



Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Medicina Interna

*Cosa c'è di nuovo su..... Rischio residuo:
Caso clinico*

Giuseppina T. Russo

XXVIII Congresso Nazionale AMD
Rossano Calabro, 25-28 Maggio 2010

Prendiamo in considerazione Francesca



Una paziente di mezza età (63 anni)
si reca dal proprio diabetologo per la visita
ambulatoriale di controllo

Anamnesi familiare

- Madre di 84 anni, diabetica e dislipidemica
- Padre deceduto per infarto miocardico a 63 anni
- Tre fratelli (uno diabetico)

Anamnesi patologica remota

- Isterectomia a 50 anni per fibrosi uterina
- *Diabete di tipo 2* da circa 3 anni, in trattamento con ipoglicemizzanti orali (metformina 500 mg x 2/die)
- Nessuna altra patologia di rilievo nota

Anamnesi fisiologica

- Nubile
- Segretaria d'azienda
- Non pratica attività fisica regolare
- Dieta libera, parca mangiatrice
- E' astemia, non fumatrice

Rilievi alla visita ambulatoriale di controllo

- Peso: 65 Kg
- Altezza: 157 cm
- BMI: 26,5 kg/m²
- Circonferenza vita: 88 cm
- Pressione arteriosa: 125/70 mm Hg
- Obiettività: negativa

Esami ematochimici esibiti dalla paziente

- Glicemia a digiuno : **131 mg/dL**
- HbA1c: **6,4%**
- Colesterolemia totale (CT): **212 mg/dl**
- Colesterolemia LDL (LDL-C): **127 mg/dL**
- Colesterolemia HDL (HDL-C): **32 mg/dL**
- Trigliceridemia (TG): **266 mg/dL**
- Creatinina: **0.9 mg/dl**
- Altri esami e ematochimici ed urine: nella norma (anche rapporto albumina/creatinina urinarie)

Valutazione del danno d'organo

- ECG: normale
- Ecocardiogramma: normale
- Ecodoppler dei tronchi sovra-aortici: nella norma
- Fundus oculi: nella norma

Come valutare il quadro clinico della paziente?

	Valori paziente	Obiettivi*
Glicemia (mg/dl)	131	70-130
HbA1c (%)	6,4	<7
LDL-C (mg/dl)	127	<100
HDL-C (mg/dl)	32	>50
TG (mg/dl)	266	<150
PA (mmHg)	125/70	<130/80

* Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-10 SID-AMD
ADA Standards of medical care in diabetes 2010

Come giudichereste il rischio cardiovascolare di questa paziente?

■ **Basso**

■ **Moderato**

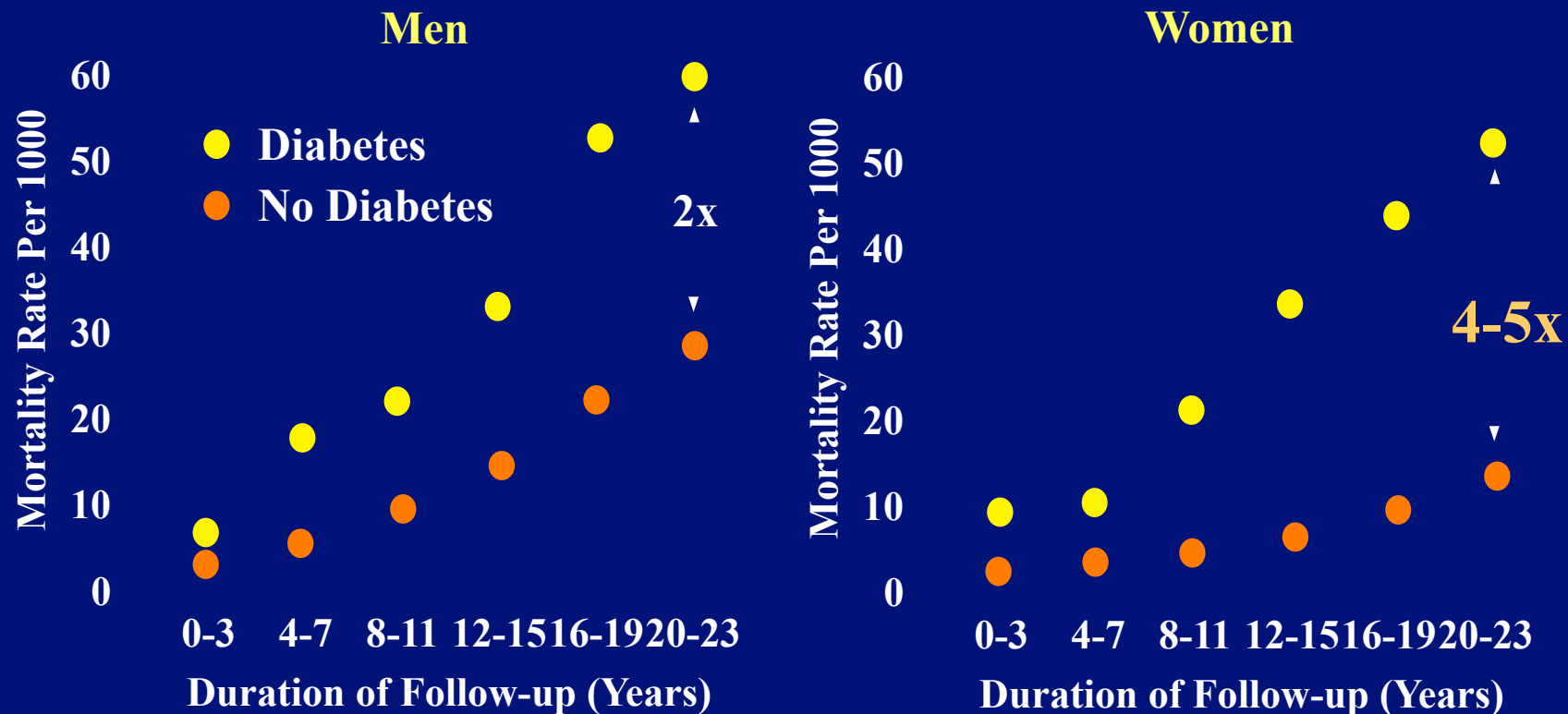
■ **Elevato**

✓ Nei paesi industrializzati le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte *nelle donne*.



