

PROSPETTIVE FUTURE PER LA RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE CON DIABETE DI TIPO 2



19 Novembre 2010
17.00-18.00
Sala Auditorium

**PROSPETTIVE FUTURE
PER LA RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ
CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE
CON DIABETE DI TIPO 2**

Moderatore
Antonio Ceriello (Barcellona - E)

Le ragioni per un approccio multifattoriale
Sandro Gentile (Napoli)

Nuovi meccanismi di azione
e target farmacologici
Alberto Corsini (Milano)


We Innovate Healthcare

Decorative elements: a spiral target in the top left, a stylized human figure with a heart at the bottom left, and three yellow triangles at the bottom right.

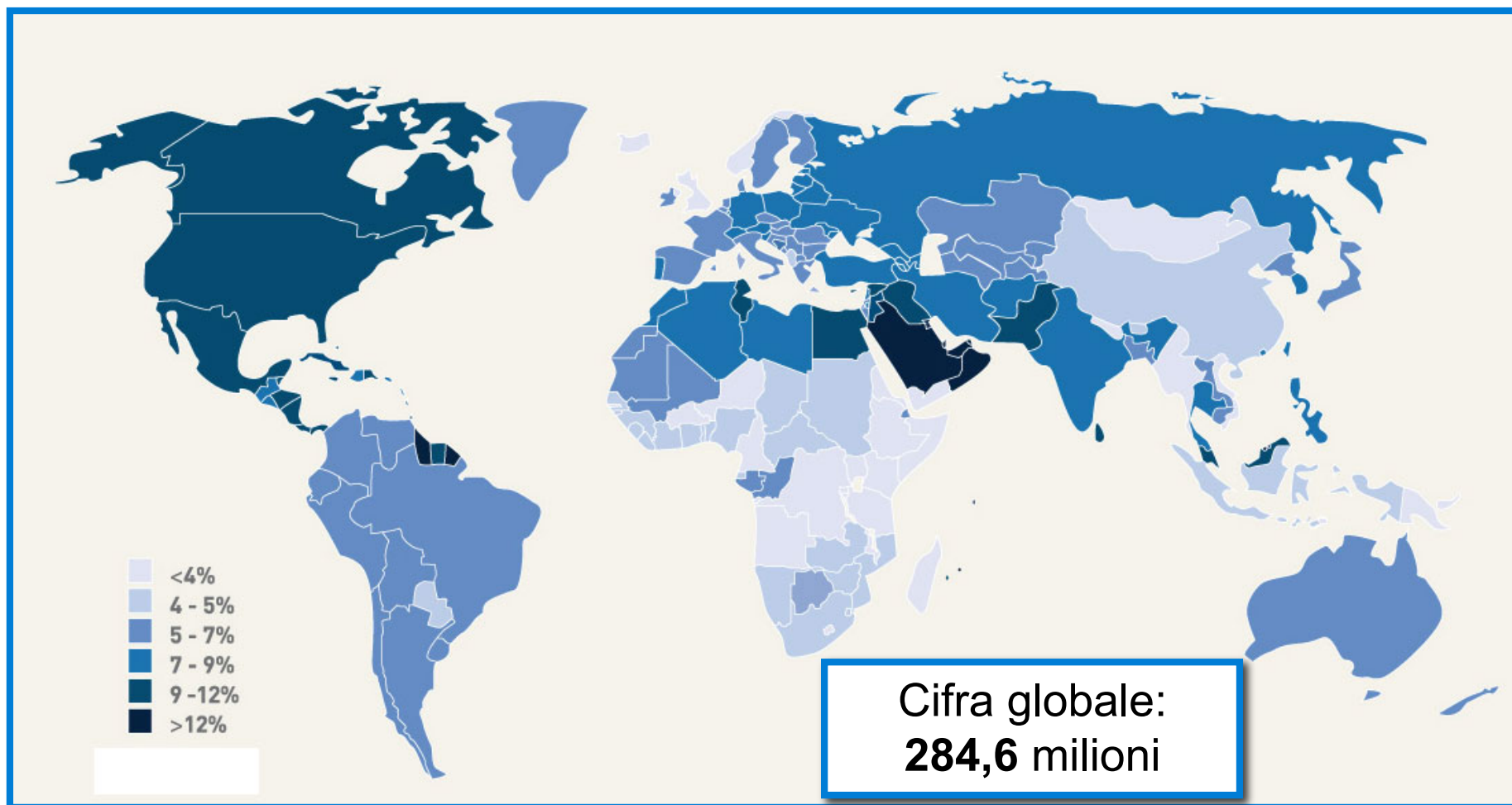
LE RAGIONI PER UN APPROCCIO MULTIFATTORIALE

Sandro Gentile
Seconda Università di Napoli

Firenze, 19/11/2010

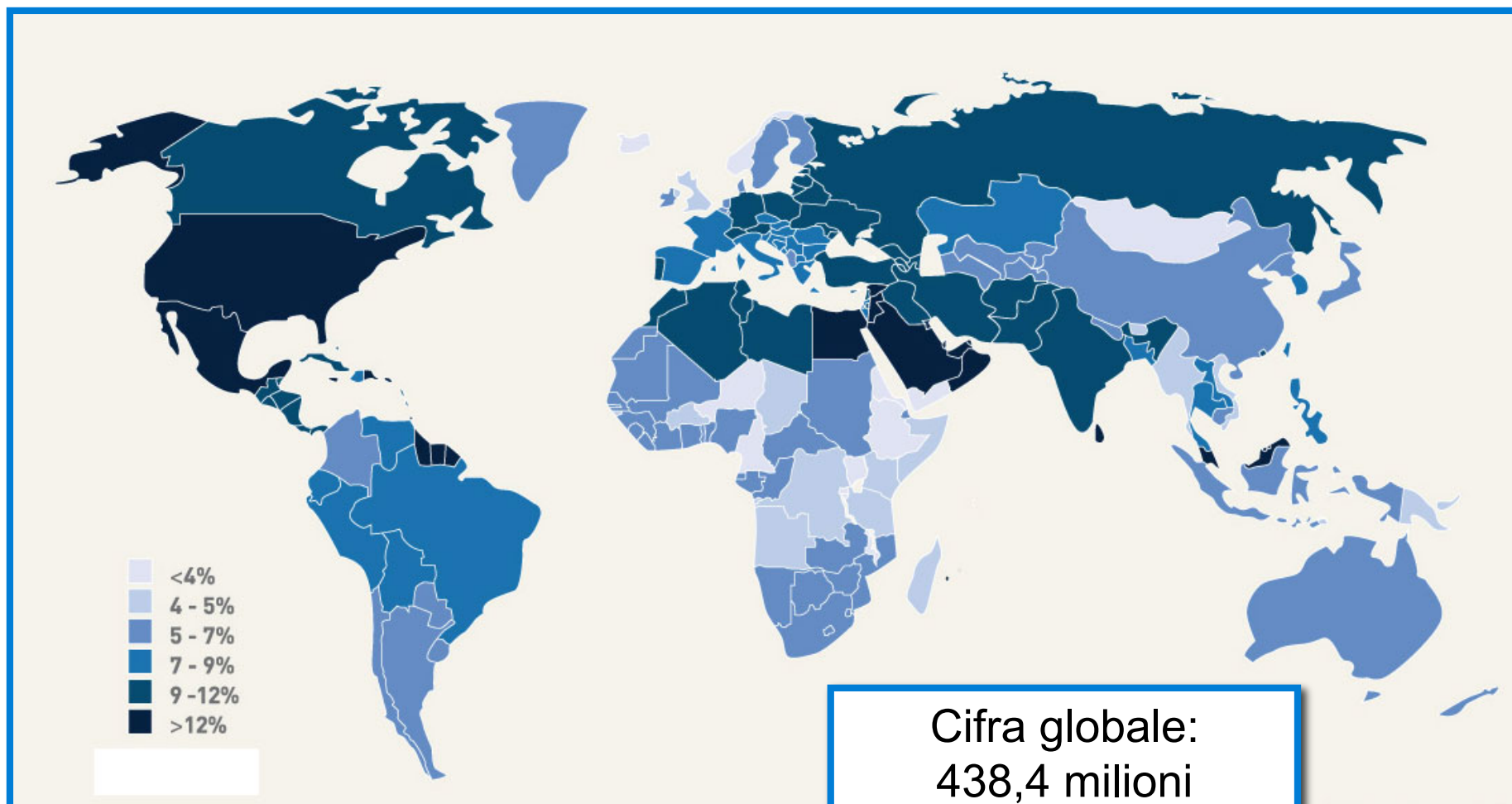
Diabete nella popolazione

Quadro mondiale 2010



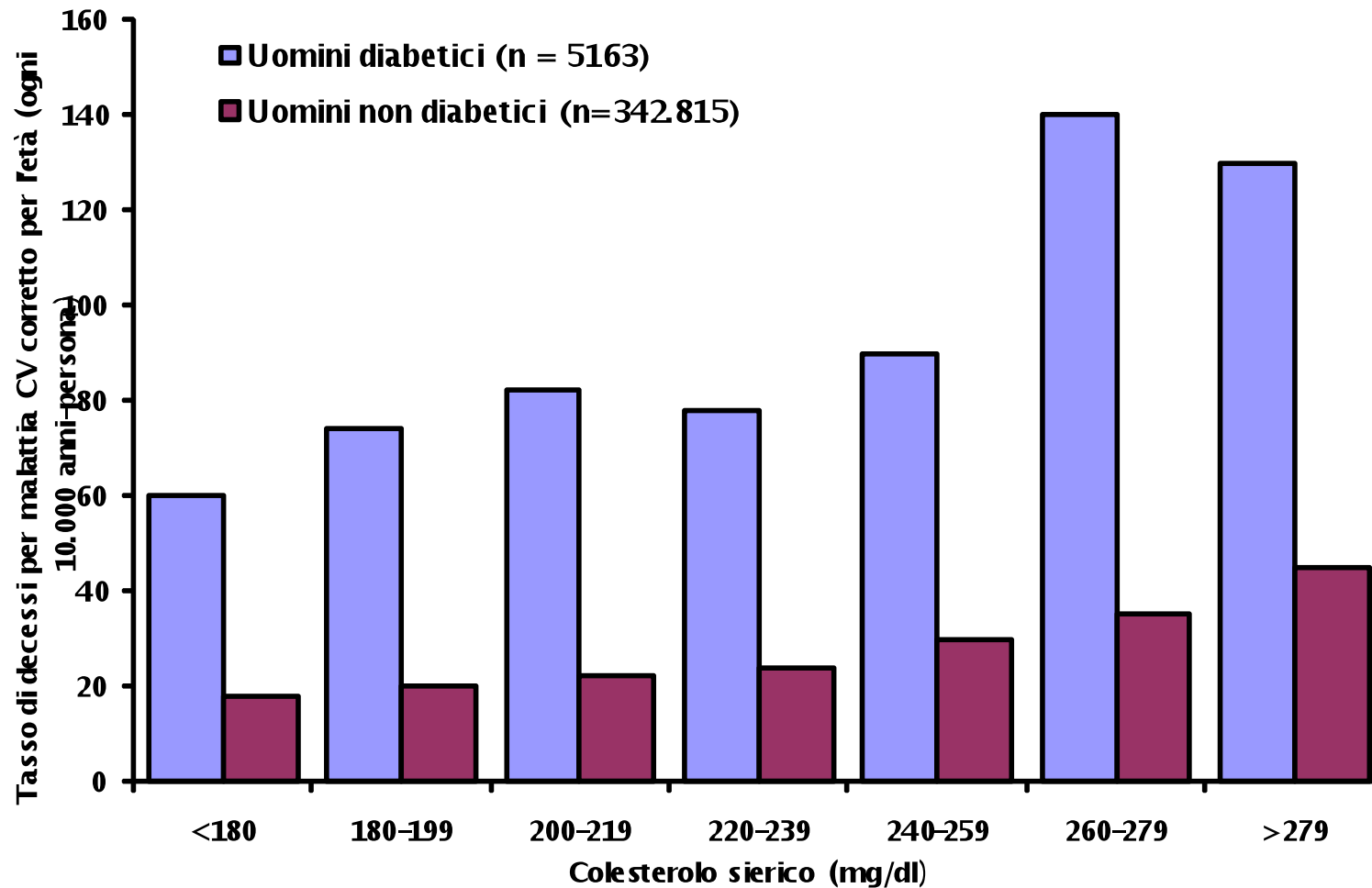
Diabete nella popolazione

Proiezione mondiale nel 2030



Cifra globale:
438,4 milioni
+54%

MRFIT*: la mortalità per malattia cardiovascolare (CV) è 3 volte superiore negli uomini diabetici indipendentemente dai livelli di colesterolo



Il paziente con IM ieri e oggi

Tendenze del profilo dei fattori di rischio nel tempo:
un nuovo fenotipo

Ieri



*Dirigente magro,
stressato, fumatore*

Oggi



*Impiegato sedentario, sovrappeso
con sindrome metabolica*

Un fenotipo in evoluzione

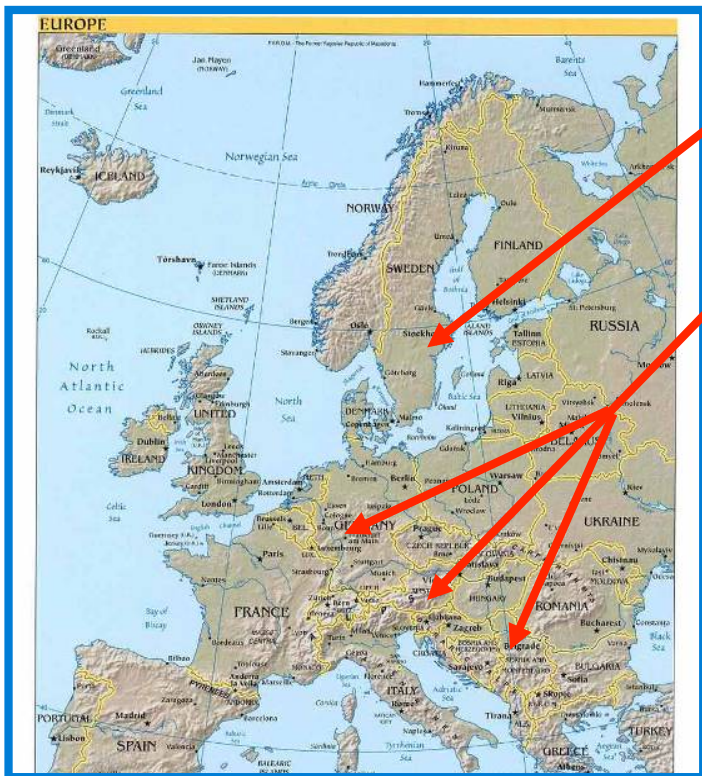
Tendenze dei fattori di rischio nel tempo

Uomini cinquantenni di Göteborg

Fattore di rischio	1963	2003
Fumo (%)	56	22
Esercizio fisico regolare (%)	32	24
Stress	17	17
Indice di massa corporea	24,8	26,8
Girovita (cm)	87	95
Colesterolo sierico (mmol/l)	6,4	5,5
Trigliceridi sierici (mmol/l)	1,3	1,7
Pressione arteriosa (mmHg)	138/91	135/85
Diabete (%)	3,6	6,6

Alterazioni glicemiche in pazienti con coronaropatia

Il quadro mondiale



Svezia (studio GAMI)

