

Definizione e gestione del rischio CV nel Paziente Diabetico e non-Diabetico

**Dottor Federico BALDI
Direttore S.O.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia
Direttore del Dipartimento di Medicina Specialistica
A.S.L. 11 – Vercelli**

Prevenzione cardiovascolare

**Siamo tutti
d'accordo
che è cruciale**

Prevenzione cardiovascolare

Siamo tutti d'accordo che è cruciale

- Ma "quanto" possiamo permetterci di attuarla ?
- Come possiamo ottimizzare la nostra strategia di intervento?
- Come decidere, in altre parole, nel modo migliore chi e "quanto" trattare ?

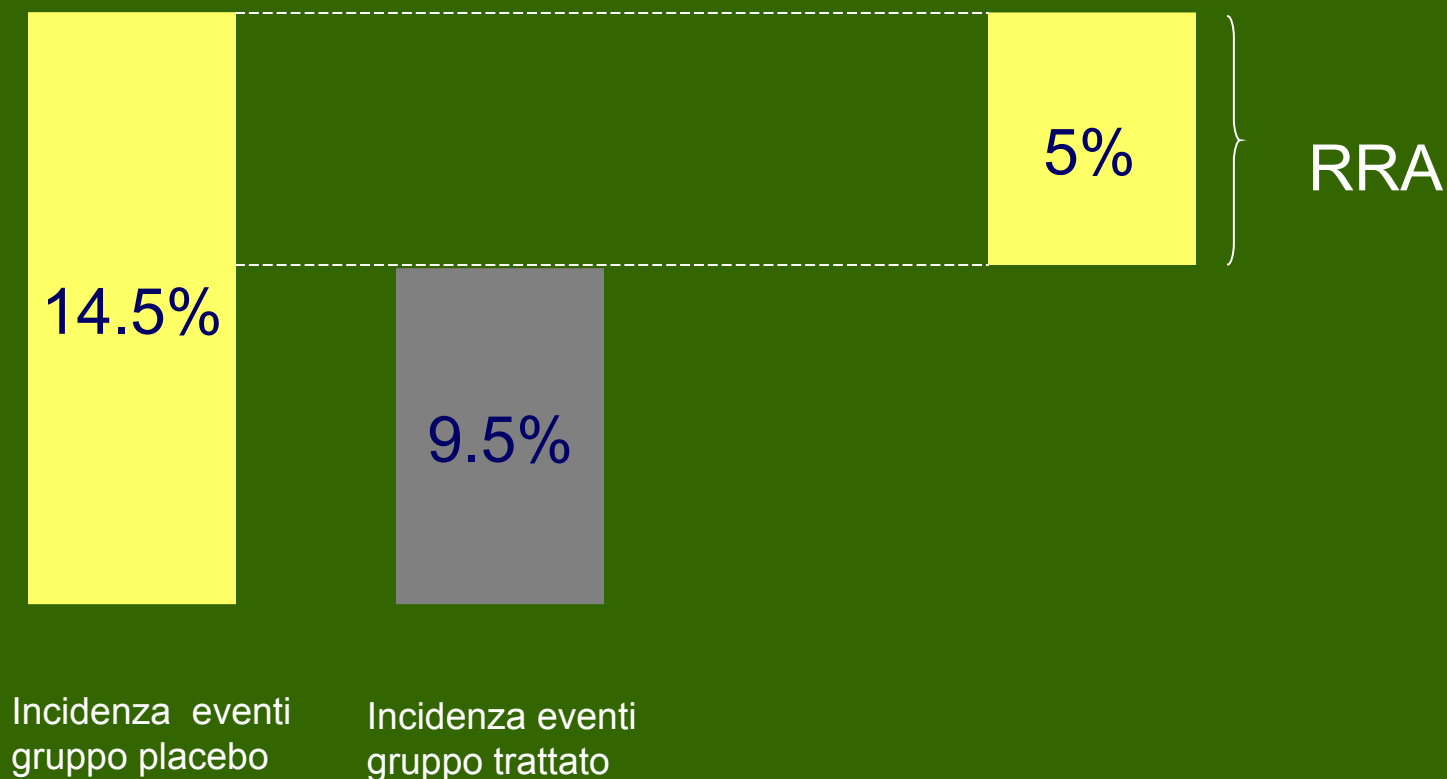
Definizione di rischio

Rischio assoluto = probabilità che un individuo manifesti un evento in un dato periodo di tempo. Si esprime in valore%.
(esemplificando : rischio assoluto del 10% a 10 anni)

Rischio relativo = rapporto fra il rischio assoluto di un soggetto e il rischio assoluto medio di una popolazione di riferimento*

*popolazione di pazienti senza fattori di rischio e di età pari al soggetto in valutazione

Riduzione rischio assoluto (RRA) e relativo (RRR)



Riduzione rischio relativo (RRR) = 35%

NNT (Number Needed to Treat)

Il Number Needed to Treat (NNT) indica il numero di soggetti che è necessario sottoporre a un determinato intervento di natura terapeutica per evitare il verificarsi di un singolo evento altrimenti atteso. L'NNT è l'inverso matematico della riduzione del rischio assoluto.

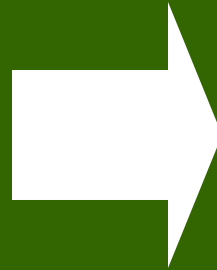
L'NNT è un parametro chiave per giudicare il rapporto costo/efficacia di un trattamento

NNT (Number Needed to Treat)

Numero di pazienti da trattare per un dato periodo di tempo per prevenire un evento

$$\text{NNT} = \frac{100}{\text{RRA}}$$

RRA
5%



NNT= 20

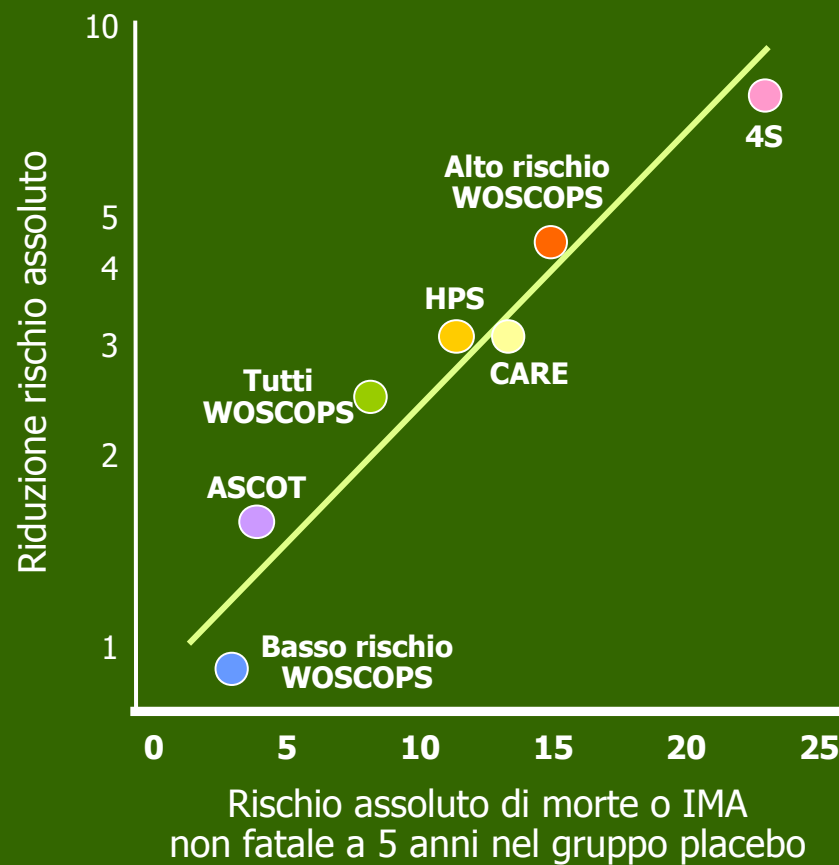
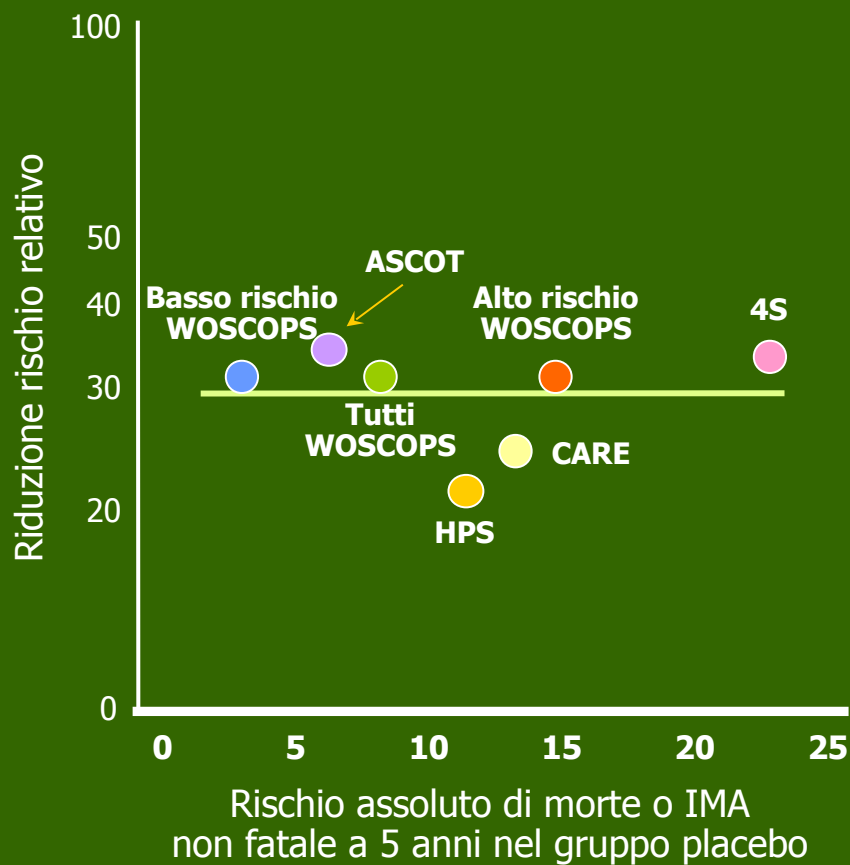
Il rischio globale

- Il rischio globale è il rischio assoluto che si verifichi un evento cardiovascolare in un determinato soggetto.
- Viene abitualmente calcolato su un periodo di 10 anni.
- Il rischio assoluto viene stabilito calcolando il rischio derivante dalla presenza di molteplici fattori di rischio frequentemente coesistenti nel singolo paziente

Il rischio globale

- Rischio assoluto di malattie cardiovascolari nei 10 anni futuri

Riduzione del rischio relativo e del rischio assoluto in alcuni trials con statine



Sintesi

**Gli interventi con statine
riducono il rischio
dei soggetti trattati
del **30% circa** ...**

Sintesi

Gli interventi con statine riducono il rischio dei soggetti trattati del 30% circa ...

