



La prevenzione cardiovascolare nel Paziente Diabetico e non Diabetico: “lower is better”

Federico Baldi

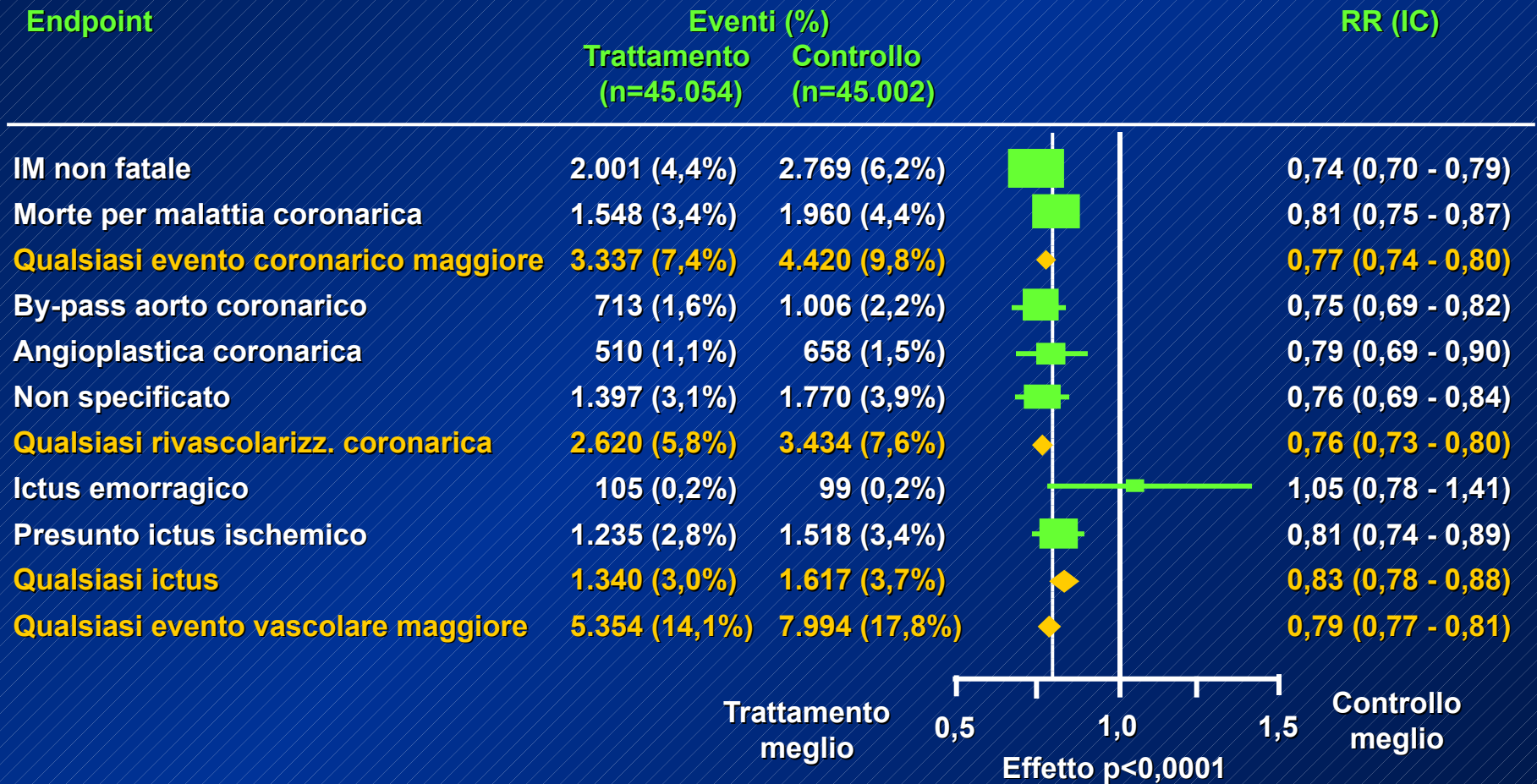
Direttore S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia A.S.L. Vercelli

Direttore del Dipartimento per la Cura delle Malattie di Lunga Durata

Cosa ci hanno insegnato i grandi trials con statine:

I grandi trials di efficacia delle statine hanno dimostrato l'importanza di basare il trattamento del Paziente sul suo rischio cardiovascolare globale ed hanno permesso di rispondere ai quesiti che il medico si pone quotidianamente di fronte al proprio Paziente ipercolesterolemico.

Riduzione di differenti end-point nei trials con statine. Meta-analisi di 90.056 pazienti da 14 studi randomizzati controllati



Riduzione degli eventi coronarici maggiori per riduzione di mmol di colesterolemia LDL in differenti sottogruppi di pazienti. Meta-analisi di 90.056 pazienti da 14 studi randomizzati controllati

Precedente malattia:

Progresso-IM	1.681 (11,7%)	2.207 (15,4%)		0,78 (0,74 - 0,84)	$X^2=3,0; p=0,20$ ₂
Altra coronaropatia	568 (8,7%)	744 (11,4%)		0,77 (0,68 - 0,87)	
Nessuna	1.088 (4,5%)	1.469 (6,1%)		0,72 (0,66 - 0,80)	

Età (anni):

≤65	1.671 (6,1%)	2.344 (8,5%)		0,74 (0,69 - 0,79)	$X^2=6,6; p=0,01$ ₁
>65	1.666 (9,5%)	2.076 (11,9%)		0,81 (0,76 - 0,88)	

Sesso:

Maschio	2.686 (7,8%)	3.630 (10,6%)		0,76 (0,72 - 0,80)	$X^2=2,6; p=0,10$ ₁
Femmina	651 (6,1%)	790 (7,3%)		0,82 (0,73 - 0,93)	

Ipertensione trattata:

Sì	2.038 (8,2%)	2.596 (10,4%)		0,79 (0,74 - 0,84)	$X^2=1,6; p=0,20$ ₁
No	1.299 (6,4%)	1.824 (9,1%)		0,75 (0,70 - 0,81)	

Anamnesi positiva per diabete:

Sì	776 (8,3%)	979 (10,5%)		0,78 (0,69 - 0,87)	$X^2=0,1; p=0,80$ ₁
No	2.561 (7,2%)	3.441 (9,6%)		0,77 (0,73 - 0,81)	

PA diastolica (mm Hg):

<90	2.711 (7,8%)	3.590 (10,3%)		0,77 (0,73 - 0,81)	$X^2=3,0; p=0,80$ ₁
≥90	618 (6,1%)	827 (8,2%)		0,76 (0,68 - 0,85)	



Riduzione degli eventi coronarici maggiori per riduzione di mmol di colesterolemia LDL in differenti sottogruppi di pazienti. Meta-analisi di 90.056 pazienti da 14 studi randomizzati controllati

Colesterolemia totale (mg/dl):

≤201	748 (6,9%)	940 (8,6)	0,76 (0,66 - 0,88)	$X^2=0,2; p=0,70$
>201 - 251	1.678 (7,0%)	2.246 (9,4%)	0,76 (0,71 - 0,82)	
>251	896 (8,8%)	1.220 (12,1%)	0,78 (0,72 - 0,84)	

Colesterolemia LDL (mg/dl):

≤135	1.130 (6,8%)	1.443 (8,7%)	0,76 (0,68 - 0,84)	$X^2=0,4; p=0,50$
>135 - 174	1.374 (7,3%)	1.814 (9,6%)	0,77 (0,71 - 0,83)	
>174	801 (9,3%)	1.120 (12,9%)	0,78 (0,72 - 0,85)	

Colesterolemia HDL (mg/dl):

≤34	1.167 (9,3%)	1.538 (12,1%)	0,76 (0,70 - 0,84)	$X^2=0,1; p=0,80$
>34 - 42	939 (7,4%)	1.270 (10,2%)	0,76 (0,70 - 0,83)	
>42	1.207 (6,2%)	1.595 (8,1%)	0,77 (0,71 - 0,84)	

Trigliceridemia (mg/dl):

≤124	1.162 (7,3%)	1.521 (9,6%)	0,78 (0,71 - 0,85)	$X^2=0,3; p=0,60$
>124 - 177	937 (7,1%)	1.304 (9,8%)	0,77 (0,71 - 0,84)	
>177	1.217 (7,9%)	1.564 (10,2%)	0,76 (0,69 - 0,83)	

Globale

3.337 (7,4%)	4.420 (9,8%)	0,77 (0,74 - 0,80)
--------------	--------------	--------------------



**Le statine riducono il Rischio
Relativo degli eventi vascolari
in misura
approssimativamente costante**

**Il determinante reale di
efficacia del trattamento con
questi farmaci, quindi, è il
valore del rischio assoluto del
paziente trattato**

Il beneficio del trattamento è legato principalmente al rischio assoluto individuale e alla riduzione assoluta di colesterolemia LDL raggiunta con il trattamento. Questa evidenza rafforza la necessità di considerare il trattamento prolungato con statine, con l'obiettivo di ridurre la colesterolemia LDL, in tutti i Pazienti ad alto rischio di qualsiasi tipo di evento vascolare maggiore.