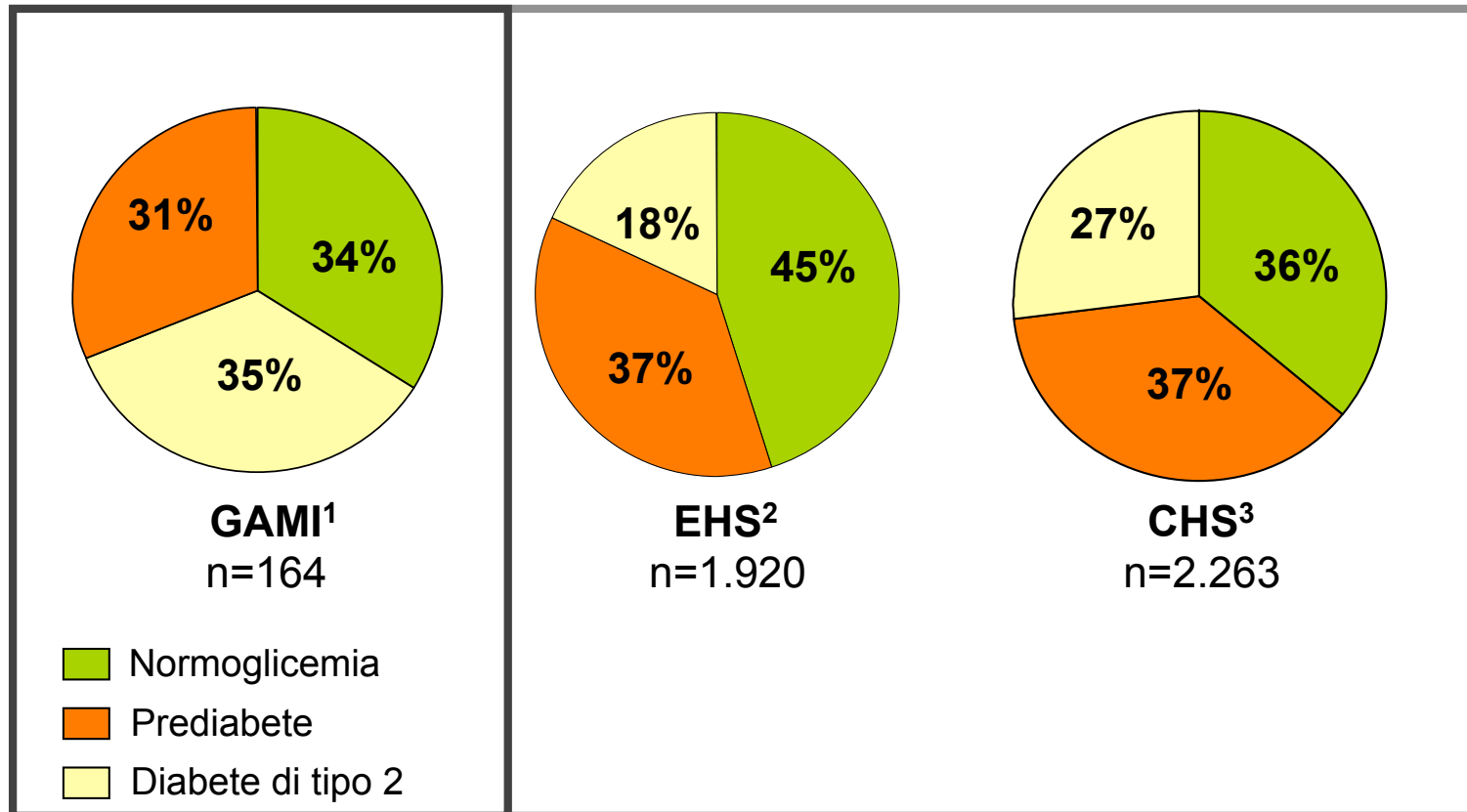
Euro Heart Survey



China Heart Survey

Alterazioni glicemiche in pazienti con coronaropatia

Esito del test di tolleranza orale al glucosio (OGTT) in pazienti senza diabete conclamato



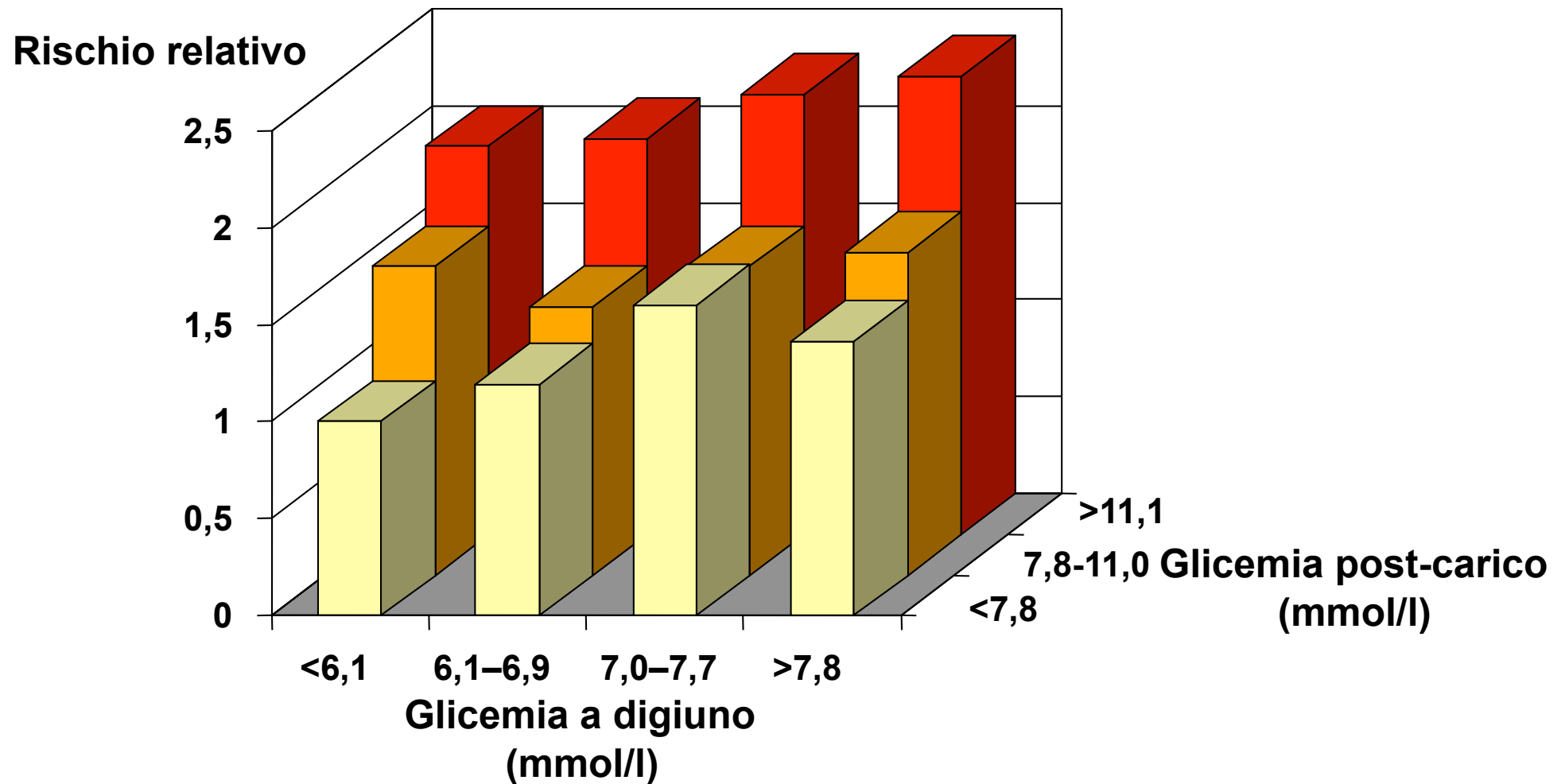
¹Norhammar et al. Lancet. 2002;359:2140

²Bartnik et al. Eur Heart J. 2004;25:1880

³Hu et al. Eur Heart J. 2006;27:2573

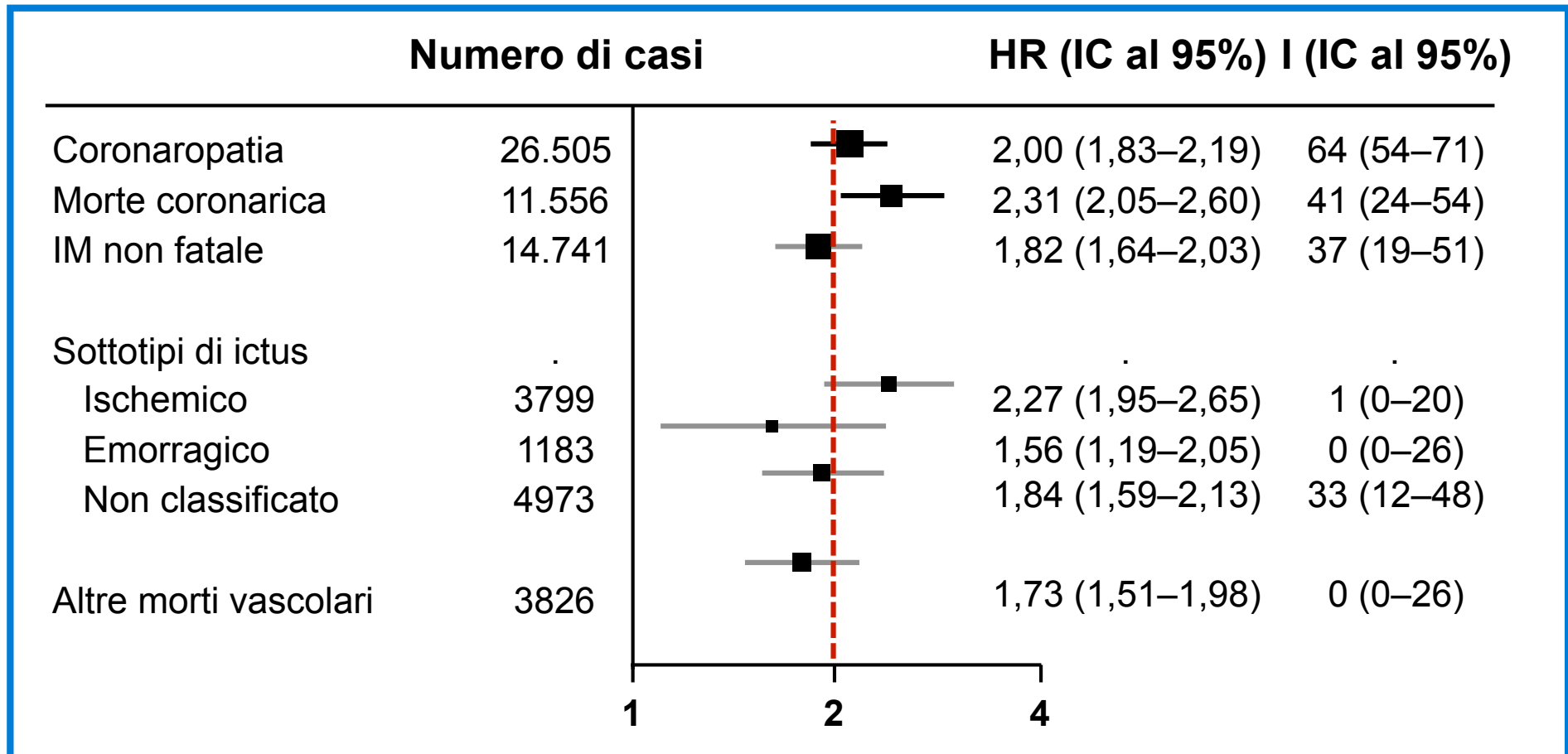
Mortalità per malattia cardiovascolare

Correlazione con la glicemia in pazienti non diabetici



Disglicemia e rischio cardiovascolare

Hazard ratio per diabetici e non diabetici al basale

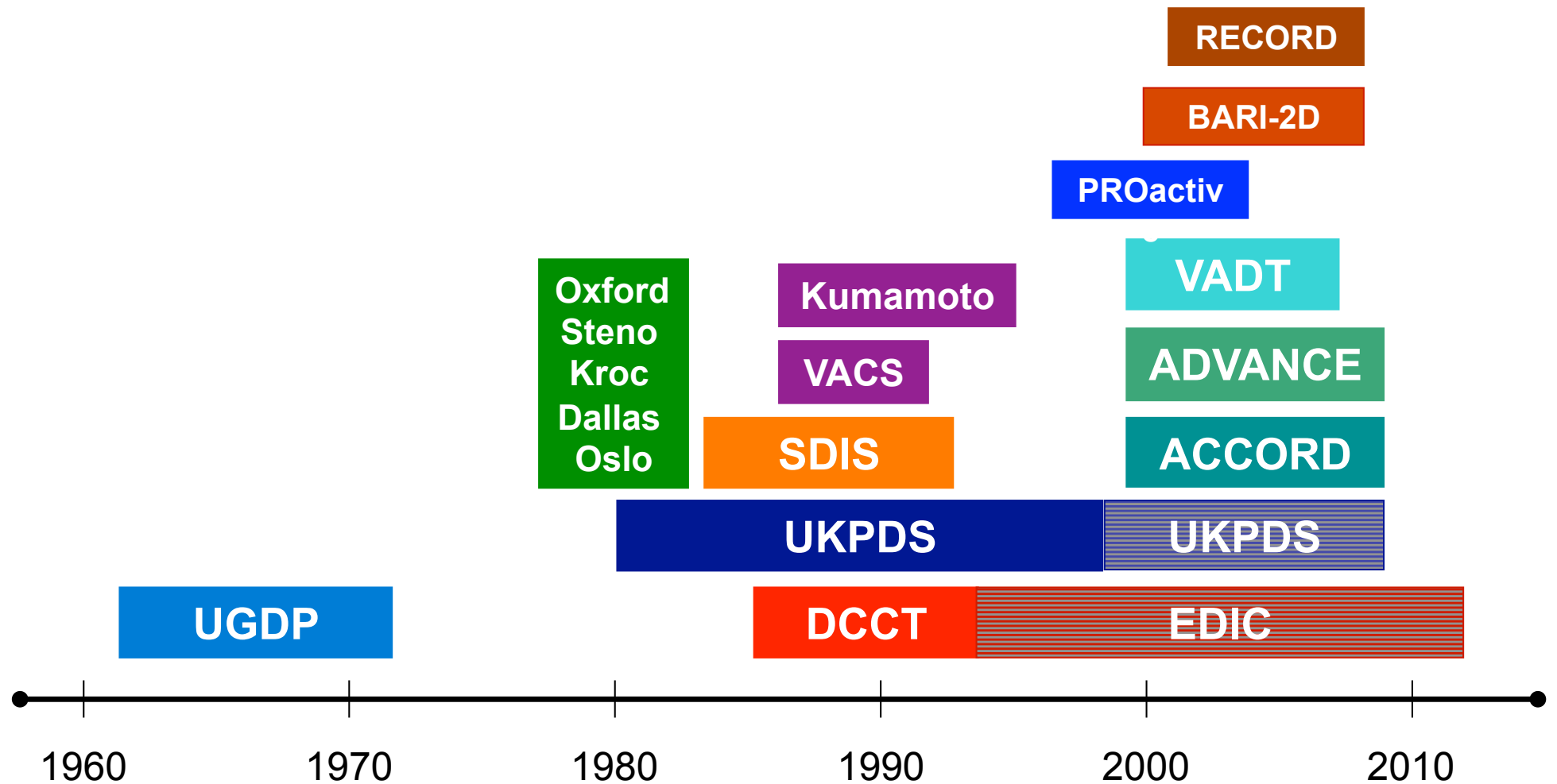


Quesito clinico n. 1

**Intervento glicemico nel diabete
mellito di tipo 2:
È sufficiente?**

Controllo glicemico nel diabete

Una breve storia degli studi interventistici



Terapia antidiabetica intensiva:

Riduzione delle complicanze microvascolari

	<u>DCCT</u>	<u>Kumamoto</u>	<u>UKPDS</u>
HbA1c	9 → 7,1%	9 → 7,2%	9 → 8 → 7%
Retinopatia	63%	69%	17-29%
Nefropatia	54%	70%	24-33%
Neuropatia	60%	Migliorata	--
Malattia CV	NS	--	16%

Confronto tra studi recenti sul controllo glicemico: ACCORD, ADVANCE e VADT

Parametro	<u>ACCORD</u>	<u>ADVANCE</u>	<u>VADT</u>
N	10.251	11.140	1.791
Età media	62	66	60,4
Durata del diabete mellito di tipo 2	10 anni	8 anni	11,5 anni
Anamnesi di malattia CV	35%	32%	40%
IMC	32	28	31
A1C basale	8,3%	7,5%	9,4%

Impatto della terapia antidiabetica intensiva:

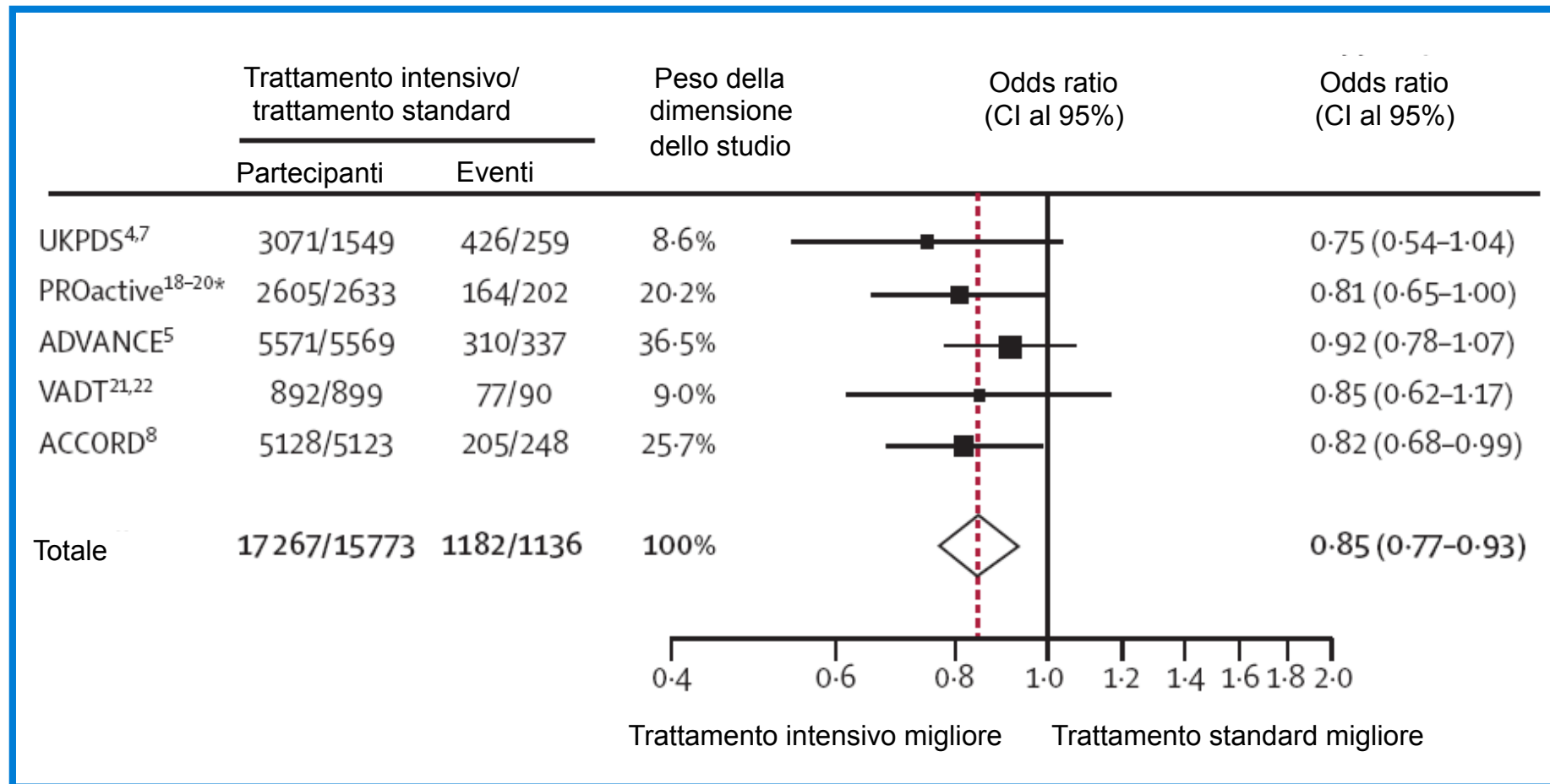
Sintesi dei principali studi clinici

Studio	Microvascolare	Malattia CV	Mortalità
UKPDS	↓	↔	↔
DCCT/ EDIC	↓	↔	↔
ACCORD	In attesa dei risultati	↔	↑
ADVANCE	↓	↔	↔
VADT	↔	↔	↔

Studio iniziale
 Follow up a lungo termine

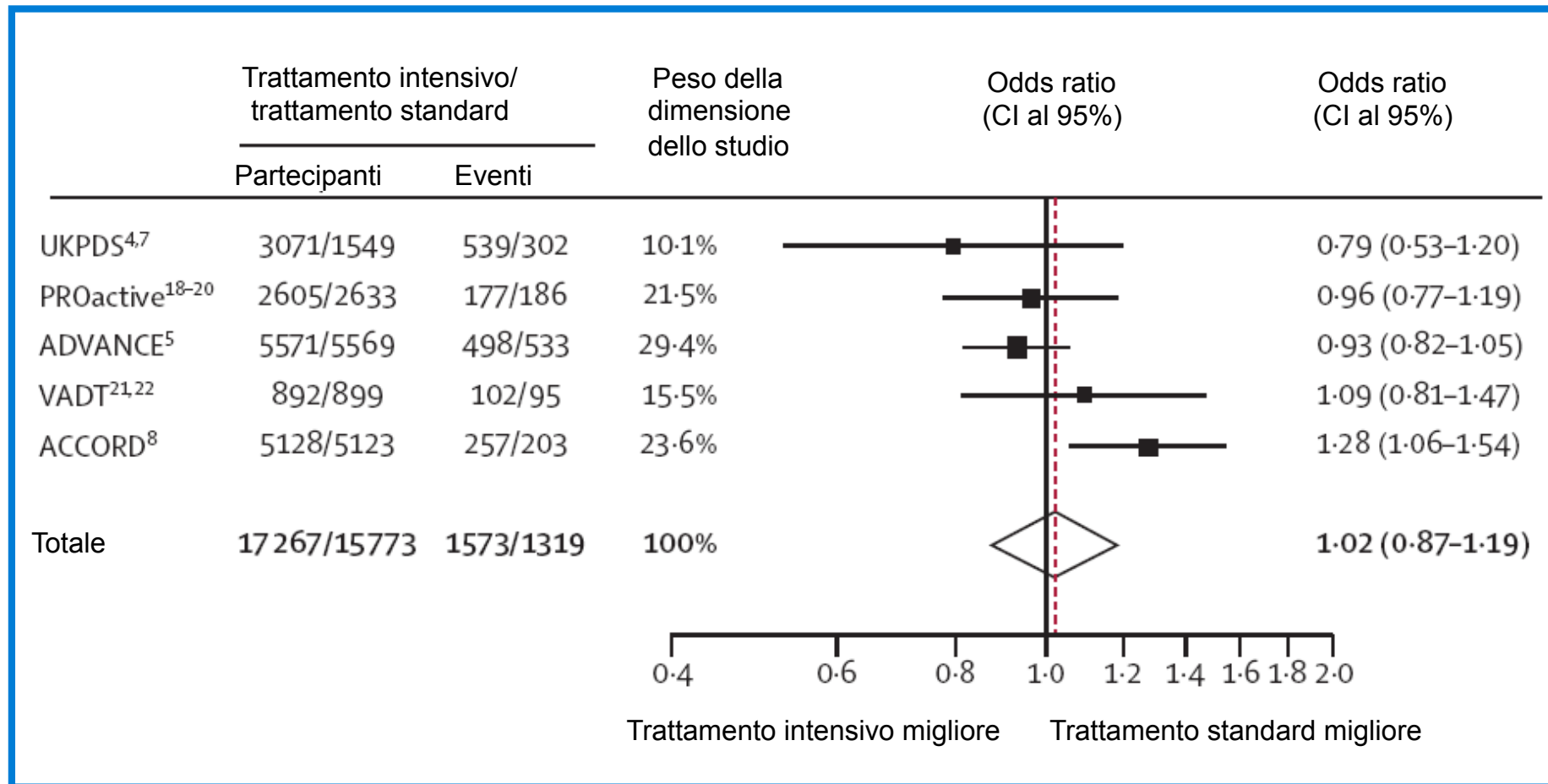
Controllo glicemico e malattia CV: Metanalisi

Probabilità di eventi di coronaropatia con terapie di controllo glicemico intensivo rispetto al trattamento standard



Controllo glicemico e malattia CV: Metanalisi

Probabilità di eventi di mortalità per qualsiasi causa con la riduzione intensiva della glicemia rispetto al trattamento standard



Controllo glicemico intensivo nel diabete:

Implicazioni degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT

- **Obiettivi glicemici**

- La riduzione dell'A1C al 7% diminuisce significativamente il rischio di complicanze microvascolari sia **nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2**
- Studi controllati sul **controllo glicemico intensivo** non hanno dimostrato una riduzione del rischio di malattia CV
- Il follow up a lungo termine suggerisce che l'A1C < 7% negli anni dopo la diagnosi è associata a una riduzione del rischio di malattia CV

- **Fino alla disponibilità di nuove evidenze, un obiettivo di A1C < 7% è razionale**

- Per determinati pazienti potrebbero essere appropriati obiettivi di A1C inferiori o superiori

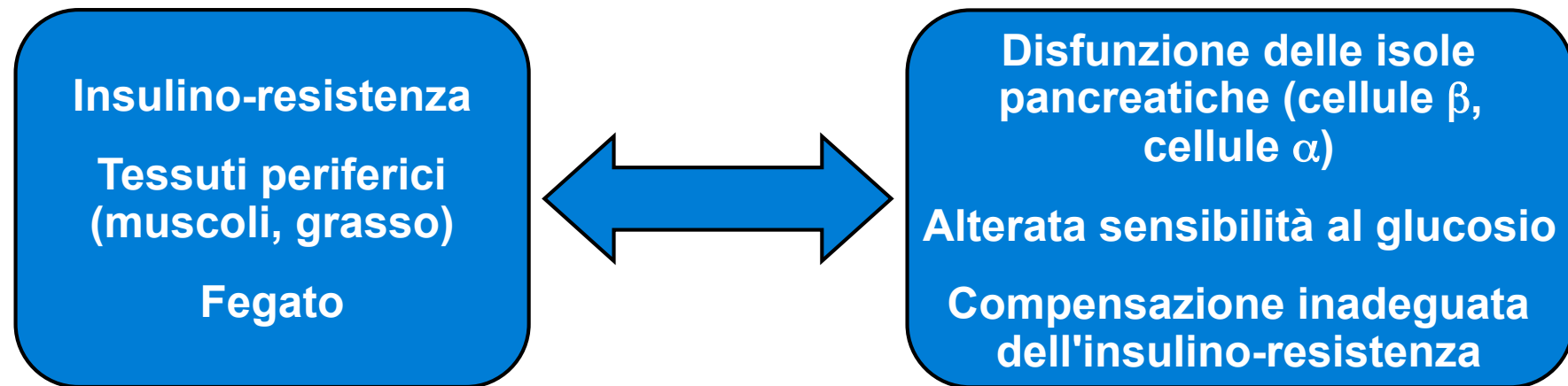
- **Per la riduzione del rischio CV in pazienti diabetici:**

- Continuare a seguire le raccomandazioni basate sull'evidenza per pressione arteriosa, lipidi, uso di aspirina e fumo

Quesito clinico n. 2

**Intervento glicemico nel diabete mellito di tipo 2:
Sono importanti gli obiettivi o i farmaci?**

Molteplici difetti contribuiscono alla patogenesi del T2DM



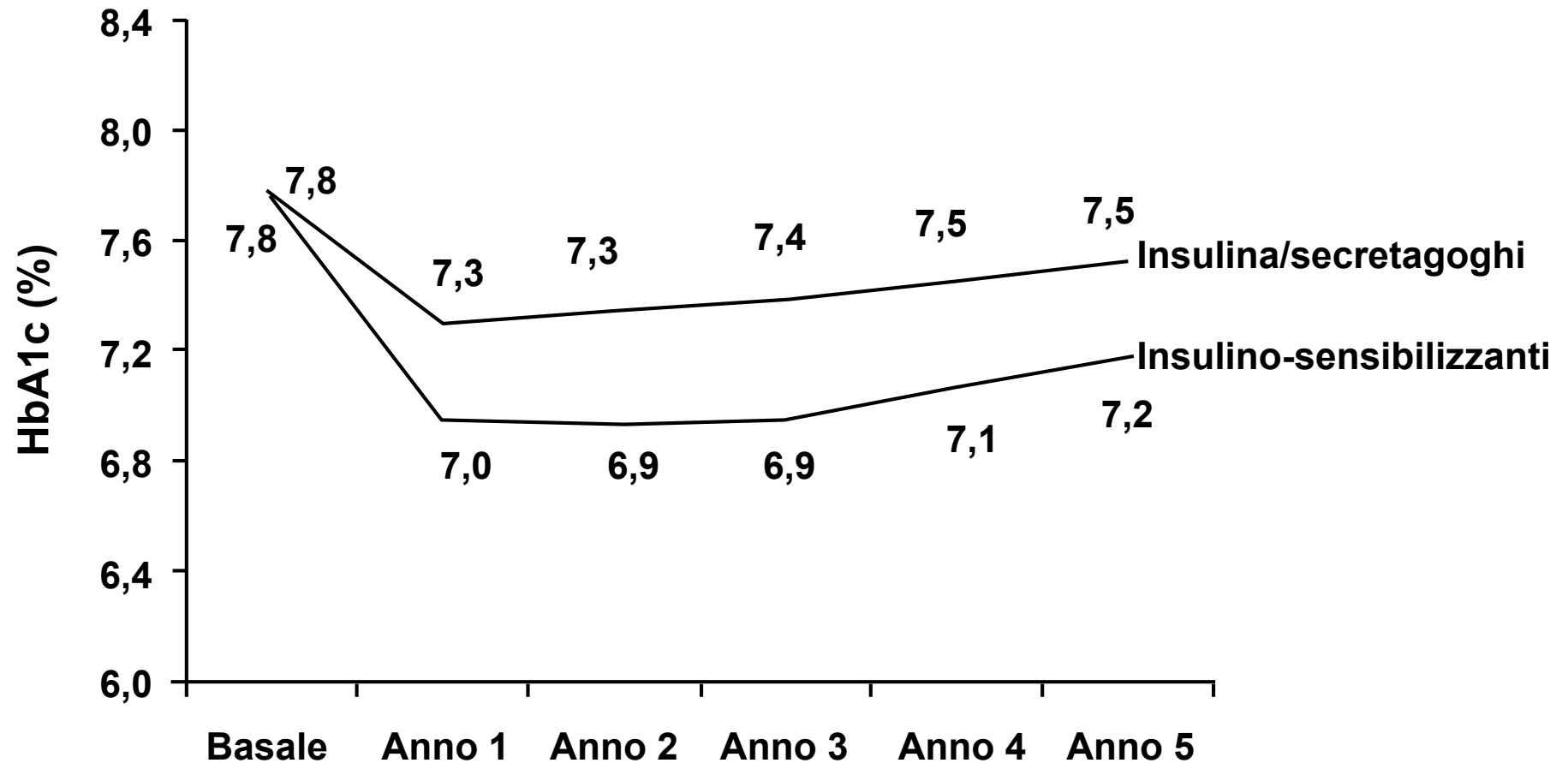
Entrambi i difetti si manifestano precocemente nella progressione della malattia e rappresentano bersagli appropriati per l'intervento terapeutico

Studio clinico BARI 2D

Confronto delle strategie di trattamento per pazienti con:

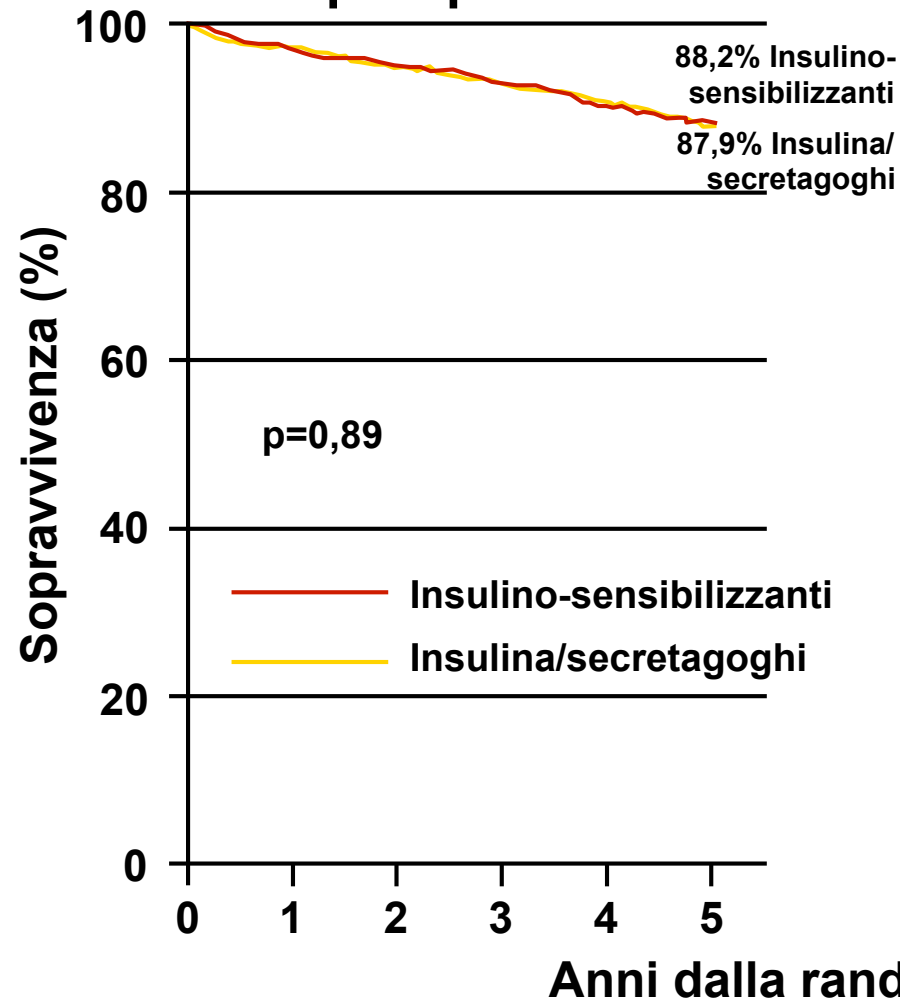
- **Diabete mellito di tipo 2**
- **Coronaropatia documentata (+1 lesione significativa) idonea alla procedura elettiva di rivascolarizzazione**
- **Ischemia documentata**

