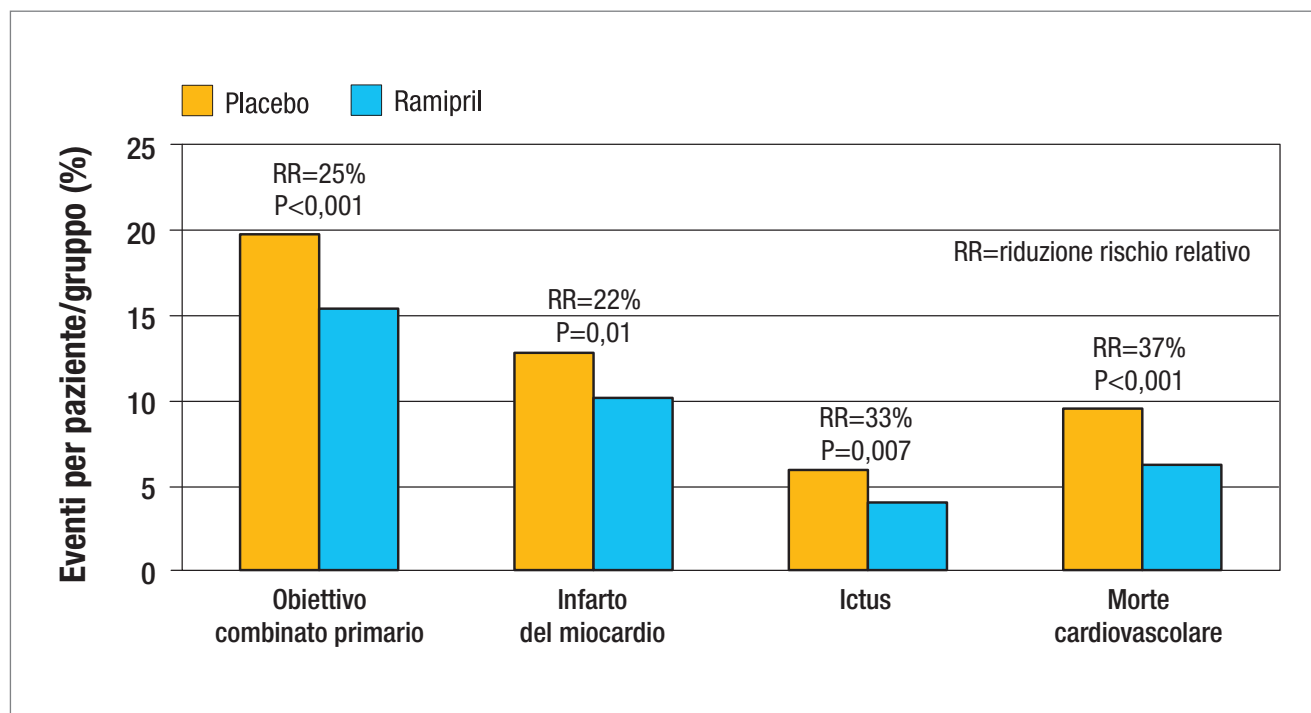


Figura 10. Effetto del trattamento con ramipril sull'incidenza dell'end-point primario (incidenza combinata di IMA, ictus e mortalità CV) nei pazienti diabetici dello studio Micro-HOPE. (Mod. da HOPE, *N Eng J Med* 1998)⁽⁸⁹⁾.

ASCOT⁽⁹¹⁾ hanno dimostrato come un trattamento di associazione a base di ACE-inibitore e calcio-antagonista in confronto con la combinazione beta-bloccante e diuretico si traduca in una riduzione della incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, che nei pazienti affetti da SM risulta sovrapponibile a quella osservata nei pazienti che non presentano tale condizione. Tali risultati suggeriscono come una strategia di intervento che includa farmaci in grado di influenzare favorevolmente il profilo glicemico (ACE-inibitori) possa rappresentare il trattamento di scelta in una popolazione con elevato profilo di rischio e necessità di un approccio preventivo ad ampio spettro. Tutto ciò non significa che in presenza di ARG e ipertensione non esista una indicazione all'impiego di altre classi di farmaci, la cui somministrazione è spesso indispensabile in presenza di persistenza di elevati valori pressori (soprattutto calcio-antagonisti o diuretici) o di condizioni cliniche associate (p.es. beta-bloccanti). La definizione dello schema di terapia efficace in queste condizioni non può prescindere dall'utilizzo di farmaci in grado di influire favorevolmente sul versante metabolico, con una scelta preferenziale per i farmaci in grado di inibire il RAS.

Accanto al problema della prevenzione cardiovas-

colare, la presenza di ARG impone la necessità di impedirne la progressione verso forme più conclamate. Tale aspetto risulta di importanza più rilevante in presenza di ipertensione. Lo studio DREAM ha affrontato questo specifico problema, che trae origine dal presupposto della potenziale interferenza tra ACE-inibitore e sensibilità insulinica cercando di verificare se il trattamento con ramipril fosse in grado di prevenire lo sviluppo di diabete conclamato in un'ampia popolazione di pazienti con ARG. I risultati dello studio sono stati estremamente interessanti. Pur in assenza di una verifica formale dell'obiettivo primario, hanno tuttavia dimostrato un incremento significativo della percentuale di soggetti che regredisce verso la normoglicemia (*Figura 11*), associato ad una promettente separazione tardiva delle curve di incidenza di nuovo diabete. Ciò fa pensare che l'impatto preventivo dell'ACE-inibitore (ramipril) nei confronti del diabete possa realizzarsi su un periodo di trattamento a lungo termine e sia più evidente in quei pazienti nei quali lo sviluppo di malattia è in fase iniziale. Questi soggetti rappresentano il vero bersaglio di una prevenzione cardiovascolare.

Per quanto riguarda il ruolo dei sartani nel trattamento della ipertensione associata ad alterazioni del profilo glicemico, accanto alle evidenze che

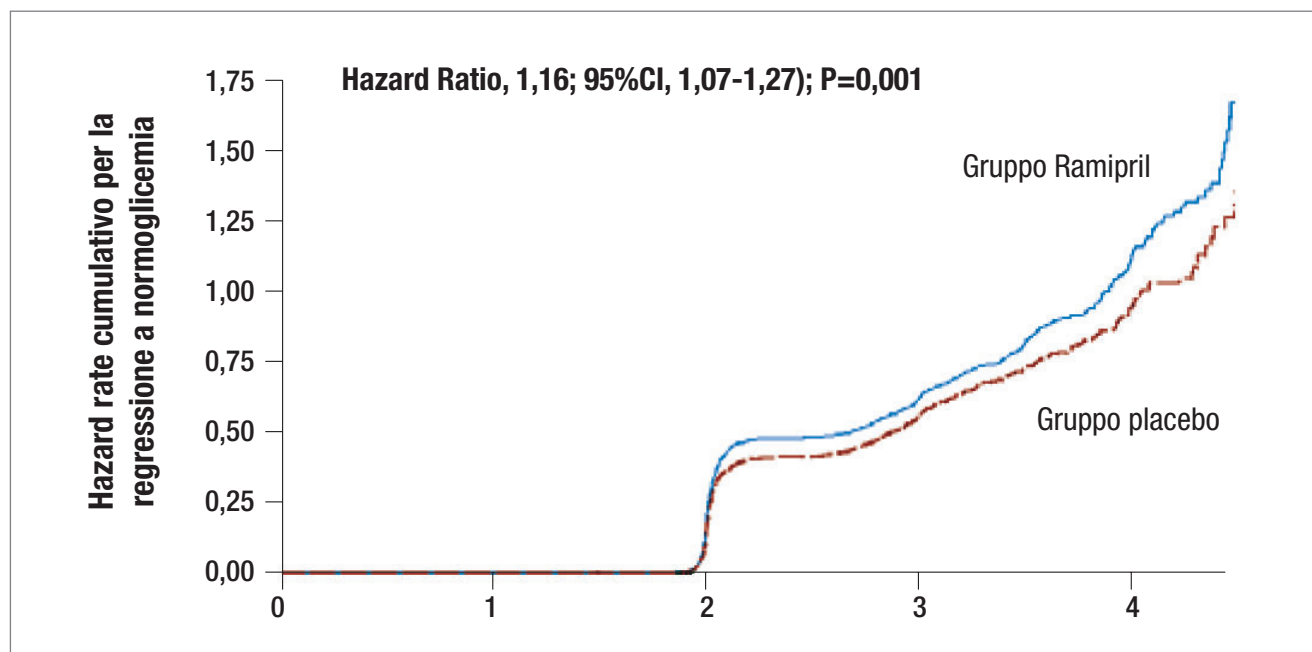


Figura 11. Frequenza di regressione verso la normoglicemia nei pazienti con IGT e IGF trattati con ramipril o placebo nello studio DREAM.
(Mod. da DREAM Trial Investigators et al., *N Engl J Med* 2006)⁽⁹⁰⁾.

