

## Rischio cardiovascolare residuo: come intervenire?

**Antonia Pravettoni**

*Al congresso dell'American Heart Association è stata lanciata un'iniziativa per ridurre il rischio cardiovascolare residuo, non ancora adeguatamente affrontato dagli attuali standard di trattamento nei pazienti affetti da patologie cardiache, da sindrome metabolica e da diabete di tipo 2*

Nel corso dell'ultimo congresso annuale dell'American Heart Association (New Orleans, 8-12 novembre 2008) è stata lanciata l'Iniziativa per la Riduzione del Rischio Residuo (R<sup>3</sup>i) ([www.r3i.org](http://www.r3i.org)). Si tratta di un programma volto a valutare e a ridurre l'elevato rischio di infarto del miocardio, ictus, nefropatia, cecità e amputazione non traumatica degli arti a cui sono esposti numerosi pazienti affetti da patologie cardiache e diabete, nonostante l'utilizzo ottimale della terapia attualmente disponibile. In particolare l'intento è quello di puntare l'attenzione sulla dislipidemia aterogena, caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi (TG), bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL) e, spesso, da elevati livelli di apolipoproteina B (apoB) e di colesterolo non HDL.

Questo profilo lipidico è tipico dei pazienti affetti da diabete di tipo 2, sindrome metabolica e dei pazienti con patologia cardiovascolare conclamata e non rappresenta un obiettivo degli attuali standard di trattamento (*Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319).

Gli elevati TG e un basso C-HDL sono entrambi predittori di malattia cardiovascolare, indipendentemente dal C-LDL, i cui livelli, nei pazienti diabetici o con sindrome metabolica, risultano spesso normali o leggermente elevati (*Eur J Clin Invest* 2007; 37: 925; *Int J Obes* 2008; 32: S11; *Circulation* 2007; 115: 450), mentre i livelli di apoB, la principale proteina delle LDL, possono essere aumentati (LDL piccole e dense) (*JAMA* 2007; 298: 299; *Atherosclerosis* 1991; 89: 109).

La dislipidemia aterogena è implicata anche nella patogenesi della malattia microvascolare diabetica: elevati livelli di TG sono associati ad un aumento del rischio di retinopatia diabetica proliferativa (*Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233), ad una progressione dell'albuminuria, marker di nefropatia (*Diabetes* 2000; 49: 1399) e allo sviluppo di neuropatia diabetica (*N Engl J Med* 2005; 352: 341). Inoltre è associata anche allo stato pro-infiammatorio che contribuisce al rischio vascolare residuo.

Nonostante i progressi realizzati in prevenzione cardiovascolare, il rischio residuo rappresenta ancora un forte motivo di preoccupazione. Per esempio lo studio TNT (Treating to New Targets) ha evidenziato che, sebbene il trattamento con atorvastatina 80 mg/die sia associato ad una riduzione di ben il 22% del rischio di eventi cardiovascolari

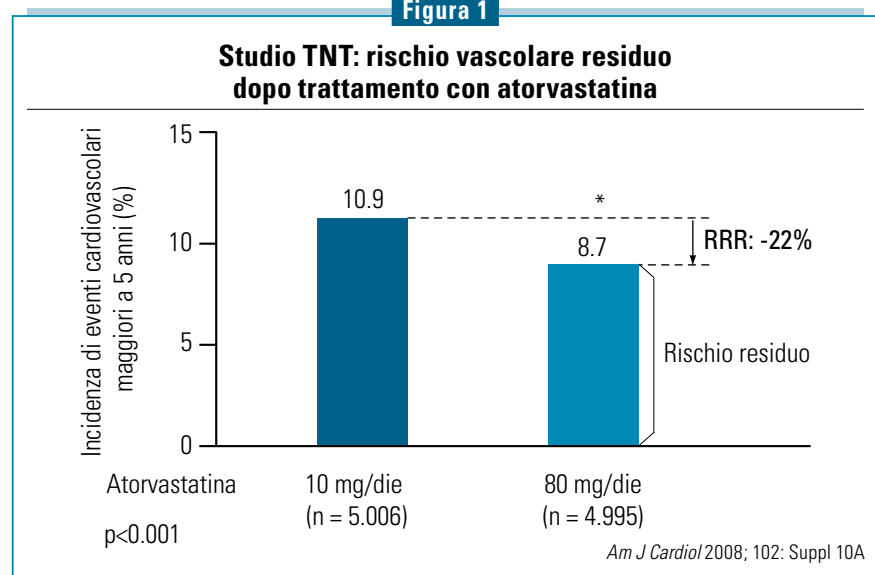
maggiori rispetto ad atorvastatina 10 mg/die, 1 paziente su 11 va incontro ad un evento in un periodo di tempo di 5 anni (figura 1) (*N Engl J Med* 2005; 352: 1425; *Am J Cardiol* 2008; 102: Suppl 10A).