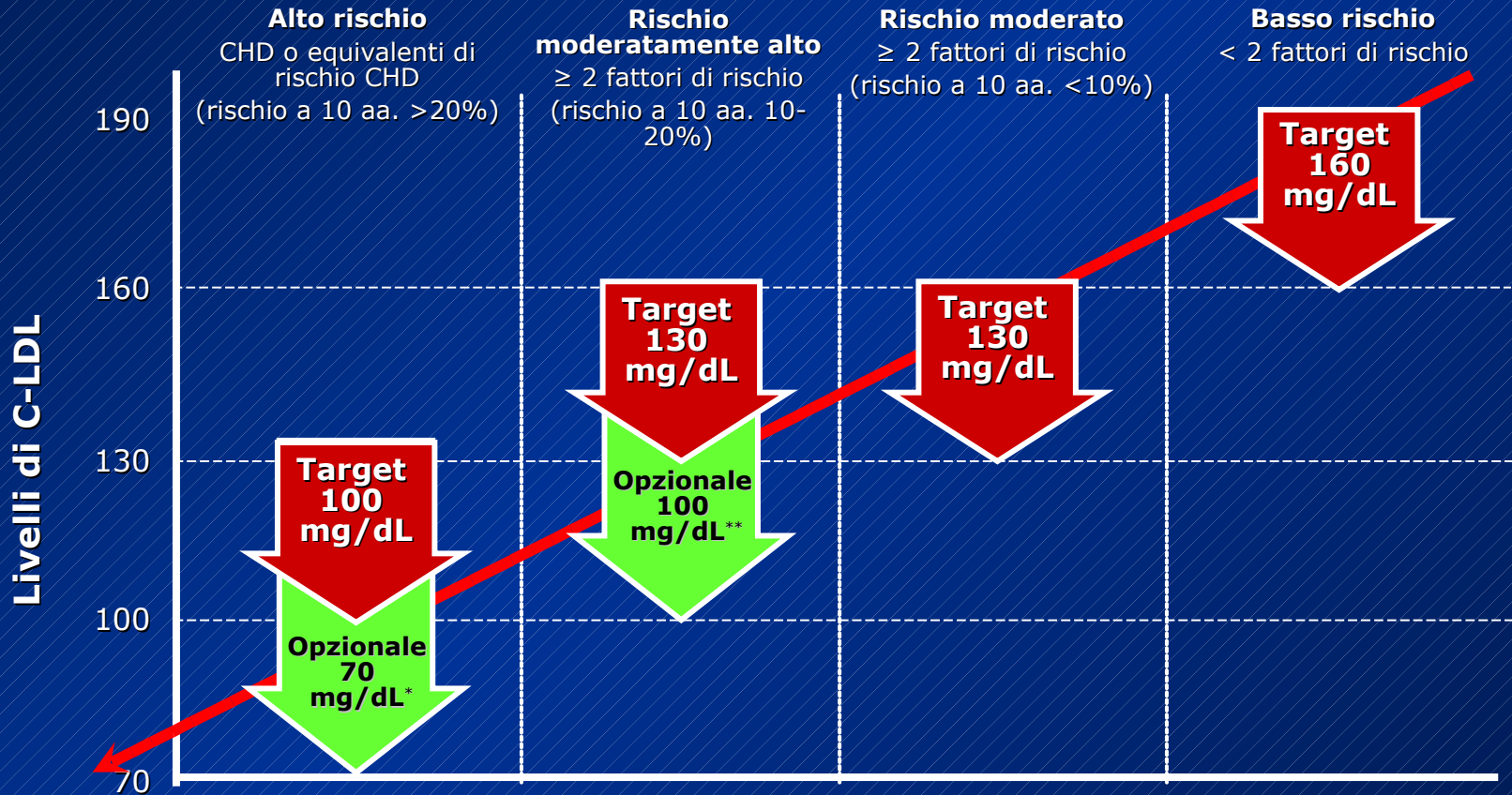
Quesiti cui hanno dato risposta i grandi trials con statine:

A che livelli soglia il Paziente deve cominciare il trattamento?

Quali sono i livelli target di colesterolemia LDL da raggiungere?

NCEP ATP III

Target per la colesterolemia LDL

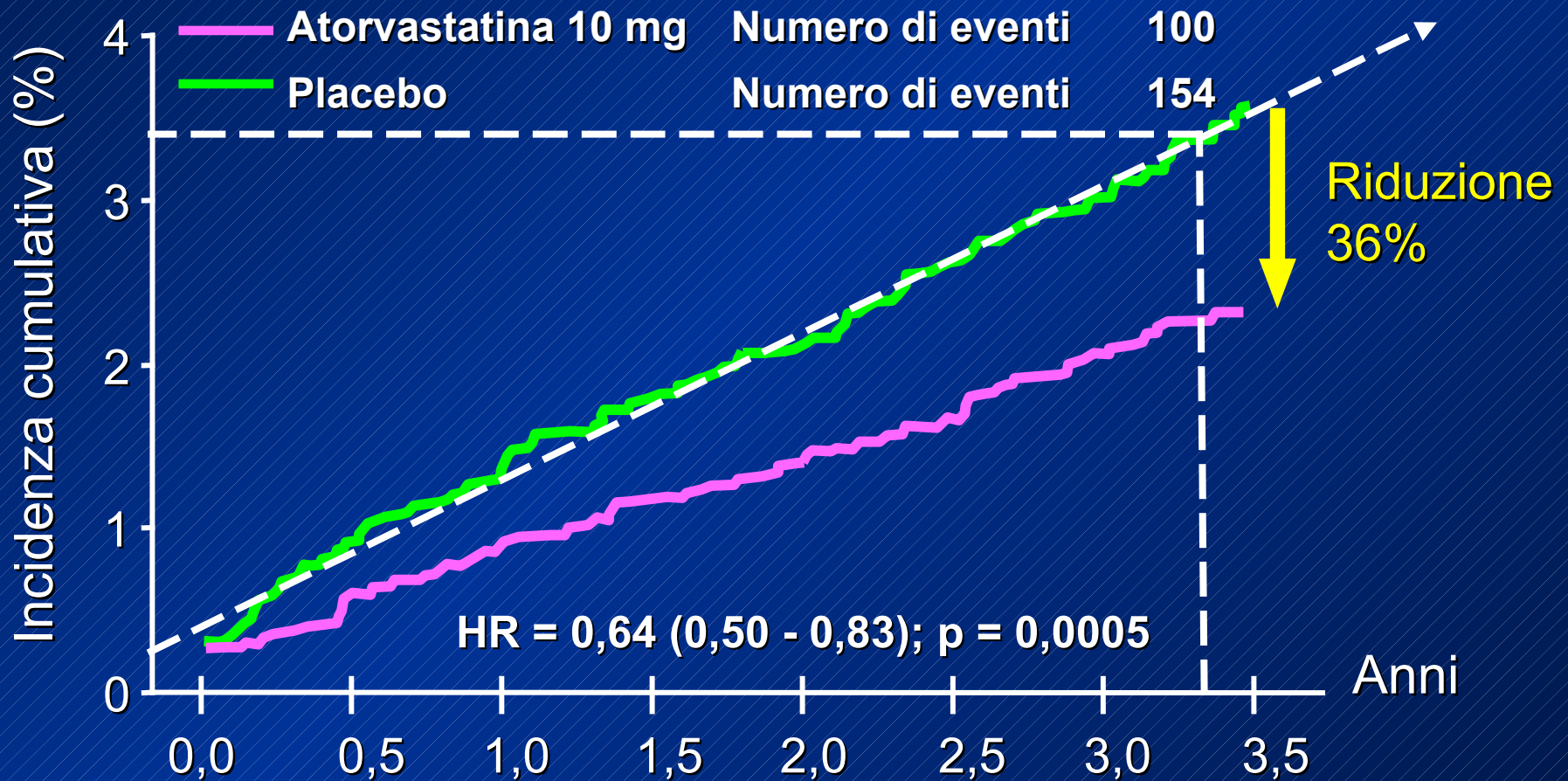


*Opzione terapeutica nei pz. a rischio molto alto e nei pz. con TG alti e C-non-HDL < 100 mg/dL;

**Opzione terapeutica.

ASCOT: endpoint primario

IM non fatale e malattia coronarica fatale



Livelli di colesterolemia LDL basali ed in corso di trattamento (“on trial”) nei due bracci dello studio ASCOT