**Ma il 30% di poco, è poco;
ed il 30% di tanto, è tanto.**

Trattamento con statine di gruppi di soggetti con differente livello di rischio globale

1000 soggetti a rischio elevato

- Rischio: 25% in 10 anni
- Eventi osservati in assenza di trattamento: 250
- Se trattati con una statina eventi evitati: 75
- Soggetti da trattare per evitare un evento
 $1000/75 = 13$

1000 soggetti a rischio lieve

- Rischio: 5% in 10 anni
- Eventi osservati in assenza di trattamento: 50
- Se trattati con una statina eventi evitati: 15
- Soggetti da trattare per evitare un evento
 $1000/15 = 67$

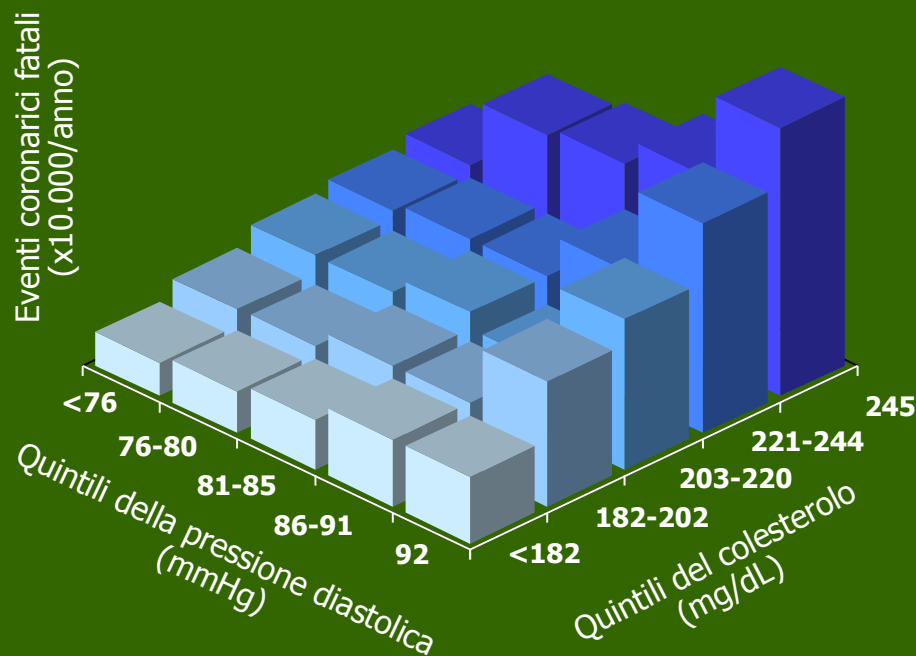
Obiettivo

**Identificare
i soggetti a rischio
moderato/elevato**

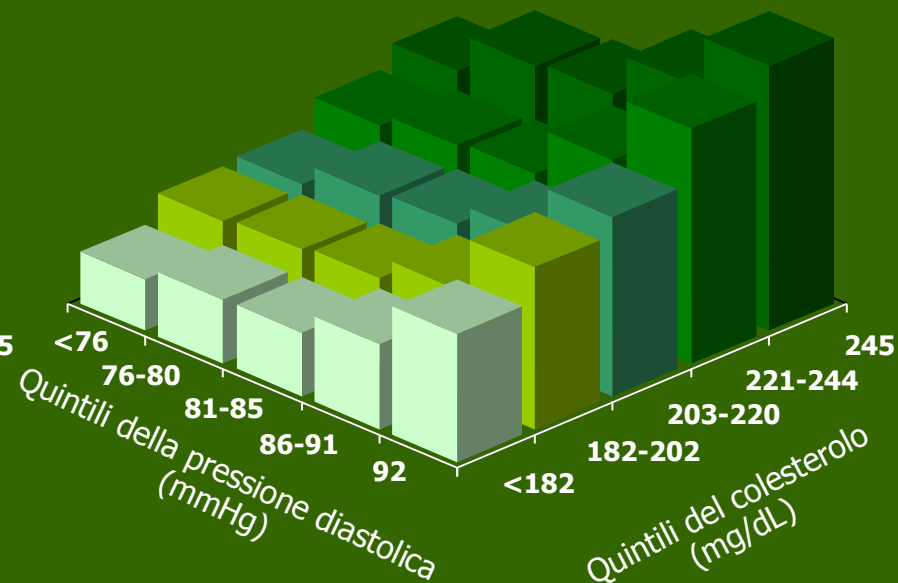
Interazione tra fattori di rischio

Lo studio MRFIT

Non fumatori
(n=202.504)



Fumatori
(n=113.595)



Follow-up: 16 anni

Prevenzione CV nel paziente dislipidemico

RAZIONALI DI TERAPIA

- **CHI trattare con dieta e farmaci?**

- **PERCHÉ trattare?**

Le evidenze epidemiologiche e cliniche derivanti dagli studi di popolazione

- **COME trattare?**

Le raccomandazioni delle Linee-guida Nazionali e Internazionali

Prevenzione CV nel paziente dislipidemico

RAZIONALI DI TERAPIA

- **CHI trattare con dieta e farmaci?**

- **PERCHÉ trattare?**

Le evidenze epidemiologiche e cliniche, cosa abbiamo imparato dai grandi trial

- **COME trattare?**

Le raccomandazioni delle Linee-guida Nazionali e Internazionali

CHI curare con dieta e farmaci?

Priorità:

- Dislipidemie familiari
- Iperlipidemia non corretta da dieta:
 - Alto rischio CV ($>20\%$ in 10 anni*)

Ipercolesterolemia familiare (FH)/ ipercolesterolemia combinata familiare (FCHL)

Fattori di rischio cardiovascolare

	FH (47% M)	FCHL (63% M)
Età media (n)	40 (56)	46 (54)
Iperensione (%)	3	59
Fumatori (%)	9	30
Colesterolo (mg/dl)	380	286
Trigliceridi (mg/dl)	128	371
C-HDL (mg/dl)	50	39

ATP III: valutazione del rischio

Per soggetti **senza** cardiopatia ischemica nota o altre forme di malattia aterosclerotica o diabete:

- Contare il numero dei fattori di rischio.
- Utilizzare il punteggio Framingham per persone con 2 fattori di rischio* per determinare il rischio assoluto di cardiopatia ischemica a 10 anni

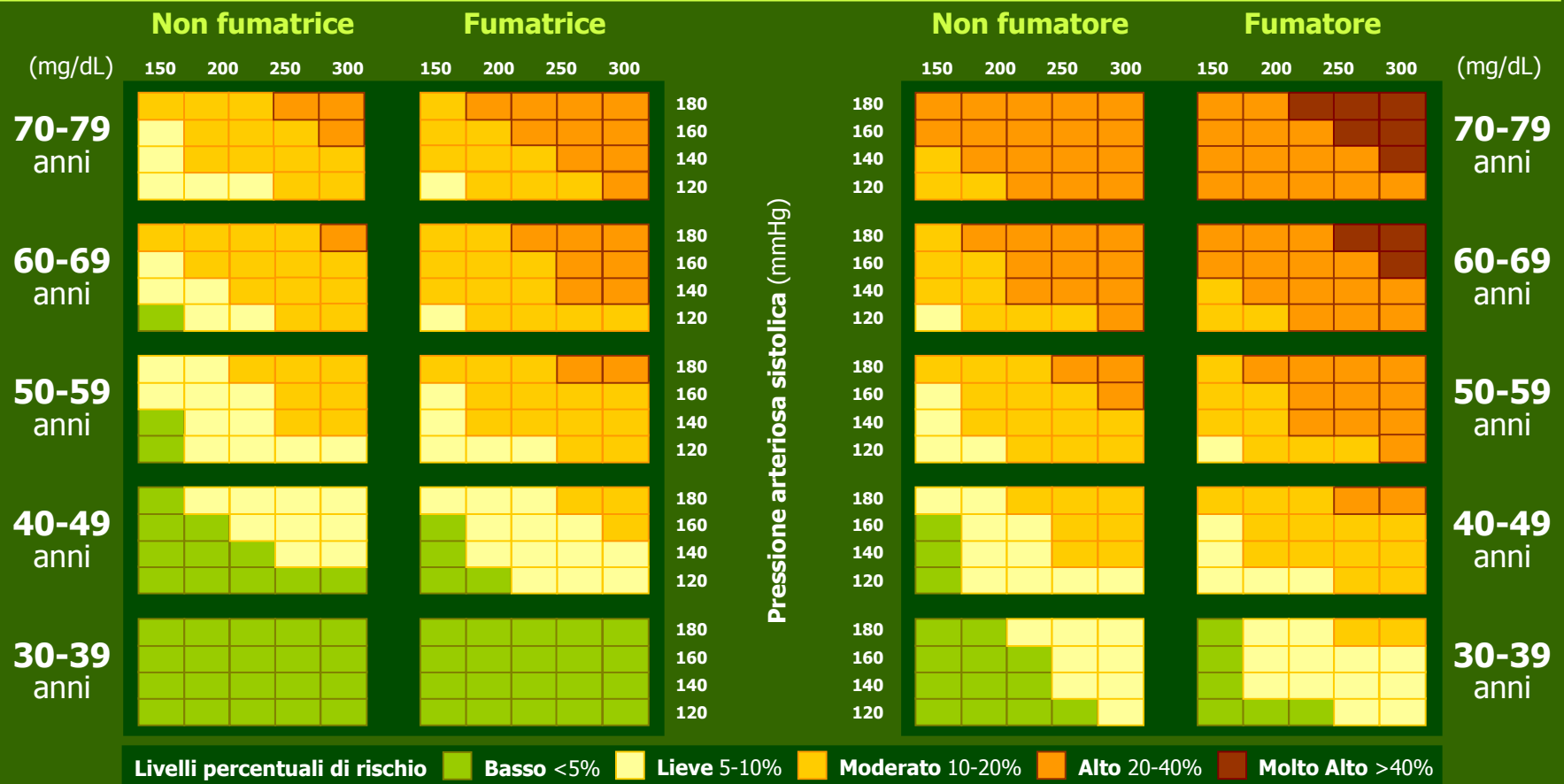
*Per persone con 0-1 fattori di rischio i conteggi Framingham non sono necessari.

Carta del rischio coronarico secondo le Linee Guida delle Società Scientifiche Europee

Soggetti sani

Donna

Uomo



ATP III: principali fattori di rischio di cardiopatia ischemica diversi da C-LDL

- Fumo di sigaretta
- Ipertensione: PA 140/90 mm/Hg o in terapia antiipertensiva
- Basso C-HDL: 40 mg/dl*
- Storia familiare di cardiopatia ischemica precoce (parenti di 1° grado):
 - età del parente maschio 55 anni
 - età della parente femmina 65 anni
- Età
 - maschi 45 anni
 - femmine 55 anni

*C-HDL 60 mg/dl è un fattore di rischio negativo ed annulla uno degli altri fattori di rischio

ATP III: equivalenti di rischio di cardiopatia ischemica

Rischio di eventi coronarici maggiori uguale a quello di cardiopatia ischemica accertata (>20% per 10 anni)

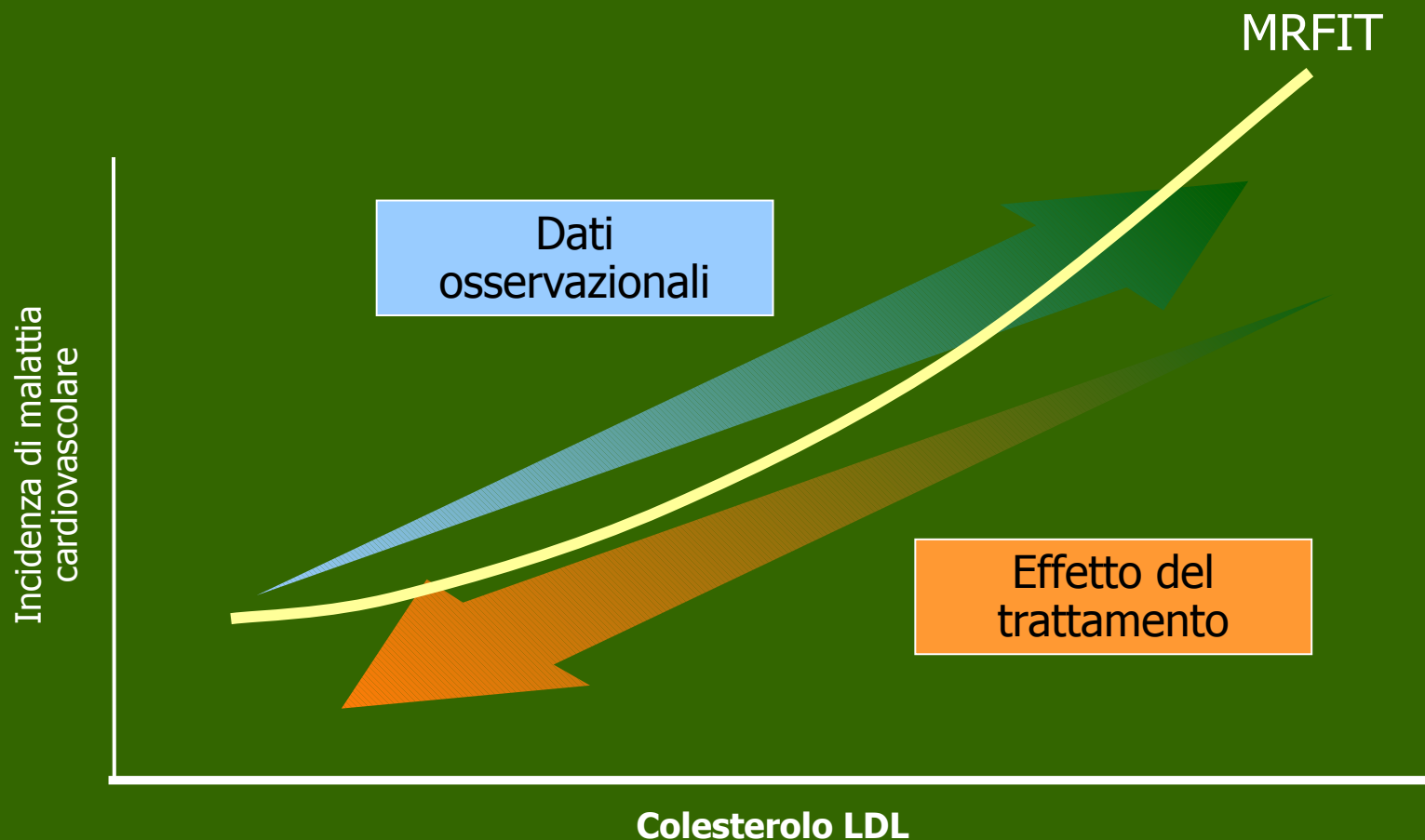
- Altre forme cliniche di malattia aterosclerotica non coronarica
 - malattia aterosclerotica vascolare periferica (PAD)
 - aneurisma aortico addominale (AAA)
 - aterosclerosi carotidea
- Diabete

Prevenzione CV nel paziente dislipidemico

A che punto siamo?