derivano dalla analisi dei sottogruppi degli studi di intervento e descritte in precedenza, una particolare rilevanza è quella che va attribuita agli studi di efficacia della terapia antiipertensiva nei confronti delle alterazioni del danno d'organo associate all'ipertensione arteriosa, ed in particolare di quelle evidenti e precoci a livello della funzionalità renale, che rappresentano una delle complicanze più evidenti della ipertensione arteriosa associata ad ARG e sono responsabili di un incremento indipendente del rischio di nefropatia e malattie CV⁽⁸⁵⁾. In particolare l'efficacia della terapia antiipertensiva nei confronti del danno renale risulta dipendente dall'interazione tra l'entità della riduzione pressoria e l'effetto preventivo specifico di determinate classi di farmaci antiipertensivi, tra le quali quelli che inibiscono il RAAS sembrano svolgere un ruolo prevalente ed additivo al controllo della pressione arteriosa (*Tabella 11*). In particolare, lo spettro di progressione del danno renale nel paziente diabetico è stato valutato negli studi IRMA-2⁽⁹²⁾, IDNT⁽⁹³⁾, RENAAL⁽⁹⁴⁾ e MARVAL⁽⁹⁵⁾ che hanno dimostrato come il blocco dei recettori AT1 ottenuto mediante la somministrazione rispettivamente di irbesartan (IRMA-2 e IDNT), losartan (RENAAL) si traduca in una minore progressione della nefropatia diabetica associata ad ipertensione a partire

dalle sue espressioni più precoci e caratterizzate dalla esclusiva presenza di microalbuminuria (IRMA-2) fino alle forme clinicamente più conclamate che hanno caratterizzato i pazienti inclusi negli studi IDNT e RENAAL. L'aspetto più rilevante che caratterizza gli studi di intervento finalizzati alla nefroprotezione è rappresentato dall'osservazione che il successo terapeutico dei sartani è additivo rispetto alla riduzione della pressione arteriosa, e l'evidenza che esso appare palese anche nella forme più precoci di danno renale, suggerendo una nefroprotezione che può applicarsi con successo anche ai pazienti nei quali le ARG risultino estremamente precoci e parte integrante di un profilo di rischio metabolico più complesso come accade nei soggetti con diabete o con SM. Come precedentemente discusso, infatti, sono disponibili dati sperimentali che suggeriscono la stretta interazione tra RAS e insulino-resistenza, attraverso l'interazione dell'Angiotensina II con il sottotipo recettoriale AT1. Il blocco di questa interazione da parte dei sartanici, ed in particolare di irbesartan, losartan e telmisartan, ha dimostrato di conferire significativi benefici aggiuntivi, oltre il controllo dei valori pressori, in termini di migliore controllo metabolico rispetto agli altri sartani⁽⁴⁹⁾. Tale effetto favorevole sul profilo metabolico, e su quello gli-

	ARB	ACE	CA	BB	Diur	Altri
Danno d'organo subclinico						
• Ipertrofia ventricolare sinistra	✓	✓	✓			
• Aterosclerosi asintomatica		✓	✓			
• Microalbuminuria	✓	✓				
• Disfunzione renale	✓	✓				
Eventi clinici pregressi						
• Stroke	✓	✓	✓	✓	✓	✓
• Infarto del miocardio	✓	✓		✓		
• Angina pectoris			✓	✓		
• Scompenso cardiaco	✓	✓		✓	✓	✓
Fibrillazione atriale						
• Ricorrente	✓	✓				
• Permanente			✓	✓		
ESRD/proteinuria	✓	✓			✓	
Danno arteriolare periferico			✓			
Altre condizioni						
• ISH (anziani)			✓		✓	
• Sindrome metabolica	✓	✓	✓			
• Diabete mellito	✓	✓				
• Gravidanza			✓	✓		✓
• Razza nera			✓		✓	

Tabella 11. Indicazioni terapeutiche preferenziali per il trattamento della ipertensione arteriosa.

(Mod. da 2007 ESH/ESC Linee Guida per l'ipertensione. J Hypertens 2007;25:1105-1187)

cemico in particolare, si esplica attraverso l'attivazione dei recettori PPAR-gamma, i quali sono fondamentalmente coinvolti nel metabolismo glucidico e nella regolazione della sensibilità all'insulina. Il razionale per proporre un'estensibilità del concetto di nefroprotezione mediante sartani al paziente con ARG, nasce da due evidenze sostanziali, delle quali la prima di natura biochimica e la seconda espressione della più pura logica di inter-

vento mediante studi clinici controllati. In particolare, l'aspetto biochimico risiede nell'osservazione che, in presenza di diabete, la produzione di angiotensina II a livello glomerulare avviene prevalentemente attraverso sistemi che non coinvolgono l'enzima di conversione, bensì il sistema chimasico, condizionando il blocco degli effetti della angiotensina II all'interferenza recettoriale diretta. La seconda evidenza è quella clinicamente rilevante che

