



La riduzione del rischio CV Nel Paziente Diabetico

Dottor Federico BALDI

Diabete mellito

- **Epidemiologia**
- **Definizione e Generalità**
- **Classificazione**
- **Diagnosi**

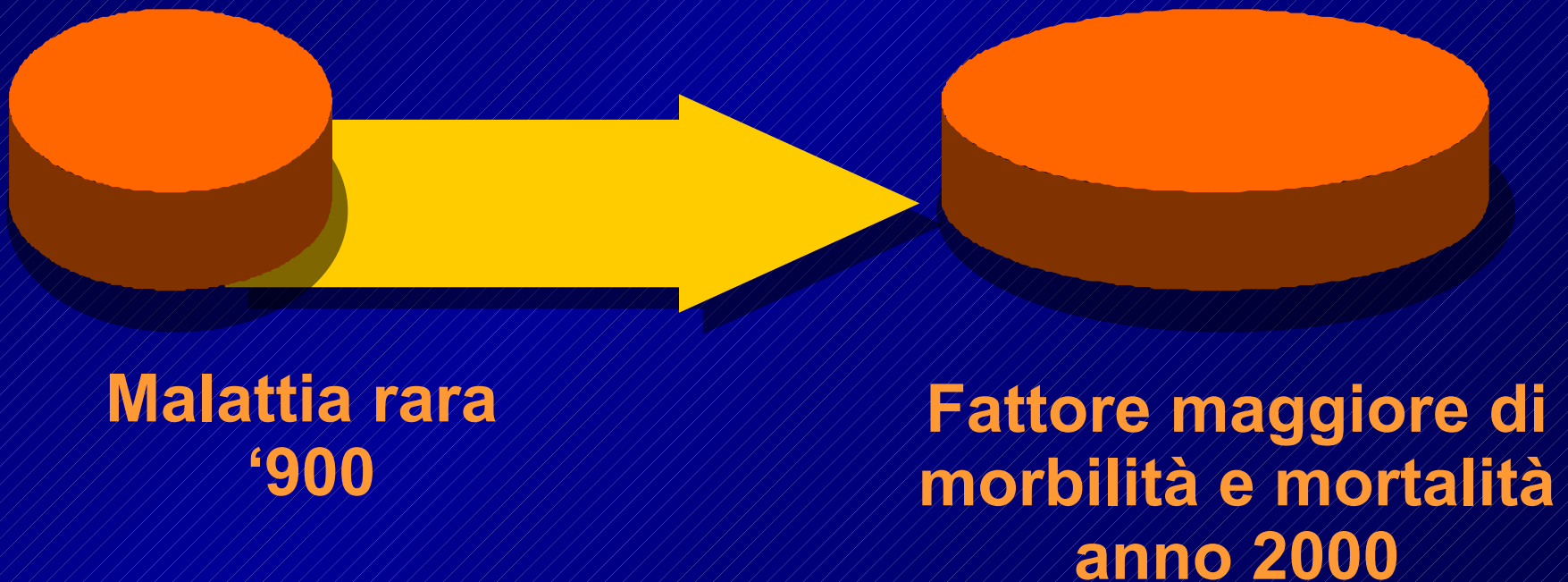
Epidemiologia

Diabete...

- **Comune e sottostimato**
- **Causa complicanze macro- e micro-vascolari**
- **Riduce durata e qualità di vita**

Diabete Mellito

“Transizione epidemiologica”



Impatto della malattia diabetica

Nel 2025 il diabete interesserà 300 milioni di individui nel mondo intero, un incremento del 122% a partire dal 1990.¹

Il diabete è tra le 10 maggiori cause di morte nei paesi industrializzati.²

I costi globali per gli individui con diabete sono in media 2.5 volte più alti rispetto a quelli senza diabete.³

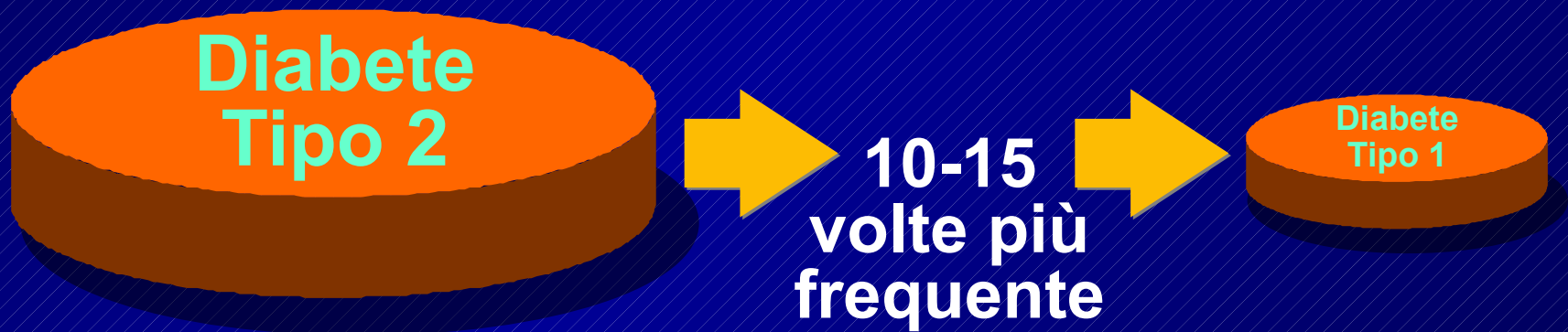
L'insorgenza del diabete in epoca precoce si associa con una minore aspettanza di vita.⁴

¹King et al (1998); ²Murray et al (1996); ³IDF taskforce (1999); ⁴Hopkinson et al (1999)

Prevalenza globale del diabete e proiezioni 2025



Popolazioni dell'Europa e Nord America



Definizione e Generalità

Definizione del Diabete Mellito

Il diabete mellito è un disordine metabolico ad eziologia multipla, caratterizzato da iperglicemia cronica con alterazioni del metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine, derivanti da difetti della secrezione insulinica, dell'azione insulinica o di entrambe

Diabete Mellito – Generalità

Il diabete mellito può manifestarsi con sintomi caratteristici quali sete, poliuria, disturbi visivi, dimagrimento. Nelle sue forme più severe, può manifestarsi chetoacidosi o uno stato non-chetosico iperosmolare e portare a stupor, coma e, in assenza di un trattamento efficace, a morte.