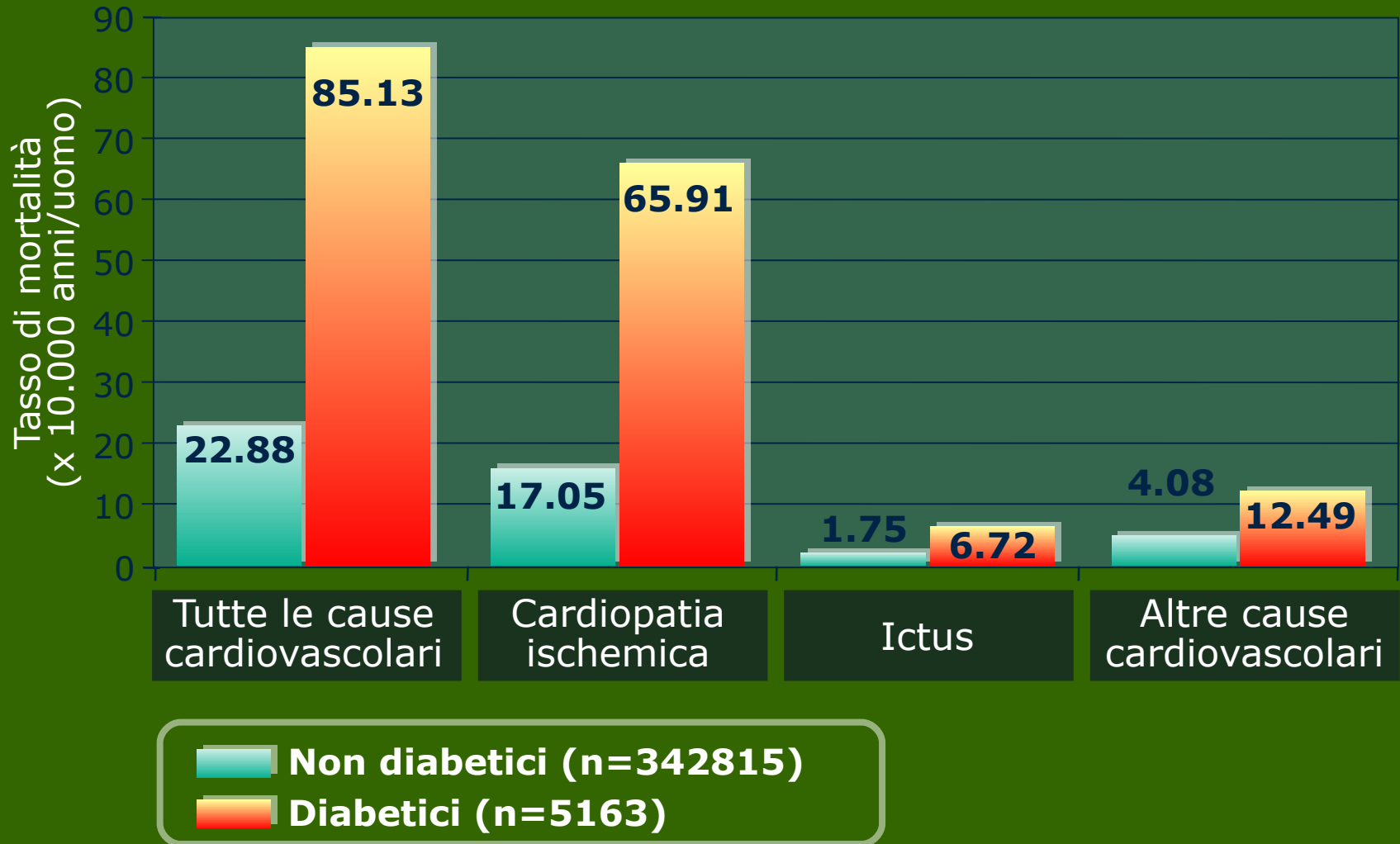
- CHI trattare con dieta e farmaci?
- **PERCHÉ trattare?**
Le evidenze epidemiologiche e cliniche derivanti dagli studi di popolazione
- **COME trattare?**
Le raccomandazioni delle Linee-guida Nazionali e Internazionali

L'effetto del trattamento dell'ipercolesterolemia rispecchia i dati osservazionali



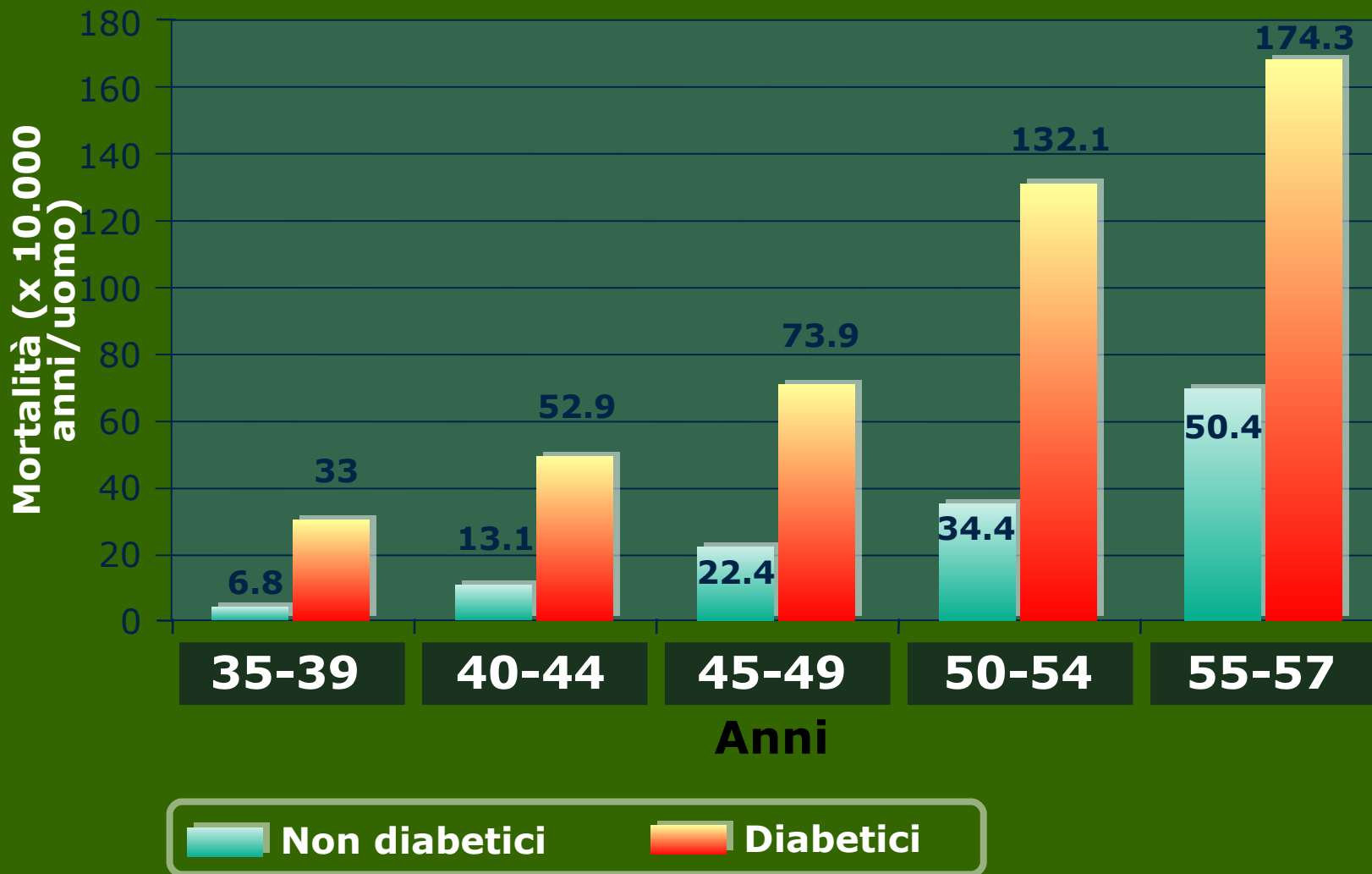
STUDIO MRFIT

Tasso di mortalità da causa cardiovascolare in pazienti di sesso maschile non diabetici e con diabete noto al momento dell'arruolamento