Valore medio dell'HbA1c nel corso del tempo

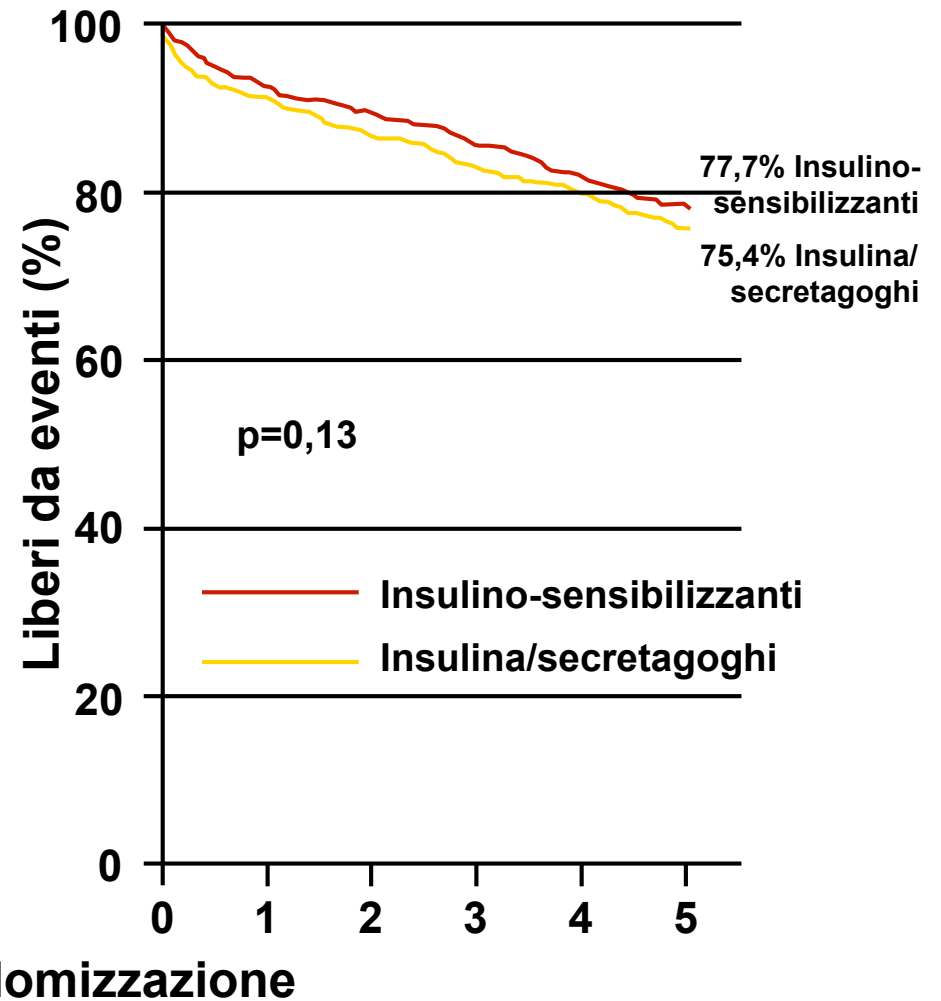


Farmaci insulino-sensibilizzanti vs. Insulina/secretagoghi

Mortalità per qualsiasi causa



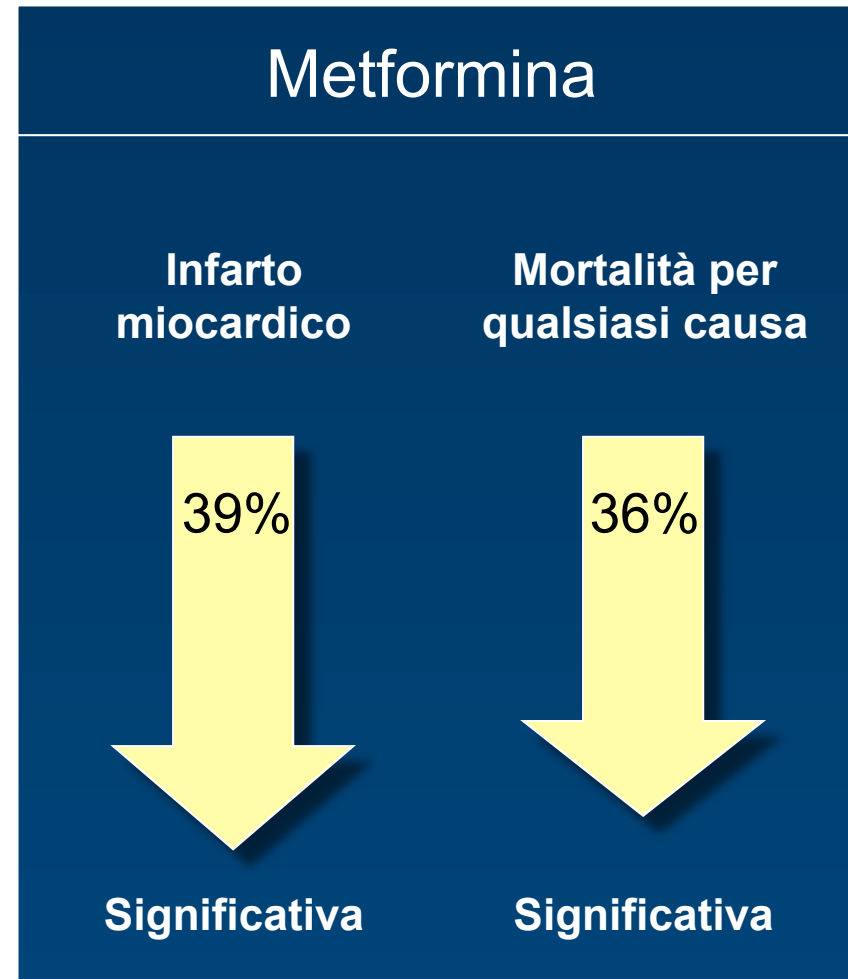
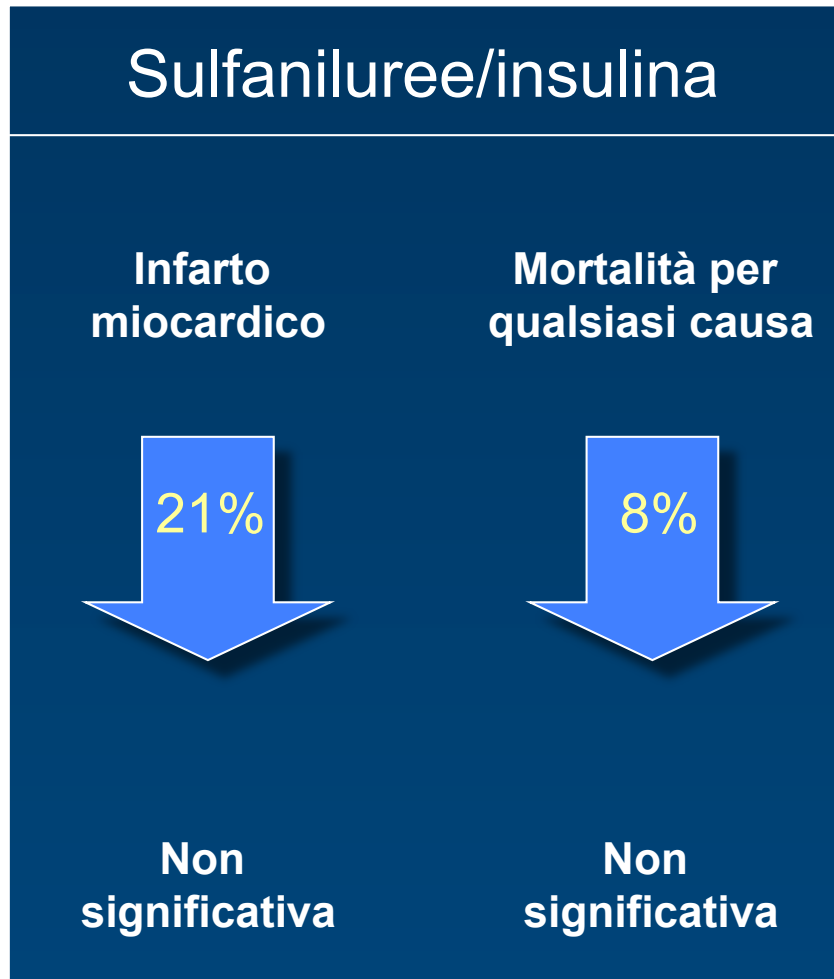
Decesso/IM/ictus



Studio BARI 2D – Implicazioni nella gestione del diabete

L'evidenza suggerisce che la terapia di sensibilizzazione all'insulina potrebbe possedere numerosi vantaggi potenziali rispetto alla somministrazione di insulina/secretagoghi

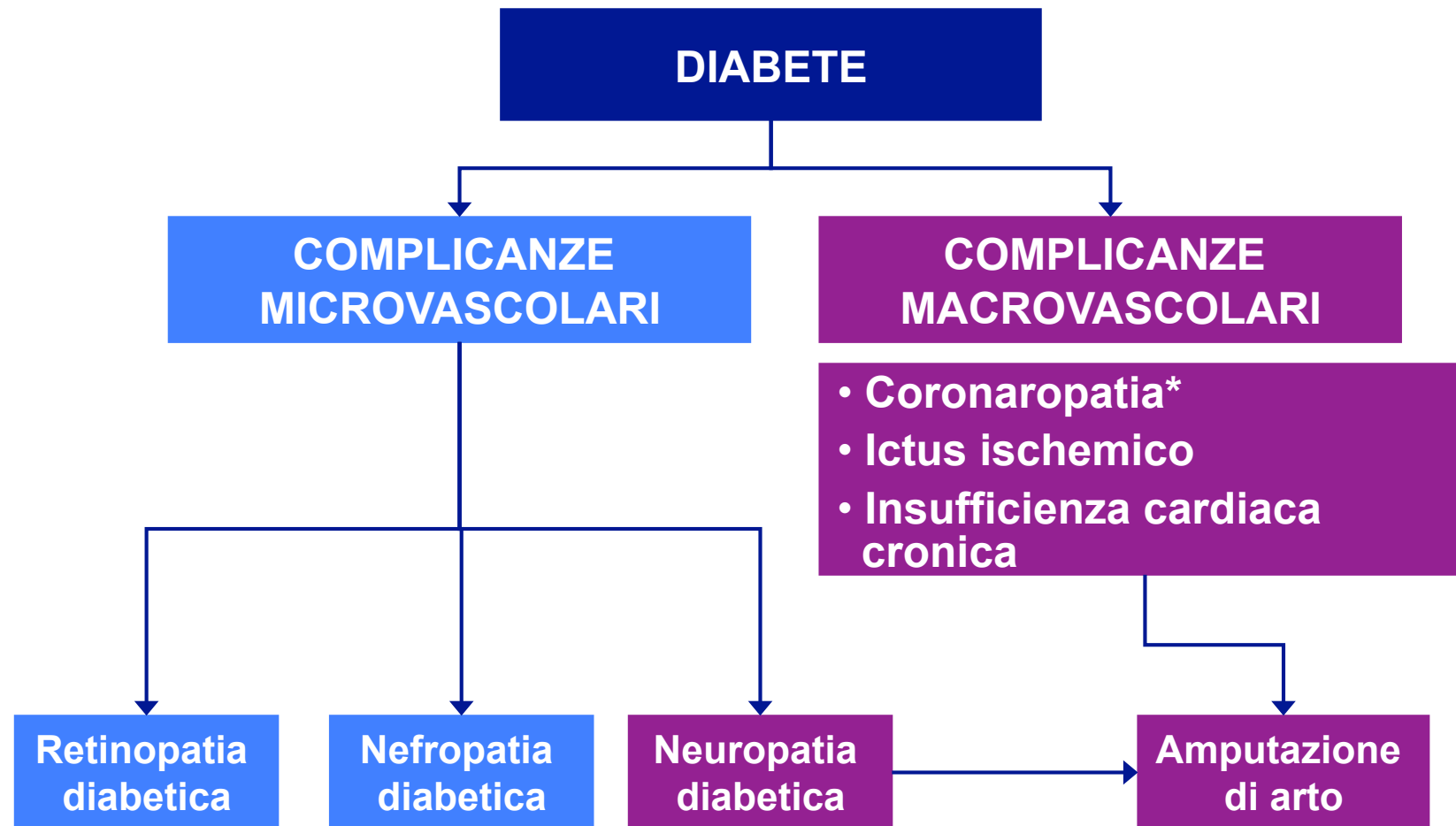
La riduzione dell'insulino-resistenza diminuisce le complicanze macrovascolari?



Quesito clinico n. 3

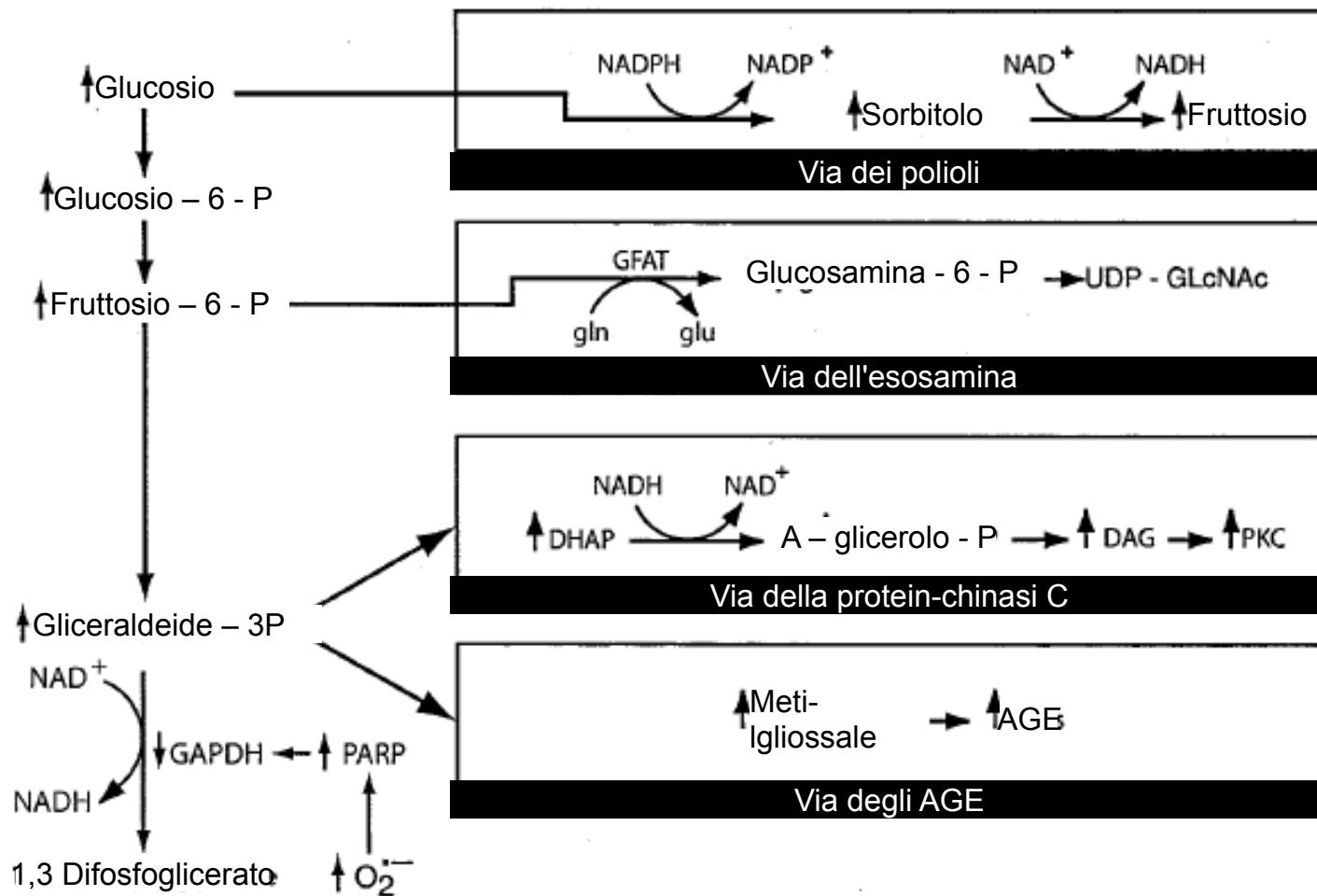
**Intervento glicemico nel diabete mellito di tipo 2:
Perché siamo in grado di trattare
prevalentemente
le complicanze microvascolari?**