Leonardo Da Vinci. La Dama con l'ermellino. 1485-1490

Diabetes is a potent CVD Risk Factor in men and women



Krolewski AS, et al. Evolving natural history of coronary disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90 (Supp 2A):56S-61S.

1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale

RACCOMANDAZIONI

- ▶ I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerarsi a rischio cardiovascolare elevato. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- ▶ I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerarsi a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (> 40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)



Come giudichereste il rischio cardiovascolare di questa paziente?

■ Basso

■ Moderato

■ Elevato

La paziente deve esser trattata con una statina?

- Sì
- No

Raccomandazioni terapeutiche ed obiettivi del trattamento in *pazienti diabetici dislipidemicici*

In soggetti **SENZA** evidente malattia cardiovascolare:

- L'obiettivo primario è raggiungere una colesterolemia LDL <100 mg/dL (livello di evidenza A)
- Nei pazienti con età >40 anni è raccomandata la terapia con una statina per ridurre la colesterolemia del 30-40% indipendentemente dai livelli basali di colesterolemia LDL (livello di evidenza A)
- Nei pazienti più giovani (età <40 anni) ma con un rischio aumentato per la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare che non raggiungono il target terapeutico con la sola modificazione dello stile di vita è appropriato aggiungere un trattamento farmacologico (livello di evidenza C)

La paziente deve esser trattata con una statina?

- Sì
- No

Ancora la storia di Francesca.....

La paziente viene trattata con una statina oltre a modificare la sua alimentazione ed incrementare l'attività fisica.

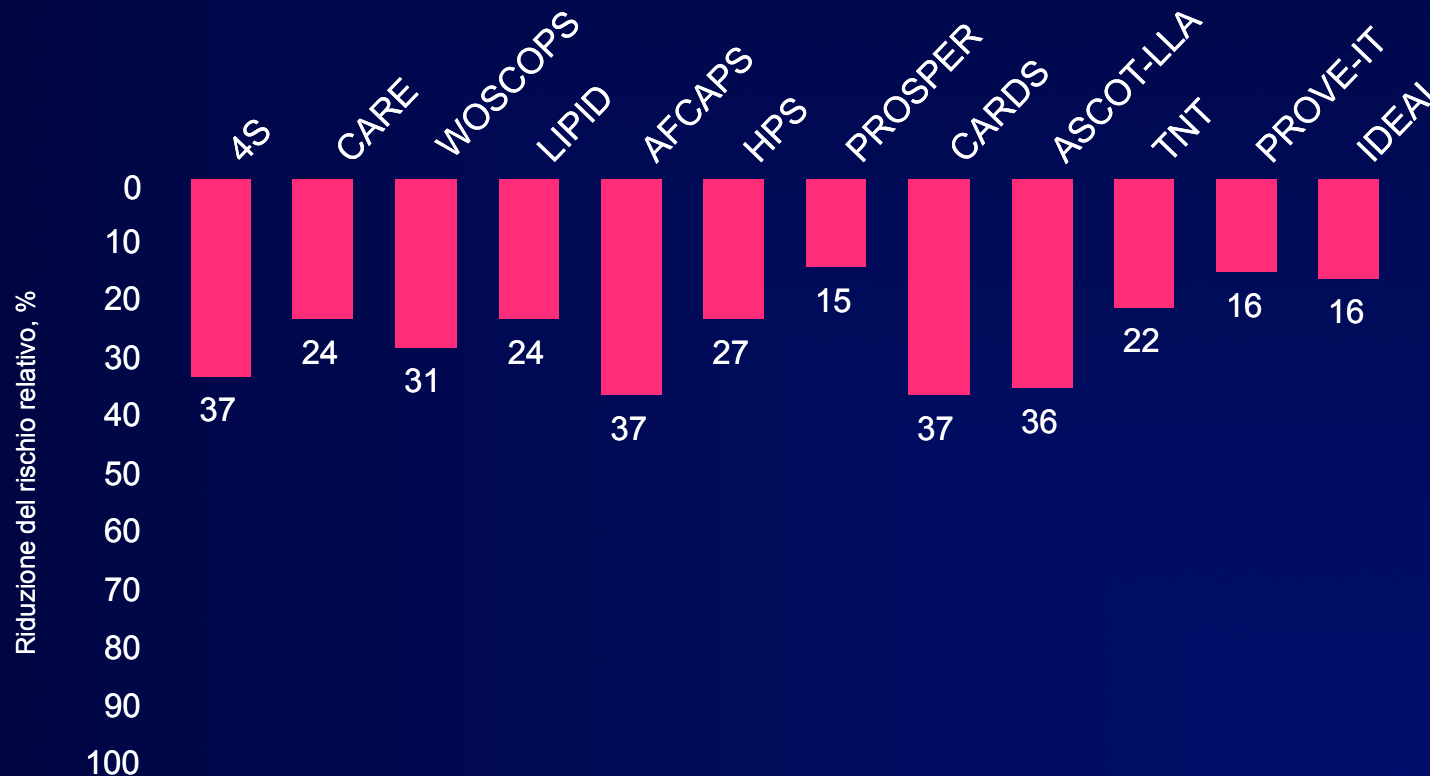
Al controllo *dopo 6 mesi* ha raggiunto il target terapeutico per il colesterolo LDL, tuttavia HDL-C e TG restano alterati :

- Colesterolemia totale (CT): 179 mg/dL
- Colesterolemia LDL (LDL-C): 90 mg/dL
- Colesterolemia HDL (HDL-C): 36 mg/dL
- Trigliceridemia (TG): 265 mg/dL
- Colesterolemia Non HDL (Non HDL-C): 143 mg/dL

La paziente deve esser trattata ulteriormente ?