Spesso i sintomi non sono clinicamente rilevanti e, di conseguenza, una condizione di iperglicemia sufficiente a causare danni patologici e funzionali può essere presente già anni prima della diagnosi clinica di diabete mellito.


Diabete Mellito – Generalità

Gli effetti del diabete includono danni a lungo-termine, disfunzione ed insufficienza di vari organi.

Gli effetti a lungo-termine del diabete mellito includono lo sviluppo progressivo di specifiche complicanze come la retinopatia con potenziale cecità, nefropatia che può portare ad insufficienza renale, e/o neuropatia con rischio di ulcere al piede, amputazioni, artropatia di Charcot, disfunzione autonoma, includendovi anche la disfunzione sessuale. I Pazienti affetti da diabete sono a rischio elevato per malattie cardiovascolari, vasculopatia periferica e cerebrale.

Classificazione

Cronologia della classificazione del Diabete



1866 Harley G	2 tipi di diabete
1880 Lancereux E	Diabete grasso e magro
1931 Falta W	Diabete insulino-deficiente e insulino-sensibile
1940 Sheldon WH	Diabete Tipo 1 (tipo morfologico)
1950 Harris H	Distribuzione familiare del diabete
1951 Bornstein J	Diabete giovanile/insulino-deficiente
Anni '60	Diabete come malattia autoimmune
1977 Irvine WJ	Classificazione del diabete idiopatico

1979	National Diabetes Data Group-WHO: IDDM, NIDDM
1997/1999	ADA/WHO: Tipo 1, Tipo 2
2010	STANDARD DI CURA DEL DM – SID / AMD

Diabete Mellito - Patogenesi

Nello sviluppo del diabete sono coinvolti processi patogenetici di differente natura :

- processi che distruggono le beta-cellule del pancreas con conseguente deficit di insulina
- processi che portano a insulino-resistenza.

Le alterazioni del metabolismo dei carboidrati, lipidi e proteine sono dovuti a deficit dell'azione insulinica sui tessuti bersaglio secondaria a ridotta sensibilità all'insulina o a carenza di insulina.

Classificazione del Diabete Mellito

Obiettivi

- **Classificazione basata sull'eziologia**
 - elimina i termini : IDDM e NIDD
 - conserva Tipo 1 e Tipo 2
- **Facilita la diagnosi (es. glicemia a digiuno)**
- **Introduce lo screening del diabete tipo 2**
 - se età > 45 o sono presenti fattori di rischio...
- **Promuove misure preventive riguardanti lo stile di vita nei soggetti a rischio**

Classificazione del Diabete Mellito

- **Diabete tipo 1***
(distruzione cellule in genere deficit assoluto di insulina)
 - immuno-mediato
 - idiopatico
- **Diabete tipo 2 ***
(variabile da insulino-resistenza predominante con deficit relativo di insulina a deficit secretorio predominante con insulino resistenza)
 - in genere insorge nell'adulto
 - obesità
- **Altri tipi specifici**
- **Diabete gestazionale**

**I pazienti con qualsiasi forma di diabete possono avere necessità di terapia insulinica in una qualche fase della loro malattia; l'uso dell'insulina, di per sé, non è un criterio di classificazione del paziente.*