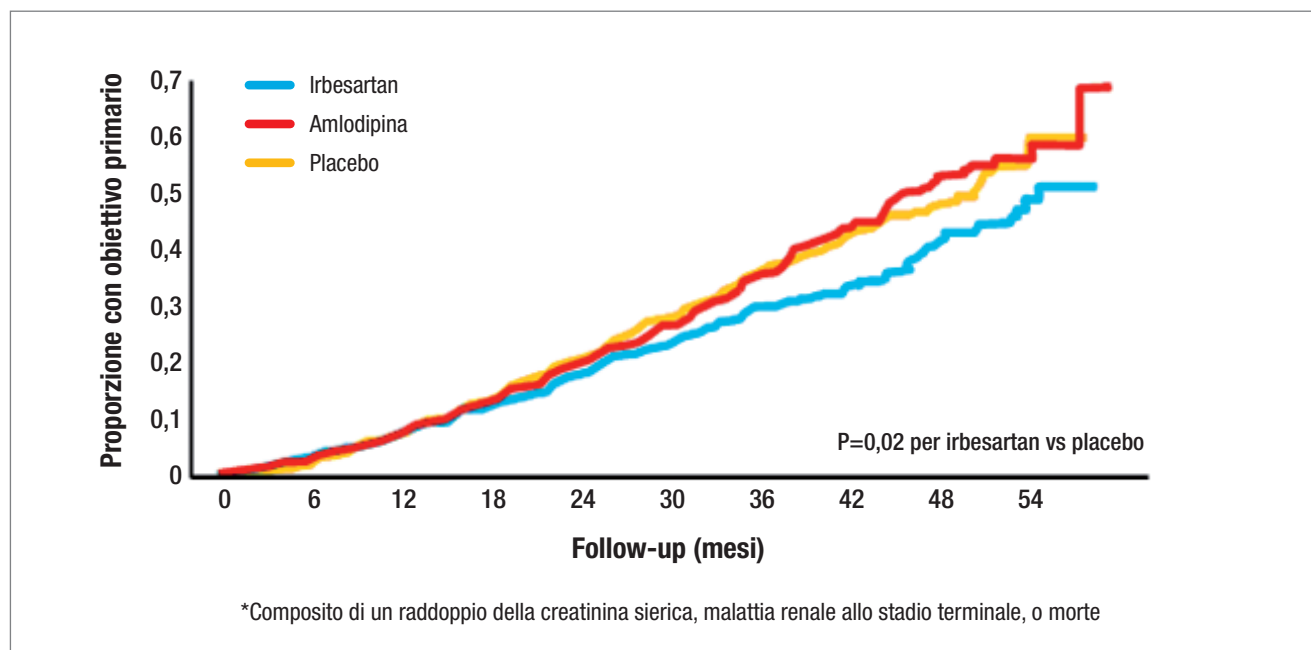


Figura 12. Incidenza dell'obiettivo primario (raddoppio creatininemia, evoluzione verso la dialisi o decesso) nella popolazione diabetica ed ipertesa dello studio IDNT trattata con placebo, amlodipina e irbesartan.

(Mod. da Lewis EJ et al., *N Engl J Med.* 2001)⁽⁹³⁾

emerge dallo studio IDNT⁽⁹³⁾ il quale ha dimostrato come, a parità di efficacia antiipertensiva tra irbesartan ed amlodipina, la progressione del danno renale risulta più ridotta dal trattamento con sartano (Figura 12), confermando il ruolo primario della riduzione pressoria, ma dimostrando un'efficacia additiva che appare conseguente all'interazione specifica tra farmaco e substrato dismetabolico ed esclude la possibilità di acquisire un'efficacia paragonabile, semplicemente promuovendo un migliore controllo della pressione arteriosa con un farmaco efficace in senso puramente emodinamico.

In conclusione, l'utilità della terapia antiipertensiva appare del tutto innegabile nei pazienti con ipertensione arteriosa e ARG, ivi inclusi i soggetti affetti da SM. L'efficacia della terapia antiipertensiva consegue alla riduzione dei valori di pressione arteriosa ed alla capacità delle diverse classi di farmaci di interferire favorevolmente con i determinanti aggiuntivi del rischio CV, che caratterizzano questi pazienti. Tra le diverse classi di farmaci di potenziale impiego nei pazienti con ARG, un ruolo di primaria importanza spetta ai farmaci che inibiscono il sistema RAAS (ACE-inibitori e ARB), la cui presenza dovrebbe essere sempre parte integrante della strategia di intervento terapeutico, soprattutto dove esiste la capacità di interagire sui parametri metabolici.

IMPORTANZA DELLE STRATEGIE TERAPEUTICHE DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE INTEGRATA

Messaggi Chiave

- Recentemente, il concetto di rischio cardiovascolare globale ha sostituito quello di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.
- Il rischio cardiovascolare globale esprime la probabilità che un singolo individuo vada incontro ad un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni.
- Nel caso di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato il singolo individuo ha una probabilità superiore al 20% di subire un evento nei successivi 10 anni; pertanto, è necessaria una strategia di prevenzione cardiovascolare integrata che non solo controlli i singoli fattori di rischio, ma che interrompa la progressione della malattia e ne limiti le conseguenze.
- Gli studi dimostrano come la strategia cardiovascolare integrata si sia dimostrata efficace sia nella prevenzione degli eventi macrovascolari che microvascolari.
- Una strategia terapeutica integrata del paziente con ARG non può prescindere dalla somministrazione di farmaci che modulano o bloccano il RAS ed, eventualmente anche in aggiunta, di statine.

La prevenzione cardiovascolare è stata a lungo distinta in primaria e secondaria, a seconda dell'assenza o presenza del reperto anamnestico di eventi cardiovascolari.

Nel primo caso il trattamento consisteva nel controllo dei singoli fattori di rischio cardiovascolare eventualmente presenti, mentre nel secondo caso prevedeva anche la somministrazione di farmaci in grado di correggere le conseguenze patologiche della malattia aterosclerotica già instauratasi. Esempio tipico è la somministrazione di antiaggreganti piastrinici per prevenire la crescita della placca aterosclerotica mediante deposizione di piastrine e l'embolizzazione legata al distacco di frammenti del trombo eventualmente formatosi sulla lesione della parete vascolare.

Naturalmente, sia nella prevenzione primaria, che in quella secondaria, la frequente coesistenza di più fattori di rischio prevedeva la necessità di trattamenti diversi, mirati ciascuno al controllo dei singoli fattori di rischio (ARG, ipertensione arteriosa, dislipidemia ecc.).

Più recentemente, la consapevolezza che la definizione di prevenzione secondaria è dovuta alla presenza della malattia aterosclerotica, testimoniata dal reperto anamnestico di un evento acuto vascolare coronarico o cerebrale o periferico, e la possibilità di documentare la patologia vascolare anche indipendentemente dal verificarsi di eventi acuti, ha indotto a sostituire il concetto di prevenzione primaria e secondaria con quello di rischio cardiovascolare globale.

Quest'ultimo esprime la probabilità che il singolo individuo ha di andare incontro ad un evento vascolare nei successivi 10 anni.

Si parla di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato quando il soggetto ha già subito un evento acuto, o presenta evidenze strumentali di malattia coronarica, carotidea, renale o vascolare periferica, o ha tre o più fattori di rischio, o il diabete mellito.

Queste condizioni determinano una probabilità di sviluppare un evento CV nei successivi 10 anni superiore al 20%, per cui richiedono una strategia terapeutica di prevenzione particolarmente aggressiva, volta non solo al controllo dei singoli fattori di rischio, eventualmente presenti, ma anche alla progressione della malattia e limitando le conseguenze potenzialmente pericolose.

«Evidence based medicine» e strategia terapeutica integrata per la prevenzione cardiovascolare

La stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente con ARG o diabete mellito in base alla presenza contemporanea di ipertensione, dislipidemia e microalbuminuria è necessaria per una terapia integrata volta ad ottenere un'efficace prevenzione delle complicanze CV, metaboliche e renali. Applicando la strategia degli interventi multipli su questi fattori in pazienti ad alto rischio con diabete tipo 2 ed aggiungendo un trattamento con un antiaggregante piastrinico, nello studio STENO 2⁽⁴⁰⁾ si è ottenuta una riduzione degli eventi macrovascolari superiore al 50% con un NNT di 5 pazienti per un periodo di 8 anni. Lo stesso tipo di strategia si è dimostrato particolarmente efficace anche sugli eventi microvascolari, in cui i risultati sono stati ottenuti in un periodo di soli 4 anni, confermando così i risultati dell'UKPDS⁽⁶⁷⁾. Tuttavia, la capacità di raggiungere gli obiettivi terapeutici predefiniti anche nello studio STENO 2⁽⁴⁰⁾ è risultata tutt'altro che soddisfacente e molto variabile. Questa osservazione ha aperto la via ad un approccio diverso, basato sulla modulazione del tono del RAS, che costituisce il mediatore degli effetti dannosi dei diversi fattori di rischio e contemporaneamente della progressione della malattia aterosclerotica. In questo modo è possibile prevenire il danno aterosclerotico, anche indipendentemente dal controllo dei diversi fattori di rischio cardiovascolare. Il primo riscontro dell'efficacia di questa strategia terapeutica viene dallo studio HOPE⁽⁹⁶⁾ che ha dimostrato, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, che l'aggiunta alla terapia di un ACE-inibitore (il ramipril) è in grado di migliorare la prognosi cardiovascolare riducendo mortalità e morbidità, rispetto a quanto osservato con placebo.