- Sì
- No

Un'esigenza clinica ancora insoddisfatta: un rischio CV residuo persiste nonostante il trattamento con una statina



- Le terapie basate sulla riduzione del C-LDL riducono il rischio di malattia coronarica
- Il rischio residuo è determinato sia da fattori di rischio tradizionali che da ulteriori alterazioni del profilo lipidico

4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE = Cholesterol And Recurrent Events; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID= Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS = Heart Protection Study; PROSPER = Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm; TNT = Treating to New Targets; PROVE-IT = PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering; CV = cardiovascolare.

Tratto da Chapman J. *Eur Heart J.* 2005;7(suppl F):F56–F62.[Gruppo di studio 4S]. *Lancet.* 1994;344:1383–1389; Sacks FM et al. *N Engl J Med.* 1996;335:1001–1009; Shepherd J et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1301–1307; The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–1357; Downs JR et al. *JAMA.* 1998;279:1615–1622; Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet.* 2002;36:7–22; Shepherd J et al. *Lancet.* 2002;360:1623–1630; Colhoun HM et al. *Lancet.* 2004;364:685–696; Sever PS et al. *Lancet.* 2003;361:1149–1158; LaRosa JC et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1425–1435; Cannon CP et al. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–1505; Pedersen TR et al. *JAMA.* 2005;294:2437–3092.

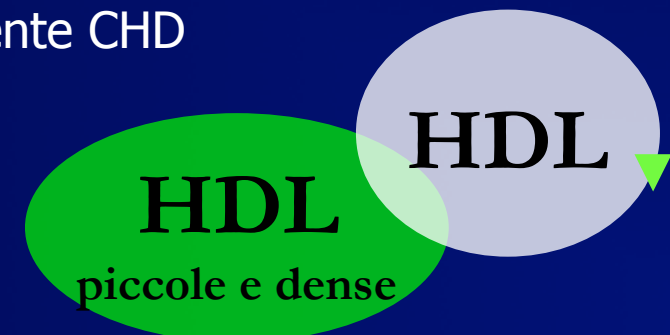
Fattori di rischio CVD maggiori secondo le Linee Guida NECP ATP III

Fattori di rischio maggiori (escluso LDL-C) che modificano i target di LDL-C

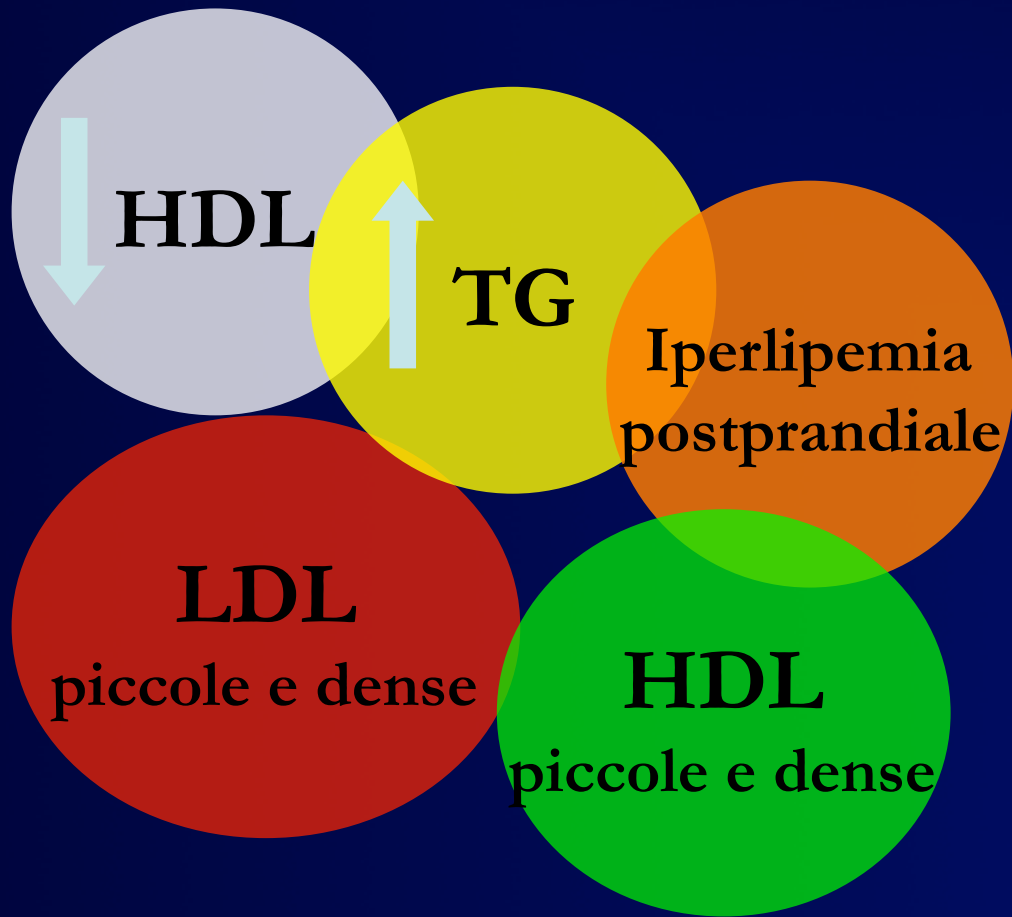
- Fumo di sigaretta
- Ipertensione (PA \geq 140/90 o terapia)
- **Basso HDL-C (<40 mg/dl)***
- Familiarità per CHD prematura (CHD in un parente di primo grado <55 anni se maschio, < 65 anni se femmina)
- Età (uomini \geq 45 anni; donne \geq 55 anni)