Classificazione eziologica del diabete mellito

Diabete di tipo 1

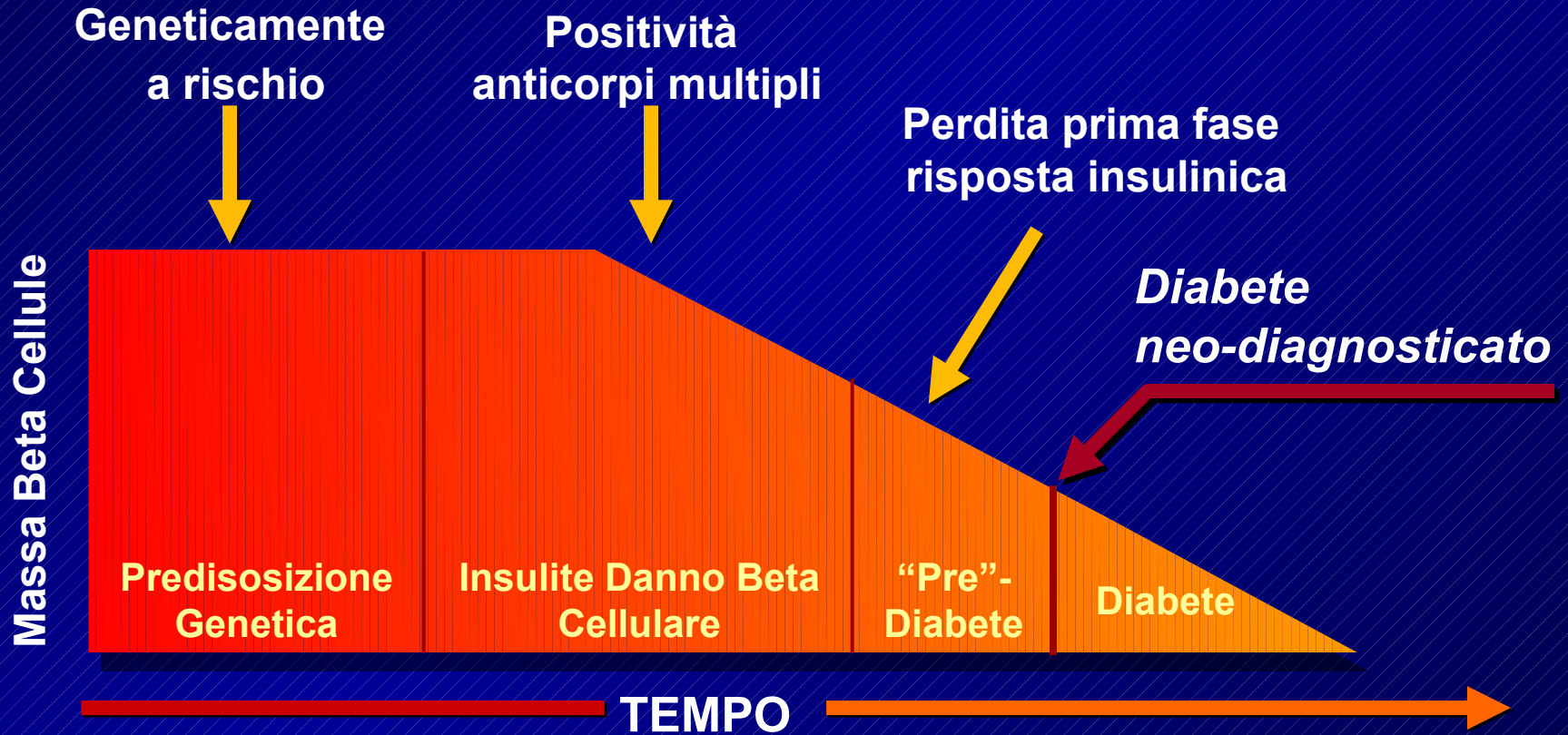
distruzione delle cellule β generalmente associata a perdita completa della secrezione insulinica

1. Diabete immunomediato

Tale forma di diabete - che precedentemente comprendeva il diabete insulino dipendente, quello di tipo 1 e quello giovanile - è dovuta a una distruzione autoimmune cellulo-mediata delle cellule β del pancreas.

La quota di cellule β distrutte è abbastanza variabile, rapida in alcuni individui (soprattutto nell'infanzia e nei bambini) e lenta in altri (principalmente negli adulti).

Fasi di sviluppo del Diabete Tipo 1



Classificazione eziologica del diabete mellito

Diabete di tipo 1

2. Diabete idiopatico

Alcune forme di diabete di tipo I non hanno causa riconosciuta. Alcuni di questi pazienti hanno una insulino-penia permanente e sono tendenti alla chetoacidosi, ma non hanno alcuna evidenza di autoimmunità

Tale forma di diabete è fortemente ereditaria, manca di evidenze immunologiche di autoimmunità verso le cellule β e non è associata a HLA.

Classificazione eziologica del diabete mellito

Diabete di tipo 2

Dalla forma di prevalente insulino-resistenza con relativa deficienza insulinica a forme con prevalente deficit secretivo di insulina con associata insulino-resistenza.

Questa forma di diabete, precedentemente chiamata diabete non insulino dipendente, diabete di tipo 2, diabete dell'adulto, comprende individui che presentano insulinoresistenza e in genere un deficit di insulina relativo (piuttosto che assoluto).

Almeno all'inizio, e spesso nel corso della loro vita, tali individui non necessitano di terapia insulinica per sopravvivere.

Fasi metaboliche di sviluppo del diabete tipo 2



Classificazione eziologica del diabete mellito

Altri specifici tipi

- difetti genetici della funzione delle cellule beta
- difetti genetici dell'azione dell'insulina
- patologie del pancreas esocrino
- endocrinopatie
- da farmaci o da sostanze chimiche o da infezioni
- forme non comuni di diabete immuno-mediato
- sindromi genetiche associate a diabete

Classificazione eziologica del diabete mellito

Altri specifici tipi

Patologie del pancreas esocrino

- Pancreatite
- Traumi/pancreasectomie
- Neoplasie
- Fibrosi cistica
- Emocromatosi
- Pancreopatia fibrocalcolosa

Classificazione eziologica del diabete mellito

Altri specifici tipi

Endocrinopatie

- Acromegalia
- Sindrome di Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Ipertiroidismo
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma

Classificazione eziologica del diabete mellito

Altri specifici tipi

Da farmaci o da sostanze chimiche

- Vacor
- pentamidine
- acido nicotinico
- glucocorticoidi
- ormone tiroideo
- diazossido
- agonisti beta-adrenergici
- tiazidi
- dilantina
- alfa-interferone

Diabete gestazionale: definizione

Alterazione del metabolismo glucidico che insorge durante la gravidanza in donne non precedentemente diabetiche.