Questo risultato trova ampia giustificazione nei risultati di studi di fisiopatologia, ed in altri studi di intervento. Dal punto di vista fisiopatologico, è importante ricordare che l'elemento che condiziona il danno vascolare, sia di tipo funzionale che strutturale, nel diabete mellito è l'iperglicemia, che agisce stimolando una condizione di stress ossidativo. Non sorprende, pertanto, che la somministrazione di ramipril, riducendo la produzione di angiotensina II, svolga un effetto antiossidante, in

grado di ridurre il danno ossidativo a livello degli organi bersaglio nel paziente diabetico. Anche l'ipertensione⁽⁹⁷⁾ e l'ipercolesterolemia agiscono attraverso questa via biochimica, per cui la modulazione del RAS riesce a svolgere un effetto di prevenzione cardiovascolare, che risulta indipendente dal controllo dei singoli fattori di rischio. Si comprende, perciò, facilmente perché nei 3654 pazienti diabetici arruolati nello studio HOPE⁽⁹⁶⁾ si sia registrata una riduzione dell'obiettivo composito primario di morte cardiovascolare ed infarto del miocardio o ictus cerebrale non fatale, pari al 25%, e quindi superiore a quella registrata nei non diabetici. Prospettive ancora più favorevoli sembra offrire il blocco farmacologico dei recettori AT1 dell'angiotensina II.

Ad esempio, nei fibroblasti cutanei di adolescenti con diabete mellito di tipo 1 e segni precoci di vasculopatia diabetica è stata dimostrata un'alterata produzione degli enzimi cellulari antiossidanti in risposta all'iperglicemia, che non è riscontrabile nei pazienti diabetici senza vasculopatia e nei soggetti normali⁽⁹⁸⁾. Il trattamento con irbesartan, un'antagonista dei recettori AT1, è in grado di correggere questa anomalia, ridurre i livelli sierici dei marcatori dello stress ossidativo e migliorare la funzione endoteliale, lasciando ipotizzare una protezione dal danno vascolare⁽⁹⁹⁾. D'altra parte, gli studi più recenti hanno completamente trasformato il ruolo della angiotensina II nel determinismo della malattia aterosclerotica, dimostrando che essa partecipa direttamente alla patogenesi del danno d'organo indotto dai fattori di rischio cardiovascolare.

Esistono basi fisiopatologiche che suggeriscono come gli antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II siano in grado di prevenire o far regredire la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro non associata ad ipertrofia, che costituisce una delle prime manifestazioni dello sviluppo di una cardiopatia. Studi clinici tuttora in corso o in fase di completamento potranno sicuramente chiarire questo importante aspetto fisiopatologico e le sue eventuali implicazioni nella gestione clinica dei pazienti con ipertensione arteriosa. In particolare, sembra che in questo processo sia coinvolto il RAS tissutale cardiaco. Il ruolo di questo sistema nella evoluzione della cardiopatia verso l'ipertrofia e l'insufficienza cardiaca è documentato dall'osservazione secondo cui il trattamento antiipertensivo con AT1-bloccanti risulti particolarmente efficace

nel far regredire l'ipertrofia e, soprattutto, ripristini un rapporto fisiologico tra massa muscolare e tessuto fibroso nel ventricolo dei pazienti ipertesi. Infine, l'osservazione di una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra trattati con farmaci che interferiscono con il RAAS suggerisce il suo coinvolgimento anche nella progressione dalla cardiopatia ischemica a quella dilatativa. Una situazione analoga sembra configurarsi a livello renale con l'osservazione nei pazienti con o senza diabete mellito che la somministrazione di ACE-inibitori o AT1-bloccanti è in grado di migliorare significativamente la prognosi in termini di malattia renale. Infine, l'angiotensina II sembra svolgere un ruolo centrale nella patogenesi della malattia aterosclerotica attraverso la produzione di citochine pro-infiammatorie, che sembrano favorire la trasformazione della placca aterosclerotica stabile in placca vulnerabile pronta alla rottura⁽¹⁰⁰⁾.

In definitiva, una strategia terapeutica integrata del paziente con AGR non può prescindere dalla somministrazione di farmaci che modulano o bloccano il RAAS ed, eventualmente anche in aggiunta, di statine (*Figura 13*).

ALGORITMI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

Algoritmo diagnostico dell'alterata regolazione della glicemia

Il vertiginoso aumento della prevalenza del diabete di tipo 2 e delle complicanze d'organo ad esso associate rischia di determinare importanti effetti sull'aspettativa e sulla qualità di vita del singolo individuo, con gravi ripercussioni per la società. Per tali motivi, una sempre maggiore attenzione viene posta nell'identificazione dei soggetti a rischio di diabete. Il diabete è una condizione caratterizzata da un periodo silente o asintomatico di lunga durata, durante il quale si manifesta lo sviluppo delle complicanze d'organo. La durata precisa del periodo di latenza non è nota, si ritiene che mediamente sia di 4-7 anni fino a valori massimi di 10-12 anni. In accordo con tali dati, lo *screening* di una popolazione potrebbe anticipare la diagnosi clinica del diabete di 5-6 anni.

Negli stadi iniziali, la malattia è difficilmente iden-

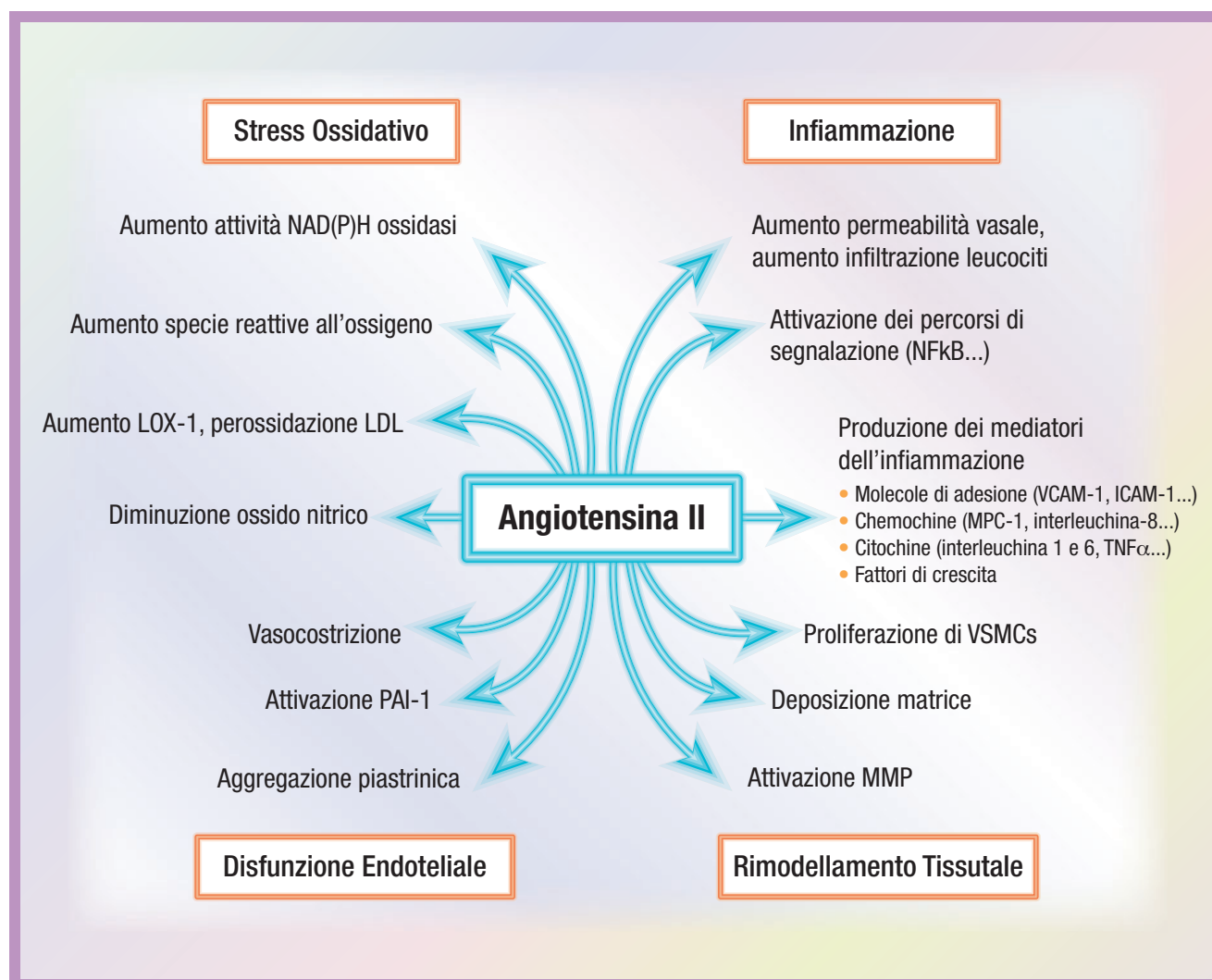


Figura 13.