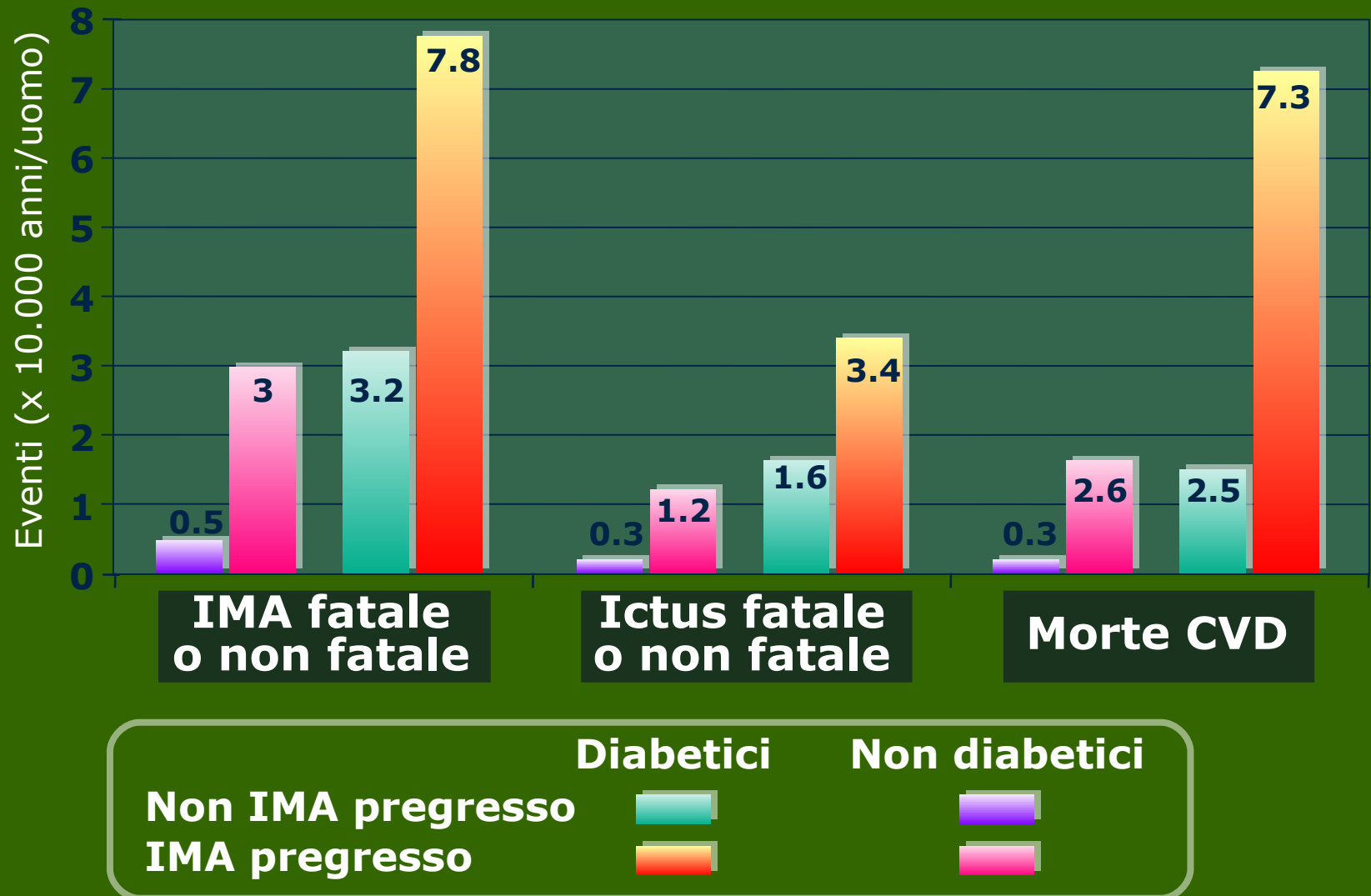


STUDIO MRFIT

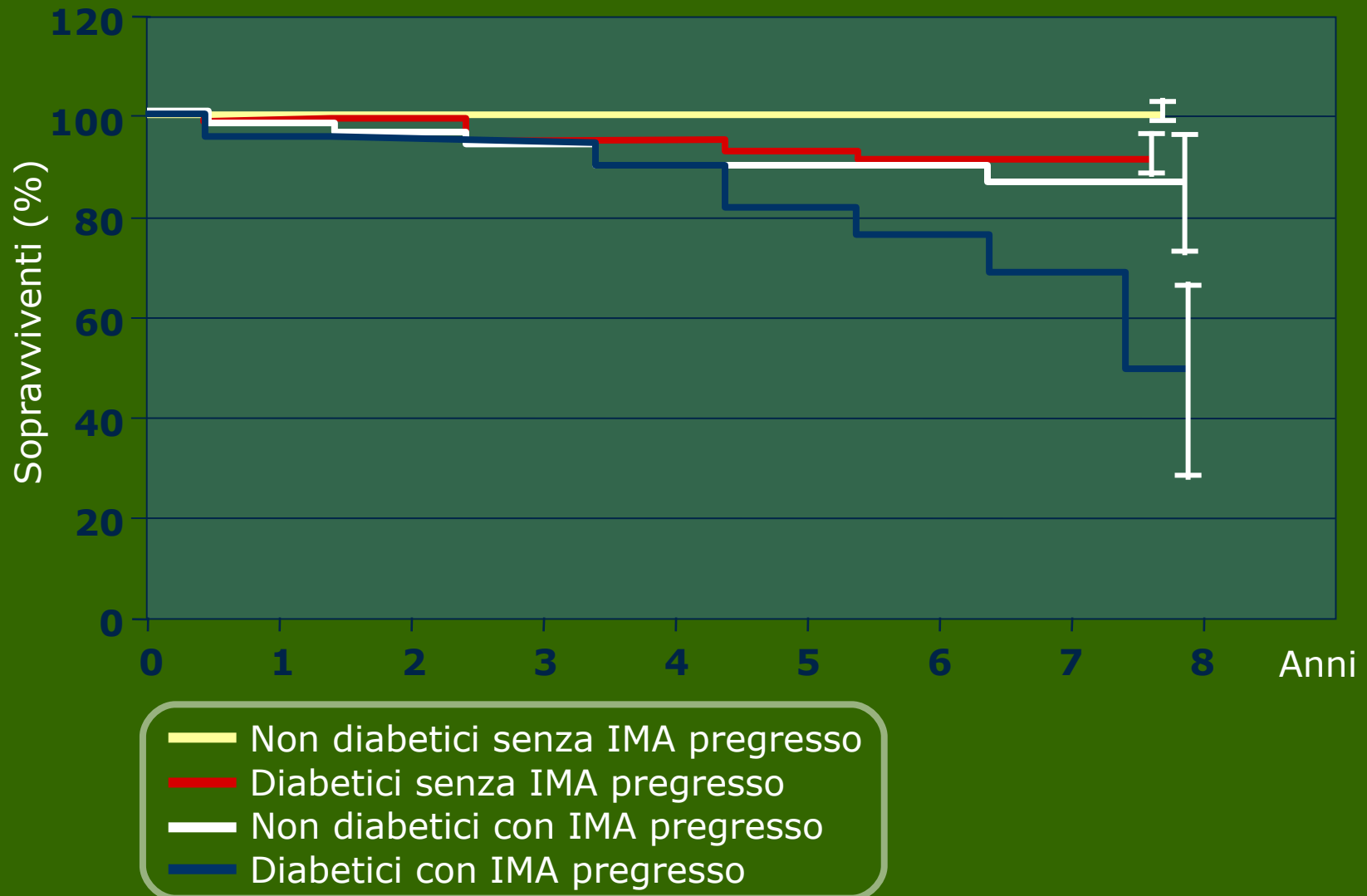
Tasso di mortalità cardiovascolare per fasce di età in diabetici e non diabetici di sesso maschile



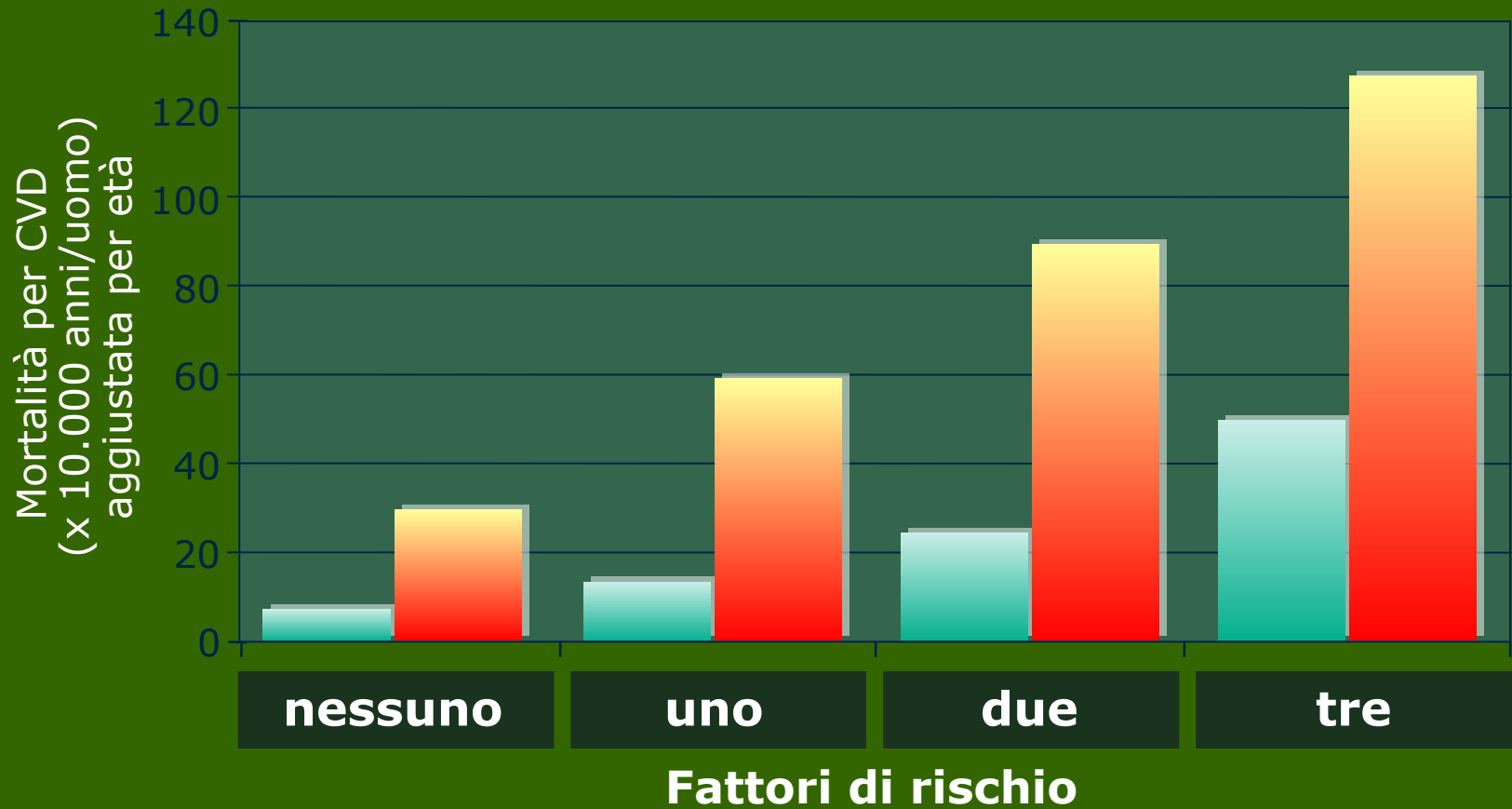
Tasso di eventi cardiovascolari in diabetici NIDDM e non diabetici in relazione a storia di infarto



Mortalità per cardiopatia ischemica in diabetici NIDDM e in non diabetici in relazione a storia di infarto



Mortalità da malattia cardiovascolare in individui di sesso maschile, diabetici e non diabetici, in funzione della coesistenza di fattori di rischio



COLESTEROLO non-HDL

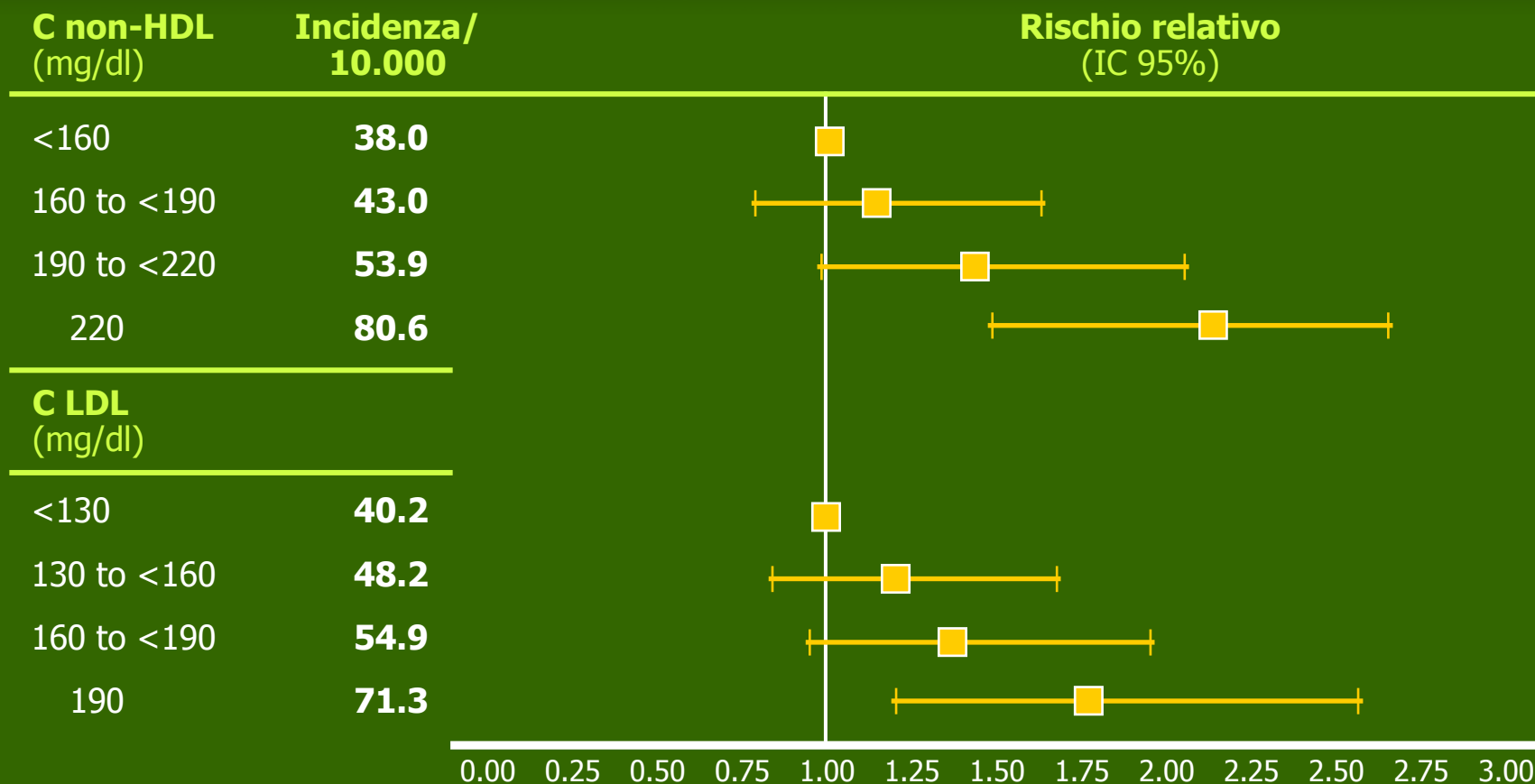


- Colesterolo non-HDL = TC – colesterolo HDL
- Può essere accuratamente misurato anche non a digiuno
- La concentrazione di Apo B rappresenta il numero totale delle particelle di lipoproteine (LDL + IDL + VLDL)
- Tale valore può essere definito come colesterolo "non-HDL" o "colesterolo aterogeno"