Diagnosi



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2009-2010

Criteri diagnostici del Diabete Mellito

Sintomi classici del Diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale, astenia ...) + un occasionale valore di glicemia $>$ di 200 mg/dl *

oppure

- Glicemia a digiuno (FPG) \geq di 126 mg/dl *

oppure

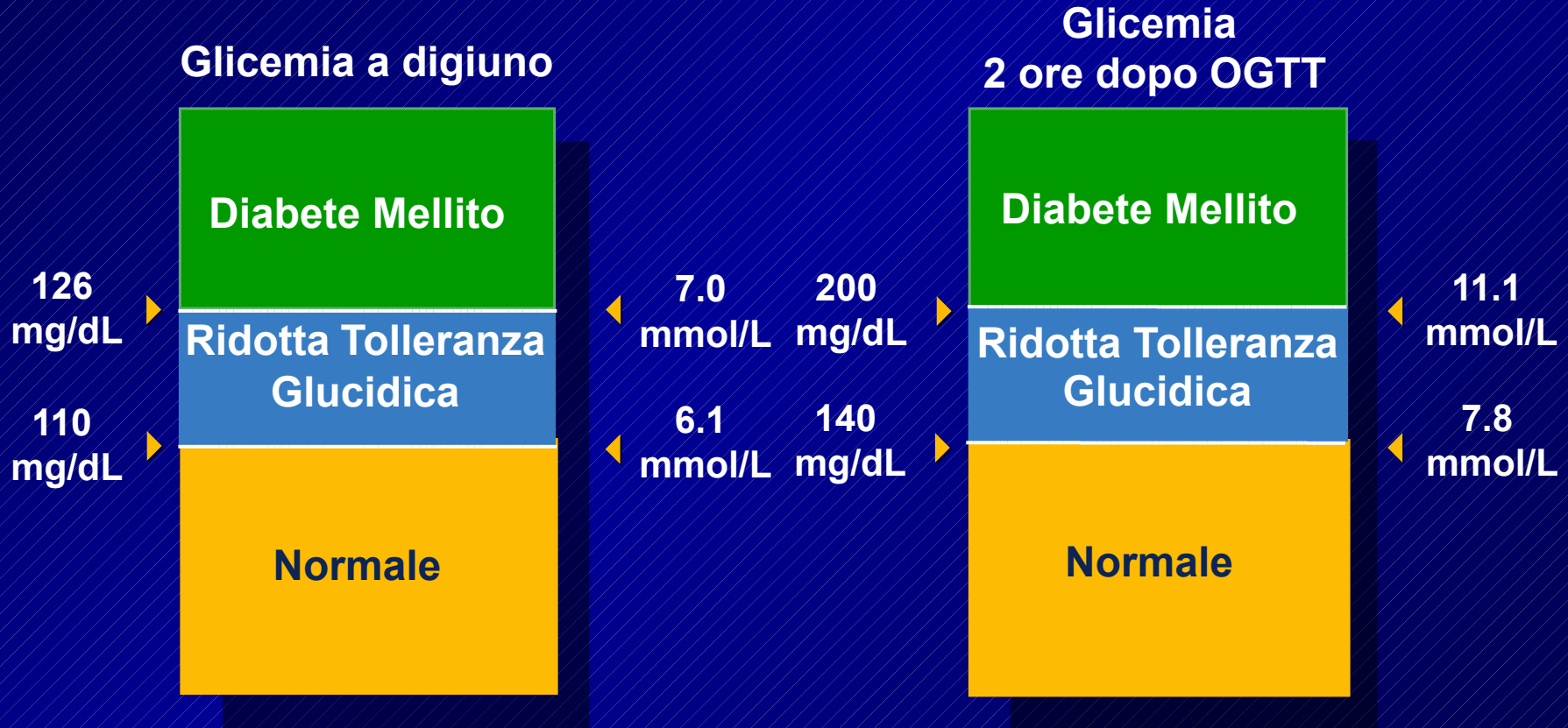
- Glicemia alla 2^a ora del test orale di tolleranza glucidica (OGTT) \geq 200 mg/dl

* Il valore deve essere confermato da una successiva misurazione, a meno che non sia presente iperglicemia inequivocabile accompagnata da scompenso metabolico acuto. La glicemia deve essere dosata su plasma di sangue venoso.