### Come ridurre il rischio vascolare residuo?

Nel manifesto della R<sup>3</sup>i, pubblicato su *Diabetes & Vascular Disease Research* (*Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319) e in un supplemento dell'*American Journal of Cardiology* (*Am J Cardiol* 2008; 102: Suppl 10A), viene effettuata una panoramica delle attuali conoscenze sulle strategie che possono contribuire a ridurre il rischio vascolare residuo.

Sicuramente il primo approccio è l'intervento sullo stile di vita: diversi trial clinici indicano che la dieta mediterranea migliora la dislipidemia e riduce i valori di pressione

**Figura 1**



arteriosa (*JAMA* 2004; 292: 1440).

L'attività fisica regolare migliora la sensibilità insulinica (*Diabetes* 1987; 36: 1379), il controllo glicemico (*Cochrane Database System Rev* 2006; 3: CD002968) e ha effetti positivi sul profilo lipoproteico (*N Engl J Med* 2002; 347: 1483; *Arch Intern Med* 2007; 167: 999).

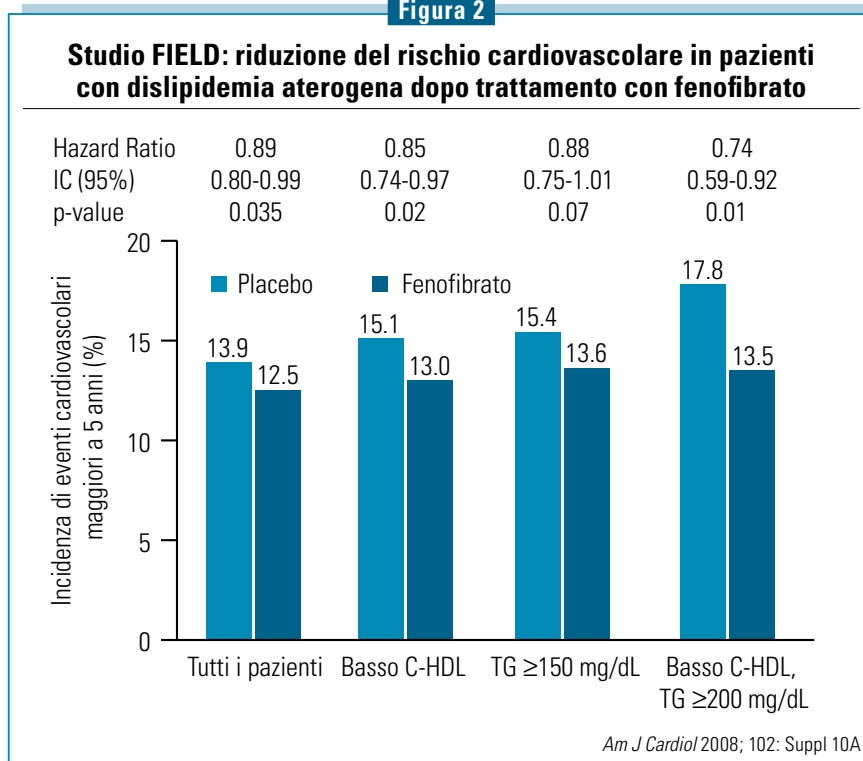
### ■ Approccio farmacologico

Le statine sono farmaci efficaci nel migliorare i livelli di colesterolo non HDL e di apoB e nel ridurre il rischio macrovascolare. Per raggiungere il target di colesterolo non HDL nei pazienti con dislipidemia aterogena e in quelli con un elevato rischio per malattie cardiovascolari, le attuali linee guida raccomandano l'aggiunta di fibrati, niacina o acidi grassi omega-3 (*Circulation* 2002; 106: 3143; *Circulation* 2006; 113: 2363; *Eur Heart J* 2007; 28: 2375; *Eur Heart J* 2007; 28: 88).

Gli studi che hanno dimostrato benefici nella riduzione delle complicanze microvascolari sono ancora pochi. Lo studio ADVANCE (the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), con l'associazione perindopril/indapamide, ha dimostrato una riduzione del 10% dell'endpoint combinato di eventi micro e macrovascolari, ma nessun beneficio sulla retinopatia (*N Engl J Med* 2008; 358: 2560).

Dati incoraggianti sono provenuti dallo studio FIELD (the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) che ha valutato l'effetto di un trattamento con fenofibrato in pazienti con diabete di tipo 2 non in terapia con statine. Dallo studio è emerso che fenofibrato ha ridotto dell'11% l'endpoint primario (infarto miocardico non fatale e mortalità coronarica) e l'endpoint secondario (eventi cardiovascolari totali) ( $p=0.035$ ) (*Lancet* 2005; 366: 1849), con benefici particolarmente evidenti in pazienti con dislipidemia aterogena (TG  $\geq 200$  mg/dL, C-HDL  $< 40$  mg/dL nell'uomo e  $< 50$  mg/dL nella donna) (figura 2)