Complicanze del diabete

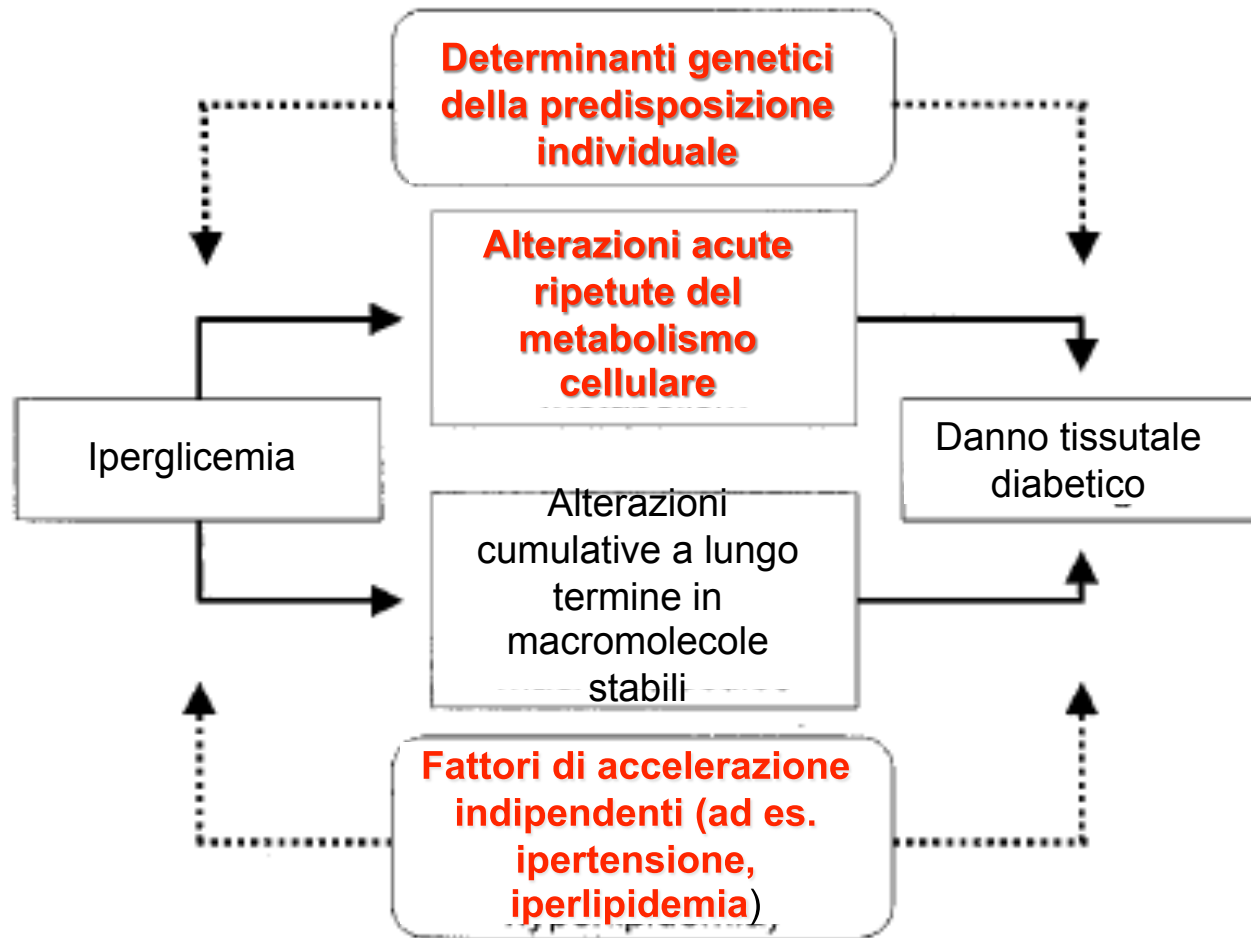


*** Causa più comune di decesso nei pazienti diabetici**

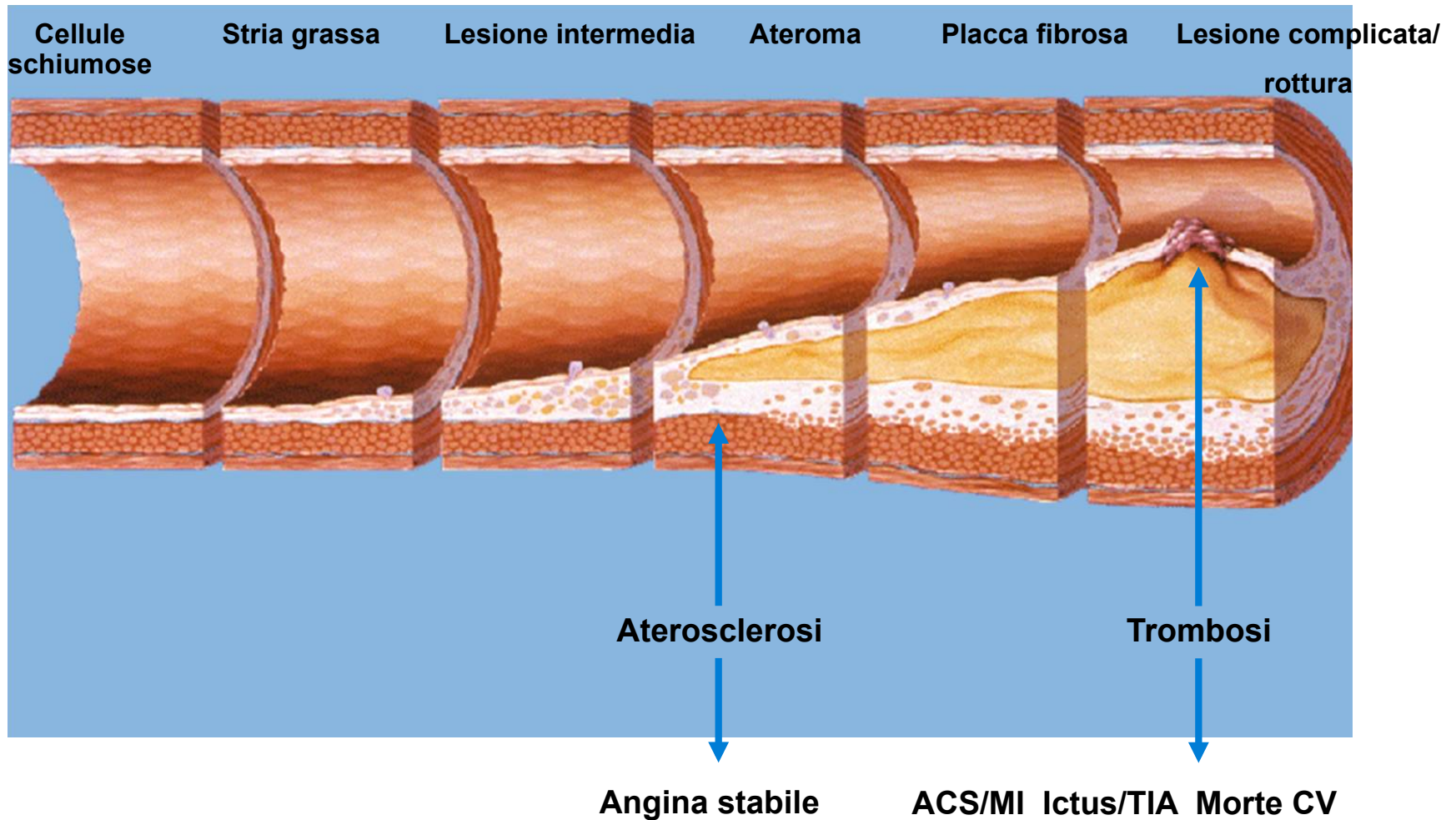
Vie metaboliche che causano complicanze microvascolari



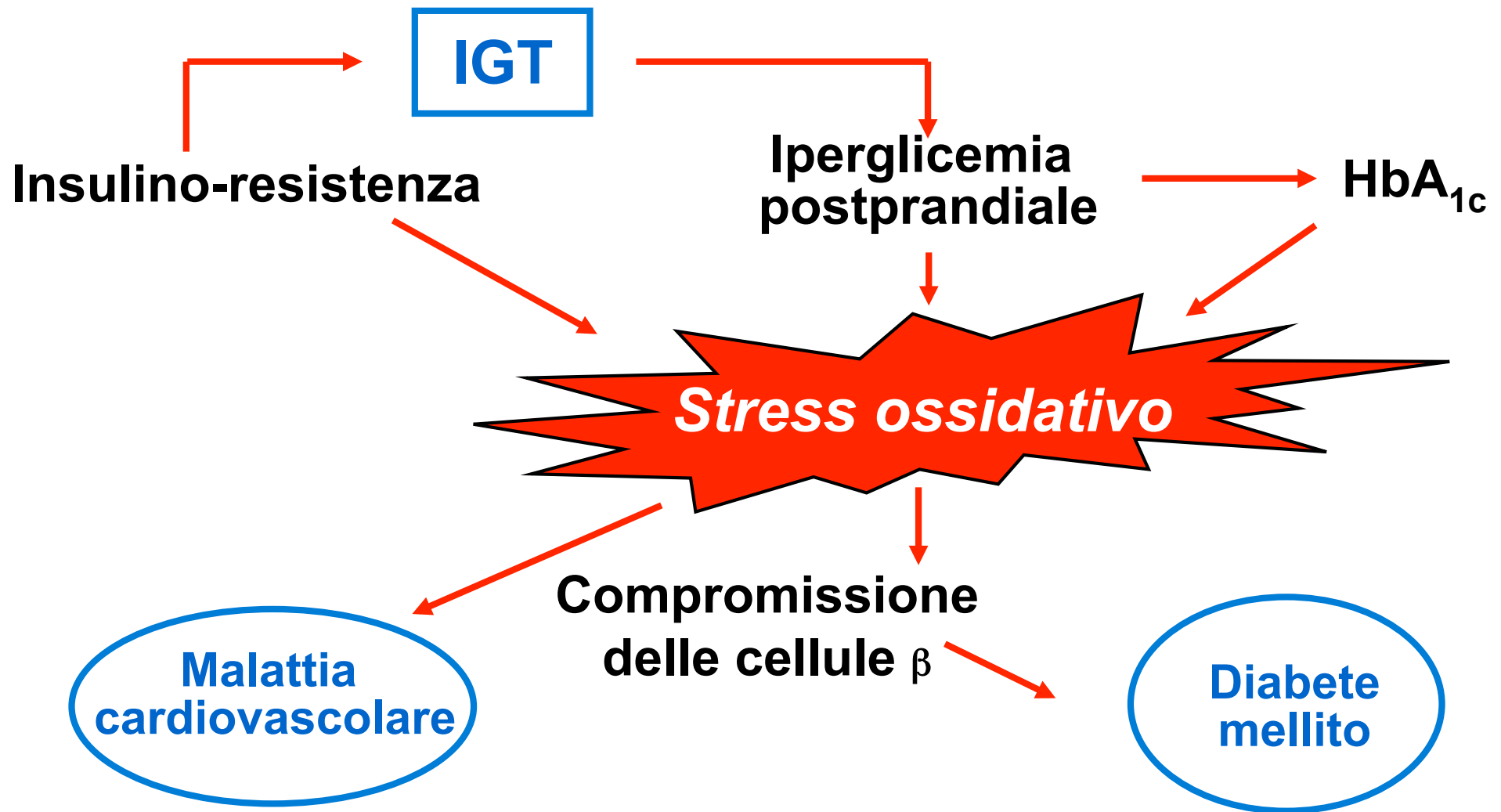
Vie metaboliche che causano complicanze microvascolari