Criteria diagnostici del Diabete Mellito

- **Hb glicata > 6.5 %**

Categorie di Tolleranza Glucidica



Diagnosi di diabete gestazionale

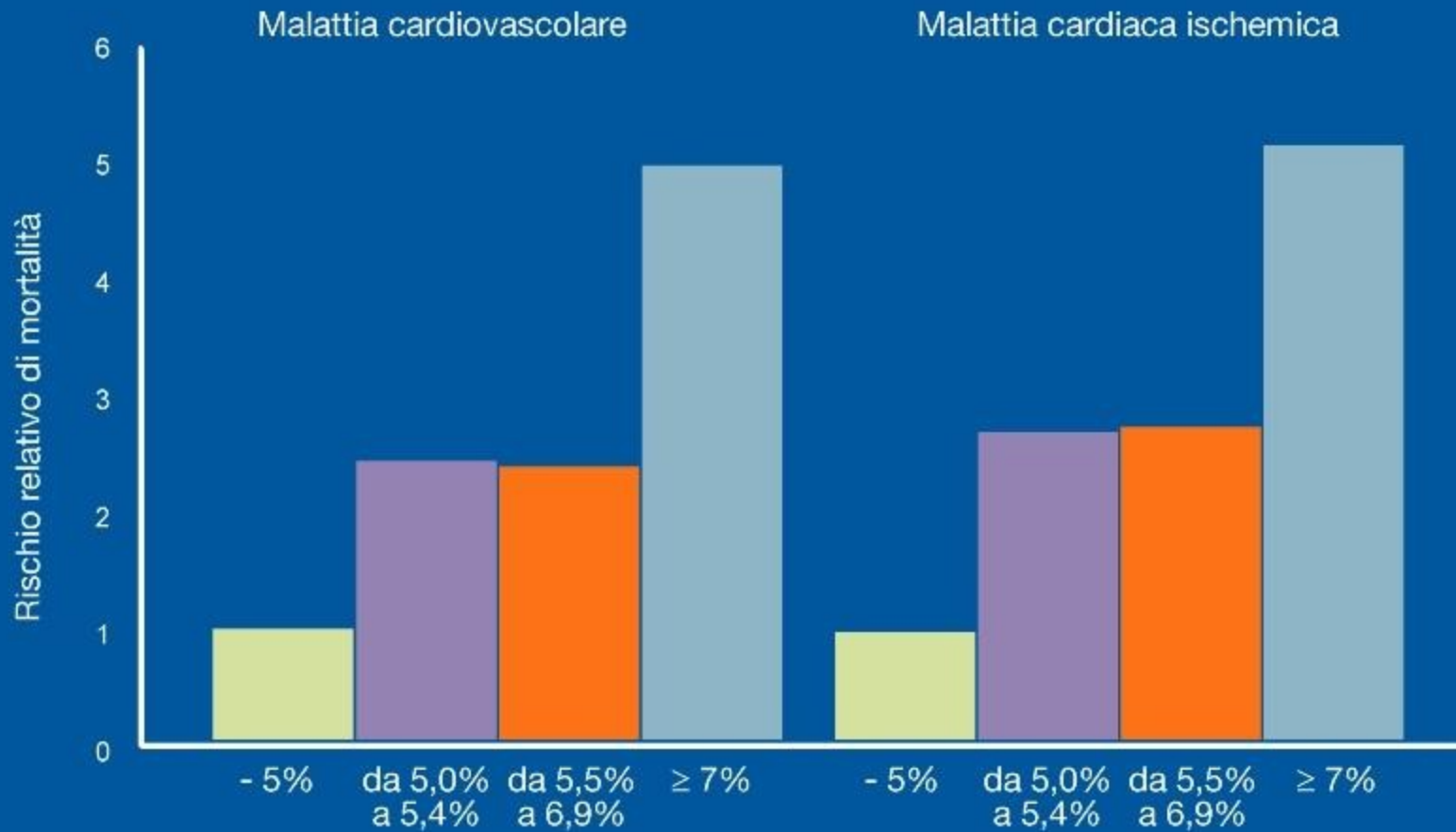
Glicemia a digiuno (FPG) \geq 92 mg/dl

oppure

**Presenza di una o più delle seguenti alterazioni
al test orale di tolleranza glucidica (OGTT)
effettuato con 75 g di glucosio:**

- **Glicemia basale** **92 mg/dl**
- **Glicemia alla 1^a ora** **180 mg/dl**
- **Glicemia alla 2^a ora** **153 mg/dl**

Continuum dei livelli di HbA_{1c} e del rischio di mortalità



P < 0,001 tassi di morte relativi all'età per il trend lineare.

Hazard ratio for coronary heart disease by fasting blood glucose (FBG) concentrations in nondiabetics

FBG concentrations (mmol/L)	HR (95% CI)*
<3.90 (70 mg/dl)	1.07 (0.97–1.18)
3.90 to <5.60 (70 – 100 mg/dl)	1.00 (0.95–1.06)
5.60 to 6.09 (100 – 109 mg/dl)	1.11 (1.04–1.18)
6.10 to 6.99 (110 – 125 mg/dl)	1.17 (1.08–1.26)
≥7.00 (> 126 mg/dl)	1.78 (1.56–2.03)

*Adjusted for age, smoking status, body-mass index, and systolic blood pressure

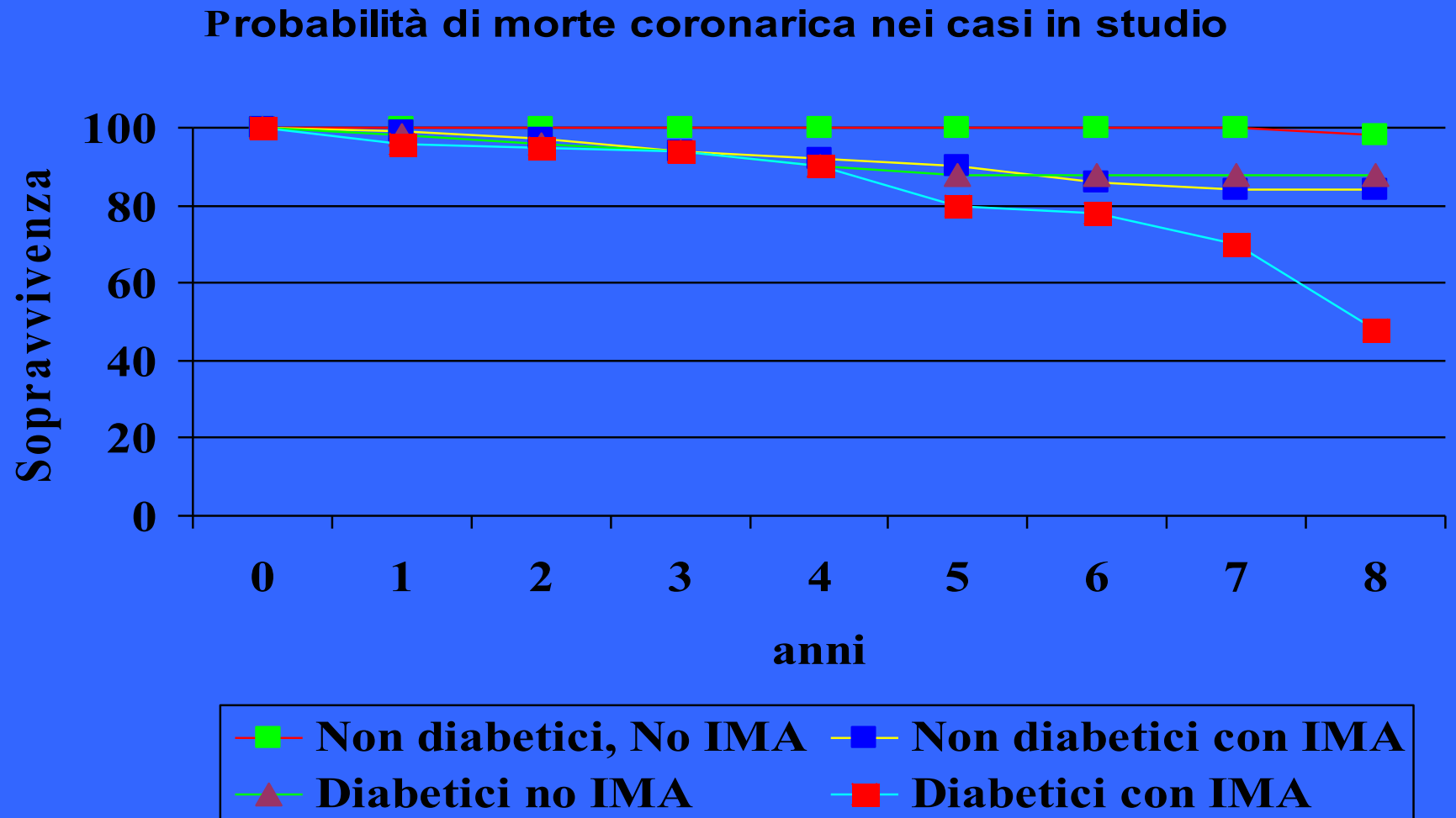
Hazard ratios for individual vascular disease events associated with diabetes