Figura 2



(*Circulation* 2007; 116: II-838, Abs 3691; *Am J Cardiol* 2008; 102: Suppl 10A). In particolare, dallo studio è emerso che fenofibrato riduce in modo significativo la progressione dell'albuminuria e ha effetti protettivi sullo sviluppo di retinopatia diabetica, riducendo del 31% ( $p=0.0003$ ) la necessità del trattamento con laser (*Lancet* 2005; 366: 1849). I benefici erano evidenti soprattutto nei pazienti senza una precedente storia di retinopatia diabetica. Fenofibrato, infine, ha ridotto il numero delle amputazioni non traumatiche delle estremità inferiori rispetto al placebo (RR: -38%,  $p=0.011$ ) (*Circulation* 2007; 116: II-838, Abs 3691).

### ■ Raccomandazioni del R<sup>3i</sup>

Sulla base di tutte queste evidenze, R<sup>3i</sup> evidenzia sia la necessità di un programma di educazione e comunicazione per aumentare l'attenzione sull'importanza del rischio vascolare residuo tra i pazienti e nella comunità medica, sia di ricerche scientifiche in grado di quantificare l'ampiezza del rischio nei

pazienti affetti da dislipidemia aterogena in trattamento secondo gli attuali standard (*Am J Cardiol* 2008; 102: Suppl 10A).

Per migliorare gli approcci terapeutici nel trattamento del rischio vascolare residuo nei pazienti con dislipidemia aterogena, nonostante il trattamento ottimale con statine, R<sup>3i</sup> raccomanda sulla base delle evidenze finora disponibili (*Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319):

- modificazioni dello stile di vita;
- un miglior controllo glicemico e pressorio nei pazienti diabetici;
- un intervento farmacologico in grado di raggiungere l'obiettivo lipidico target. L'aggiunta di niacina, fibrati o acidi grassi omega-3 alla terapia standard con statine sembra essere ottimale, anche se sono necessari ulteriori studi per valutare gli effetti e la tollerabilità delle diverse associazioni;
- un precoce intervento nella storia naturale dell'aterosclerosi, modificando lo stile di vita e con un trattamento farmacologico, se appropriato, potrebbero avere un impatto sul rischio residuo.