Mortalità per malattia cardiovascolare dovuta a colesterolo non-HDL e colesterolo LDL nell'uomo



LRC Follow-up Study

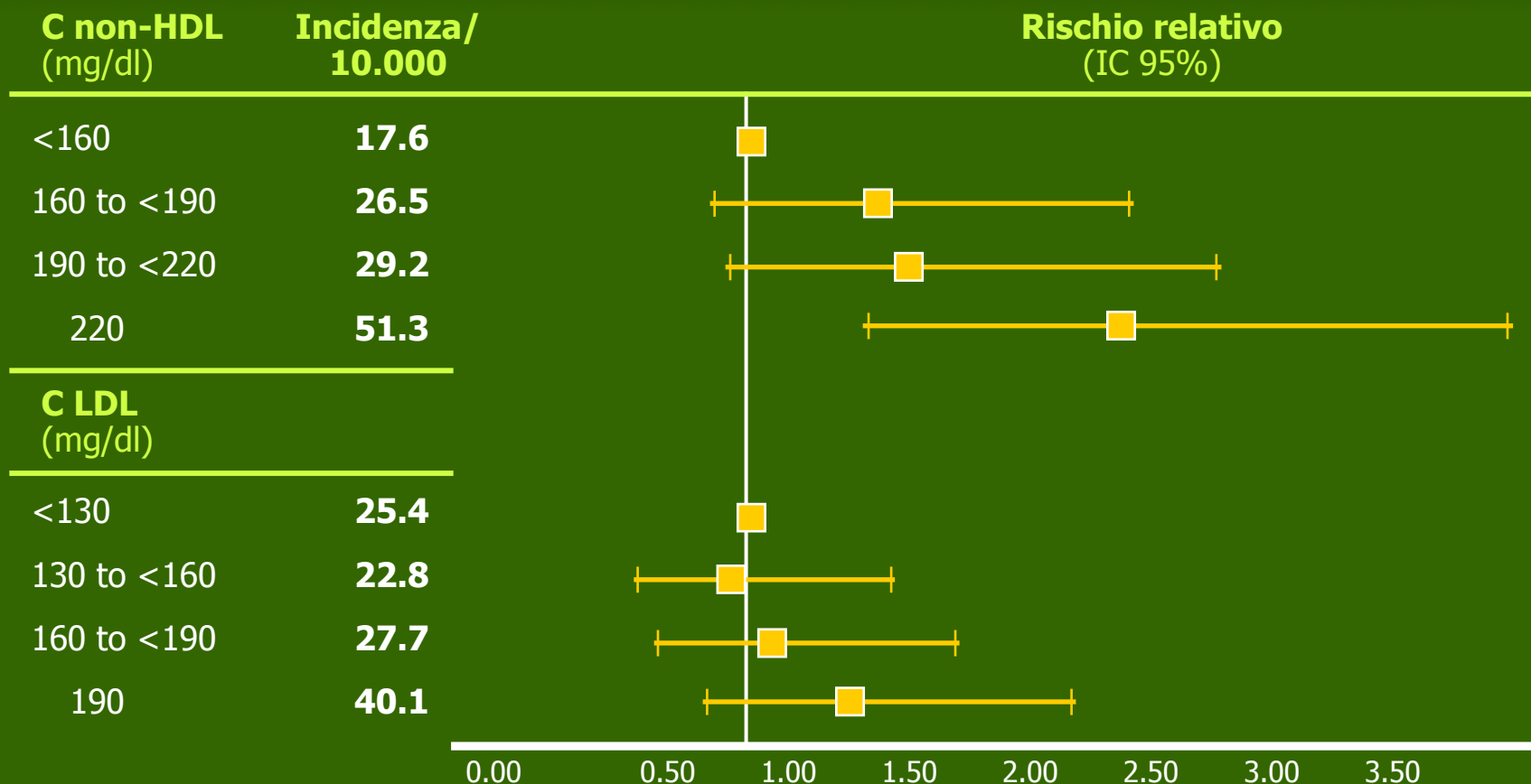


LRC=lipid research clinics; RR=rischio relativo; IC=intervallo di confidenza

Mortalità per malattia cardiovascolare dovuta a colesterolo non-HDL e colesterolo LDL nella donna

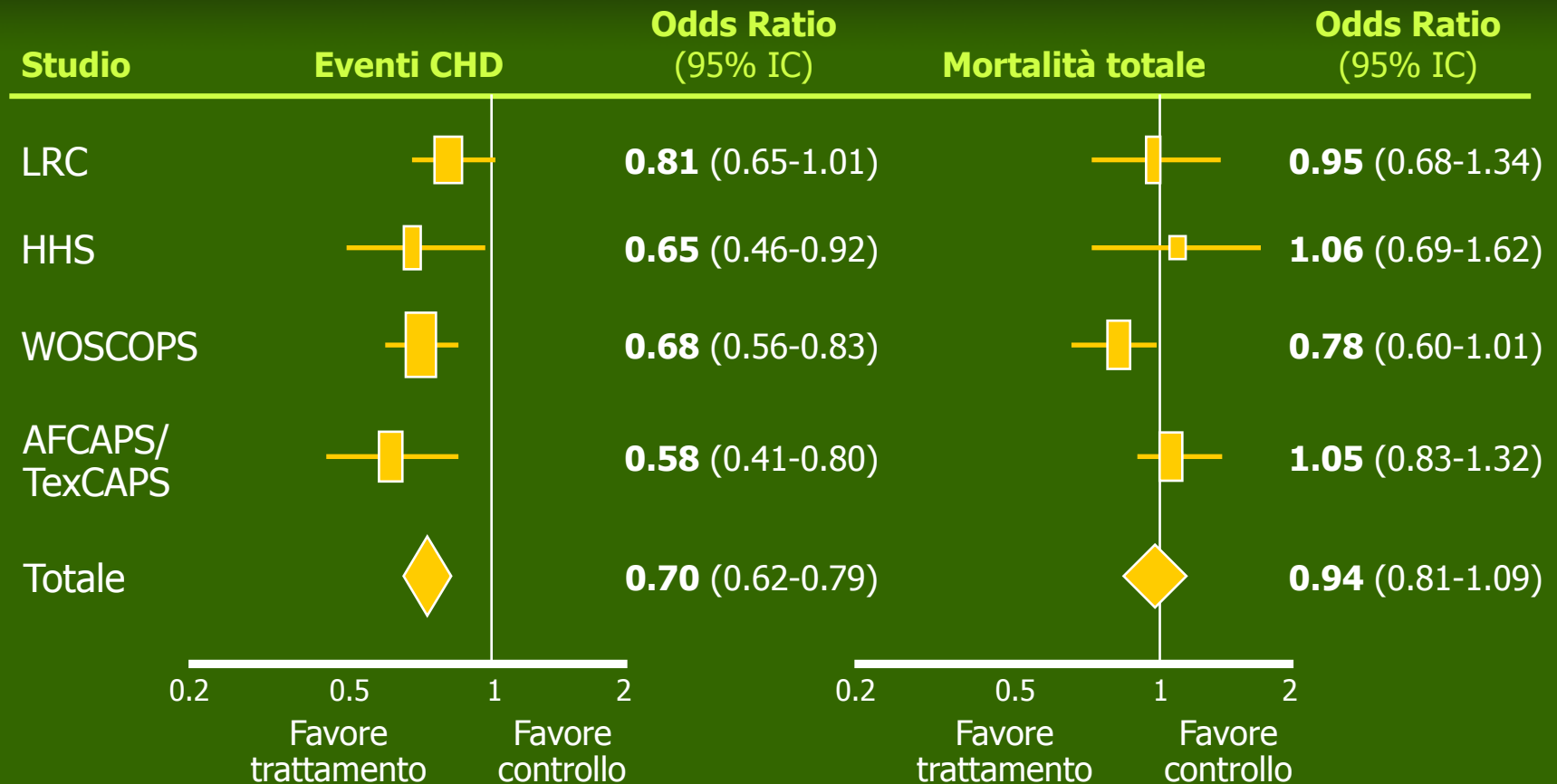


LRC Follow-up Study



LRC=lipid research clinics; RR=rischio relativo; IC=intervallo di confidenza

Effetti del trattamento ipolipemizzante sugli eventi CHD e mortalità totale



LRC=Lipid Research Clinic primary prevention trial; HHS=Helsinki Heart Study; WOSCOPS=West of Scotland Coronary Prevention Study; AFCAPS/TexCAPS=Air fForce/Texas Coronary Prevention Study

Ridurre il colesterolo: quali benefici?



- **Livelli elevati di C-LDL e C non-HDL** hanno dimostrato di essere **il più importante fattore predittivo** per lo sviluppo e la progressione dell'arteriosclerosi e degli eventi cardiovascolari
- I grandi studi con le statine hanno dimostrato che **ridurre il colesterolo LDL riduce significativamente il rischio di CHD**

Prevenzione CV nel paziente dislipidemico

A che punto siamo?

- CHI trattare con dieta e farmaci?

- PERCHÉ trattare?

Le evidenze epidemiologiche e cliniche, cosa abbiamo imparato dai grandi trial

- **COME trattare?**

Le raccomandazioni delle Linee-guida Nazionali e Internazionali

European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

- In generale, il colesterolo totale plasmatico deve essere <190 mg/dl, il colesterolo LDL <115 mg/dl
- **Nei pazienti con malattia CV e nei pazienti diabetici**, il colesterolo totale plasmatico deve essere <175 mg/dl, il **colesterolo LDL <100 mg/dl**

NCEP-ATP III: Categorie di rischio, Target di C-LDL

Categoria di rischio	Target di C-LDL (mg/dL)
CHD ed equivalenti di rischio per CHD# (rischio a 10 anni >20%)	<100
2 fattori di rischio (rischio a 10 anni 20%)	<130
0-1 fattori di rischio*	<160

CHD=malattia coronarica presente

Diabete mellito, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare

* Quasi tutti i pazienti con 0–1 fattori di rischio hanno un rischio CAD a 10 anni <10%

ATP III: trattamento di livelli elevati di TG

Classificazione	Livelli di TG (mg/dl)	Strategia di trattamento
Ai limiti superiori alla norma*	150-199	peso, attività fisica
Alto*	200-499	peso, attività fisica, considerare il trattamento farmacologico per raggiungere l'obiettivo di C non-HDL [‡]
Molto alto[†]	500	Dieta molto povera di grassi, peso, attività fisica, niacina o fibrati