Vascular event	HR (95% CI)*
Coronary heart disease	2.00 (1.83–2.19)
Ischemic stroke	2.27 (1.95–2.65)
Hemorrhagic stroke	1.56 (1.19–2.05)
Unclassified stroke	1.84 (1.59–2.13)
Other vascular deaths	1.73 (1.51–1.98)

*Adjusted for age, smoking status, body-mass index, and systolic blood pressure. "Hazard ratios did not change appreciably after further adjustment for lipid, inflammatory, or renal markers," according to the authors.

MORTALITY FROM CORONARY HEART DISEASE IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES AND IN NONDIABETIC SUBJECTS WITH AND WITHOUT PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

Haffner SM et Al. NEJM 339:229-234,1998



American Heart Association

Il diabete mellito tipo
2 è definito come

*“Malattia
cardiovascolare”*

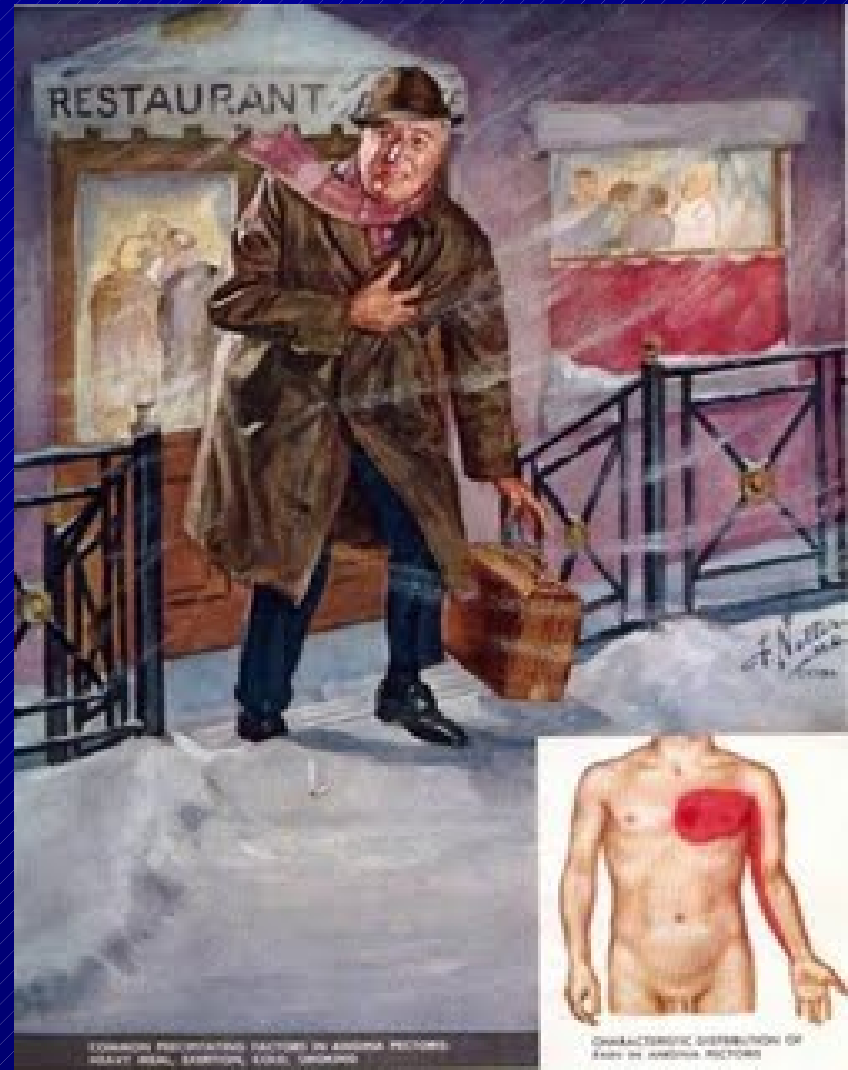
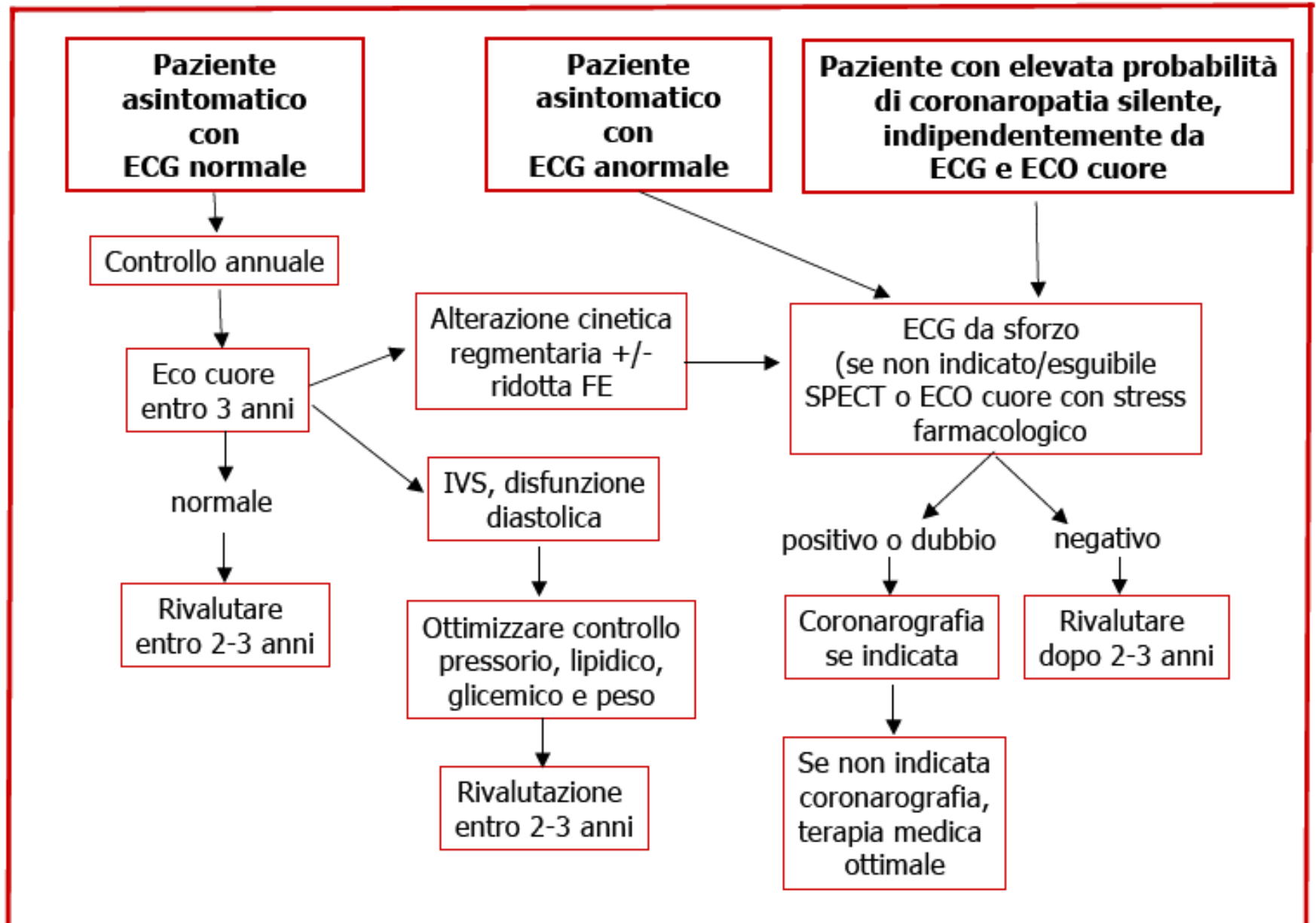