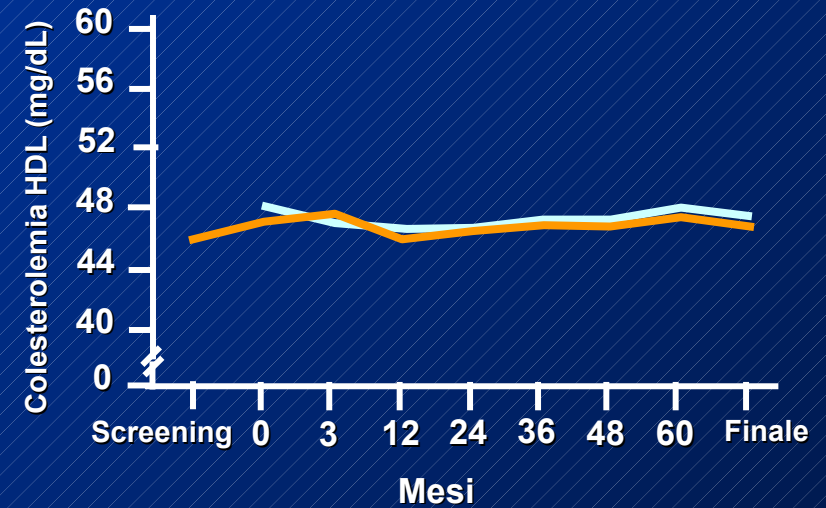
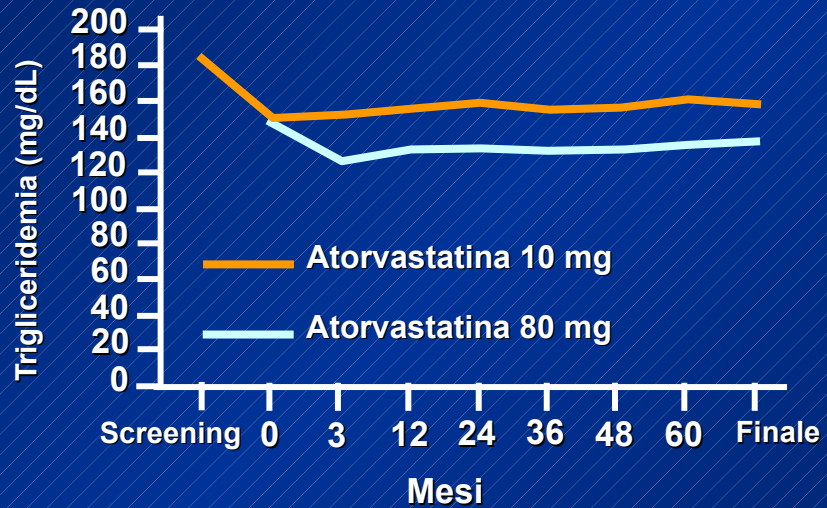
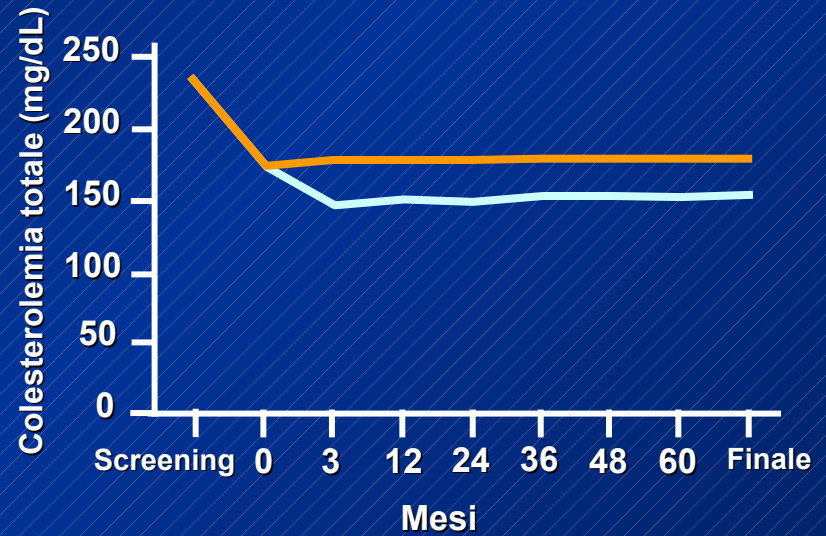
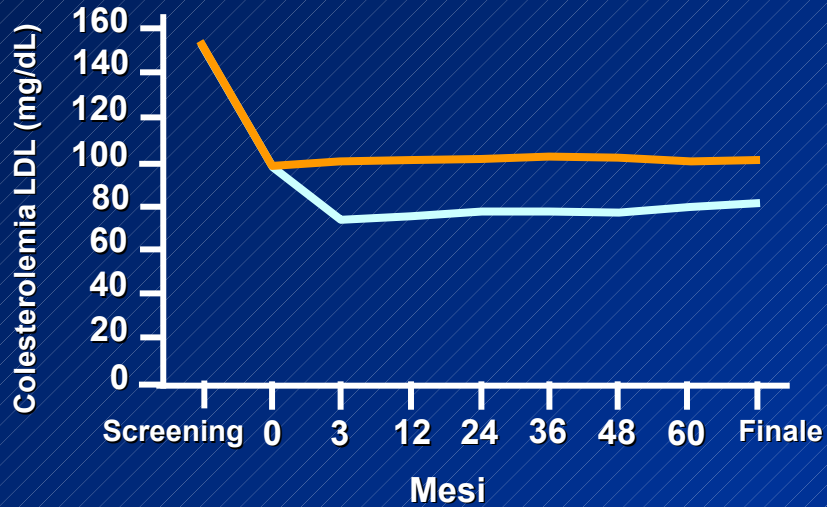
Atorvastatina, basale: 133 mg/dL

Atorvastatina, “on trial”: 88 mg/dL

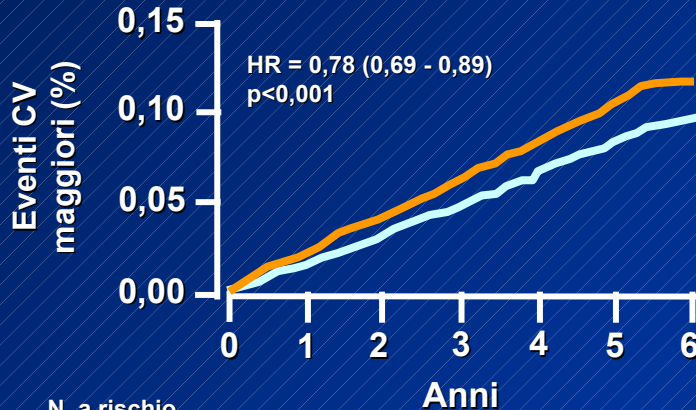
Placebo, basale: 133 mg/dL

Placebo, “on trial”: 125 mg/dL

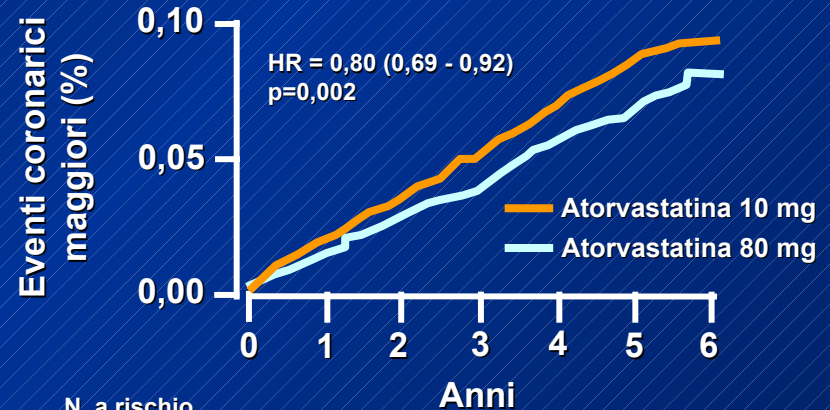
Livelli di lipidi durante lo studio TNT



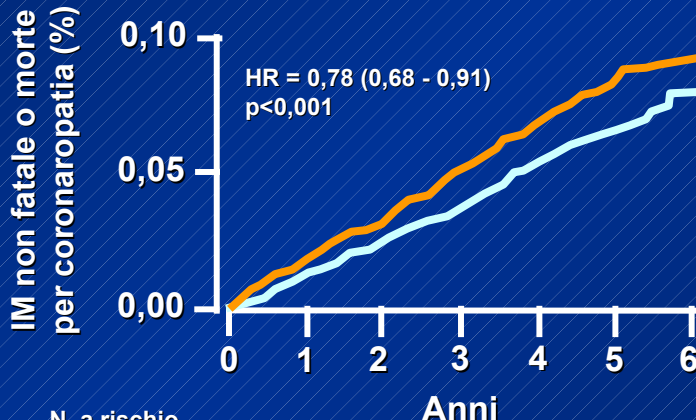
Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari nello studio TNT



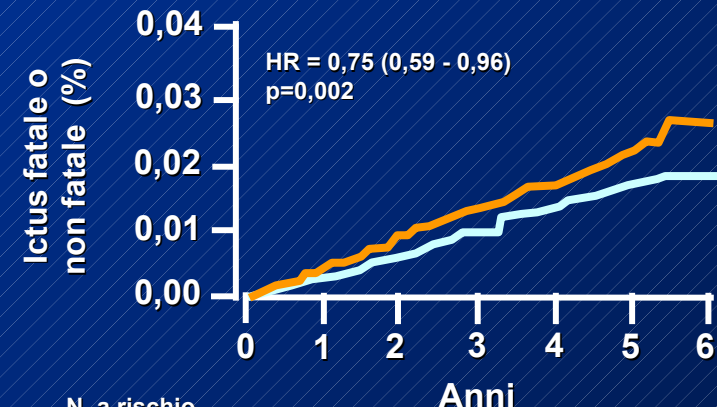
N. a rischio	
A 10 mg	5.006 4.866 4.738 4.596 4.456 2.304 0
A 80 mg	4.995 4.889 4.774 4.654 4.521 2.344 0



N. a rischio	
A 10 mg	5.006 4.893 4.783 4.666 4.537 2.337 0
A 80 mg	4.995 4.909 4.809 4.706 4.589 2.391 0



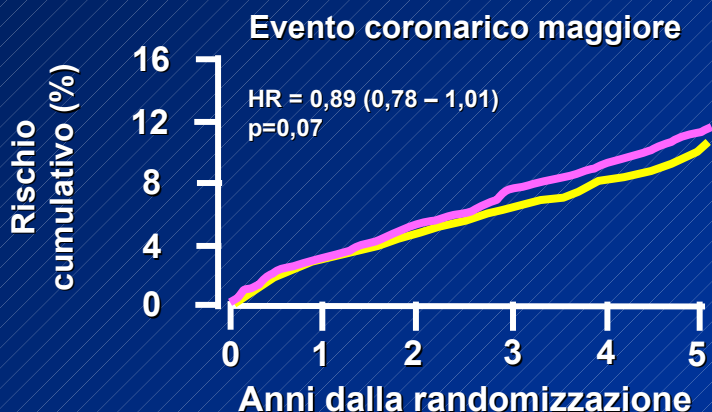
N. a rischio	
A 10 mg	5.006 4.693 4.792 4.670 4.539 2.361 0
A 80 mg	4.995 4.911 4.812 4.715 4.596 2.395 0



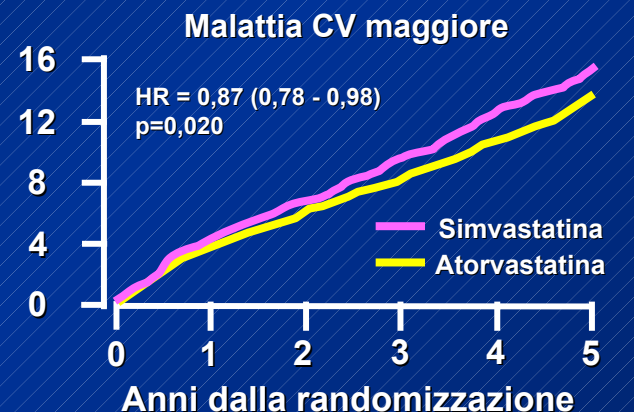
N. a rischio	
A 10 mg	5.006 4.937 4.859 4.761 4.663 2.447 0
A 80 mg	4.995 4.937 4.862 4.771 4.684 2.451 0