*** Livelli di HDL-C \geq 60 mg/dl sono un fattore di rischio "negativo", la loro presenza rimuove un fattore di rischio dal conteggio totale.**

Note: nello ATP III il diabete è considerato un equivalente CHD



DISLIPIDEMIA NEL DIABETE



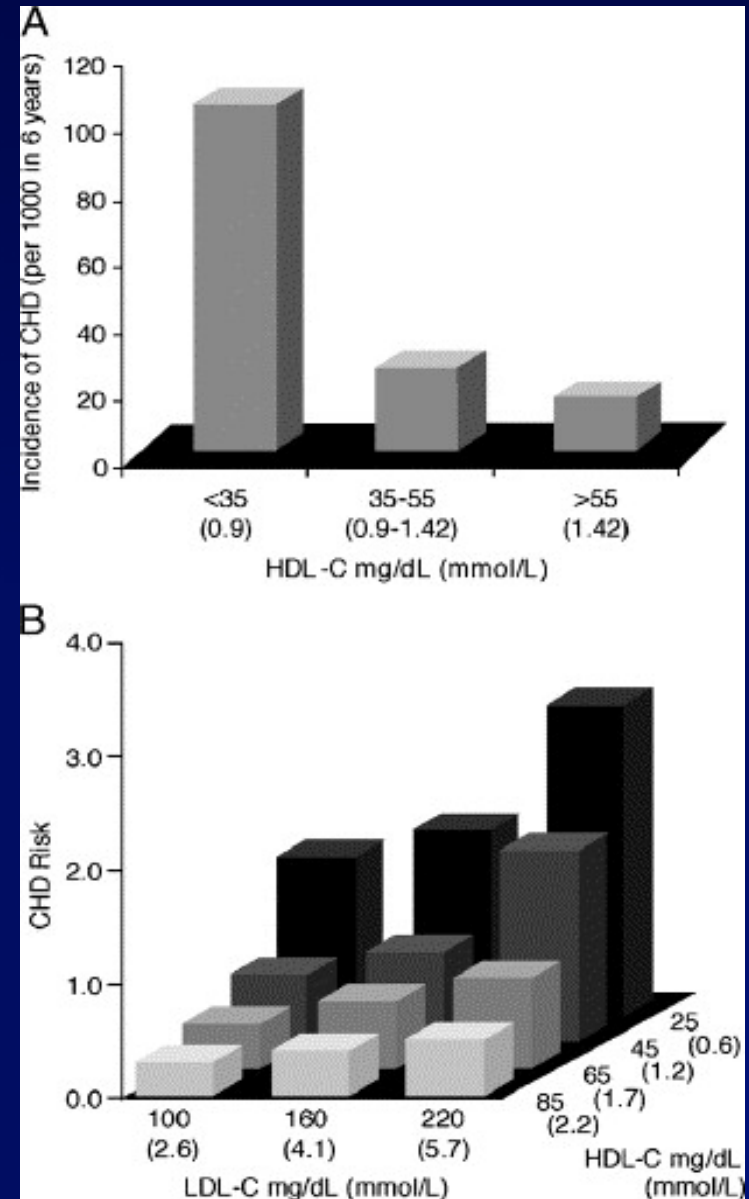
Bassi livelli di HDL-C sono ormai largamente riconosciuti come un fattore di rischio "indipendente" per la CHD.

Inoltre sembra che bassi livelli di HDL-C siano un fattore di rischio CVD più potente nelle donne rispetto agli uomini.