tificabile, ma appropriati test di *screening*, come questionari, dosaggio della glicemia plasmatica a digiuno e l'eventuale esecuzione di OGTT possono consentire di identificare soggetti con ARG, ad alto rischio di sviluppare diabete. Le attuali evidenze suggeriscono che più che lo *screening* di popolazione, è raccomandabile uno *screening* opportunistico (cioè eseguito in occasione dell'esecuzione di altri esami clinici) o selettivo nei soggetti ad alto rischio (Tabella 12)^(101,102).

Lo *screening* negli individui ad alto rischio potrebbe non solo ridurre i costi, ma anche elevare il valore predittivo positivo del test di *screening* e restringerne l'esecuzione ad un gruppo selezionato della popolazione veramente a rischio di avere la malattia (Figura 14)⁽¹⁰¹⁾.

L'identificazione precoce del diabete potrebbe permettere al clinico di offrire una serie di inter-

venti da attuare nella fase di pre-diabete, quali lo stretto controllo glicemico, l'uso più intensivo e mirato di farmaci antiipertensivi, l'impiego più aggressivo di ipolipemizzanti ed aspirina, l'impiego di programmi per modificare lo stile di vita e la cessazione del fumo di sigaretta. Evidenze dirette dimostrano che molti di tali interventi sono in grado di migliorare gli esiti quando intrapresi dopo la diagnosi clinica (Figura 15).

Algoritmo diagnostico-terapeutico dell'iperglicemia nel paziente ricoverato in ospedale

La cardiopatia ischemica ed il diabete sono malattie croniche caratterizzate da una prevalenza significativa ed in continua crescita. La loro associazione è

- ✓ Lo *screening* dovrebbe essere effettuato durante una visita ambulatoriale (*screening opportunistico*).
- ✓ Il dosaggio della glicemia a digiuno è il test raccomandato.
L'OGTT può essere necessario quando la glicemia a digiuno è alterata.
- ✓ I test risultati positivi dovrebbero essere riconfermati in una seconda occasione.
- ✓ Nei soggetti che risultano normoglicemici è consigliabile ripetere lo *screening* ogni tre anni.
- ✓ I test di *screening* dovrebbero essere eseguiti in qualsiasi situazione clinica, indipendentemente dai criteri di *screening*.

Tabella 12. Raccomandazioni e livello di evidenza per lo *screening* del diabete e dell'alterata regolazione della glicemia. (Mod. da The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 2003;26(suppl.1):s5-s20).

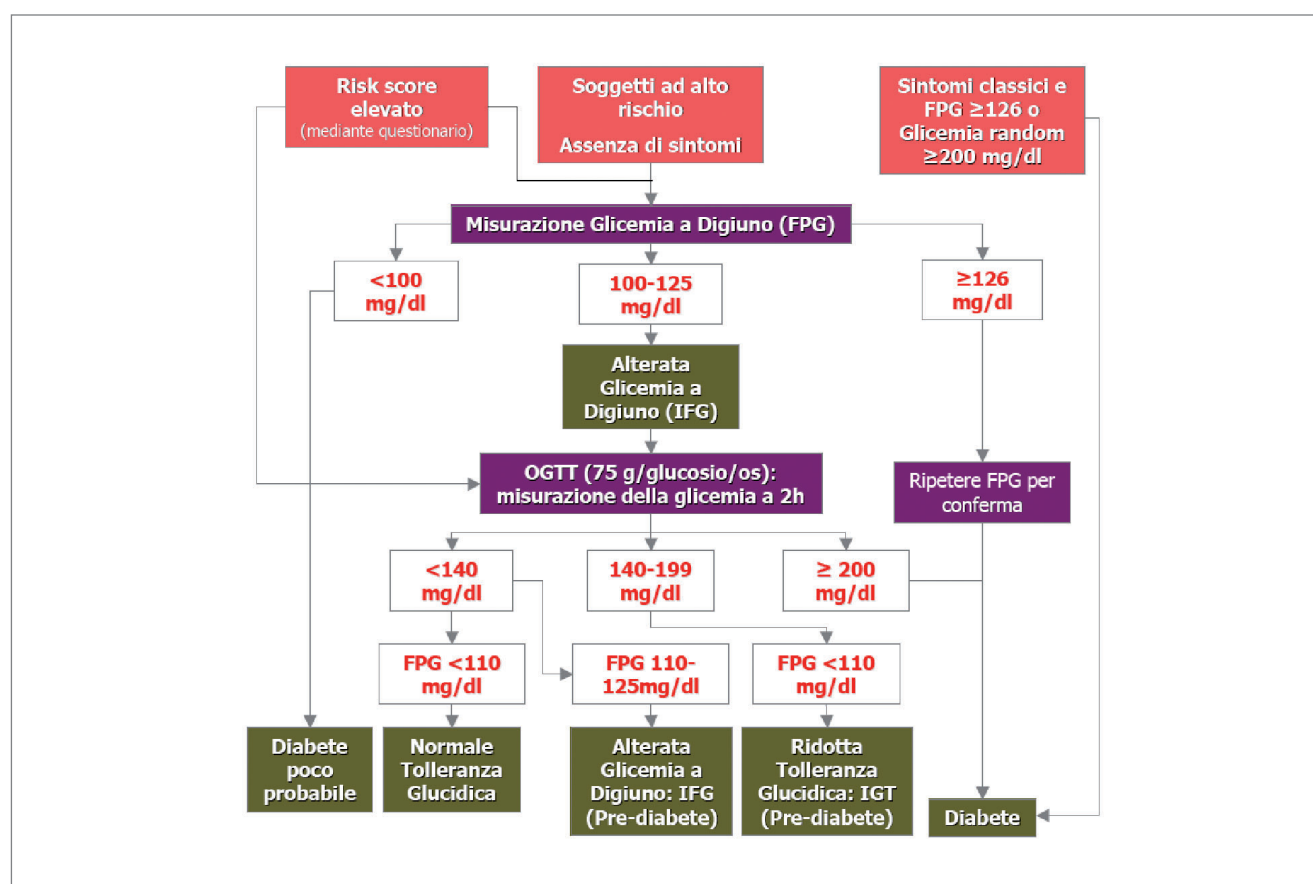


Figura 14. Algoritmo per la diagnosi del diabete e dell'alterata regolazione della glicemia.

frequente, e comporta un marcato aumento di mortalità e morbidità per cause CV. Il rischio di malattia cardiovascolare aumenta lungo lo spettro dell'ARG, iniziando a manifestarsi anche per livelli di glicemia considerati normali. Di conseguenza, strategie per l'individuazione precoce di tali disturbi gluco-

metabolici sono necessarie per tentare di prevenire la comparsa delle complicanze cardiovascolari o per instaurare un loro trattamento il più precoce possibile^(4,103).