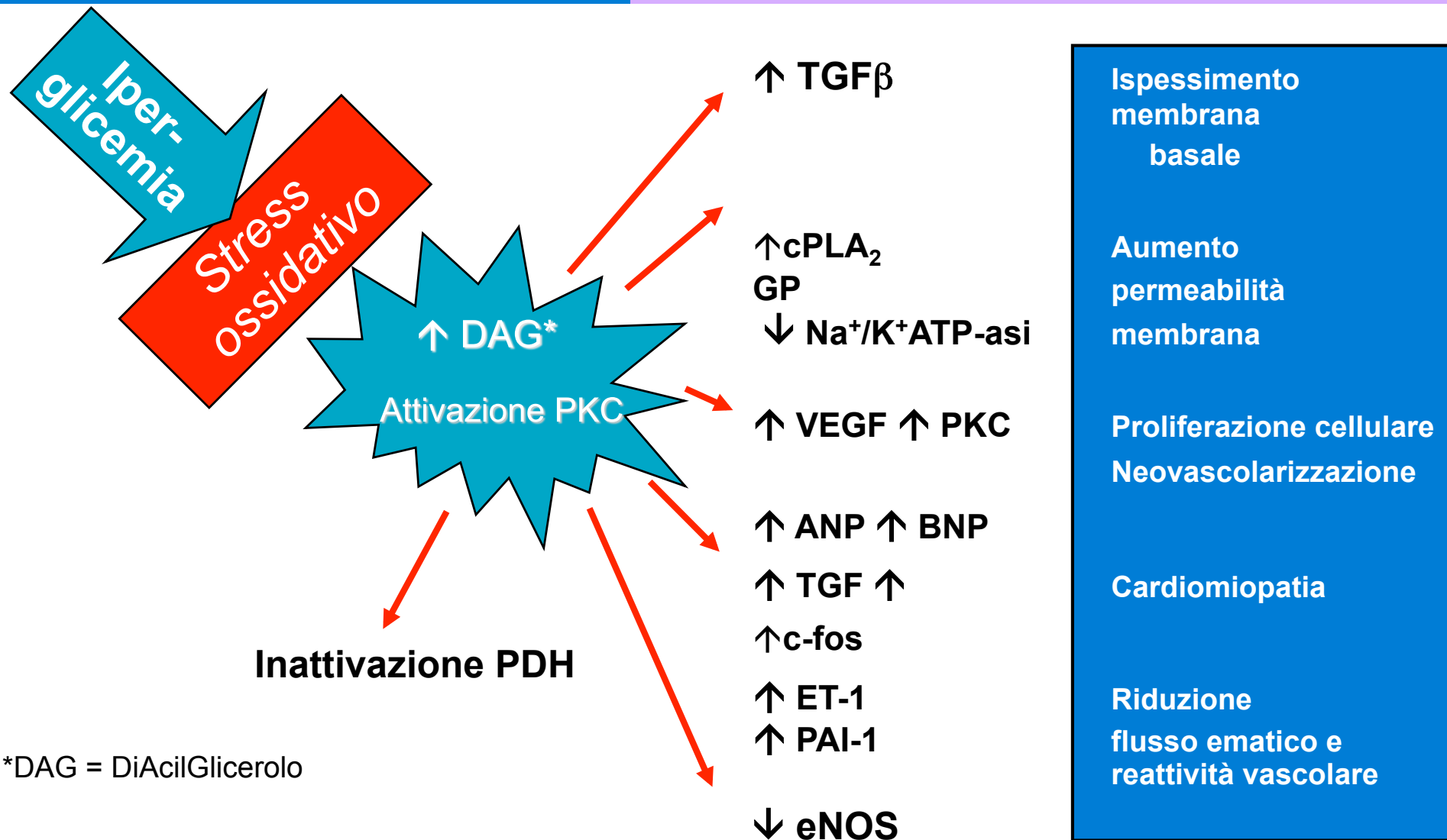
Sviluppo delle placche aterosclerotiche



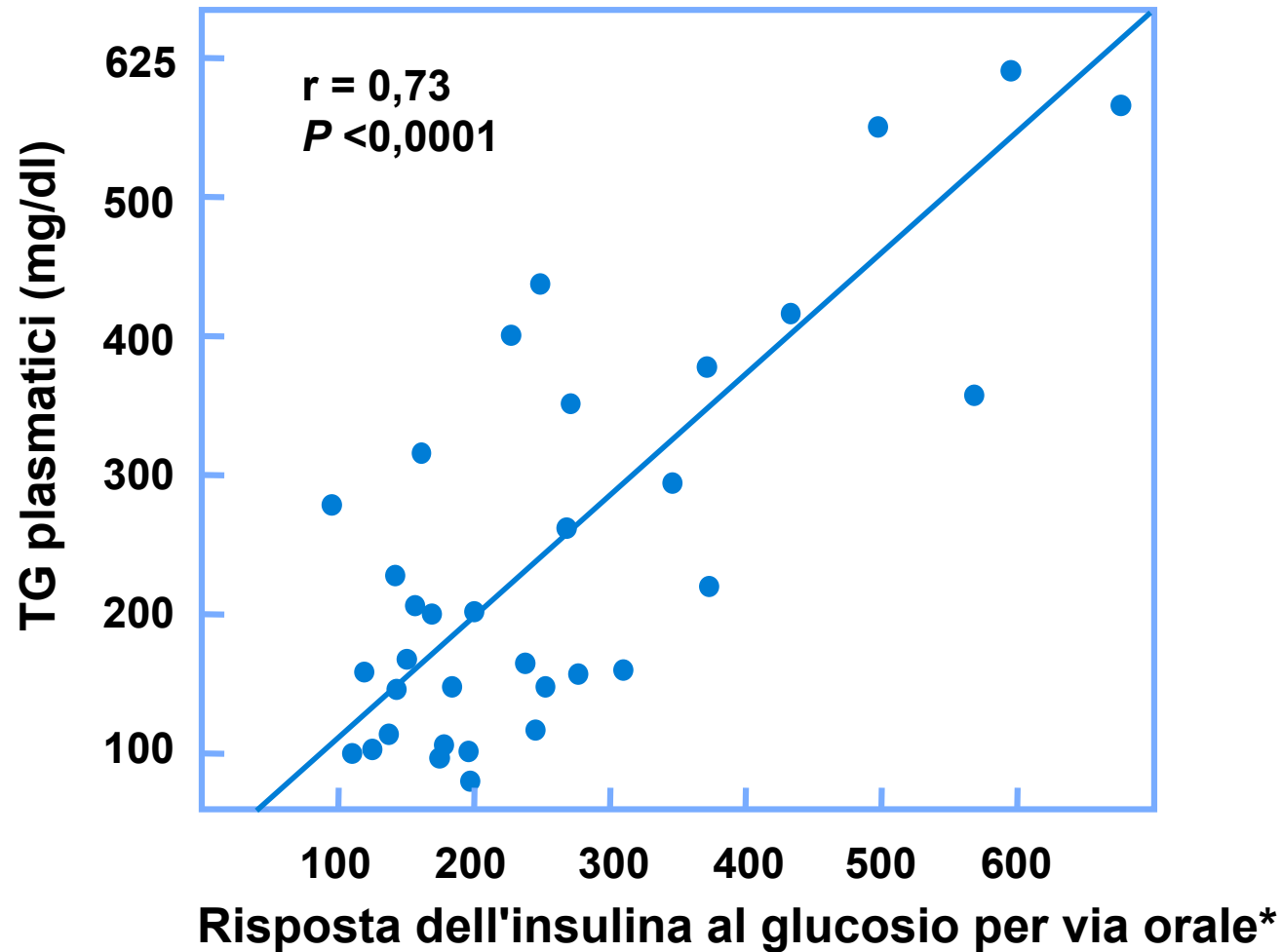
Correlazione tra disglycemia e malattia cardiovascolare



Correlazione tra disglycemia e malattia cardiovascolare

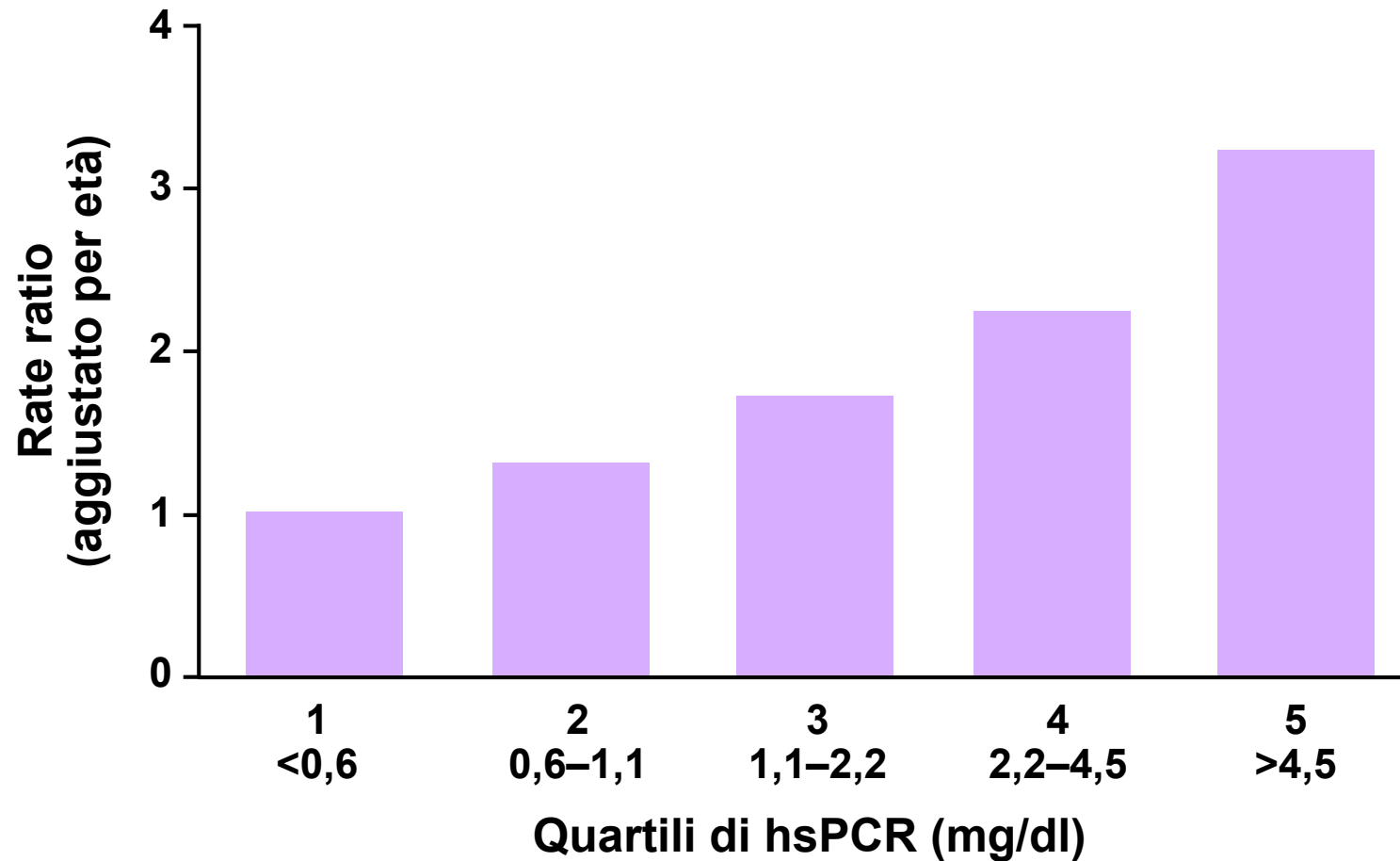


Correlazione tra insulino-resistenza e ipertrigliceridemia

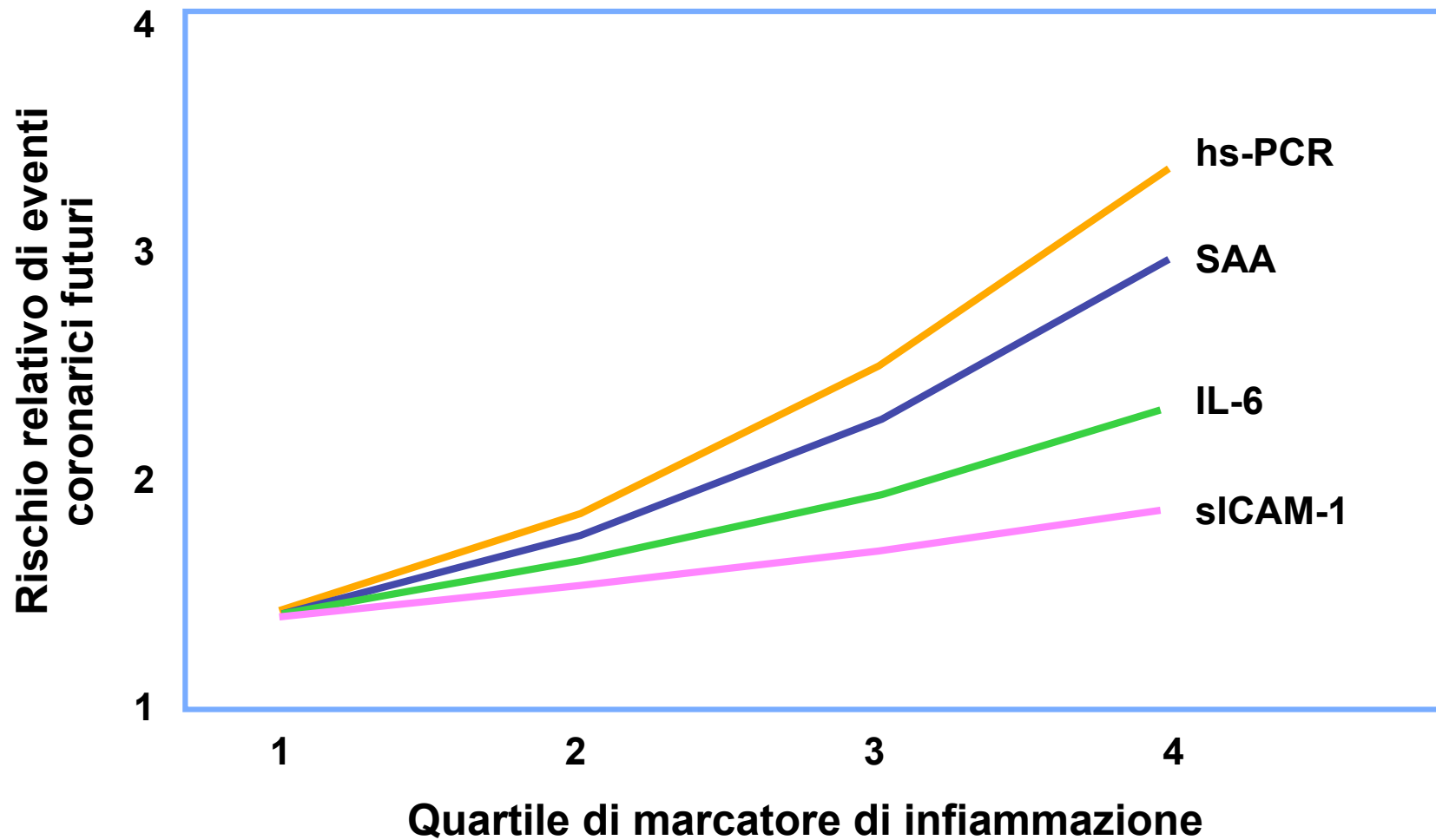


*Area totale sottesa alla curva di risposta dopo 3 ore (media di 2 test)

Inflammation e coronaropatia in uomini inizialmente sani: studio MONICA-coorte Augsburg



Valore predittivo della PCR e di altri marcatori di infiammazione: colesterolo LDL <130 mg/dl



Quesito clinico n. 4

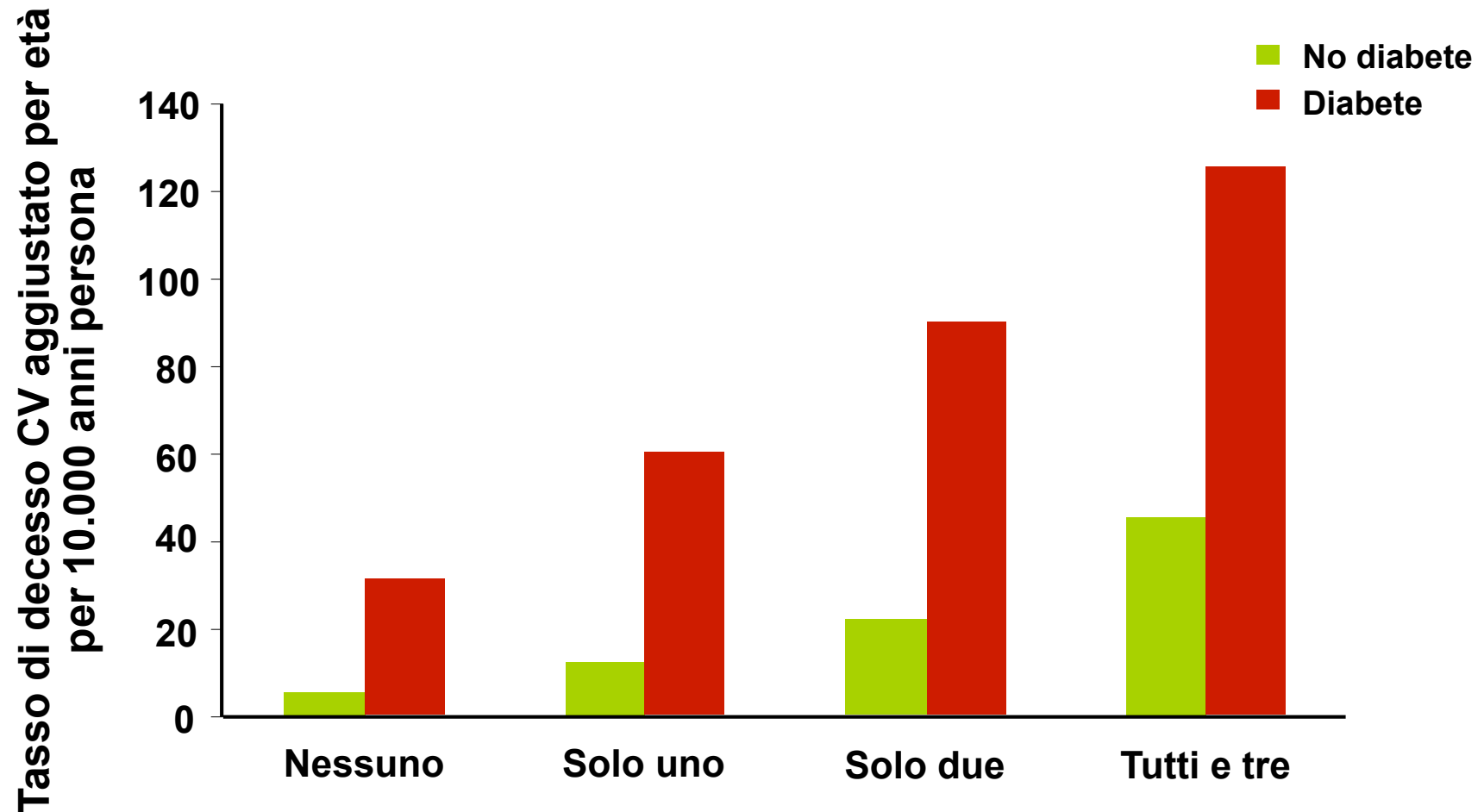
Dobbiamo andare oltre il controllo glicemico?