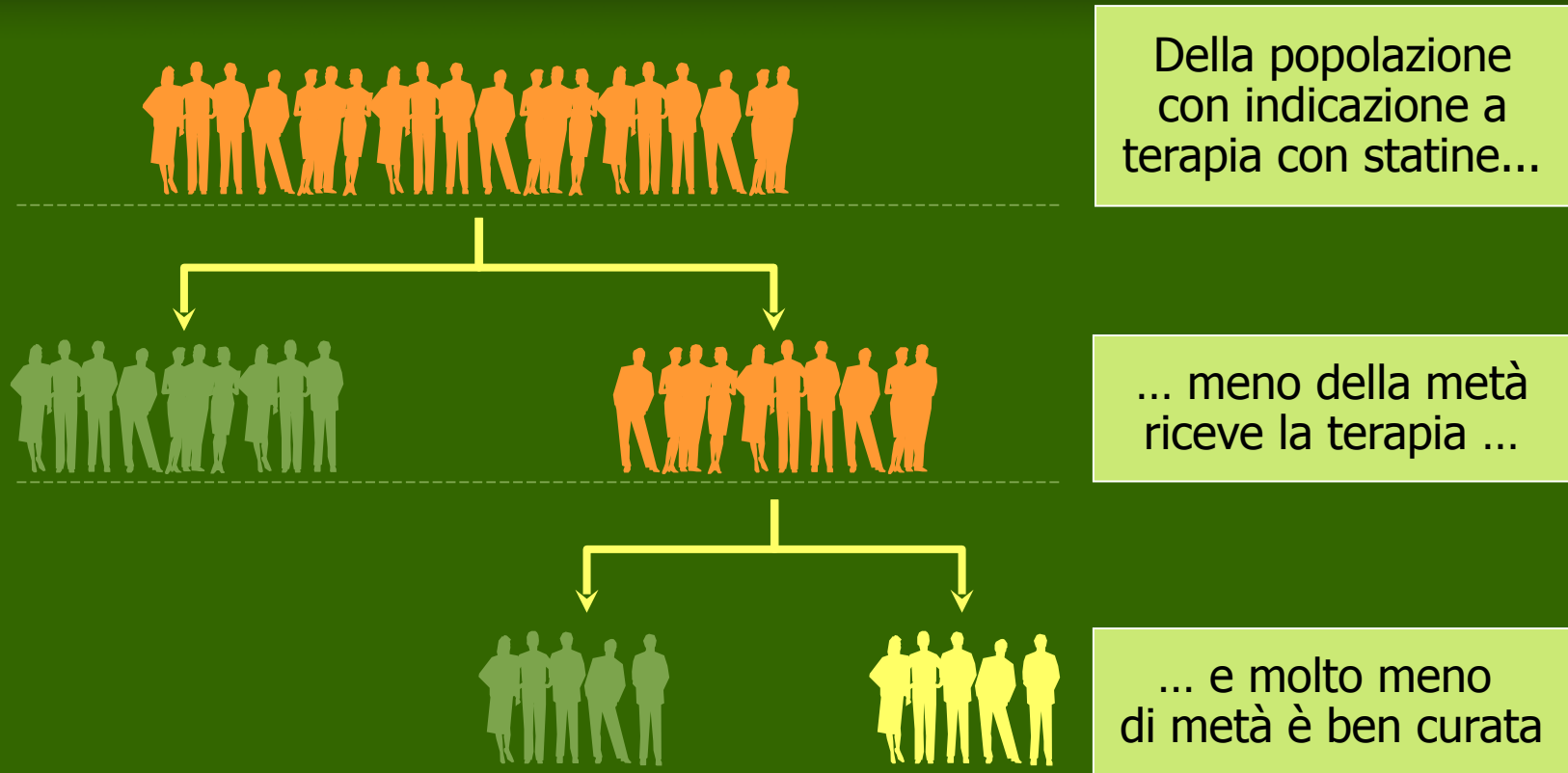
* Scopo primario della terapia è raggiungere l'obiettivo C-LDL

† Scopo primario della terapia è per prima cosa ridurre il rischio di pancreatiti tramite l'abbassamento dei livelli di TG per poi focalizzarsi su C-LDL

‡ Per raggiungere l'obiettivo C non-HDL (fissato a 30 mg/dL più in alto dell'obiettivo C-LDL), intensificare la terapia con un farmaco che abbassi i livelli di C-LDL, o aggiungere niacina o fibrati

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
ipo-colesterolemizzante
efficace e sicura per ridurre
gli eventi cardiovascolari**

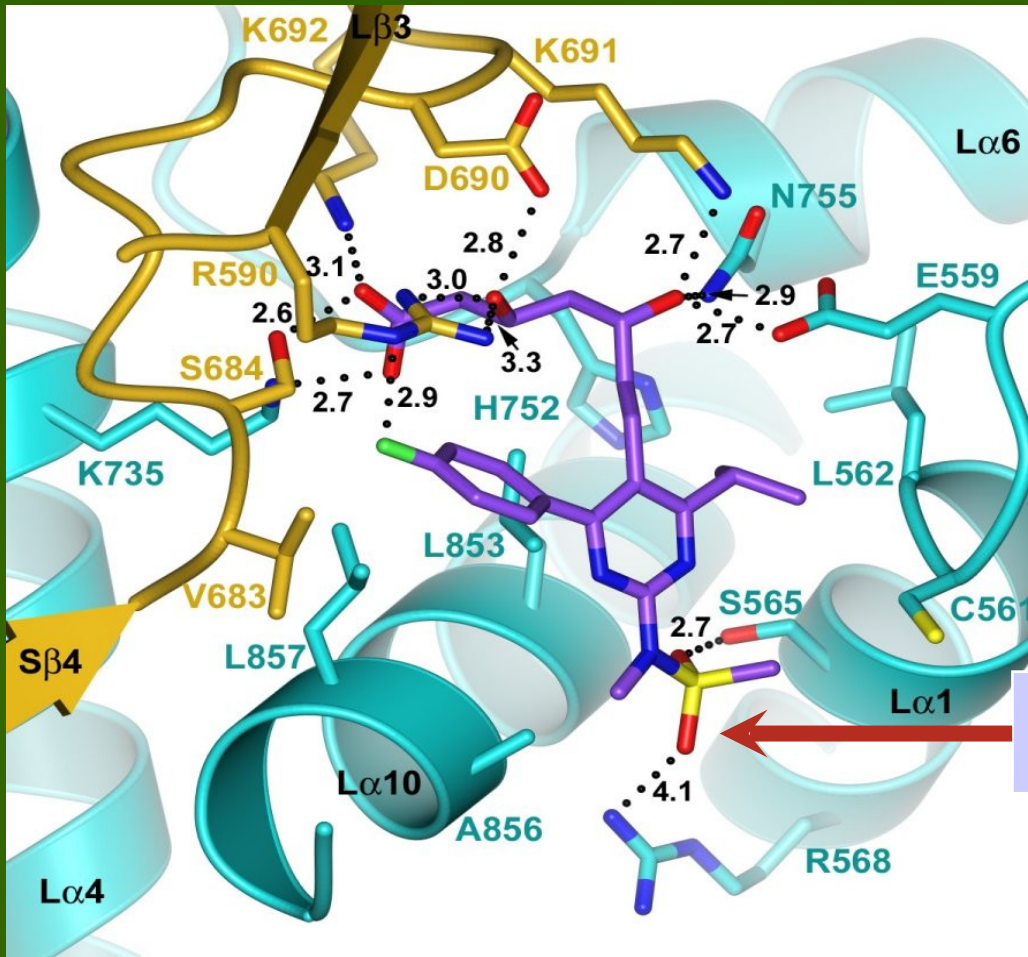
Chi e come trattare con statine?

**Trattare in modo
continuativo...**

**...con statine ad una posologia
che permetta di raggiungere
gli obiettivi terapeutici**

Statine

Rosuvastatina: la cristallografia ai raggi X fornisce il razionale molecolare per la potente inibizione enzimatica



Rosuvastatina:
il complesso HMG-CoA
reduttasi ha più
interazioni di legame
di qualsiasi altra statina