In particolare, occorre considerare che la frequenza di ARG è doppia nei pazienti con infarto miocardi-

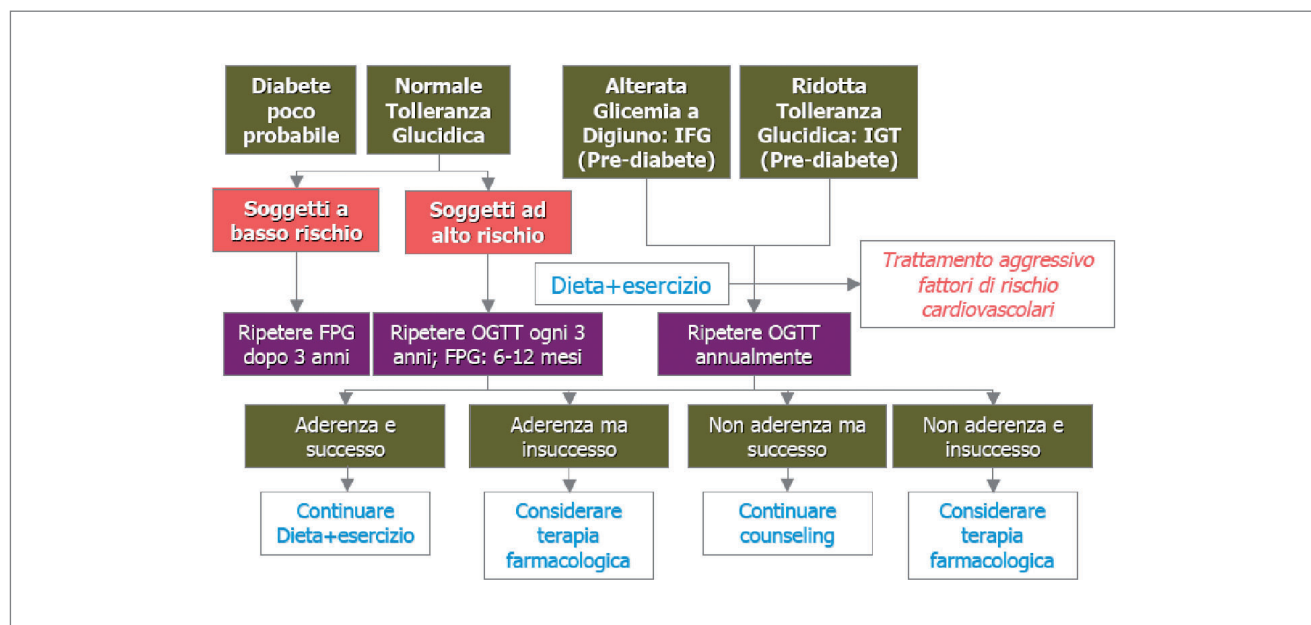


Figura 15. Identificazione dei soggetti con alterata regolazione glicemica e strategie terapeutiche.

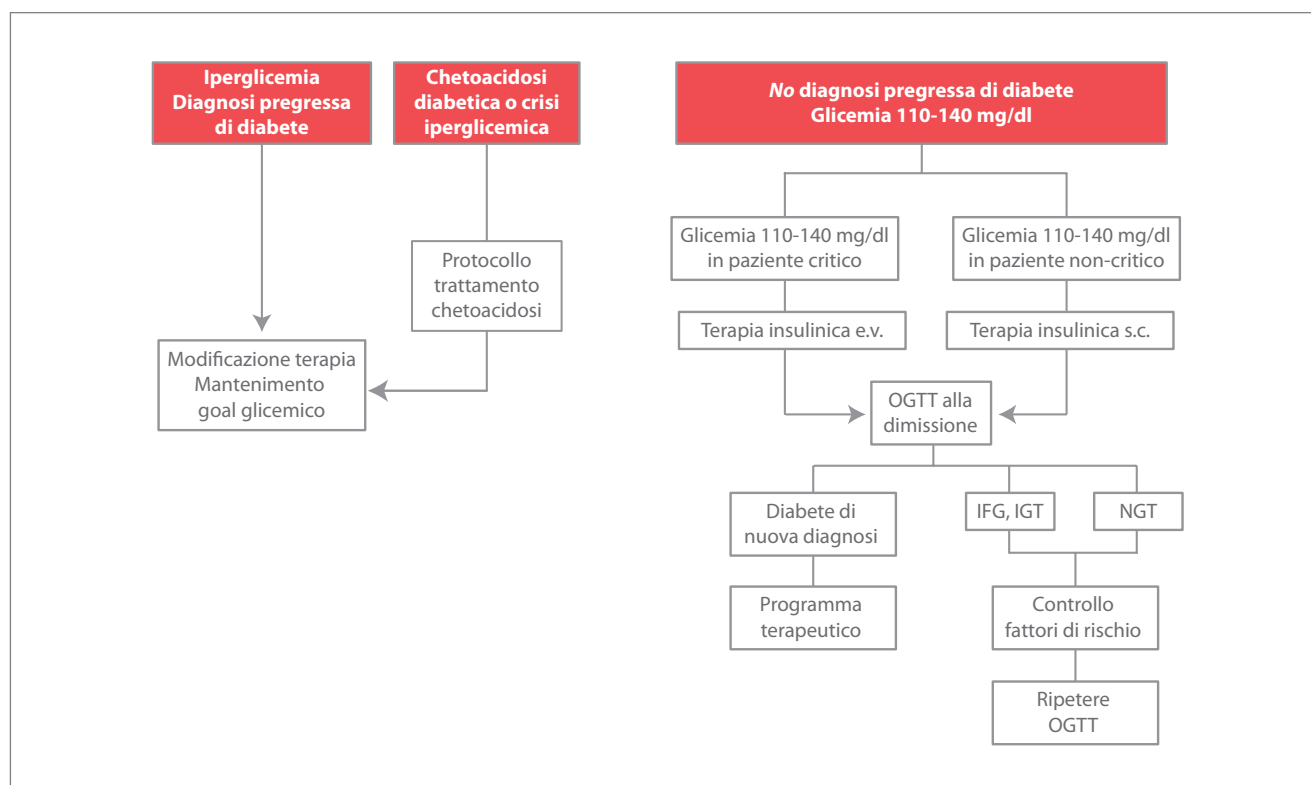


Figura 16. Inquadramento diagnostico e trattamento dell'iperglicemia nel paziente ricoverato in ospedale.

co rispetto alla popolazione di controllo, e che una normale regolazione glicemica è meno frequente rispetto alle ARG, anche tra i pazienti con malattia coronarica stabile. Inoltre, le ARG sono un potente fattore di rischio di futuri eventi cardiovascolari dopo un infarto miocardico. Pertanto, un OGTT do-

vrebbe far parte della valutazione del rischio globale in tutti i pazienti con malattia coronarica. Poiché le alterazioni della glicemia sono comuni e facili da individuare, esse dovrebbero rappresentare obiettivi suscettibili di interventi di prevenzione secondaria (Figura 16).