Significato clinico: HDL-C e rischio di CHD

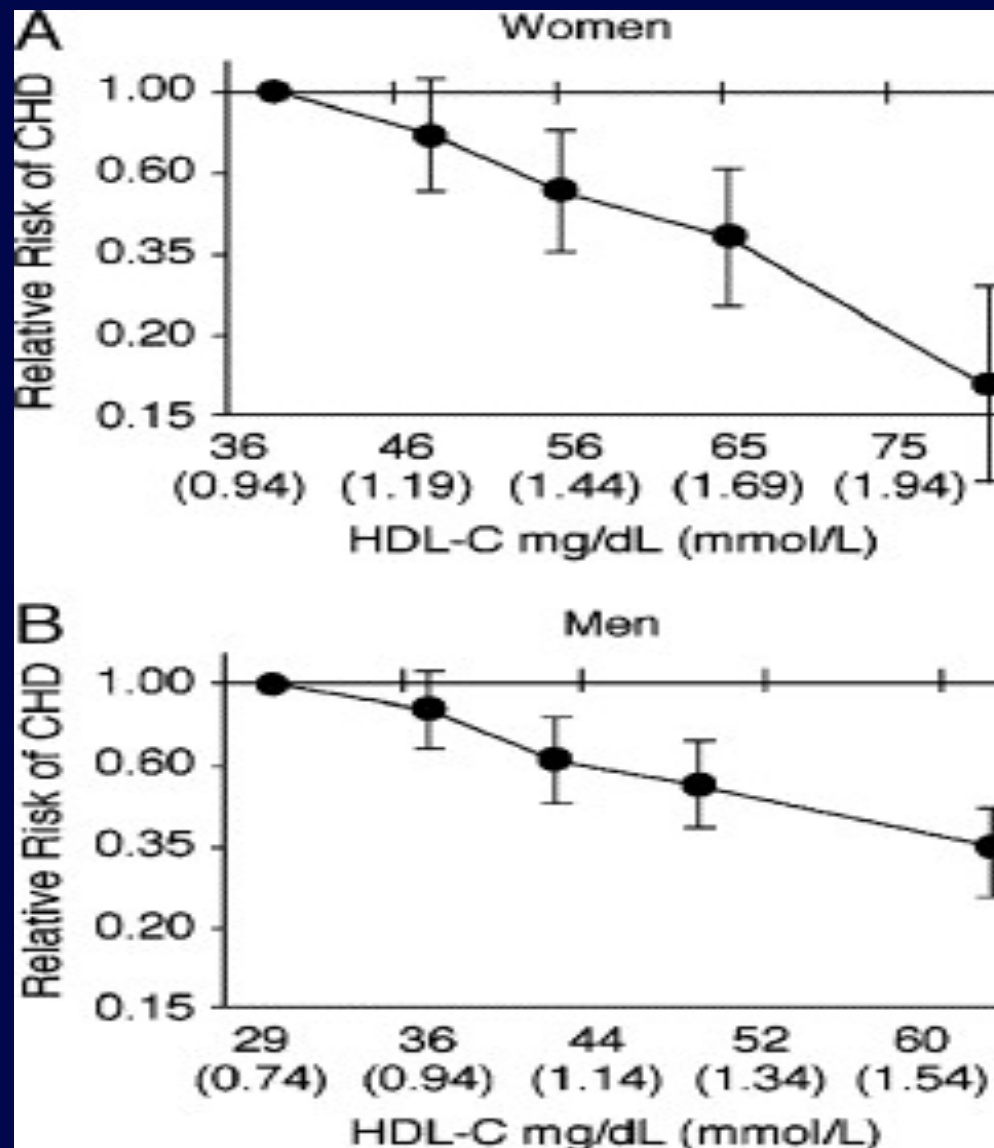
Fig. 1. HDL-C as a predictor of CHD risk. (A) Data from a 6-year follow up of the **PROCAM** study showing that the incidence of CHD decreases with higher levels of HDL-C ([Assmann et al., 1996](#)).

(B) Data from the **Framingham study** showing that high levels of HDL-C reduce the risk of CHD at all levels of LDL-C ([Gordon et al., 1977](#)).



HDL-C quintiles and relative risk of CHD in the ARIC study

(adjusted for age and race)

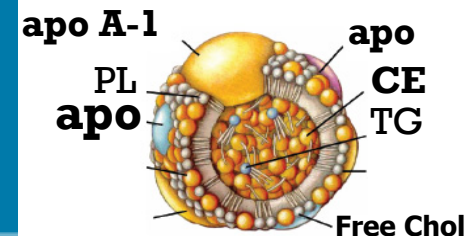


ATTIVITA' ANTIATEROGENE DELLE HDL



ACTIVITY	DOCUMENTED PROTECTIVE EFFECT
1. RCT	<ul style="list-style-type: none">▪ Efflux of cholesterol from foam cells in artery wall (Zhang et al., 2003)
2. Anti-inflammatory	<ul style="list-style-type: none">▪ Inhibition of the synthesis of platelet-activating factor (Sugatani et al., 1996)▪ Inhibition of leukocyte adhesion to the arterial wall via attenuation of the expression of VCAM-1 (Barter et al., 2002) and other cytokine-induced cell adhesion molecules (Cockerill et al., 2001 and Nicholls et al., 2005a)▪ Inhibition of expression of MCP-1 (Navab et al., 1991 and Mackness et al., 2004)
3. Improved endothelial function	<ul style="list-style-type: none">▪ Stimulation of endothelial NO synthase activity (Yuhanna et al., 2001, Mineo et al., 2003 and Nofer et al., 2004)▪ Enhanced endothelium-dependent vasodilation (Spieler et al., 2002)▪ Prevention of endothelial cell apoptosis (Kimura et al., 2001 and Nofer et al., 2001)▪ Stimulation of prostacyclin synthesis (Fleisher et al., 1982)
4. Anti-oxidative	<ul style="list-style-type: none">▪ Protection of LDL from oxidation (Kontush et al., 2003):▪ via apo AI-mediated anti-oxidative actions (Navab et al., 2000)▪ via paraoxonase-mediated anti-oxidative actions (Mackness et al., 2004)
5. Anti-thrombotic	<ul style="list-style-type: none">▪ Protection of erythrocytes against the generation of procoagulant activity (Epanand et al., 1994)▪ Stimulation of prostacyclin synthesis (Navab et al., 1991)▪ Inhibition of thrombin-induced endothelial tissue factor expression (Viswambharan et al., 2004)
6. Anti-infectious	<ul style="list-style-type: none">▪ Reduction of the pyrogenic activity of bacterial lipopolysaccharide (Ulevitch et al., 1979)▪ Lysis

Le HDL sono un gruppo di particelle eterogenee per composizione e funzione



Con ELETTROFORESI SU GEL BIDIMENSIONALE

Carica

Motilità

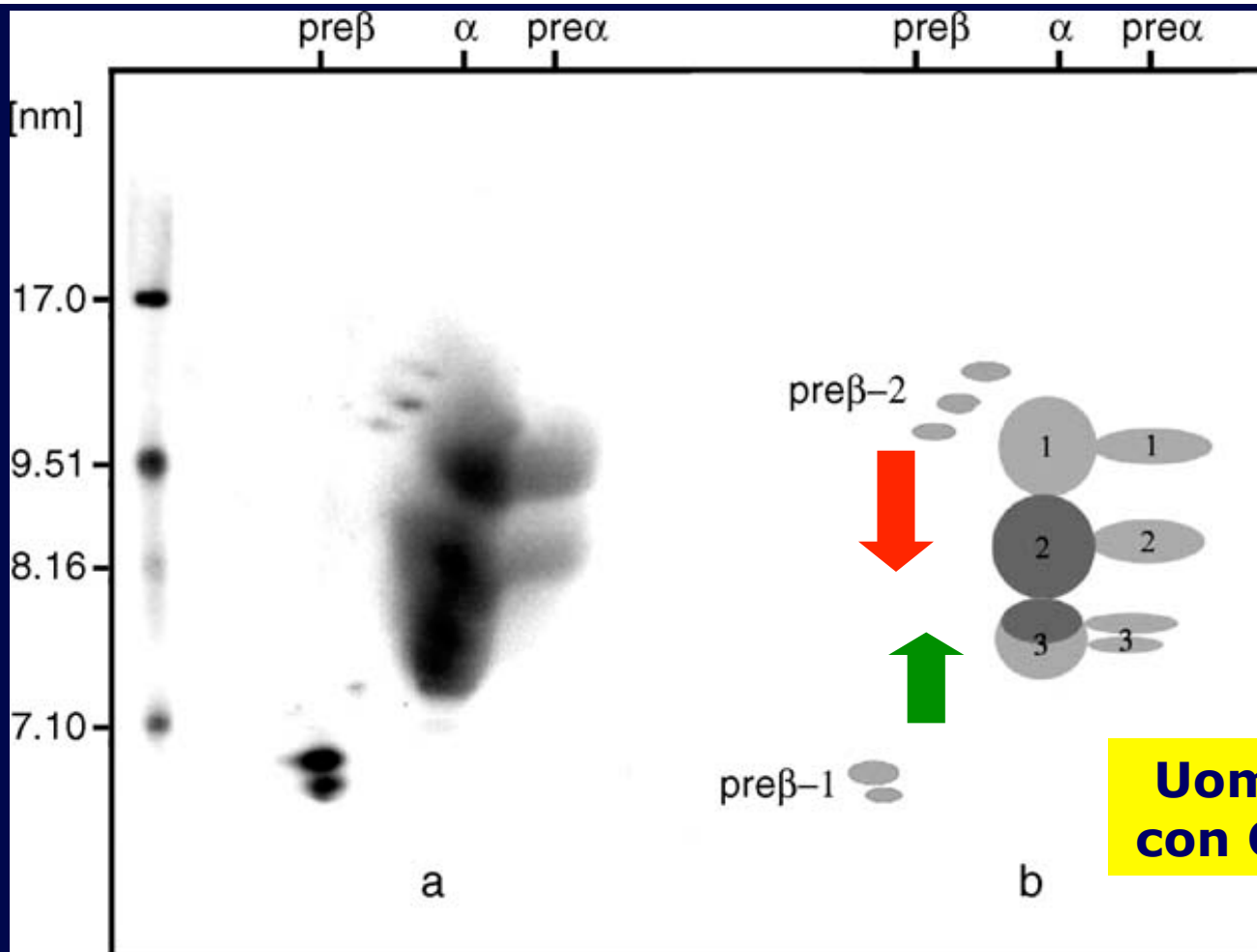
- pre β

- α

- pre α

Dimensioni

5.38-13.74 nm



**Uomini
con CHD**



Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) *TaqIB* polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes

Giuseppina T. Russo^{a,*}, Kathleen V. Horvath^b, Antonino Di Benedetto^a, Annalisa Giandalia^a, Domenico Cucinotta^a, Bela Asztalos^b

^a Department of Internal Medicine, University of Messina, Italy

^b Lipid Metabolism Laboratory, JM-USDA-Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Boston, MA, USA

Sottopopolazioni HDL nelle donne con e senza Diabete Mellito di tipo 2 senza CHD

Sottopopolazioni HDL

	Donne con DM2	Donne non diabetiche	P
HDL α-1 (mg/dl)	19.32±8.97	23.35±9.58	0.006
HDL α-2 (mg/dl) ▼	41.29±9.62	45.47±8.99	0.005
HDL α-3 (mg/dl) ▲	18.18±5.56	16.36±3.74	0.02
HDL α-4 (mg/dl)	10.90±3.58	9.71±3.07	0.02
HDL Pre-α1 (mg/dl) ▼	5.51±3.39	6.74±3.46	0.02

I dati sono n, %, medie \pm SD. Sono presentati solo i valori di P significativi




La paziente deve esser trattata ulteriormente ?

- Sì
- No

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

RACCOMANDAZIONE GENERALE



Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modifiche dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

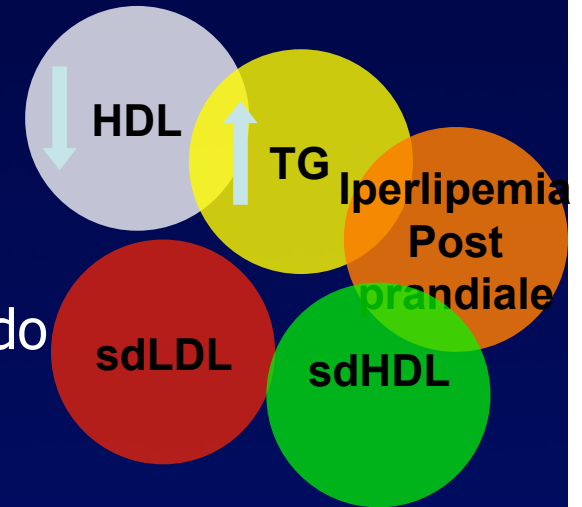
Obiettivi della dislipidemia nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (ADA...NCEP-ATP III)

■ Target primario: colesterolemia LDL

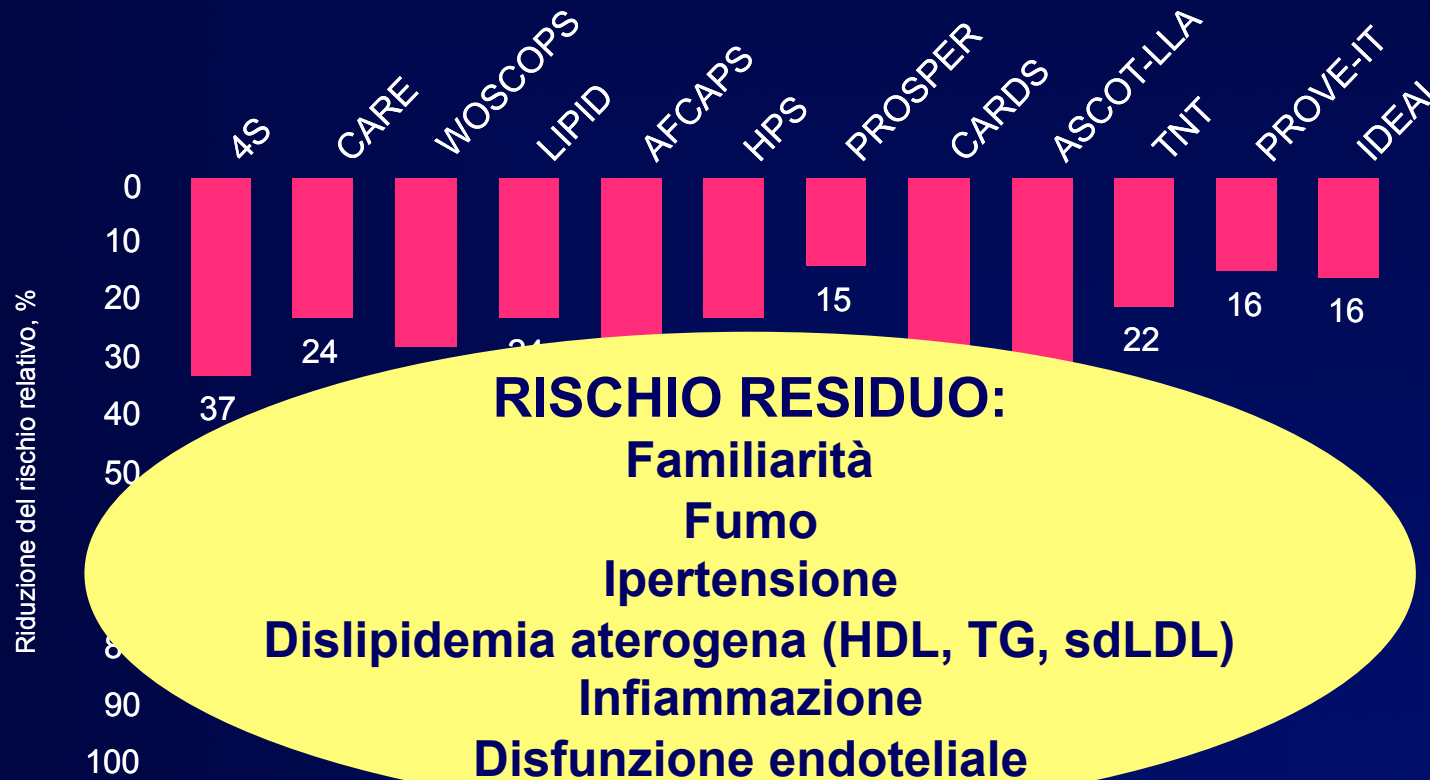
- Ridurre i livelli di colesterolemia LDL raggiungendo il target indicato dalle Linee Guida ATP-III

■ Target secondario: colesterolemia HDL

- Se colesterolemia HDL <40 mg/dL (uomo) o <50 mg/dL (donna) dopo il raggiungimento del target di colesterolemia non-HDL, aumentare il più possibile la colesterolemia HDL mediante trattamento standard della dislipidemia aterogenica



Un'esigenza clinica ancora insoddisfatta: un rischio CV residuo persiste nonostante il trattamento con una statina



- Le terapie basate sulla riduzione del C-LDL riducono il rischio di malattia coronarica
- Il rischio residuo è determinato sia da fattori di rischio tradizionali che da ulteriori alterazioni del profilo lipidico

4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE = Cholesterol And Recurrent Events; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID= Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS = Heart Protection Study; PROSPER = Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm; TNT = Treating to New Targets; PROVE-IT = PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering; CV = cardiovascolare.

Tratto da Chapman J. *Eur Heart J.* 2005;7(suppl F):F56–F62.[Gruppo di studio 4S]. *Lancet.* 1994;344:1383–1389; Sacks FM et al. *N Engl J Med.* 1996;335:1001–1009; Shepherd J et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1301–1307; The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–1357; Downs JR et al. *JAMA.* 1998;279:1615–1622; Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet.* 2002;36:7–22; Shepherd J et al. *Lancet.* 2002;360:1623–1630; Colhoun HM et al. *Lancet.* 2004;364:685–696; Sever PS et al. *Lancet.* 2003;361:1149–1158; LaRosa JC et al. *N Engl J Med.* 2005;352:1425–1435; Cannon CP et al. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–1505; Pedersen TR et al. *JAMA.* 2005;294:2437–3092.

✓ Grazie per l'attenzione



Leonardo Da Vinci. La Dama con l'ermellino. 1485-1490

Argomenti per discussione (Moderatore/ Formatore):

**Come modificare HDL, quale terapia scegliere per
Francesca; calcolatore del rischio CVD sottostima
il rischio CVD di Francesca**

Quali tra questi approcci terapeutici adattereste?

- **Diversa statina**
- **Associazione statina + ezetimibe**
- **Sequestranti acidi biliari**
- **Fibrati**
- **Niacina**
- **Omega 3**
- **Nessuno dei precedenti**

Terapie non farmacologiche per innalzare il C-HDL

Intervento terapeutico	Aumento dei livelli di C-HDL (%)	Meccanismo d'azione
Attività fisica aerobica	5–10	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Pre-β-HDL • ↑ Trasporto inverso del colesterolo • ↑ LPL e sottopopolazioni ateroprotettive
Cessazione fumo di sigaretta	5–10	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ LCAT e trasporto inverso del colesterolo • ↓ CETP
Calo ponderale	0,009 mmol/l per ogni chilogrammo perso	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ LCAT • ↑ Trasporto inverso del colesterolo • ↑ LPL • ↑ ABCA1
Consumo di bevande alcoliche	5–15	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ apo A-1 e paraossonasi • ↓ CETP
Fattori dietetici (n-3 PUFA, n-6 PUFA, MUFA)	0–5	<ul style="list-style-type: none"> • Migliora il rapporto C-LDL: C-HDL e ↑ sottopopolazioni ateroprotettive

Effetti dei farmaci che aumentano il C-HDL

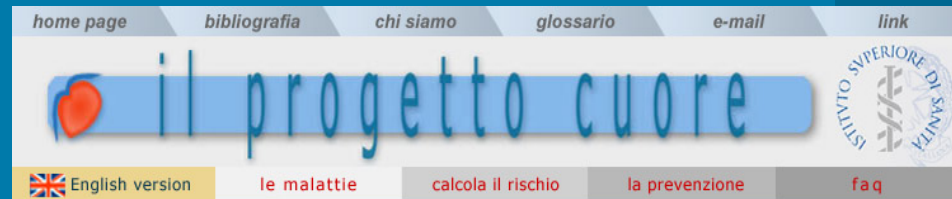
Farmaco	Effetti lipidici	Effetti collaterali
Niacina	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ C-HDL 15%–35% • ↓ C-LDL 5%–25% • ↓ Trigliceridi 20%–50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Flushing • Possibile epatotossicità • Iperglicemia • Iperuricemia (gotta) • Disturbi tratto GI superiore • Dispepsia
Fibrati	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ C-HDL 10%–20% • ↓ C-LDL 5%–20% • ↓ Trigliceridi 20%–50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Calcoli biliari • Miopatia • Rischio di miotossicità (rabbdomiolisi) in associazione con statine
Statine	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ C-HDL 5%–15% • ↓ C-LDL 18%–55% • ↓ Trigliceridi 7%–30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatia • ↑ enzimi epatici • Rischio di miotossicità in associazione con fibrati

C-HDL = *high-density lipoprotein cholesterol*; C-LDL = *low-density lipoprotein cholesterol*

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486–2497.

Assmann G et al. *Circulation*. 2004;109(23 suppl 1):III-8–III-14.

Calcolatore ISS

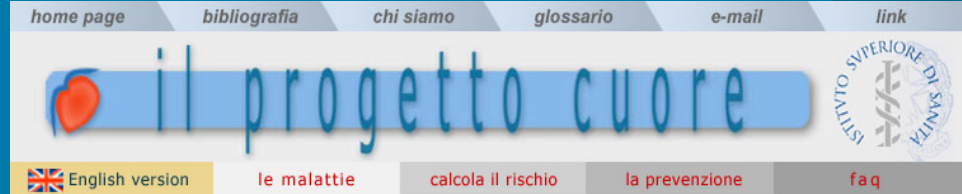


Per un appropriato utilizzo del test compila il questionario, avendo cura di riportare i valori individuali così come indicato:

- **Sesso**
- **Età (*espressa in anni*)**
- **Abitudine al fumo di sigaretta (*si intende chi fuma regolarmente ogni giorno, anche una sola sigaretta, oppure ha smesso da meno di 12 mesi*)**
- **Qual è il valore della pressione sistolica? (*espressa in mmHg*)**
- **Qual è il valore della colesterolemia totale? (*espressa in mg/dl*)**
- **Qual è il valore della colesterolemia HDL? (*espressa in mg/dl*)**
- **E' mai stato diagnosticato il diabete?**
- **Presenza di ipertensione arteriosa per cui il medico ha prescritto farmaci anti-ipertensivi (*si considera sotto trattamento chi assume regolarmente questi farmaci*)**

<http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>

Calcolo del rischio cardiovascolare



■ Sesso:	Donna
■ Età:	63 anni
■ Fumatore:	Sì
■ Pressione arteriosa sistolica:	125 mmHg
■ Colesterolemia Totale	212 mg/dl
■ Colesterolemia HDL:	32 mg/dl
■ Diabete:	Si
■ Uso farmaci anti-ipertensivi:	No

<http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>

Calcolo del rischio cardiovascolare

Secondo le Carte del Rischio

Il rischio della paziente di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico o ictus) nei successivi 10 anni è inferiore al 10% e per la precisione è del **9,8%**