Atorvastatina 80 mg vs. Simvastatina 20/40 mg

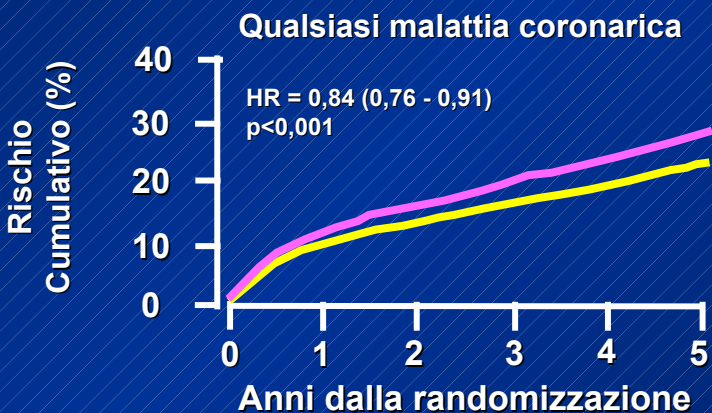
Lo studio IDEAL-1



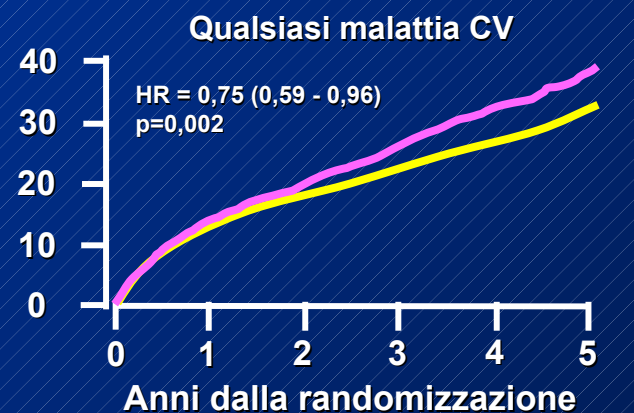
N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	4.293	4.165	4.037	3.917	1.200
Atorvastatina	4.439	4.285	4.170	4.053	3.940	1.182



N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	4.259	4.113	3.959	3.815	1.157
Atorvastatina	4.439	4.261	4.129	3.999	3.864	1.154



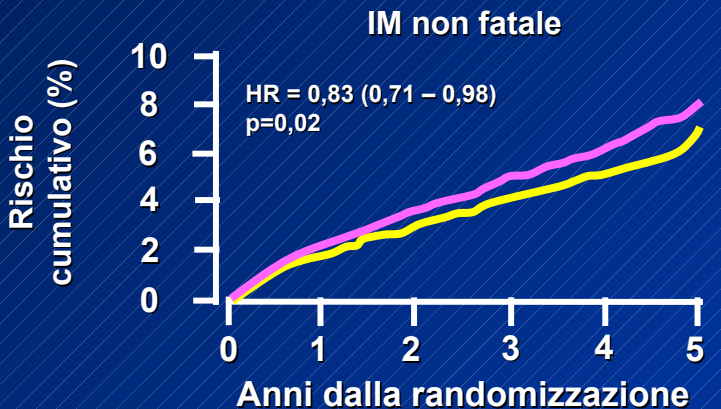
N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	3.937	3.920	3.527	3.370	1.002
Atorvastatina	4.439	3.984	3.799	3.632	3.496	1.032



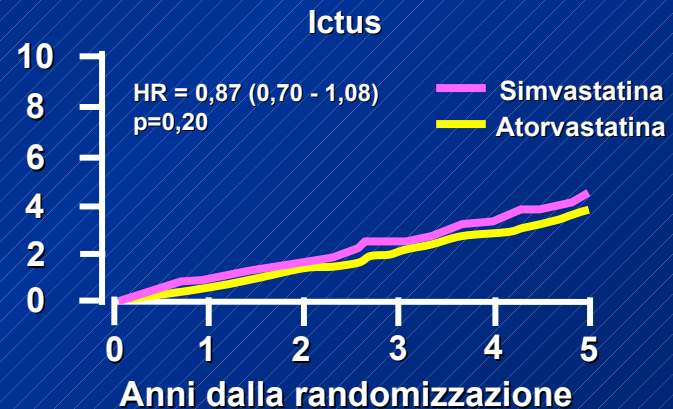
N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	3.841	3.580	3.338	3.127	908
Atorvastatina	4.439	3.902	3.671	3.469	3.299	963

Atorvastatina 80 mg vs. Simvastatina 20/40 mg

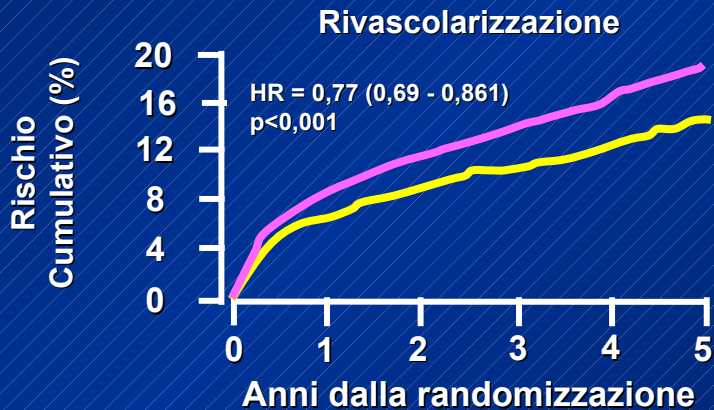
Lo studio IDEAL-2



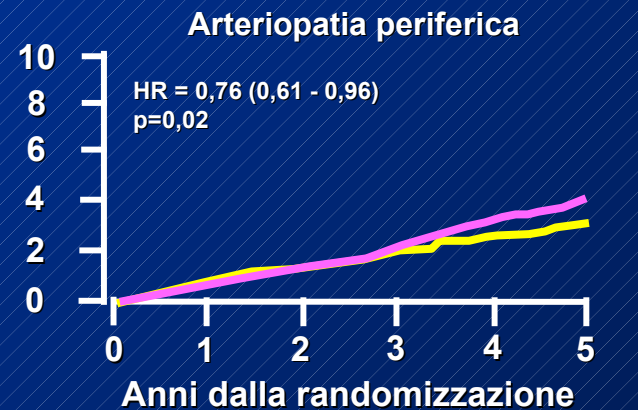
N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	4.295	4.168	4.040	3.919	1.200
Atorvastatina	4.439	4.286	4.174	4.058	3.947	1.185



N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	4.349	4.259	4.147	4.038	1.240
Atorvastatina	4.439	4.338	4.245	4.153	4.044	1.230

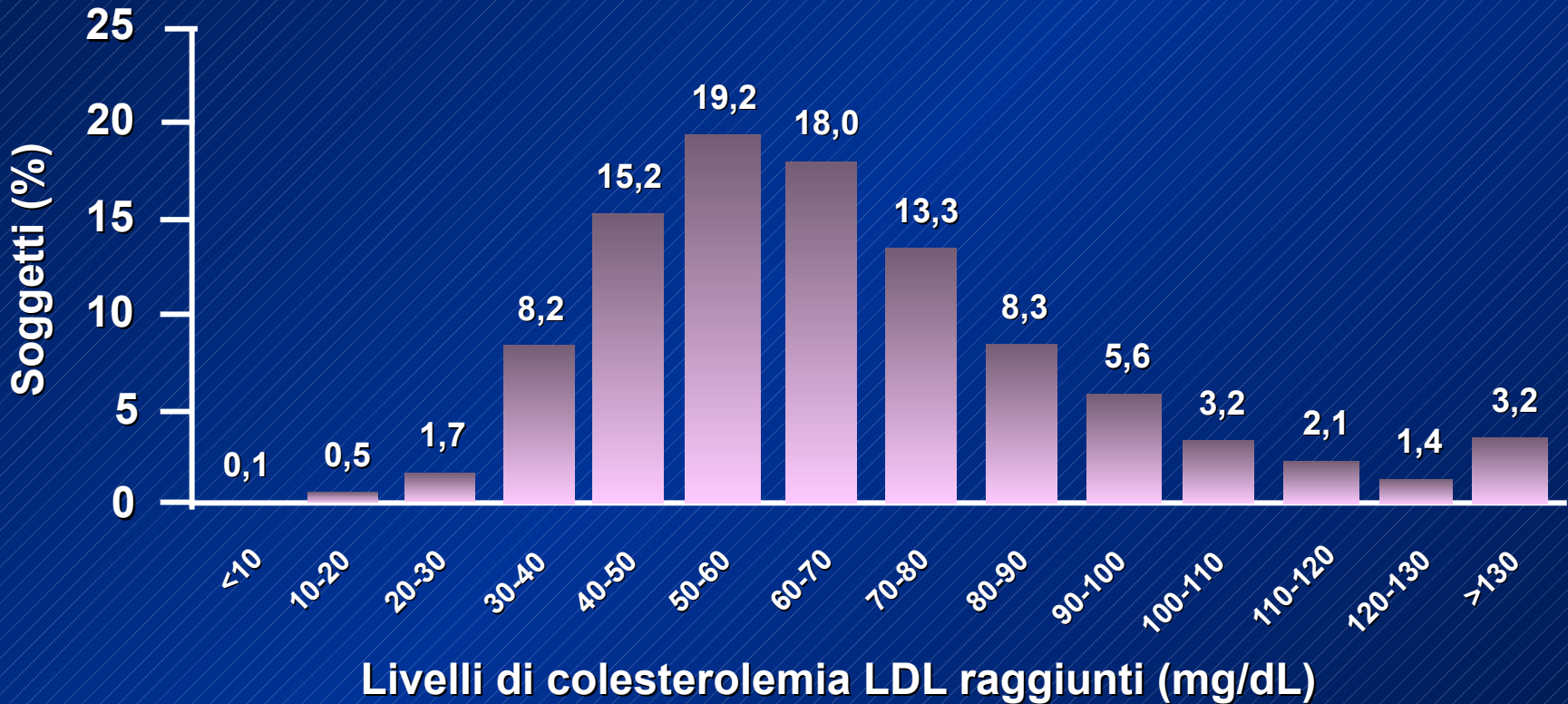


N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	4.021	3.836	3.675	3.524	1.062
Atorvastatina	4.439	4.072	3.917	3.775	3.647	1.087