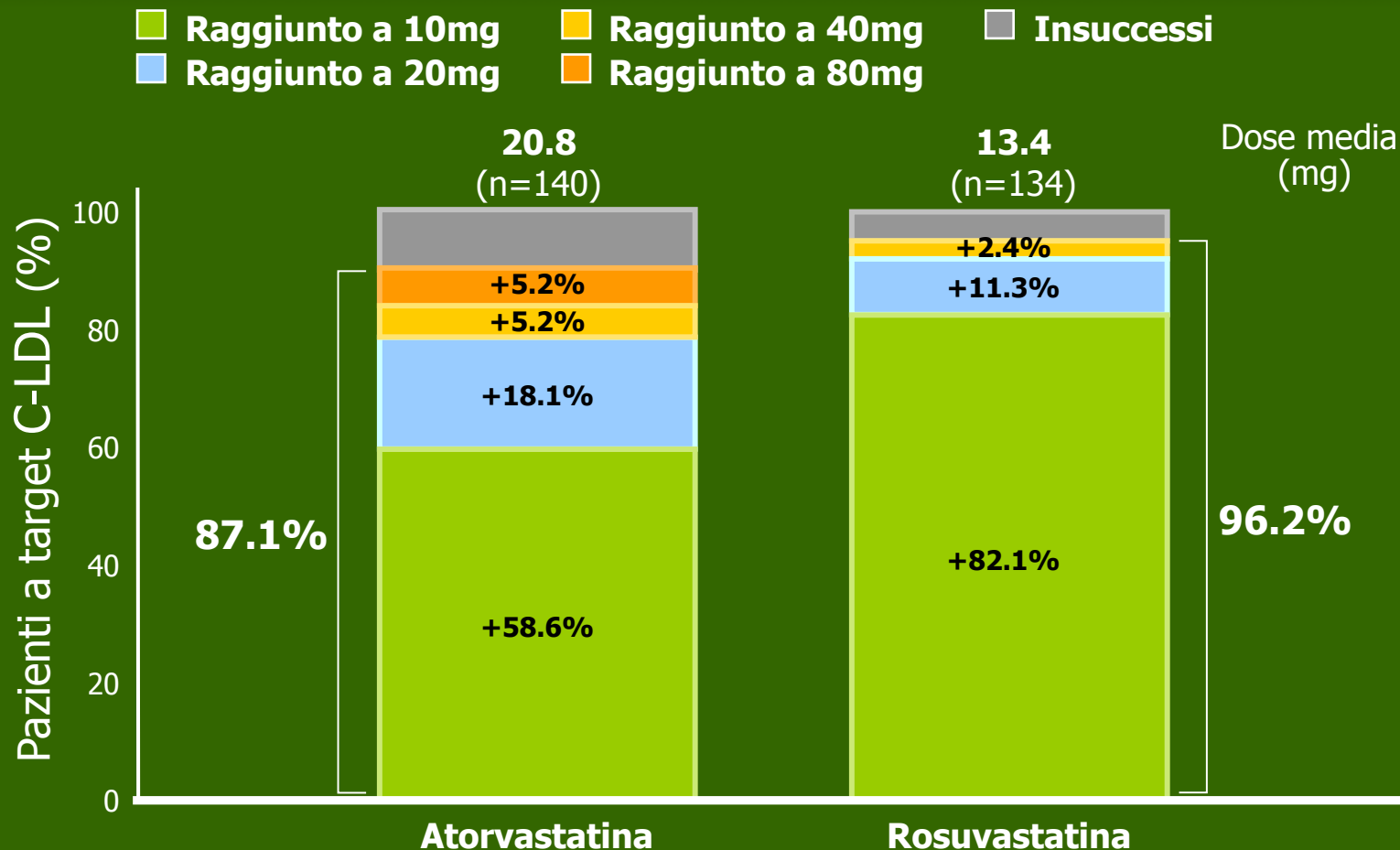
Interazione di legame
Arg⁵⁶⁸ e sulfone

Caratteristiche principali di rosuvastatina

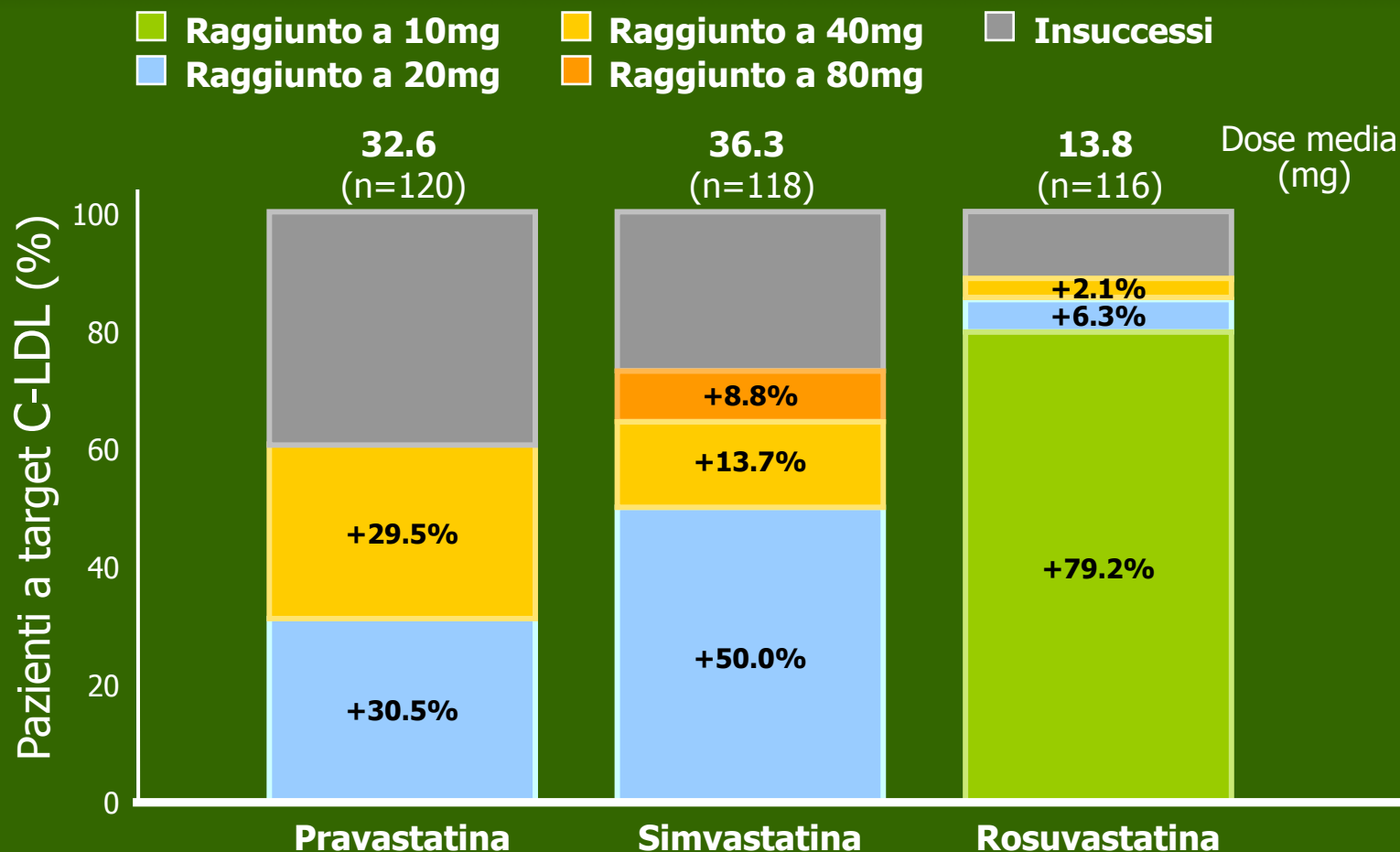
- **Farmacologia ben definita**

- Limitata lipofilia
- Elevata selettività di azione all'interno dell'epatocita
- Escreta principalmente (90%) per via fecale
- Lunga emivita di eliminazione (19 ore)
- Metabolismo non significativo attraverso il citocromo P450 (basso potenziale di interazione farmacologica)

Rosuvastatina: percentuale di pazienti che raggiungono il target per le LDL-C raccomandato dalle Linee Guida a 52 settimane

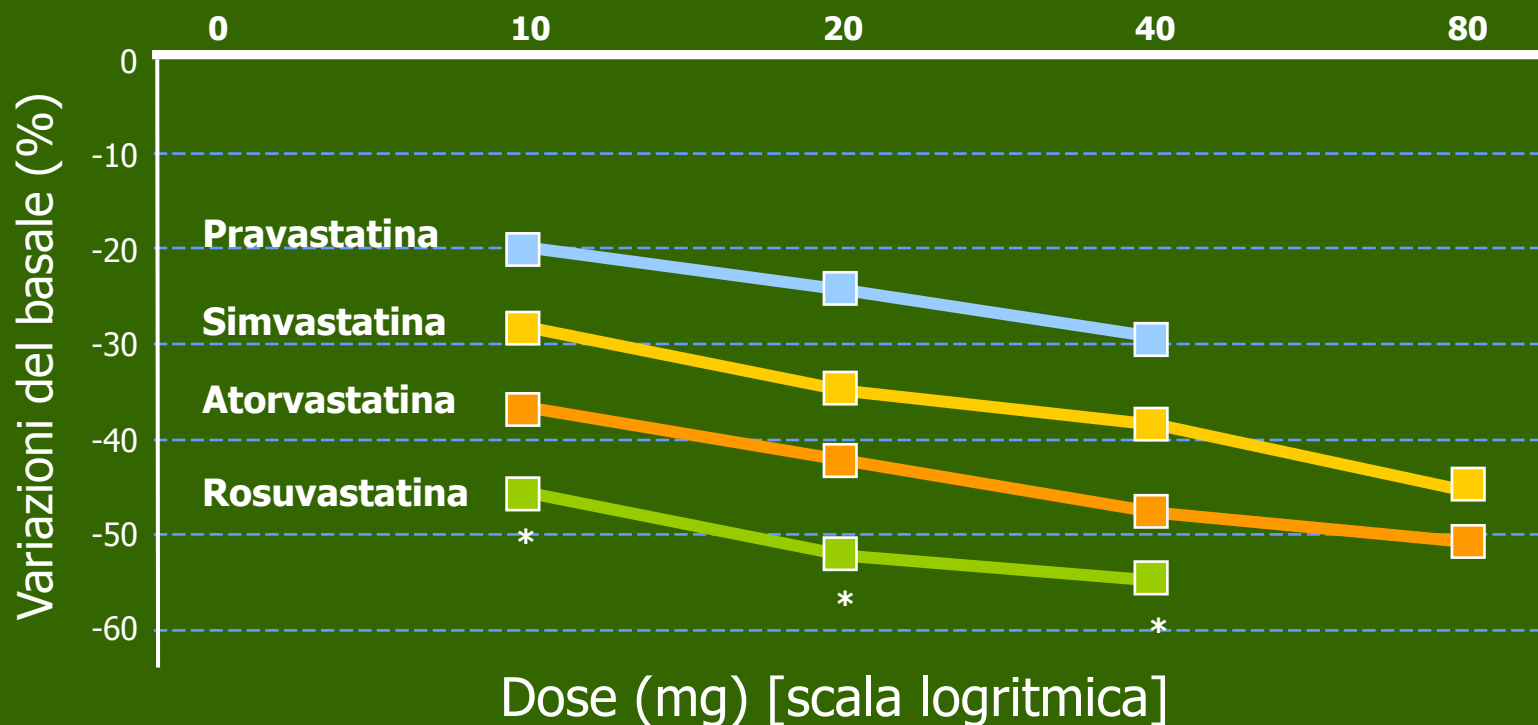


Rosuvastatina: percentuale di pazienti che raggiungono il target per le LDL-C raccomandato dalle Linee Guida a 52 settimane