Algoritmo terapeutico nel soggetto con alterata regolazione della glicemia

I dati disponibili dimostrano la possibilità di incidere in modo significativo sulla progressione a diabete tipo 2 e sui fattori di rischio ad esso associati, nei soggetti ad alto rischio, come ad esempio gli individui con ARG. Allo stesso tempo, suggeriscono che con buona probabilità l'intervento preventivo sarà tanto più efficace, se ai programmi di modifica dello stile di vita saranno associati trattamenti farmacologici efficaci e sicuri (*Figura 17*). Una migliore identificazione degli individui ad alto rischio, e tra questi di coloro che sono maggiormente suscettibili a sviluppare la malattia, potrebbe aiutare a convogliare energie e risorse per una più efficace prevenzione. Anche se a tutt'oggi non vi sono studi definitivi che supportino l'impiego della terapia antiipertensiva in pazienti con ARG, i dati disponibili, le evidenze ottenute nei pazienti con SM e le stesse Linee Guida (ESC/EASD/ESH)

indicano l'importanza del controllo pressorio. L'intervento di prevenzione cardiovascolare, pertanto, deve essere fortemente radicato anche sul controllo dei valori pressori, possibilmente entro 130/80 mmHg, basandosi principalmente sui farmaci bloccanti del RAS (ACE-inibitori ed ARBs). Al fine di migliorare la possibilità di successo dell'intervento preventivo sarà, inoltre, necessario tracciare strategie che risultino appropriate dal punto di vista culturale e socio-economico per la maggior parte, se non per la totalità, della popolazione. Queste strategie devono essere particolarmente aggressive nei confronti dei gruppi ad alto rischio, ma devono anche essere dirette all'intera comunità in tema di educazione sanitaria. È necessario far crescere la consapevolezza dell'importanza di seguire un corretto stile di vita e diffondere la conoscenza dei rischi connessi a patologie degenerative come il diabete e l'obesità. Interventi finalizzati alla modifica dello stile di vita devono avvenire precocemente, a partire dall'età scolare,

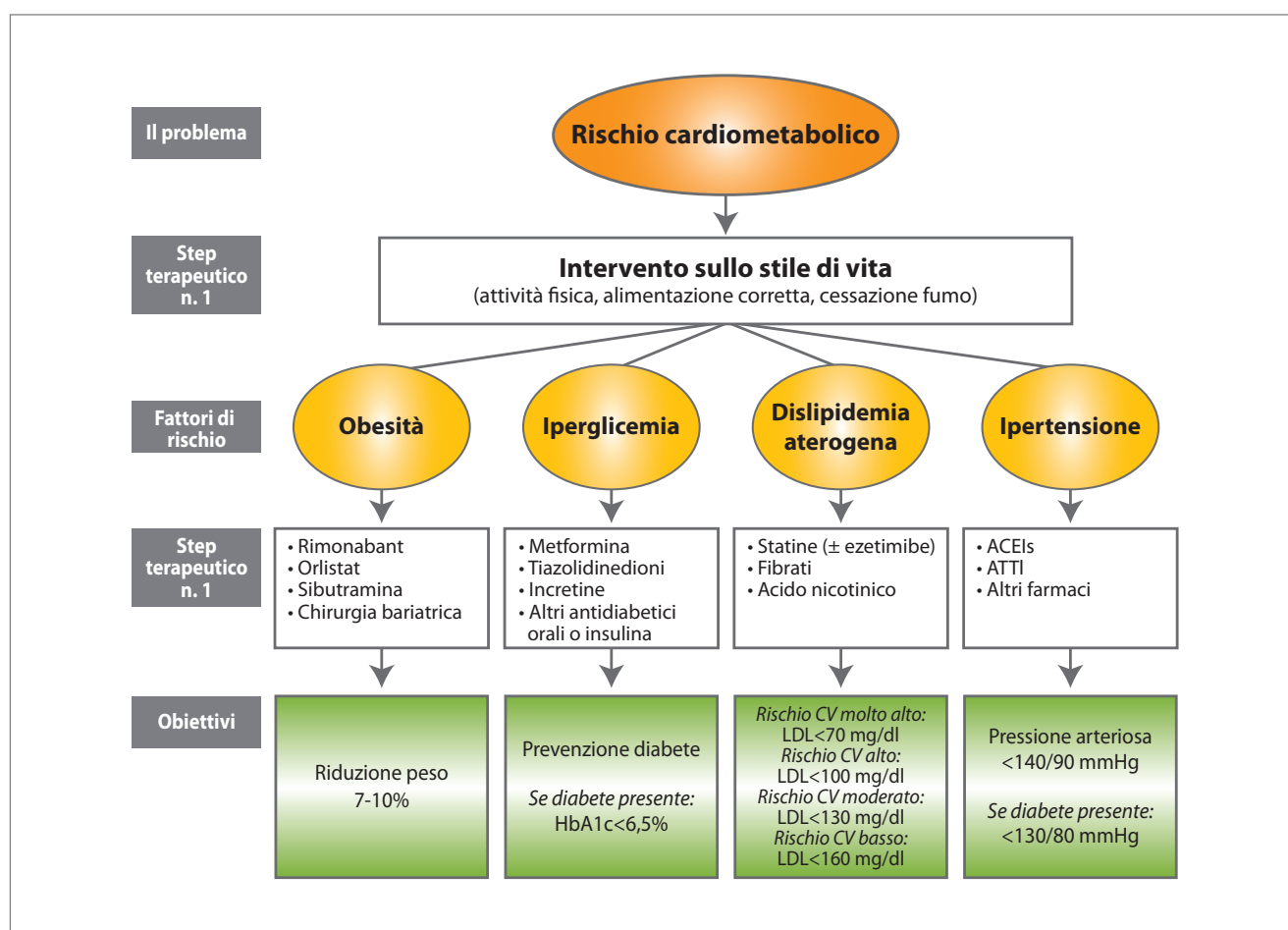


Figura 17. Algoritmo terapeutico per la riduzione del rischio cardiometabolico.

dato che è in questa fascia d'età che si possono ottenere le maggiori possibilità di successo, in quanto sempre più difficile e meno fruttuoso risulta un intervento tardivo, effettuato in età adulta.

Vi è, pertanto, un urgente bisogno che la scuola introduca programmi strutturati e formali su nutrizione e attività fisica come strumenti di benessere.

Non trascurabile, infine, è l'opportunità di utilizzare i mezzi di informazione pubblica, per mettere in atto una campagna esplicita a favore di una corretta alimentazione e di una regolare attività fisica, e diffondere messaggi diretti sulle tragiche conseguenze del diabete e dell'obesità al fine di sensibilizzare la popolazione su tali tematiche.