Profilo di fattori di rischio nel diabete

- **Iperglicemia**
- **Pressione arteriosa**
- **Dislipidemia**
- **Escrezione urinaria dell'albumina**
- **Fumo**
- **IMC**
- **Ipertrofia ventricolare sinistra**
- **Disfunzione autonoma**
- **Disfunzione endoteliale**
- **Insulino-resistenza/iperinsulinemia**
- **Predisposizione familiare alla malattia CV**

MRFIT

tassi di decesso per malattia CV per numero di fattori di rischio (PAS, colesterolo, fumo) al basale



Studio Steno-2: obiettivo

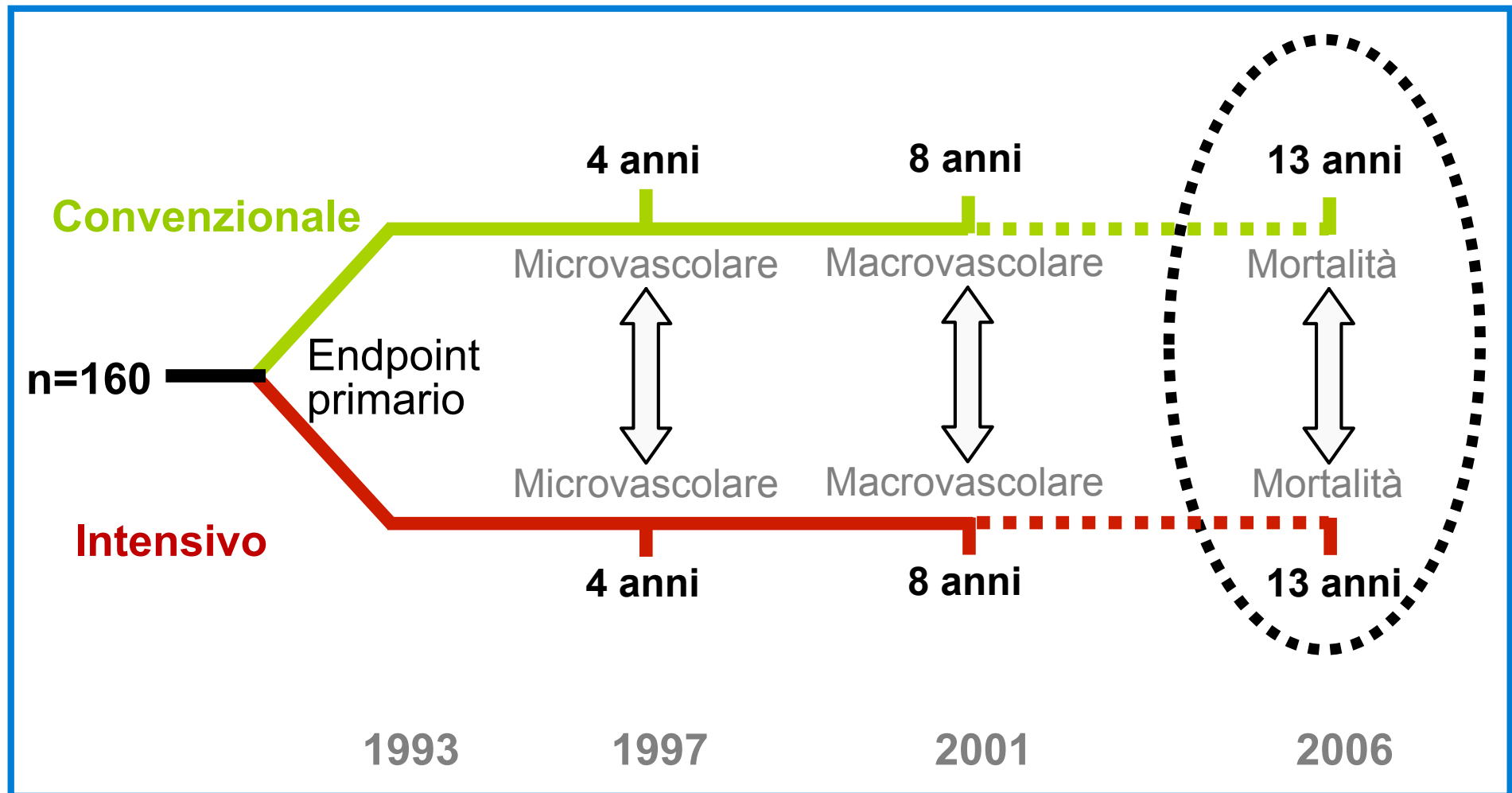
Impatto micro e macro vascolare

approccio comportamentale associato ad una politerapia farmacologica **vs trattamento multifattoriale convenzionale**

Pz DM2 ad alto rischio e con sindrome metabolica e microalbuminuria

Gestione multifattoriale del diabete

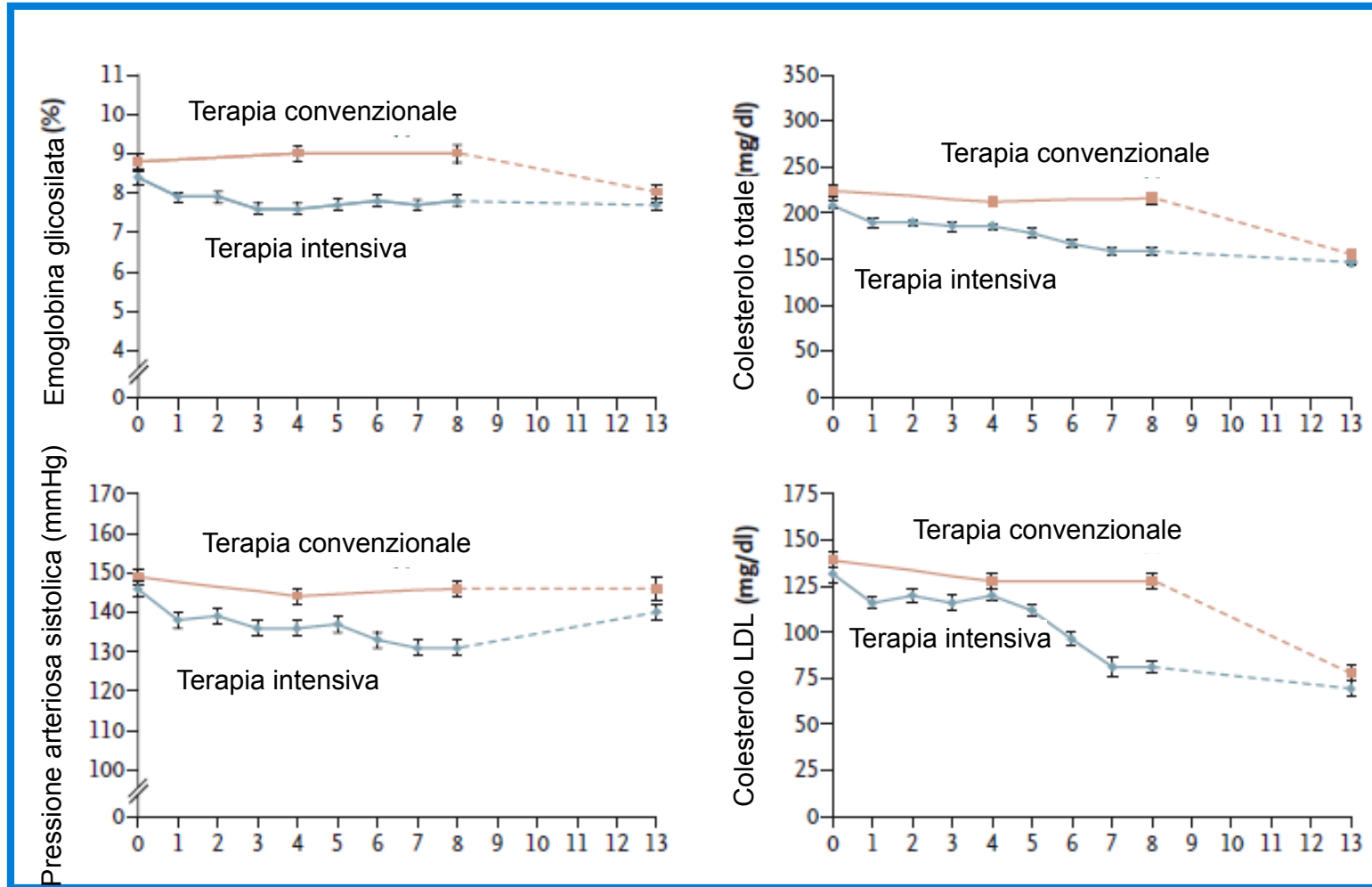
Disegno dello studio Steno-2



Gestione multifattoriale del diabete

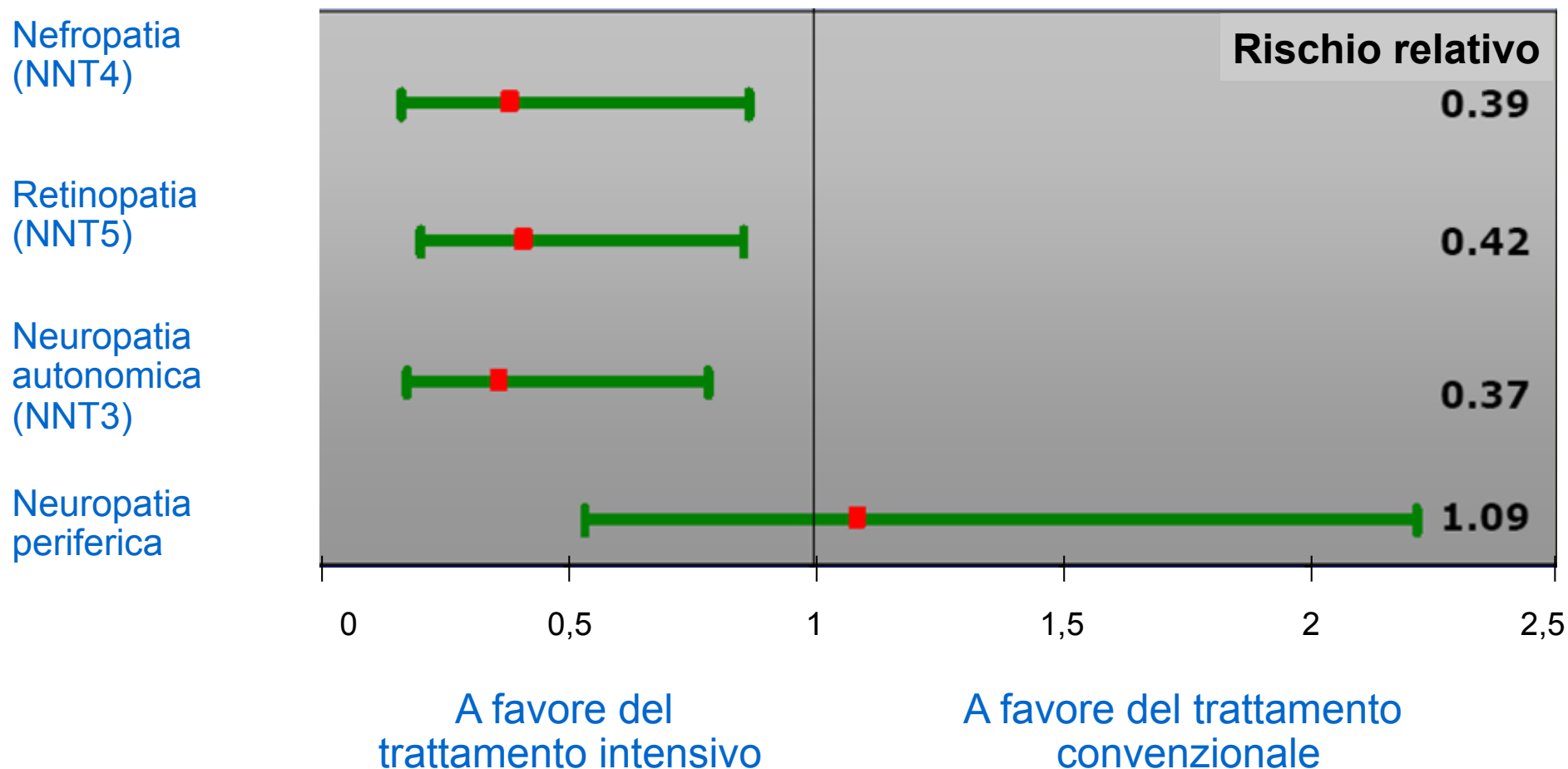
Studio Steno-2 - 13 anni di follow up

Valori dei fattori di rischio durante le fasi interventistiche e di follow up dello studio