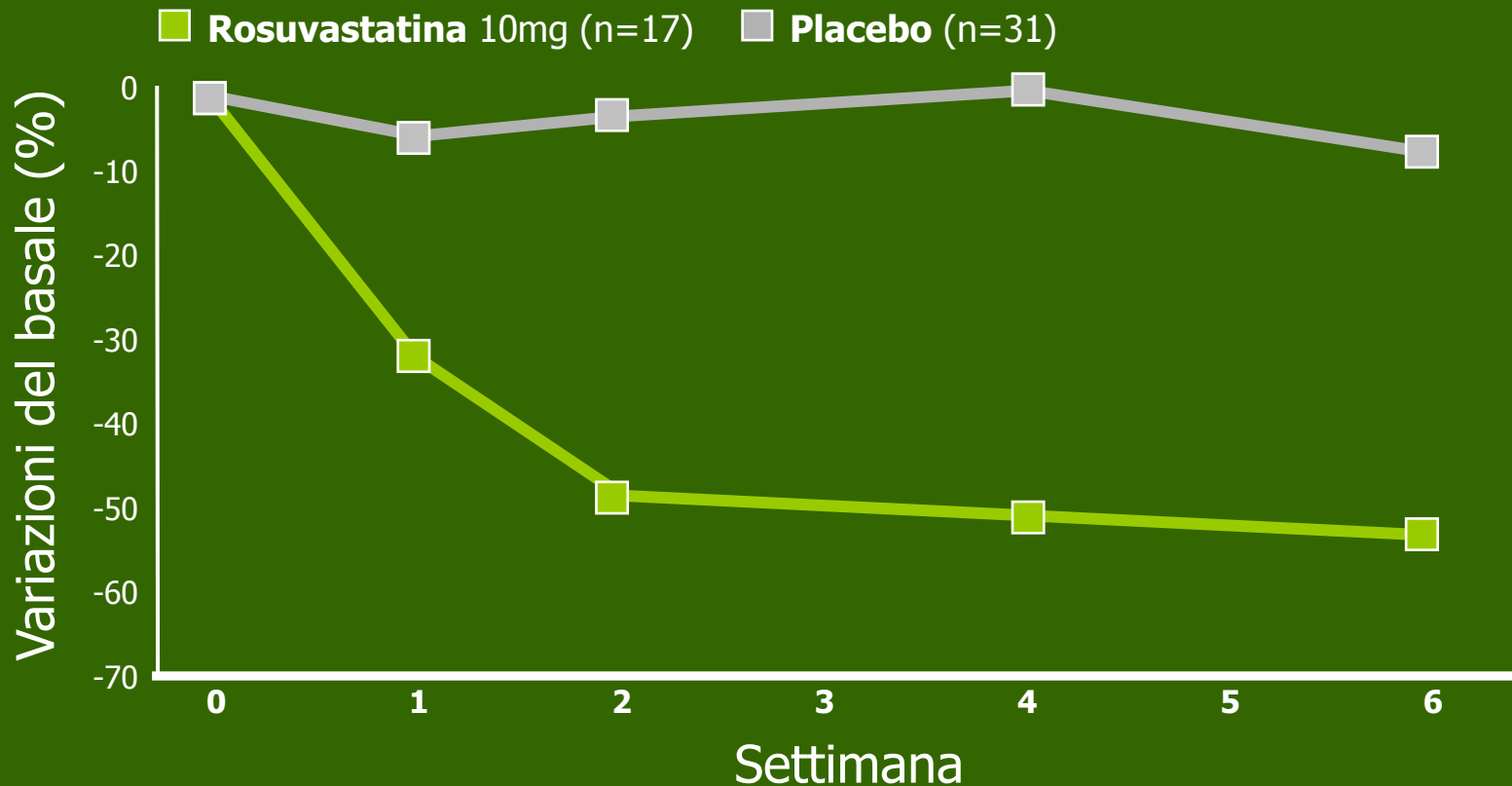
Studio STELLAR

C-LDL: variazione media rispetto al basale alla 6^a settimana



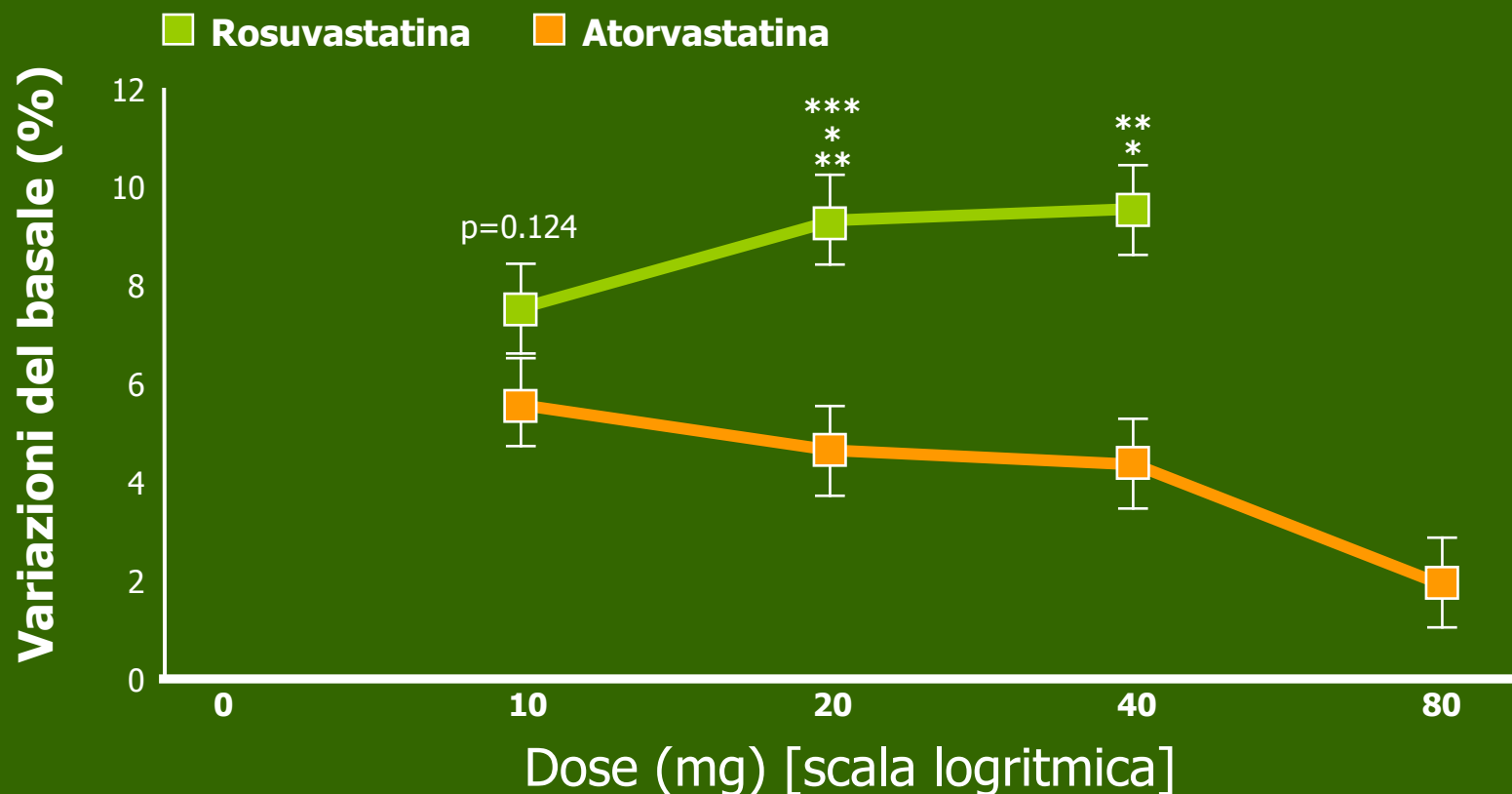
Rosuvastatina: abbassamento del C-LDL

C-LDL: variazione media rispetto al basale alla 6^a settimana (Studio dose-ranging)

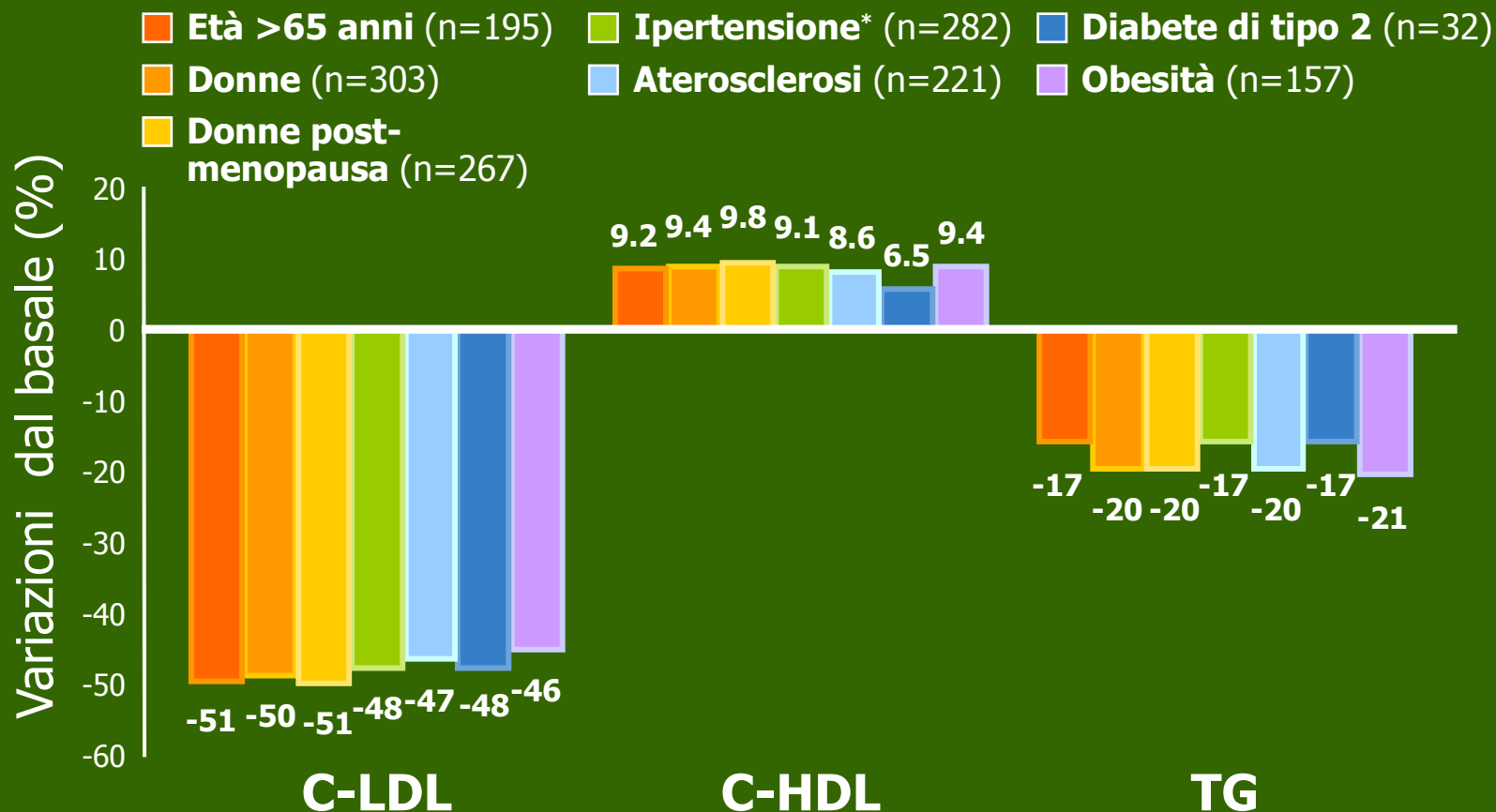


Studio STELLAR

C-HDL: variazione media rispetto al basale alla 6^a settimana



Rosuvastatina: efficacia in sottogruppi



Statine: sicurezza

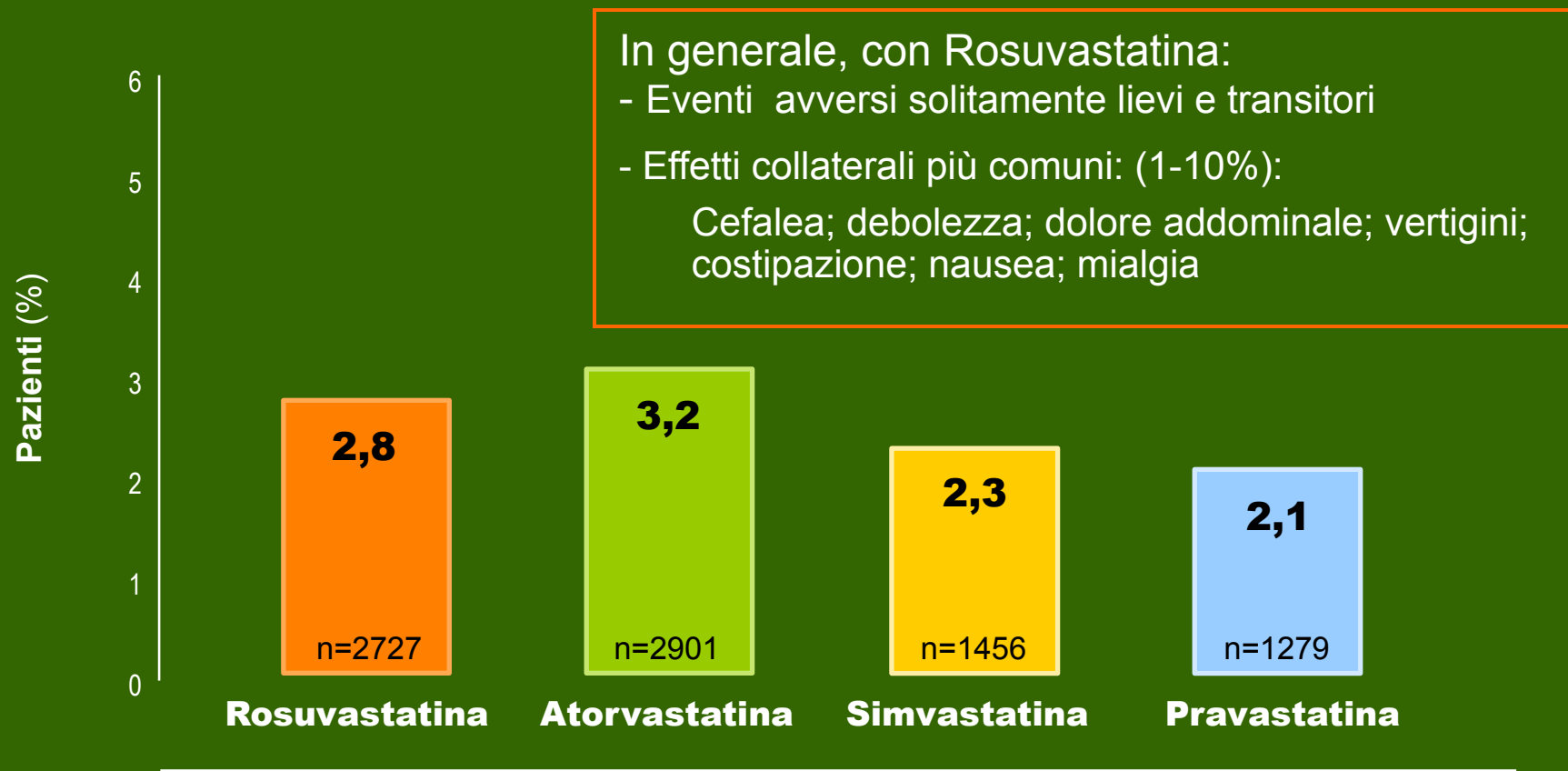
Condizioni che aumentano il rischio di miopatia associata alle statine

- **Età avanzata** (> 80, donne)
- **Corporatura minuta e fragilità**
- **Malattie multisistemiche** (diabete, insufficienza renale)
- **Terapie multiple**
- **Periodi peri-operatori**

Rosuvastatina 10-40 mg

Profilo di tollerabilità sovrapponibile a quello delle altre statine

% di interruzioni del trattamento per eventi avversi



Rosuvastatina – Tollerabilità

Rosuvastatina 10-40 mg

Profilo di tollerabilità - Effetti su fegato e muscoli scheletrici

Incremento clinicamente significativo di ALT* nello 0.2% dei pazienti

- Generalmente di lieve entità, asintomatico e transitorio
- Incidenza paragonabile alle statine

Analogamente alle altre statine, aumento dose-dipendente di creatinfosfochinasi

- Generalmente di lieve entità, asintomatico e transitorio

Incidenza di mialgia e miopatia senza complicazioni †

- Incidenza di mialgia simile a atorvastatina e simvastatina
- Incidenza di miopatia 0,03%, paragonabile alle statine

* Definito come aumento di ALT >3 x ULN in due misurazioni consecutive

† definito come aumento di CPK >10 x ULN con sintomi muscolari non giustificati da attività fisica o da trauma

Rosuvastatina – Tollerabilità

Brewer BH, Am J Cardiol 2003, 92: 23K-29K

Rosuvastatina 10-40 mg

Profilo di tollerabilità

Frequenza di rabdomiolisi: paragonabile alle statine

- Frequenza di rabdomiolisi con rosuvastatina 10-40 mg: **<1/10.000**
- Frequenza di rabdomiolisi per le altre statine: **1-4/10.000**

Rosuvastatina 10-40 mg

Profilo di tollerabilità - Conclusioni

Rosuvastatina:

- Profilo di tollerabilità ampiamente studiato su oltre 12.500 pazienti
- Buona tollerabilità generale
- Modesto tasso di interruzioni dovute a effetti indesiderati
- Eventi avversi solitamente lievi e transitori
- Bassa incidenza di miopatia (0,03%)
- Profilo di tollerabilità sovrapponibile a quello delle altre statine

Rosuvastatina – Tollerabilità