Bibliografia

- Standard italiani per la cura del diabete mellito. AMD, Diabete Italia, SID. Edizioni Infomedica, 2006.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30: 753-759.
- Bartnik M, Norhammar A, Rydén L. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2007;262:145-156.
- Bianchi C, Miccoli R, Penno G, Del Prato S. Primary prevention of cardiovascular disease in people with dysglycemia. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S208-S214.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *European Heart Journal* 2007, doi:10.1093/eurheartj/ ehl261.
- The DECODE Study Group on behalf of The European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696.
- Pilotto L, Gaggioli A, Lo Noce C, Dima F, Palmieri L, Uguccioni M, Pede S, Giampaoli S, Vanuzzo D, a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Il diabete in Italia: un problema di sanità pubblica. *Ital Heart J Suppl* 2004;5(6):480-486.
- Tragni E, Filippi A, Casula M, Brignoli O, Cricelli C, Poli A, Catapano AL per il gruppo di ricerca CHECK. Lo studio CHECK (Cholesterol and Health: Evaluation, Control and Knowledge): distribuzione dei fattori di rischio e prevalenza delle malattie cardiovascolari in un campione rappresentativo della popolazione italiana. *Atherosclerosis Update* 2008;1(5):4-63.
- Bastarolo B, Battaggia A, Blengio G, et al. a nome del Gruppo Collaborativo «Progetto Verona». Indagine trasversale per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione di soggetti assistibili afferenti ai medici di medicina generale nell'area della ASL 20 di Verona. *Ital Heart J Suppl* 2005;6(6):382-387.
- Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, Crepaldi G, for the ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly caucasian cohort: The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:505-510.
- Mannucci E, Monami M, Rotella CM. How many components for the metabolic syndrome? Results of exploratory factor analysis in the FIBAR study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:719-726.
- Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:250-254.
- Irace C, Cortese C, Fiaschi E, et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. Role of elevated blood pressure. *Hypertension* 2005;45:597-601.
- Garancini MP, Calori G, Ruotolo G, et al. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Italy: an OGTT-based population study. *Diabetologia* 1995;38:306-313.
- Cicero AFG, Dormi A, Nascetti S, Panourgia MP, Grandi E, D'Addato S, Gaddi A. Relative role of major risk factors for Type 2 diabetes development in the historical cohort of the Brisighella Heart Study: an 8-year follow-up. *Diabet Med* 2005;22:1263-1266.
- Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999;22:1490-1493.
- Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005;28:1786-1788.
- Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M, et al. Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality: the Ventimiglia di Sicilia project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(2):185-190.
- Noto D, Barbagallo CM, Cefalù AB, Falletta A, Sapienza M, Cavera G, Amato S, Pagano M, Maggiore M, Carroccio A, Notarbartolo A, Aversa MR. The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: Results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population. *Atherosclerosis* 2008;197:147-153.
- Capuano V, D'Arminio T, Bambacaro A, Lanzara C, D'Antonio V. Il Progetto VIP: prevalenza dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica in un'area della Campania. *Ital Heart J Suppl* 2001;2(11):1201-1208.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC and Muggeo M. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789.
- ADA. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-S54.
- ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S55-S60.
- Medea G. Indicatori di qualità e standard nell'assistenza al paziente con diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale. http://www.simg.it/metabolica/supporti/documenti/Indicatori_Diabete_Media.pdf.
- Pozzi E. Compiti relativi alla prevenzione individuale, diagnosi precoce, monitoraggio di malattie di particolare impegno sociale. In: SIMG. Il Medico generale italiano negli anni '90 - Job description. Documento Dossier a cura di Aldo Pagni. Firenze 1988; p. 83.
- Caimi V. Organizzazione dell'attività. In: Caimi V. L'organizzazione del lavoro in medicina generale. UTET Periodici 1997:99-117.
- AA.VV. Le strategie della medicina generale. S.I.M.G. Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale. *The Journal of the Italian College of General Practitioners* 1994;2:3-27.
- Fowler G. Does health education in general practice work? *Health Educ J* 1986;45:59-60.
- Department of Health and the Welsh Office. General Practice in the National Health Service: a new contract. London: HMSO, 1989.
- Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Beiser, A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89.
- Cooper, R, Cutler, J, Desvigne-Nickens, P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: Findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation* 2000;102:3137.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
- Jousilahti, P, Vartiainen, E, Tuomilehto, J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:1165-1172.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. Pressione arteriosa monitorata. Lo studio PIUMA. L'ipertensione arteriosa: il contributo della ricerca italiana. Scientific Press, edizione 2007.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115:1544-1550.
- Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, Psaty BM, Kuller LH, Burke GL, Furberg C. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001. *PLoS Med* 2006;3: 1883-1891.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Borgioni C, Filippucci L, Poeta F, Porcellati C. Prognostic value of lipoprotein fractions in essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:295-303.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgioli S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43: 963-969.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.

42. Van den Berghe G, Wilman A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
43. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;111: 754-760.
44. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 Apr 10;358(15):1547-1559. Epub 2008 Mar 31.
45. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A Scientific Statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-1619.
46. Walter RE, Beiser A, Givelber et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:911-916.
47. Targher G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:235-240.
48. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WG, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129-1134.
49. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004 May 4;109(17):2054-2057. Epub 2004 Apr 26.
50. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008 Jan-Feb;24(1):14-26.
51. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):585-591.
52. Kotliar C, Forcada P, Ferdinand KC. Noninvasive diagnosis of subclinical atherosclerosis in cardiometabolic syndrome: a call to action. *J Cardiol Metab Syndr* 2008 Winter;3(1):60-62.
53. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdóttir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007 Jan;28(1):88-136.
54. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998 Sep;21(9):1551-1559.
55. Scholte AJ, Schuijff JD, Kharagitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008 Mar; 94(3):290-295. Epub 2007 Jul 23.
56. Shaw LJ, Berman DS, Blumenthal RS, Budoff MJ, Faber TL, Goraya T, Halliburton SS, Hecht H, Kiat H, Koenig W, Malik S, Merhige M, Nasir K, Min JK, O'Keefe J, Polk DM, Raggi P, Rosenblatt JA, Schwartz RG, Taylor AJ, Thomas GS, Wijns W. Clinical imaging for prevention: directed strategies for improved detection of presymptomatic patients with undetected atherosclerosis - Part I: Clinical imaging for prevention. *J Nucl Cardiol* 2008 Jan-Feb;15(1):e6-19.
57. Di Carli MF, Hachamovitch R. Hybrid PET/CT is greater than the sum of its parts. *J Nucl Cardiol* 2008 Jan-Feb;15(1):118-122.
58. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, Aureli P, Bernini F, Cicero A, Gaddi A, Catapano A, Criscelli C, Gattone M, Marrocco W, Porrini M, Stella R, Vanotti A, Volpe M, Volpe R, Cannella C, Pinto A, Del Toma E, La Vecchia C, Tavani A, Manzato E, Riccardi G, Sirtori C, Zamboni A; Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008 Feb;18(2):S1-16. Epub 2008 Feb 7.
59. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008 Jan;87(1):269S-274S. Review.
60. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004 Dec;14(6):373-394. No abstract available.
61. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004 Aug;23(4):447-456. Review.
62. Parillo M, Riccardi G. Diet composition and the risk of type 2 diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr* 2004 Jul;92(1):7-19. Review.
63. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997;40:680-686.
64. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
65. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
66. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1096-1105.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- 67bis. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
68. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkán A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
69. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355: 2427-2443.
70. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
71. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
72. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
73. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight

- or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006; 368:1660-1672.
74. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, Després JP, Kastelein JJ, Steinhilb SR, Kapadia S, Yasin M, Ruzyllo W, Gaudin C, Job B, Hu B, Bhatt DL, Lincoff AM, Tuzcu EM; STRADIVARIUS Investigators. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1547-1560.
75. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/EDIC Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
76. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-2632.
77. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.
78. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
79. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-54.
80. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1512-1524.
81. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
82. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 perspective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
83. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
84. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007 Sep; 25(9):1751-1762.
85. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005;46(4):654-659.
86. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317 (7160):703-713.
87. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
88. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):201-207.
89. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results with non- insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-652.
90. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1551-1562.
91. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
92. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-878.
93. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860.
94. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-869.
95. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106(6):672-678.
96. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
97. Vecchione C, Patrucco E, Marino G, Barberis L, Poulet R, Aretini A, Maffei A, Gentile MT, Storto M, Azzolino O, Brancaccio M, Colussi GL, Bettarini U, Altruda F, Silengo L, Tarone G, Wymann MP, Hirsch E, Lembo G. Protection from angiotensin II-mediated vasculotoxic and hypertensive response in mice lacking PI3Kgamma. *J Exp Med* 2005;201:1217-1228.
98. Chiarelli F, Di Marzio D, Santilli F, Mohn A, Blasetti A, Cipollone F, Mezzetti A, Verrotti A. Effects of irbesartan on intracellular antioxidant enzyme expression and activity in adolescents and young adults with early diabetic angiopathy. *Diabetes Care* 2005;28:1690-1697.
99. Persson F, Rossing P, Hovind P, Stehouwer CD, Schalkwijk C, Tarnow L, Parving HH. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006;55:3550-3555.
100. Cipollone F, Fazio ML, Mezzetti A. Role of angiotensin II receptor blockers in atherosclerotic plaque stability. *Expert Opin Pharmacother* 2006 Feb;7(3):277-285.
101. Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Kathleen KN. Screening Adults for Type 2 Diabetes: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:215-229.
102. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med* 2004;164:249-258.
103. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007 Jan 2;115(1):114-26. Epub 2006 Dec 27.

*La stampa di questo Documento è stata resa possibile
grazie al contributo incondizionato di Sanofi-Aventis*

Segreteria:



Coordinamento Organizzativo:

