

Considerazioni sugli altri fattori di rischio cardiovascolare

I. IPERGLICEMIA E DIABETE MELLITO

Premesse

1. La dislipidemia aterogena, caratterizzata dalla presenza di bassi valori di HDL-C, elevati valori di TG e di Apo B e di LDL piccole e dense, è la dislipidemia tipica del diabete mellito di tipo 2.
2. La cardiopatia ischemica rappresenta la causa del 50% dei decessi nei soggetti diabetici e colpisce entrambi i sessi. Le ultime linee guida ESC/EAS (13) indicano i pazienti affetti da diabete tipo 2 soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato.
3. Il diabete di tipo 2 presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening. La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete di tipo 2 e frequentemente i pazienti presentano complicanze croniche della malattia già al momento in cui viene posta la diagnosi.
4. Nel corso dello screening per diabete possono essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete (Impaired Glucose Tolerance o IGT e Impaired Fasting Glucose o IFG). L'IFG e l'IGT aumentano il rischio cardiovascolare.
5. È dimostrato che il raggiungimento del compenso glicemico ottimale è di gran-

de aiuto nel controllo della dislipidemia e nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

6. È dimostrato che nel diabete mellito la prevenzione della morbilità e mortalità cardiovascolare si ottiene con un approccio terapeutico globale e precoce. Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito raccomandano un approccio terapeutico in rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale, cui corrispondono risparmi economici a fronte di una migliore assistenza.

QUESITO CLINICO I

Quali pazienti dislipidemici devo essere sottoposti allo screening per diabete?

Devono essere sottoposti a screening per diabete i pazienti dislipidemici che presentano (32):

1. Ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) isolata di qualsiasi entità, soprattutto se associata a obesità viscerale.
2. Iperlipemia familiare combinata o dislipidemia aterogena.
3. Pazienti con storia o riscontro occasionale di IFG (glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl) o pregresso diabete gestazionale (GDM).
4. Età ≥ 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni: inattività fisica, familiarità di primo grado per diabete mellito di tipo 2, appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio per diabete, iper-

tensione arteriosa; parto di neonato macrosomico (peso >4 kg); sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni ad insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*.

QUESITO CLINICO 2

Come effettuare la diagnosi di diabete?

I criteri diagnostici per la diagnosi di diabete o di alterata omeostasi glicemica sono riassunti nella *Tabella 5*.

Le linee-guida dell'ADA ritengono l'esecuzione dell'OGTT utile per meglio definire il rischio cardiovascolare individuale.

Tutti i soggetti che rientrano nelle categorie a rischio di diabete, precedentemente esposte, dovrebbero quindi effettuare l'OGTT, da ripetere, se negativo, ogni 2-3 anni.

QUESITO CLINICO 3

È possibile eseguire la diagnosi di diabete mediante il dosaggio del HbA1c?

Recentemente le società scientifiche hanno incluso tra i criteri di diagnosi del diabete anche il valore di HbA_{1c}. Tuttavia, la possibilità di compiere la diagnosi di diabete mediante il dosaggio di HbA1c è ancora oggetto di dibattito, tanto che l'Organizzazione

Mondiale della Sanità ancora non ha preso decisioni definitive.

Tale atteggiamento è da addebitarsi essenzialmente alla insoddisfacente standardizzazione delle metodiche di analisi a cui sono da aggiungere i limiti dovuti ai costi della procedura e alla presenza di condizioni cliniche che possono interferire con la determinazione del HbA1c.

Tuttavia, l'American Diabetes Association ha recentemente specificato che è possibile effettuare diagnosi di diabete per valori uguali o superiori a 6,5% di HbA1c se il dosaggio è effettuato con metodo standardizzato DCCT. Concetto ripreso recentemente dagli Standard di cura SID-AMD.

2. OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

Premesse

1. L'obesità deve essere considerata come un fattore di rischio cardiovascolare. Il rischio cardiovascolare nella popolazione obesa è raddoppiato rispetto alla popolazione normopeso.
2. Sebbene il grado di obesità sia comunemente misurato attraverso il BMI (*body mass index - indice di massa corporea*) che si ricava dal rapporto peso/altezza² (kg/m²), ai fini della valutazione del

Tabella 5 - Criteri diagnostici di laboratorio per la diagnosi di diabete mellito o alterata omeostasi glicemica.

	Glicemia a digiuno (mg/dl)	Glicemia casuale (mg/dl)	Glicemia (mg/dl) a 2 h all'OGTT	Emoglobina glicata HbA1c (%)
Diabete	≥126*	≥200*	≥200*	≥6,5%*
Alterata omeostasi glicemica	≥100 e <126 Alterata Glicemia a Digiuno (IFG)		≥140 e <200 Ridotta Tolleranza al Glucosio (IGT):	6-6,49%
Normale	<100		<140	<6%

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test, carico orale con glucosio (75 g) e determinazione della glicemia a 0' e 120'.
*Valore da riconfermare in almeno due occasioni.

Tabella 6 - Criteri diagnostici per la sindrome metabolica.

Obesità addominale: Circonferenza vita ≥ 102 (M) o ≥ 88 (F)
Trigliceridemia: ≥ 150 mg/dl o terapia ipolipemizzante in corso
HDL-C: < 40 mg/dl (M) o ≥ 50 mg/dl (F)
Pressione arteriosa: PA $\geq 130/85$ mmHg o terapia antiipertensiva in corso
Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o terapia ipoglicemizzante in corso

Presenza di almeno tre delle seguenti condizioni.

rischio cardiovascolare è importante valutare sia la quantità che la distribuzione del tessuto adiposo corporeo. L'aumento del grasso addominale, rispetto a quello localizzato nel sottocute, è frequentemente associato a sviluppo di complicanze cardiovascolari ed è in stretta relazione con la Sindrome Metabolica (dislipidemia aterogena, alterata glicemia a digiuno/diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa).

- La Sindrome Metabolica non deve essere considerata come una patologia vera e propria ma come una condizione caratterizzata da aumento del rischio di sviluppare patologia cardiovascolare (2-3 volte rispetto alla popolazione generale) e diabete mellito di tipo 2 (5 volte rispetto alla popolazione generale). I criteri più aggiornati per la diagnosi di sindrome metabolica sono riportati in *Tabella 6* (33).

QUESITO CLINICO I

In quale dislipidemia è di più frequente riscontro l'obesità viscerale?

L'obesità viscerale si accompagna costantemente alla dislipidemia aterogena. La maggior parte delle ipertrigliceridemie, soprattutto quelle moderate-gravi (500-

1.000 mg/dl) si associano a sovrappeso o obesità viscerale.

Si ritiene che in queste condizioni, l'aumento del tessuto adiposo possa favorire lo smascheramento di difetti genetici latenti del catabolismo dei trigliceridi. Anche l'iperlipidemia familiare combinata può accompagnarsi a obesità, anche se il ruolo dell'accumulo di tessuto adiposo viscerale nella patogenesi di questa dislipidemia è più controverso.

QUESITO CLINICO 2

Quali sono le dislipidemie che più beneficiano della riduzione del peso corporeo?

In generale si può affermare che tutti i pazienti dislipidemici obesi o in sovrappeso devono ricevere indicazioni per ridurre il peso corporeo. In particolare, le ipertrigliceridemie isolate di gravità medio-severa (500-1.000 mg/dl) possono essere corrette anche solo attraverso la riduzione del peso a condizione però che tale riduzione raggiunga almeno il 10% del peso corporeo attuale. Anche la dislipidemia aterogena richiede il controllo del peso corporeo, anche se tale intervento sembra determinare un beneficio più limitato (riduzione del 5-10% della TG per una riduzione del 10% del peso corporeo attuale).

3. IPERTENSIONE ARTERIOSA

Premesse

- L'ipertensione arteriosa rappresenta una condizione molto frequente interessando il 25-30% dei soggetti adulti, e costituisce un importante fattore di rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, con una chiara relazione lineare tra grado di controllo pressorio e incidenza di eventi.

2. La presenza dell'ipertensione arteriosa aumenta il rischio di danno vascolare associato alle dislipidemie. Nei pazienti con dislipidemia i valori desiderabili di pressione arteriosa sono <140/90 mmHg. Occorre compiere ogni sforzo per svelare la presenza di ipertensione arteriosa nei pazienti con dislipidemia. Gli strumenti raccomandati sono quelli normalmente previsti nella diagnostica dell'ipertensione arteriosa (misurazione ambulatoriale, monitoraggio domiciliare, monitoraggio delle 24 h).
3. Sebbene l'ipertensione arteriosa possa manifestarsi in tutti i pazienti con dislipidemia, è stata osservata una più stretta associazione con la dislipidemia aterogena e l'ipertrigliceridemia sporadica. Tale associazione sembra essere spiegata dalla presenza in questi pazienti di obesità e/o insulino-resistenza.

QUESITO CLINICO I

Quali farmaci antipertensivi è opportuno usare nel paziente con dislipidemia e ipertensione arteriosa?

Tutti i farmaci antiipertensivi disponibili possono essere usati in monoterapia o in associazione nel paziente dislipidemico. Tuttavia, il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente dislipidemico deve tener conto delle possibili interazioni farmacologiche ed inoltre è necessario impiegare farmaci che non abbiano effetti

sfavorevoli sul profilo lipidico (34). I diuretici tiazidici possono favorire un aumento del LDL-C anche se tale aumento tende a diminuire nel tempo. Pertanto, i diuretici tiazidici dovrebbero essere somministrati a basse dosi.

I beta-bloccanti tendono a ridurre i livelli di HDL-C e ad aumentare la TG; questi effetti non sembrano manifestarsi con l'utilizzo dei beta-bloccanti con effetto simpatico-mimetico intrinseco.

Gli alfa-1 bloccanti (come la doxazosina) tendono a modificare favorevolmente il profilo lipidico, con una riduzione dei TG ed un incremento del HDL-C. Ma, a fronte di questo effetto positivo sui lipidi, gli alfa-1-bloccanti non hanno mostrato nei soggetti dislipidemici-ipertesi chiari effetti positivi nella riduzione degli eventi cardiovascolari. I farmaci antipertensivi che sembrano avere effetti neutri sui lipidi plasmatici sono gli ACE-inibitori, i sartani, i calcio-antagonisti, gli alfa-litici, la metil-dopa.

Pertanto nei pazienti con ipertrigliceridemia, una particolare cautela deve essere posta nell'uso dei beta-bloccanti e dei diuretici; nei pazienti con dislipidemia aterogena e con ipertrigliceridemia appaiono particolarmente indicati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori o sartani) ed i calcio-antagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione.

È stato riportato un particolare beneficio nella prevenzione cardiovascolare dell'associazione tra atorvastatina e amlodipina (35).