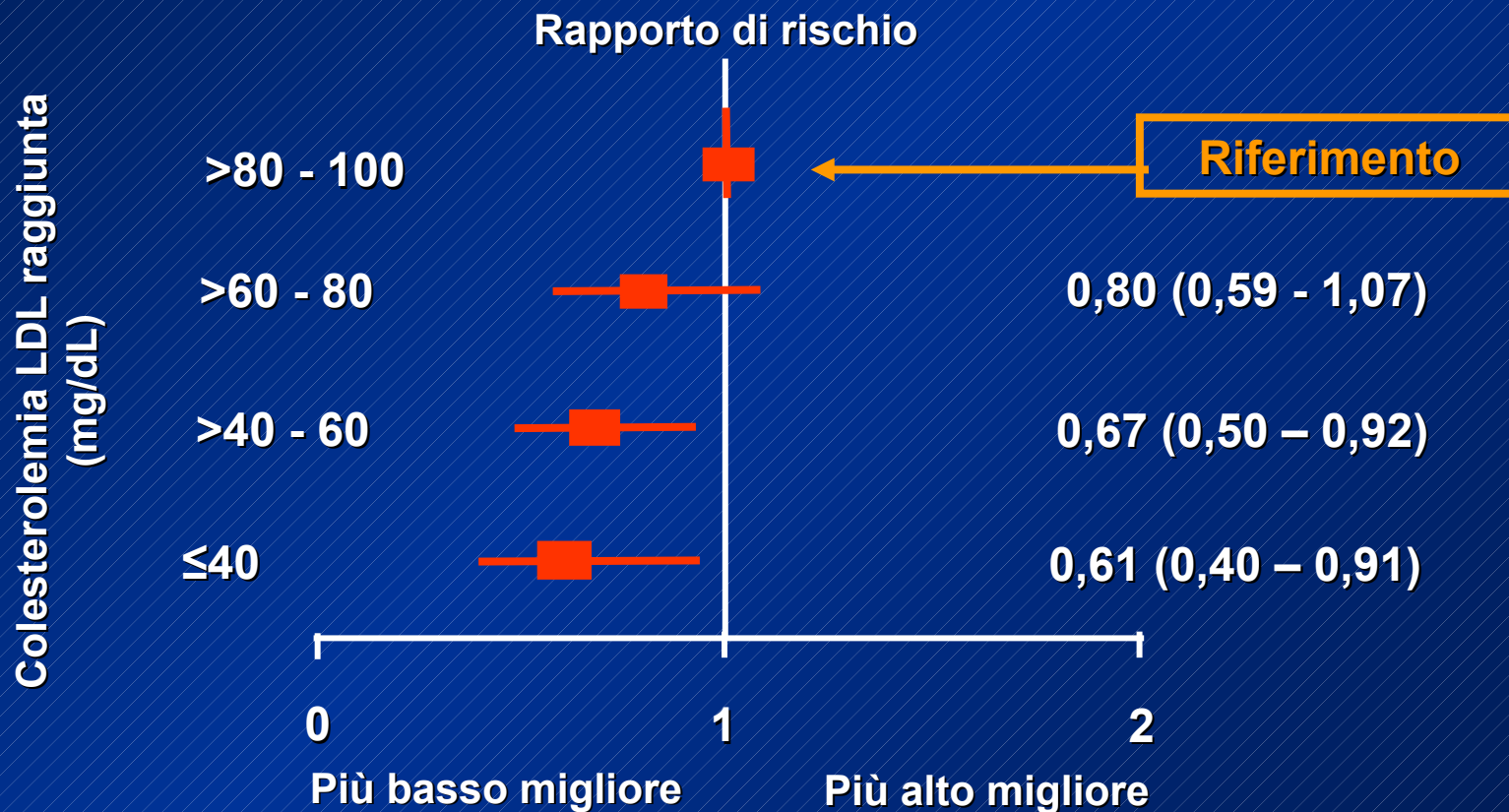
N. a rischio	0	1	2	3	4	5
Simvastatina	4.449	4.359	4.265	4.143	4.028	1.251
Atorvastatina	4.439	4.330	4.237	4.139	4.038	1.239

Distribuzione della colesterolemia LDL “on trial” nel braccio di trattamento “aggressivo” dello studio PROVE-IT



Distribuzione dei livelli calcolati di LDL (mg/dL) su un periodo di 4 mesi in soggetti trattati intensivamente con statina (atorvastatina, 80 mg).

Incidenza dell'end point primario e colesterolo LDL "on trial" nel braccio di trattamento "aggressivo" di Prove-IT

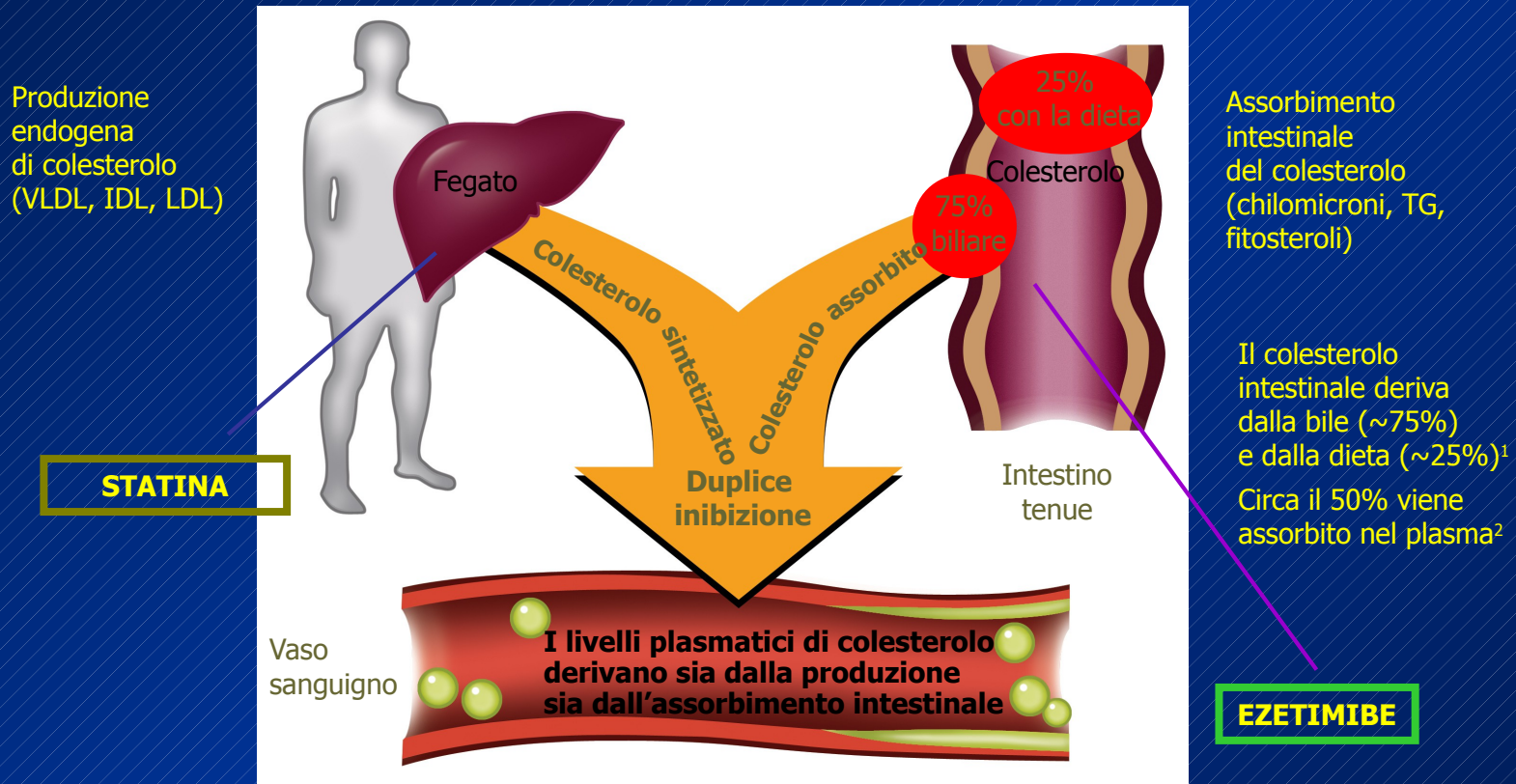


Rapporto di rischio dell'end point primario per livelli di colesterolemia LDL raggiunti con il trattamento tra 80 e 100 mg/dL (aggiustato per età, sesso, valori basali di colesterolemia LDL, diabete mellito e pregresso IMA)

Effetti collaterali e colesterolemia LDL “on trial” nel braccio di trattamento “aggressivo” di PROVE-IT

Misura di sicurezza	Colesterolemia LDL raggiunta (mg/dL)				Trend p
	>80-100 (n=256)	>60-80 (n=576)	>40-60 (n=631)	<40 (n=193)	
Effetti collaterali a livello muscolare					
Mialgia	6,4	4,3	6,2	5,7	0,75
Miosite	0,4	0,6	0,6	-	0,64
CK >3xlimite superiore di normalità	2,3	0,7	1,9	1,0	0,18
CK >10xlimite superiore di normalità	-	-	0,3	-	0,45
Effetti collaterali a livello epatico					
ALT >3xlimite superiore di normalità	3,2	3,0	3,2	2,6	0,98
Interruzione del trattamento per anormalità dei test di funzionalità epatica	2,0	2,6	2,4	1,6	0,83

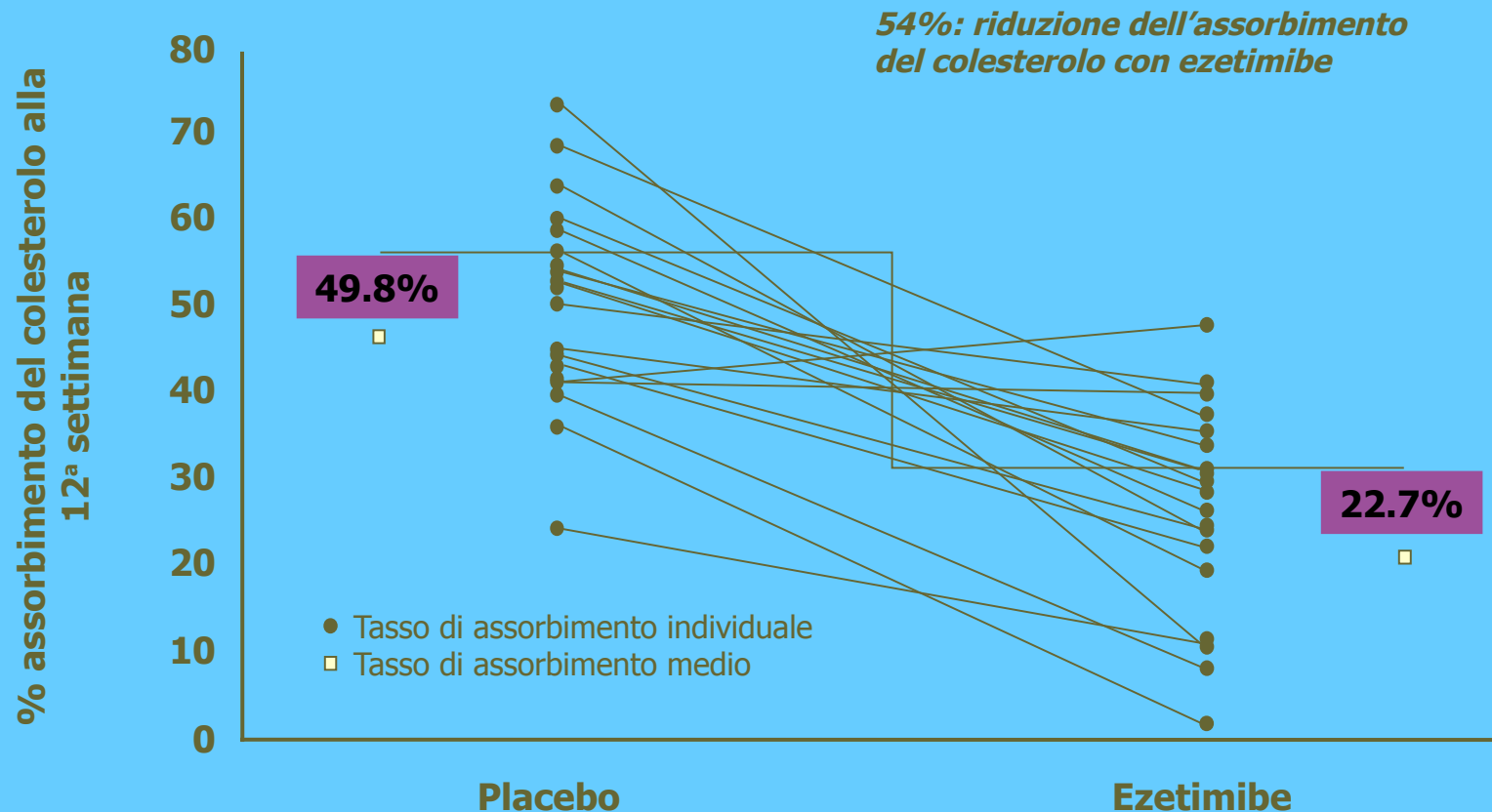
Doppia inibizione dell'assorbimento e della produzione di colesterolo



VLDL = lipoproteine a densità molto bassa
IDL = lipoproteine a densità intermedia
TG = trigliceridi

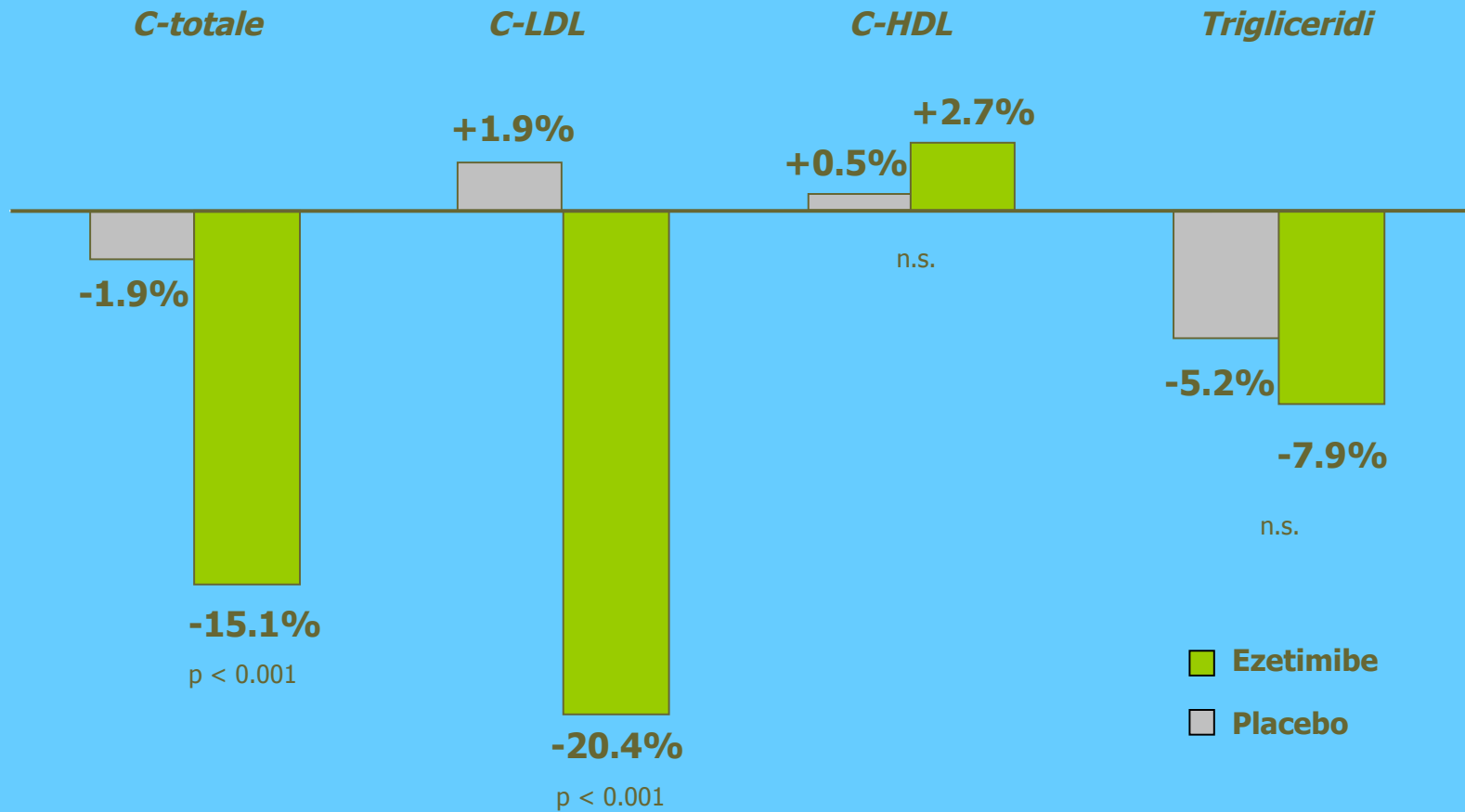
1. Shepherd J. *Eur Heart J Supplements*, 2001;3(suppl E): E2-E5.
2. Homan R et al. *Curr Pharm Design*, 1997;3:29-44.

Effetto di ezetimibe sull'assorbimento del colesterolo



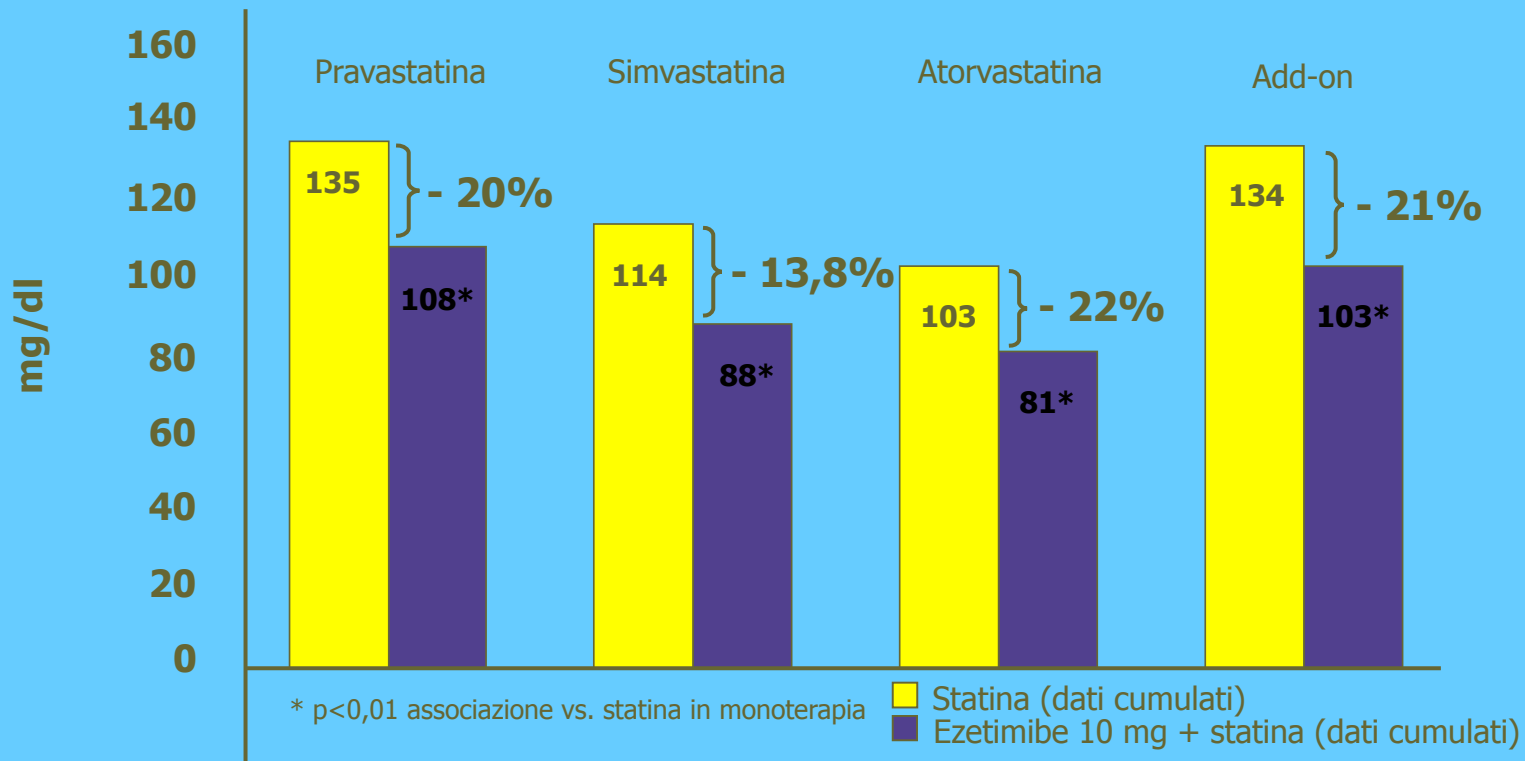
Tratto da Sudhop T et al. *Circulation* 2002;106:1943-1948.

Lipidi plasmatici - Basale vs. Endpoint



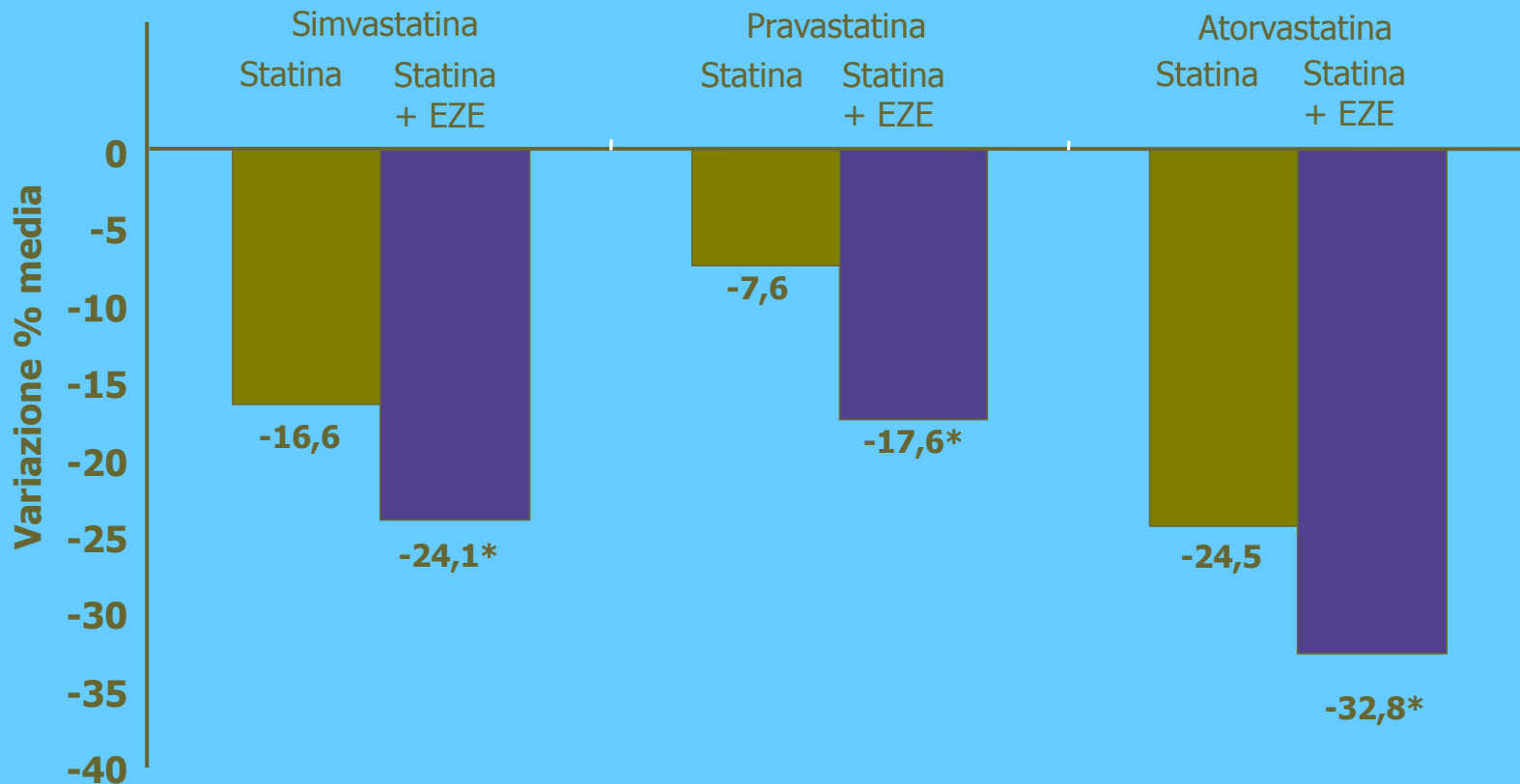
Coerenza dei risultati degli studi di somministrazione in associazione alle statine

Ezetimibe riduce il C-LDL di un ulteriore 14%-22% rispetto a una statina in monoterapia



Tratto da Darkes MJM et al - Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3 (1): 67-76. Davidson MH et al - J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2125-2134. Ballantyne CM et al.- Circulation 2003; 107: 2409-2415. Melani L et al - Eur Heart J 2003; 24: 717-728. Gagné C et al - Am J Cardiol 2002, 90: 1084-1091

Efficacia sui trigliceridi. Studi su ezetimibe + statina: risultati cumulati

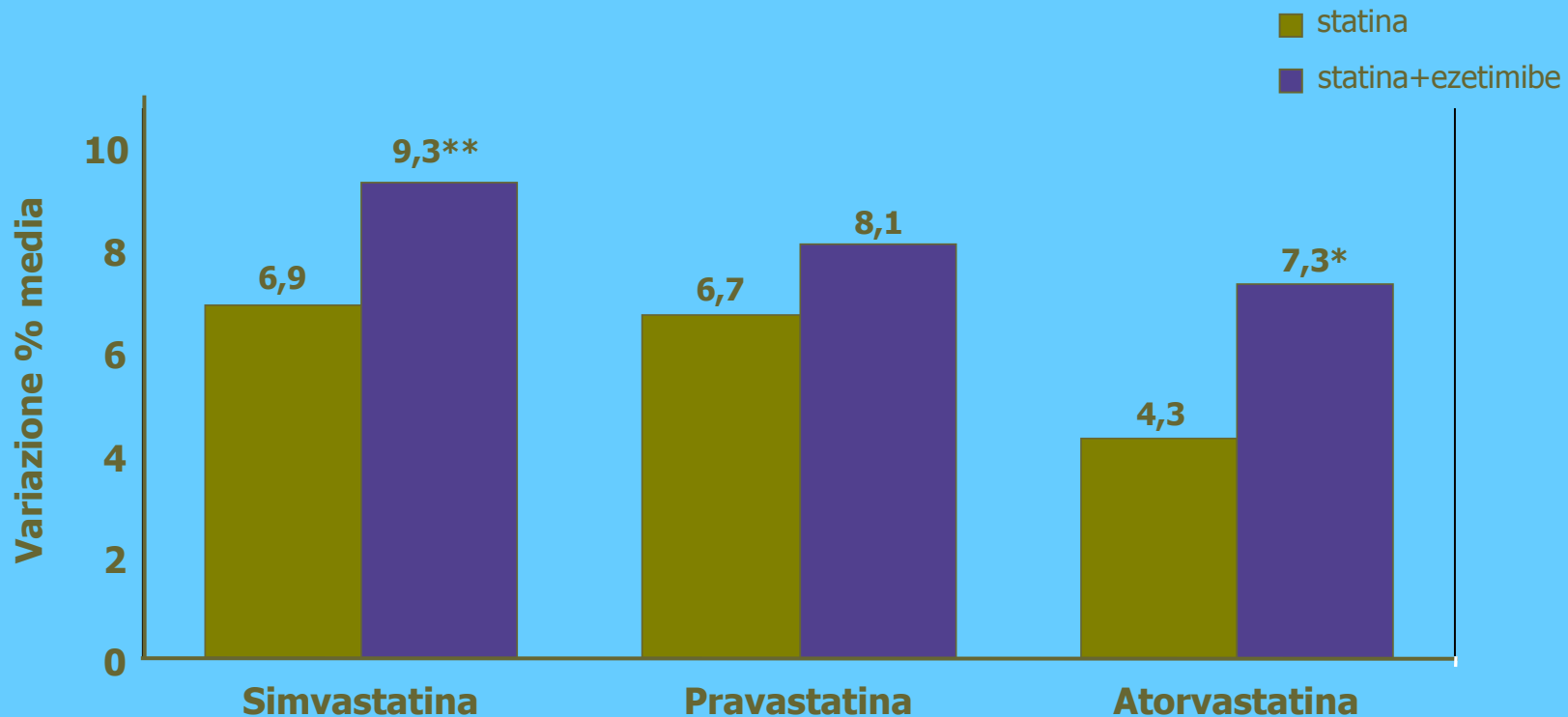


*p<0,01 per la terapia di combinazione vs. statina in monoterapia

Darkes MJM et al - Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3 (1): 67-76.
Davidson MH et al - J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2125-2134.

Ballantyne CM et al - Circulation 2003; 107: 2409-2415.
Melani L et al - Eur Heart J 2003; 24: 717-728.

Efficacia sul C-HDL. Studi su ezetimibe + statina: risultati cumulati



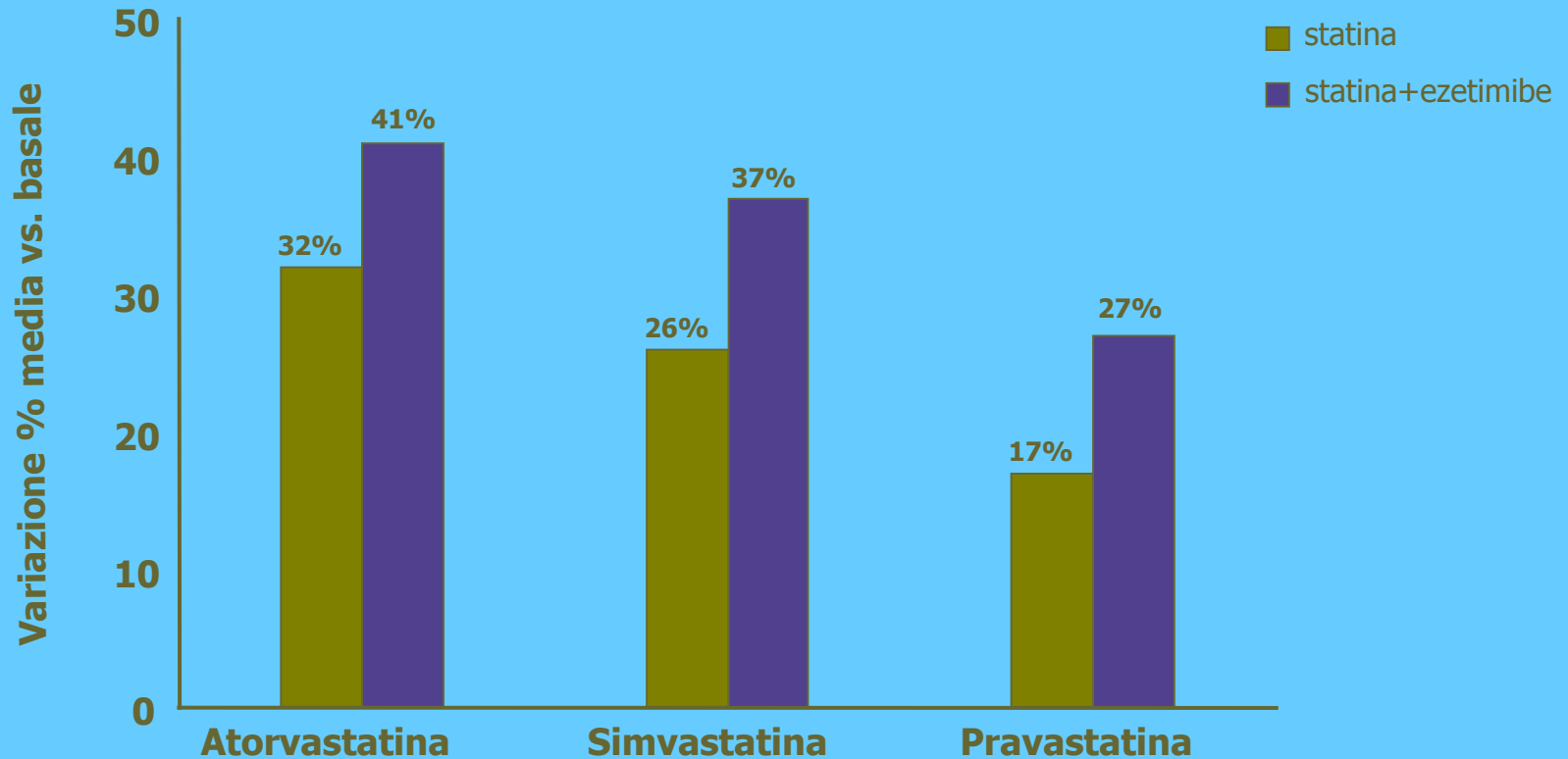
*p<0,01 per la terapia di associazione vs. la statina in monoterapia

**p=0,03 per la terapia di associazione vs. la statina in monoterapia

Darkes MJM et al. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 (1): 67-76.
Davidson MH et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-2134.

Ballantyne CM et al. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415.
Melani L et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 717-728.

Efficacia sul colesterolo totale. Studi su ezetimibe + statina: risultati cumulati



p<0,01 per la terapia di associazione vs. la statina in monoterapia

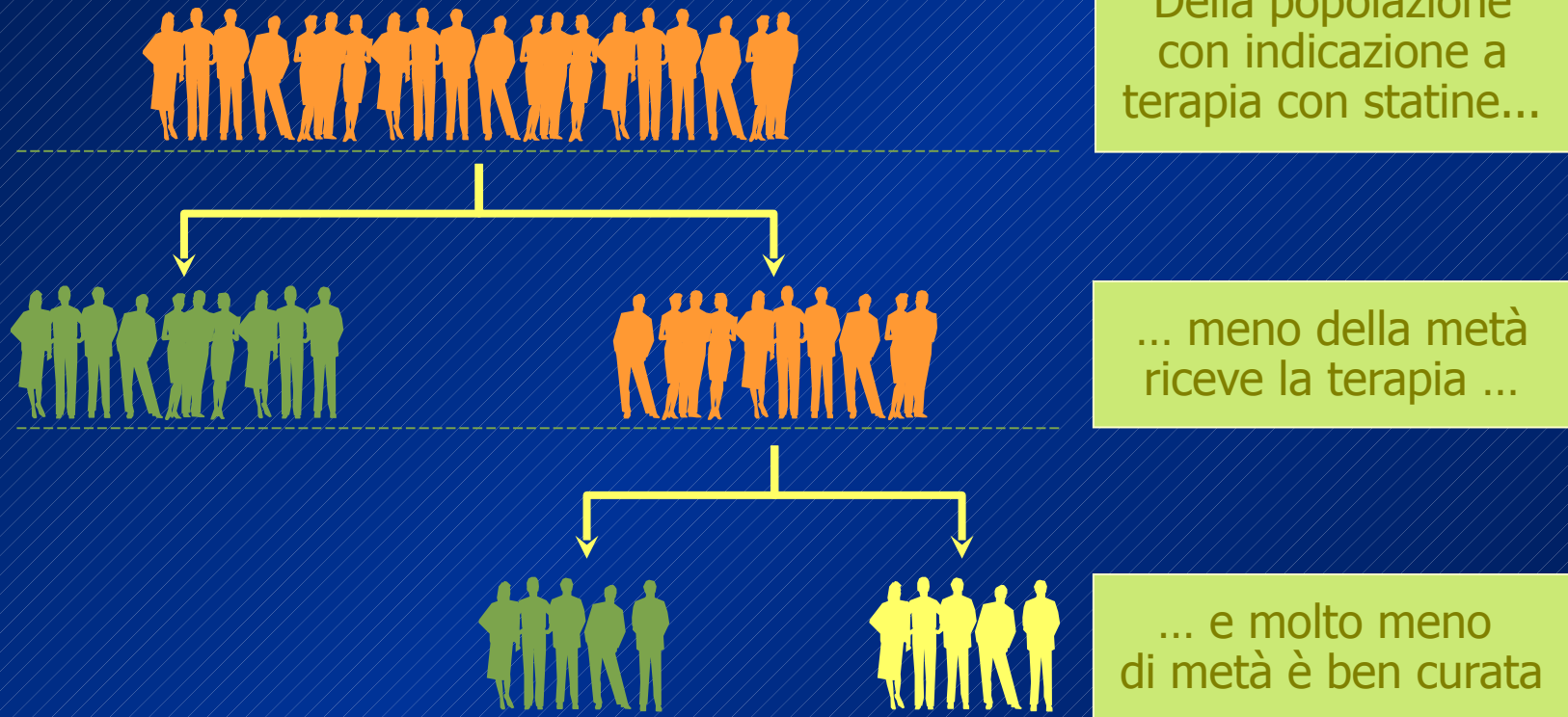
Davidson MH. *Progress in Cardiovascular Dis* 2004; 47:73-104.

In conclusione ... almeno per adesso

- Il Paziente ad alto rischio CV globale è il candidato ottimale al trattamento
- *The lower* sembra essere effettivamente *the better*
- Ogni calo dell'1% della colesterolemia riduce dell'1% il rischio di eventi coronarici

La situazione attuale

Nonostante le evidenze, la situazione attuale non è soddisfacente



EUROASPIRE II Study Group, *Eur Heart J* 2001, 22:554-572. Schrott et al., *JAMA* 1997; 277:1281
Harnick et al., *Am J Cardiol* 1998; 81:1416-20. Pearson et al., *Arch Intern Med* 2000; 160:459-67
Hoerger et al., *Am J Cardiol* 1998; 82:61-5

Nonostante le evidenze, la situazione attuale è insoddisfacente

Trattamento farmacologico con statine:

- 1 Sottodosato, breve durata
- 2 Mancato adeguamento del dosaggio al fine di raggiungere i livelli target di C- LDL

**Chi e come trattare con
statine?**

**Trattare tutti i Pazienti
ad elevato rischio
cardiovascolare**

Chi e come trattare con statine?

**Individuare una terapia
ipocolesterolemizzante
efficace e sicura per ridurre
gli eventi cardiovascolari**

Chi e come trattare con statine?

**Trattare in modo
continuativo...**

...con statine ad una posologia

**che permetta di raggiungere
gli obiettivi terapeutici**