Figura 1. Iter diagnostico-strumentale cardiologico suggerito per il paziente diabetico.



Fattore di rischio	Parametro di valutazione	Obiettivo
Iperglicemia	HbA1c	< 7% (anche 7-8% per pazienti con lunga durata e/o comorbidità)
Dislipidemia	LDL-colesterolo	< 100 mg/dL (desiderabile < 70 mg/dL)
	Trigliceridemia	< 150 mg/dL
	HDL colesterolo	> 40mg/dL nell'uomo e > 50mg/dL nella donna
Ipertensione	Pressione arteriosa	Sistolica < 130 mmHg e Diastolica < 80 mmHg

3. Dislipidemia e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

- Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia cardiovascolare. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici a elevato rischio cardiovascolare (presenza di malattia cardiovascolare o > 40 anni e uno o più fattori di rischio cardiovascolare) la terapia farmacologia ipolipemizzante deve essere aggiunta alle modifiche dello stile di vita indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

3. Dislipidemia e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

- Nei diabetici di età < 40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio cardiovascolare, la terapia farmacologica con statine in aggiunta alle variazioni dello stile di vita è indicata per valori di colesterolo LDL $> 130\text{mg/dl}$ con l'intento di raggiungere l'obiettivo terapeutico. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Nei diabetici con ipertrigliceridemia, sia in prevenzione primaria sia in secondaria e con valori ottimali di colesterolo LDL la terapia con fibrati può essere presa in considerazione. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

The American Journal of Cardiology®

Estratto in italiano dal Vol. 100, N. 8, pp. 1245-1248, Ottobre 2007

Confronto dell'efficacia di rosuvastatina versus atorvastatina nel raggiungimento dei target riguardanti la proteina C-reattiva (<2 mg/l) e il colesterolo LDL (<70 mg/dl) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (dallo studio ANDROMEDA)

D. John Betteridge, J. Martin Gibson, Philip T. Sager



Full Text: www.ajconline.org

Confronto dell'efficacia di rosuvastatina versus atorvastatina nel raggiungimento dei target riguardanti la proteina C-reattiva (<2 mg/l) e il colesterolo LDL (<70 mg/dl) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (dallo studio ANDROMEDA)