Complicanze microvascolari nello studio Steno-2

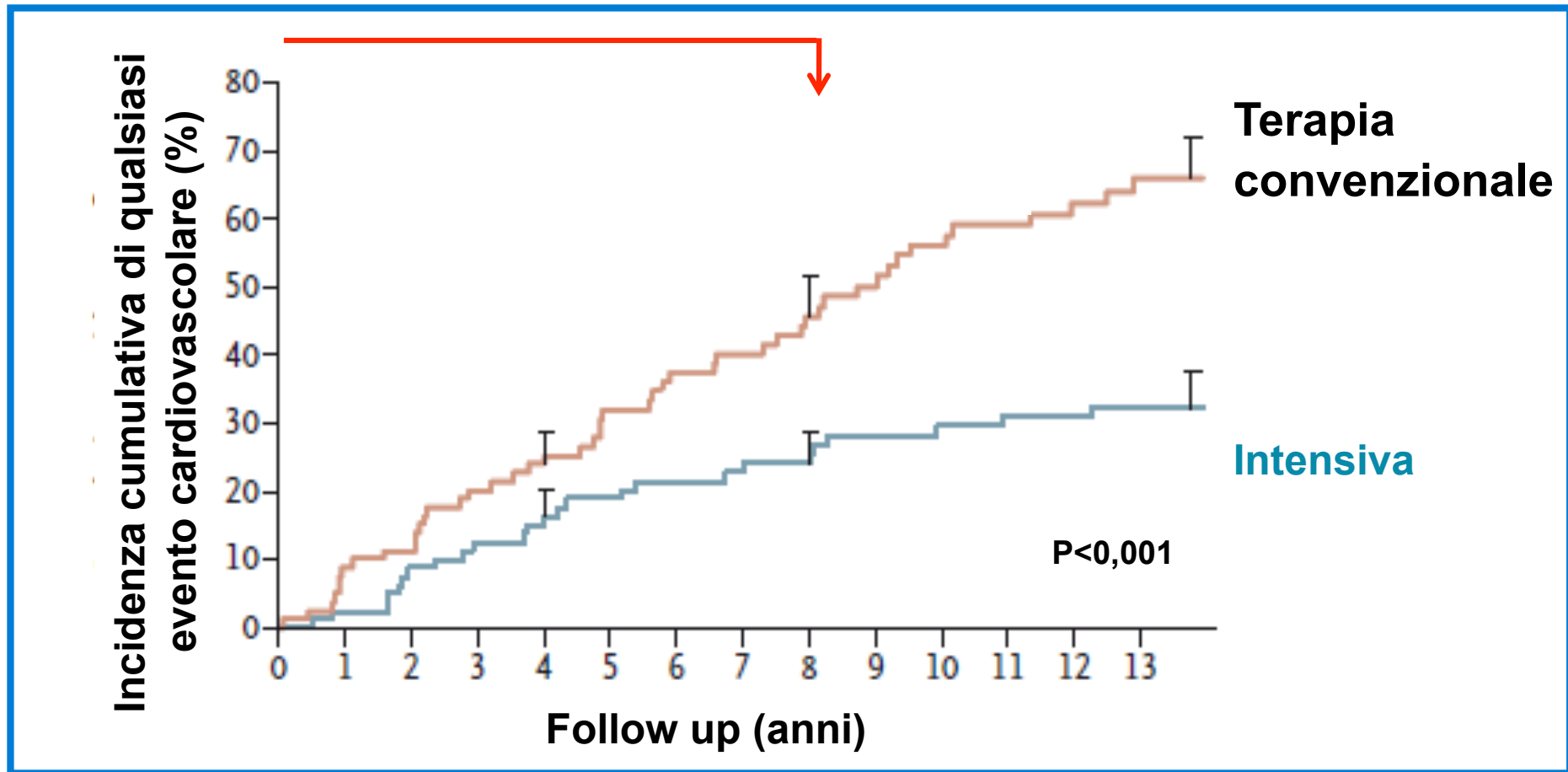
Incidenza cumulativa in 7,8 anni



Gestione multifattoriale del diabete

Studio Steno-2 - 13 anni di follow up

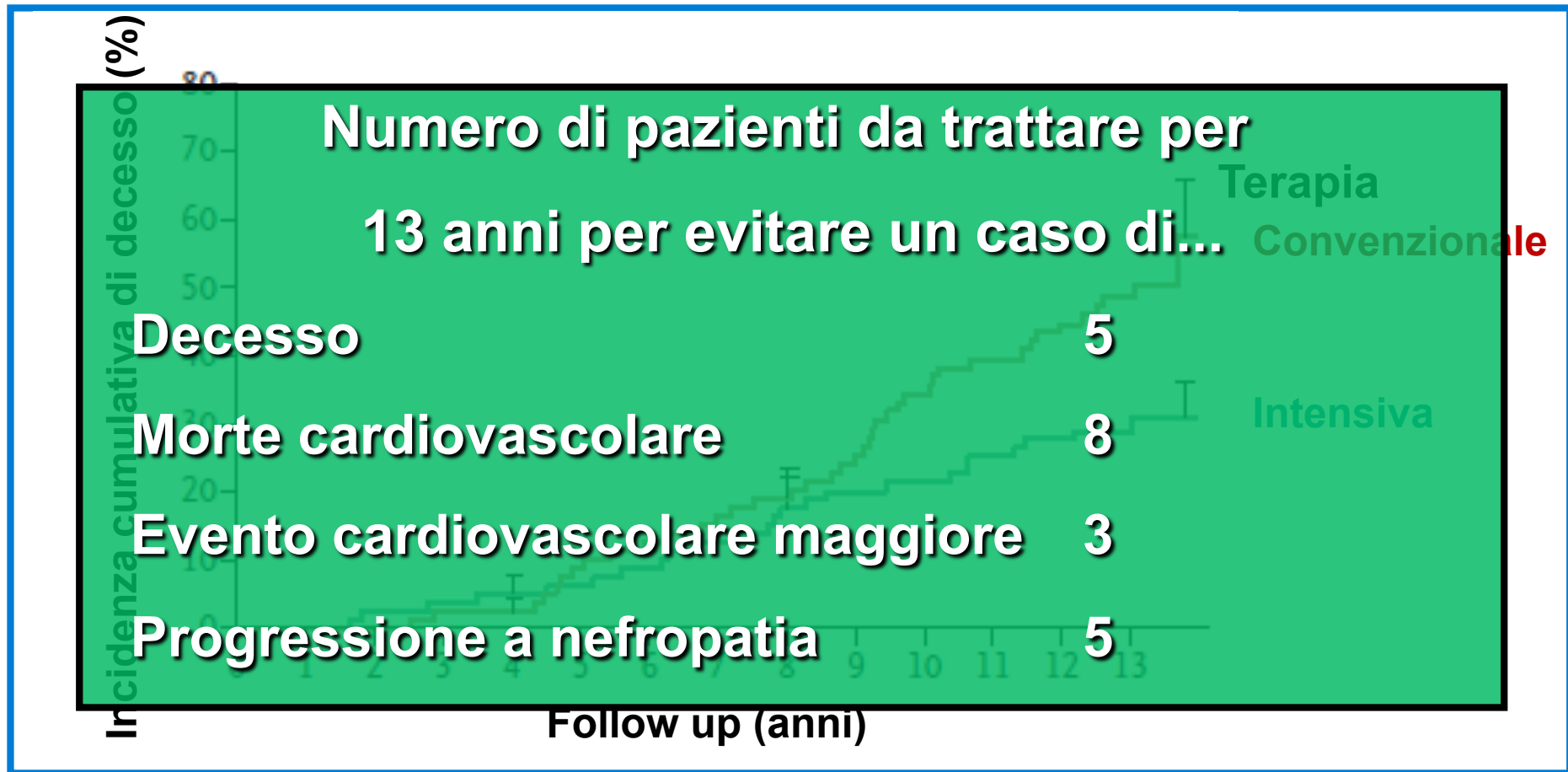
Endpoint composito: morte CV, IM o ictus, bypass aortocoronarico o intervento coronarico percutaneo, amputazione di arto o chirurgia vascolare



Gestione multifattoriale del diabete

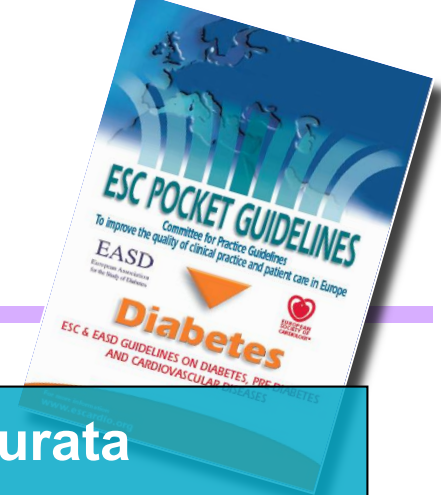
Studio Steno-2 - 13 anni di follow up

Mortalità per qualsiasi causa



Linee guida di ESC/EASD

Un approccio completo



Modifica dello stile di vita
Cessazione del fumo

**Educazione strutturata
obbligatoria**

Pressione arteriosa

<130/80 mmHg
<125/75 mmHg

HbA1c (DCCT standard)

≤ 6,5%

Glicemia plasmatica venosa

mmol/l	mg/dl
<6,0	108

Colesterolo

<4,5 **175**

LDL

<1,8 **70**

HDL

uomini >1,0; donne >1,2 **40;76**

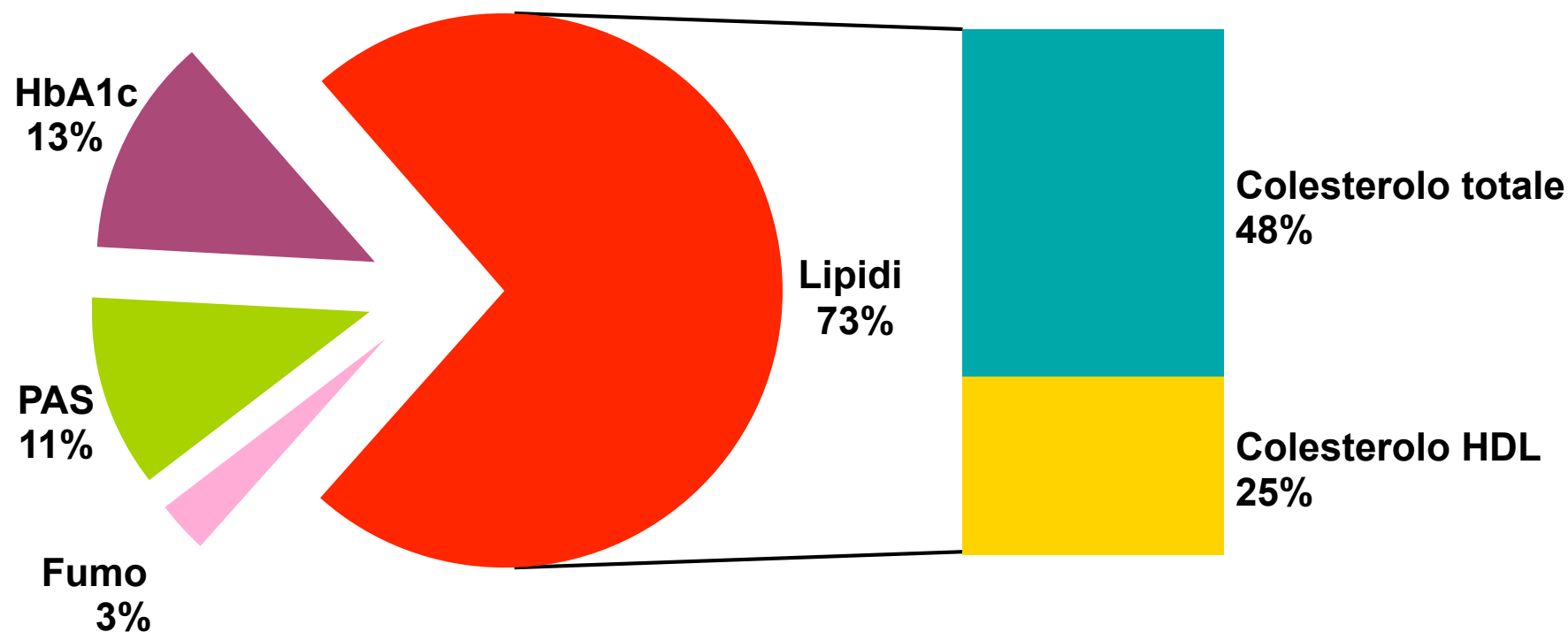
Trigliceridi

<1,7 **150**

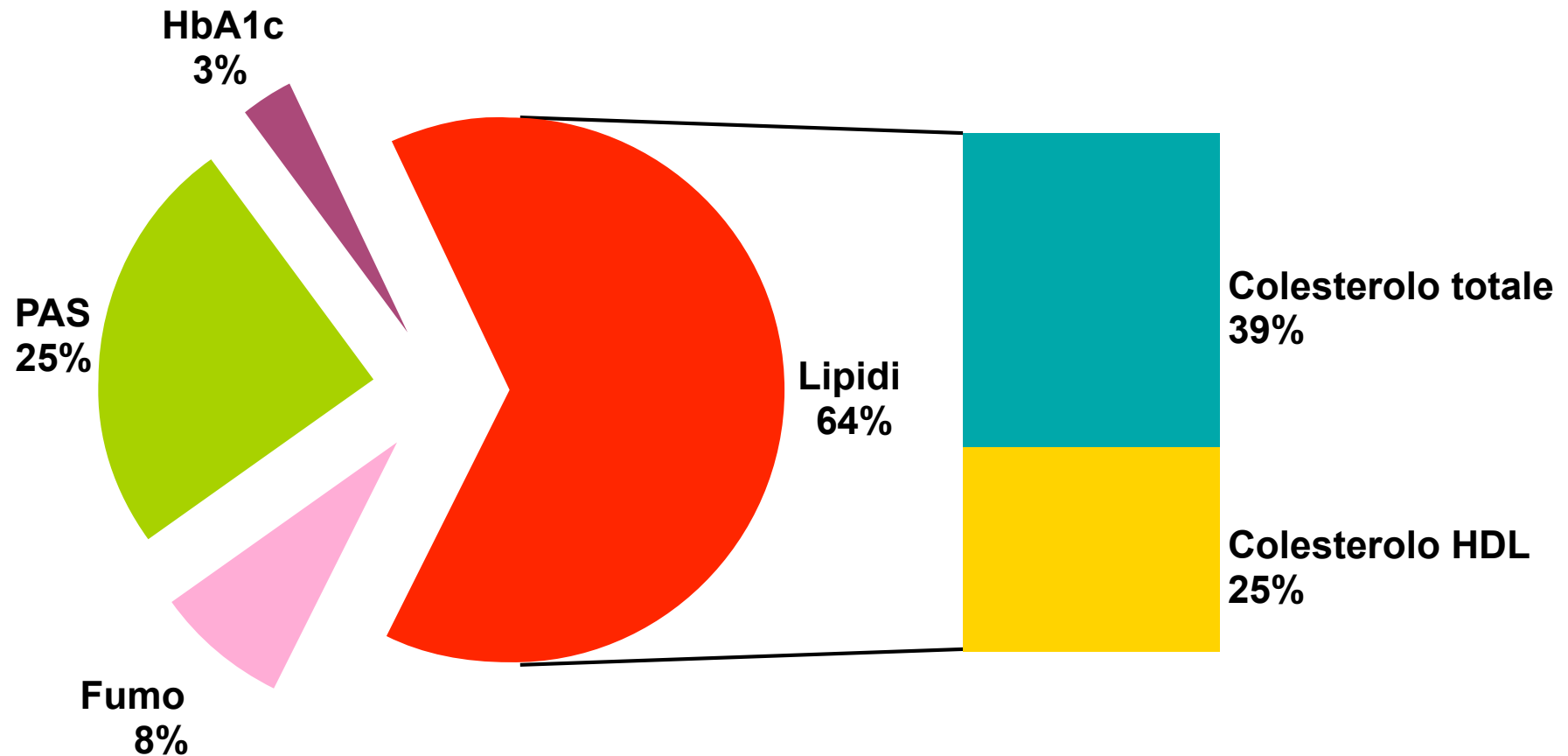
Quesito clinico n. 5

Qual'è il peso dell'intervento sui singoli fattori di rischio?

Contributo effettivo di ciascun fattore di rischio per il miglioramento del punteggio di **rischio di coronaropatia**, calcolato con il motore di previsione del rischio UKPDS, per il braccio di trattamento intensivo dello studio Steno-2



Contributo effettivo di ciascun fattore di rischio per il miglioramento del punteggio di **rischio di ictus**, calcolato con il motore di previsione del rischio UKPDS, per il braccio di trattamento intensivo dello studio Steno-2



Quesito clinico n. 6

Il controllo della pressione arteriosa è utile?

Studio di controllo della pressione arteriosa

In 1148 pazienti affetti da diabete di tipo 2 , una strategia di controllo intensivo della pressione arteriosa, che ha permesso di conseguire una pressione arteriosa di 144/82 mmHg rispetto a 154/87 mmHg, ha ridotto il rischio per:

<i>qualsiasi endpoint correlato al diabete</i>	24%	$P=0,0046$
<i>decessi correlati al diabete</i>	32%	$P=0,019$
<i>ictus</i>	44%	$P=0,013$
<i>malattia microvascolare</i>	37%	$P=0,0092$
<i>insufficienza cardiaca</i>	56%	$P=0,0043$
<i>progressione della retinopatia</i>	34%	$P=0,0038$
<i>deterioramento della vista</i>	47%	$P=0,0036$

Quesito clinico n. 7

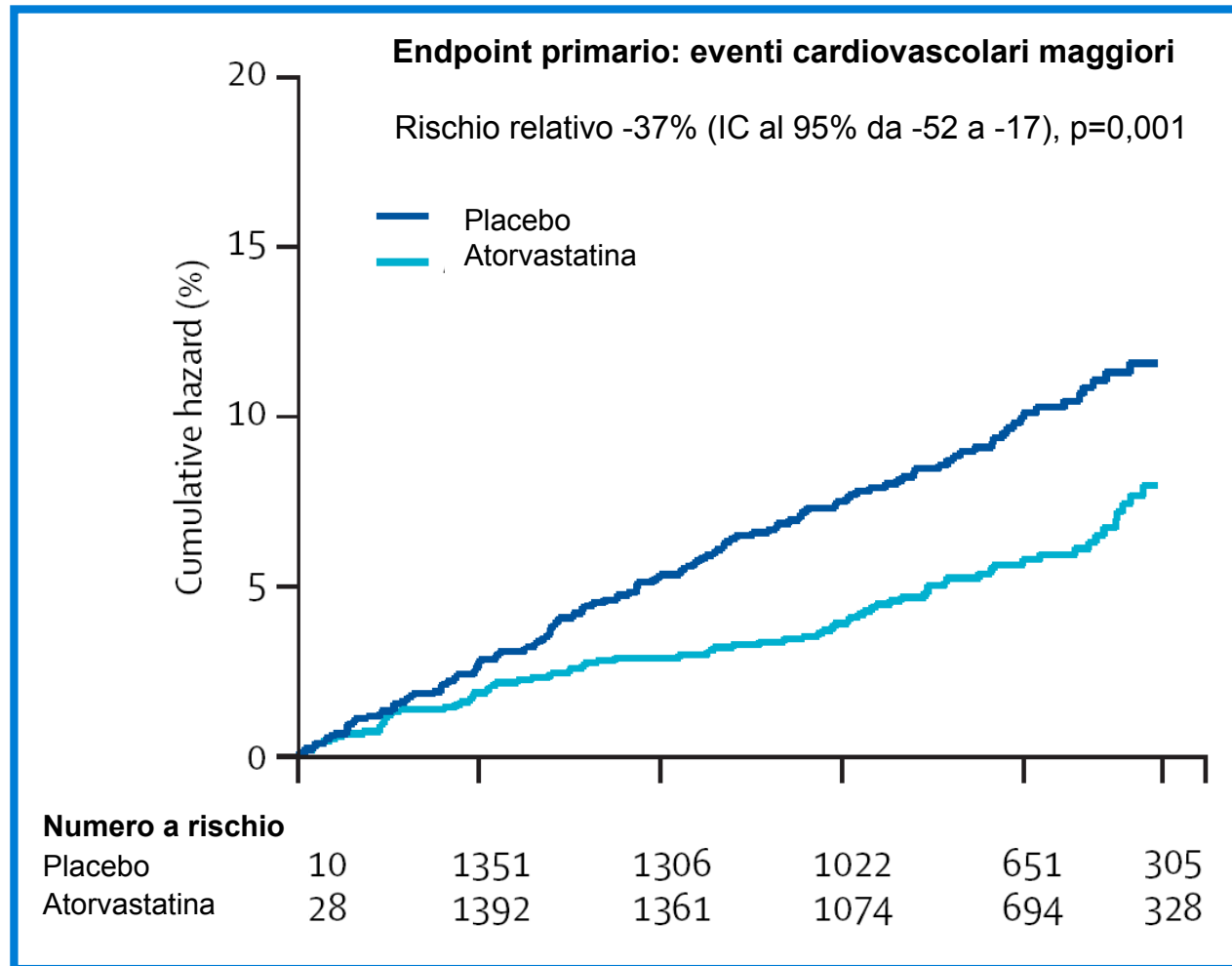
La terapia antidislipidemica è utile?

Dislipidemia nel diabete

Aumento	Riduzione
<ul style="list-style-type: none">● Trigliceridi● VLDL● LDL e LDL piccole dense● ApoB	<ul style="list-style-type: none">● HDL● ApoA-I

CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Studio collaborativo sul diabete con atorvastatina)

10 mg di atorvastatina vs. placebo durante un follow up medio di 3,9 anni



Conclusioni

- Il trattamento del **diabete mellito di tipo 2 multifattoriale** secondo LG
- **Stili di vita, dislipidemia, pressione arteriosa, trombofilia**
- **Strategie migliori e più sicure per ridurre la glicemia**
- **Aproccio precoce, appropriato, con adeguata organizzazione**