D. John Betteridge, MD, PhD^{a,b,*}, J. Martin Gibson, BSc, MD, PhD^c, e Philip T. Sager, MD^d

La riduzione della proteina C-reattiva (PCR), oltre alla riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL), potrebbe ridurre ulteriormente il rischio di malattia coronarica. Sono stati valutati, in 509 pazienti con diabete mellito di tipo 2, gli effetti di rosuvastatina versus atorvastatina nel raggiungimento di un target combinato, cioè colesterolo LDL <70 mg/dl e PCR <2 mg/l. In entrambi i gruppi di trattamento la PCR è diminuita significativamente rispetto ai valori basali. Un numero di pazienti significativamente maggiore trattato con rosuvastatina ha raggiunto l'endpoint combinato – colesterolo LDL <70 mg/dl e PCR <2 mg/l – rispetto ai pazienti trattati con atorvastatina al termine del periodo dello studio (58% vs 37%; $p < 0,001$ vs atorvastatina). In conclusione, la PCR è diminuita efficacemente nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con rosuvastatina o atorvastatina, mentre rosuvastatina ha ridotto il colesterolo LDL in misura significativamente maggiore rispetto ad atorvastatina.

© 2007 Elsevier Inc. Tutti i diritti riservati. (Am J Cardiol 2007; 100:1245-1248)

Le linee guida per la prevenzione della malattia coronarica (*coronary artery disease*, CAD) prevedono l'uso di statine, al fine di raggiungere un target di colesterolo LDL <100 mg/dl nei pazienti con diabete di tipo 2.¹ La riduzione di questo valore soglia a <70 mg/dl potrebbe avere benefici aggiuntivi.² Tuttavia, i benefici della terapia statinica nella prevenzione della CAD potrebbero andare al di là della riduzione del colesterolo LDL. Le statine mostrano una serie di effetti aggiuntivi, che potrebbero contribuire al loro effetto protettivo vascolare, comprese attività antinfiammatorie.³ Il marker infiammatorio proteina C-reattiva (PCR) è stato strettamente collegato alla CAD,⁴ e i suoi livelli sono significativamente aumentati nei pazienti con diabete di tipo 2.⁵ La riduzione della PCR a <2 mg/l con la terapia statinica si è associata a una riduzione del rischio di eventi CAD in pazienti con sindromi coronariche acute, indipendentemente dai valori raggiunti di colesterolo LDL.⁶ Il raggiungimento di colesterolo LDL <70 mg/dl, associato a una riduzione della PCR a meno di 2 mg/l, era correlato a un miglioramento degli outcome dopo infarto miocardico⁶ e potrebbe perciò ridurre ulteriormente il rischio di CAD nei pazienti a rischio elevato. Noi abbiamo cercato di esaminare la capacità di rosuvastatina e di atorvastatina nel raggiungere i target di colesterolo LDL <70 mg/dl e PCR <2 mg/l in pazienti con diabete di tipo 2.

^aDepartment of Medicine, University College London; ^bDepartment of Diabetes and Endocrinology, University College Hospital, London; e ^cDiabetes and Endocrinology, Hope Hospital, Salford, United Kingdom; e ^dCardiovascular Clinical Research, AstraZeneca, Wilmington, North Carolina. Manoscritto ricevuto il 14 marzo 2006; versione riveduta e corretta ricevuta e accettata il 22 maggio 2007.

Questo lavoro è stato sostenuto da un fondo di AstraZeneca, Wilmington, North Carolina.

*Autore per la corrispondenza: Tel: +44-0-207-679-9443; fax: +44-0-207-679-9192.

Indirizzo e-mail: rmhaje@ucl.ac.uk (D.J. Betteridge).

Tabella 1

Caratteristiche al basale (popolazione intention-to-treat)

Caratteristica	Rosuvastatina (n = 248)	Atorvastatina (n = 246)
Età (anni)	61 ± 11	62 ± 11
Uomini	57%	65%
Razza caucasica	97%	98%
Indice di massa corporea (kg/m ²)	30	31
Farmaci antidiabetici	79%	82%
Emoglobina glicata	6,9 ± 0,9%	7,0 ± 0,9%
Rapporto di insulina resistenza	39 ± 41	43 ± 46
PCR mediana (mg/l)	2,1 (1,0-4,0)	2,1 (0,9-3,7)
Colesterolo LDL (mg/dl)	131 ± 32	131 ± 36
Colesterolo HDL (mg/dl)	46 ± 14	46 ± 12
Colesterolo totale (mg/dl)	213 ± 38	213 ± 41
Trigliceridi mediani (mg/dl)	169,2 (113,9-236,1)	164,4 (123,2-232,1)
Colesterolo non-HDL (mg/dl)	167 ± 37	168 ± 40
Apolipoproteina A-I (mg/dl)	124 ± 22	122 ± 20
Apolipoproteina A-II (mg/dl)	33 ± 6	32 ± 5
Apolipoproteina B (mg/dl)	109 ± 25	108 ± 27

I valori sono espressi come valori medi ±DS o mediani (range interquartile).

Metodi e risultati

Abbiamo esaminato l'effetto di rosuvastatina nei confronti di atorvastatina sul colesterolo LDL e PCR in 509 pazienti di entrambi i sessi (età ≥18 anni) con diabete di tipo 2 e trigliceridi ≤532 mg/dl durante lo studio in doppio cieco, doppio placebo, multicentrico, di fase IIIb, per gruppi paralleli, per confrontare l'efficacia e la sicurezza di rosuvastatina 10 e 20 mg versus atorvastatina 10 e 20 mg in pazienti con diabete di tipo 2, denominato ANDROMEDA (A raNdomized Double-blind, double-dummy, multicenter, phase IIIb parallel group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin [10 e 20 mg] and Atorvastatin [10 e 20 mg] in

EFFETTI DELLE STATINE SU LDL E PCR NEL PAZIENTE DIABETICO

Studio ANDROMEDA

