- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

Il controllo aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare

Maurizio G. Abrignani, Mariagrazia Sclavo*

*U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Trapani, *U.O. di Cardiologia, USL Valle d'Aosta, Aosta*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 25S-32S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio G. Abrignani

Via F. Crispi, 6
91025 Marsala (TP)
E-mail: maur.abri@infinito.it

È ormai ben noto e dimostrato che i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 presentano un'aumentata probabilità di sviluppare patologie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale e che il fenomeno risulta potenziato dalla concomitante presenza dei tradizionali fattori di rischio che spesso si associano al diabete nell'ambito della sindrome polimetabolica. Il profilo prognostico dei pazienti diabetici peggiora, pertanto, in presenza di ipertensione arteriosa e dislipidemia, quasi sempre associate a sovrappeso e soprattutto ad accumulo di adipe addominale, e difficilmente controbilanciate da un'alimentazione realmente controllata e da un'adeguata ripartizione della vita quotidiana tra momenti sedentari e momenti di esercizio fisico.

Accanto al controllo rigoroso della glicemia si impone spesso, per il medico, la necessità di intervenire in prima istanza sull'alimentazione e sull'attività fisica del paziente, reimpostando un regime dietetico equilibrato che non riduca solo la componente dei carboidrati, ma ridimensioni significativamente anche i grassi e il sodio, a vantaggio di fibre e proteine, sollecitando inoltre il paziente a praticare dell'esercizio fisico e delle attività sportive amatoriali che possano essere mantenute con regolarità e potenzialmente incrementate nel tempo. La modificazione dello stile di vita e il raggiungimento del peso corporeo ideale sono i primi e irrinunciabili obiettivi del trattamento in tutti i pazienti diabetici e spesso, nelle fasi iniziali della malattia, si rivelano sufficienti per ottenere non solo un adeguato controllo metabolico, ma anche la normalizzazione di pressione arteriosa e profilo lipidico.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è una comorbidità frequente nei pazienti diabetici con una frequenza variabile dal 20 al 60% dei casi secondo le fasce di età o la presenza di altre componenti della sindrome polimetabolica. In studi osservazionali i soggetti diabetici e ipertesi hanno manifestato un rischio di complicanze cardiovascolari doppio rispetto a quello dei soggetti portatori solo di ipertensione arteriosa. La presenza di ipertensione arteriosa aumenta inoltre il rischio di sviluppare le complicanze d'organo specificatamente legate allo stato diabetico, come la retinopatia e la nefropatia[1]. Il tempo di comparsa dell'ipertensione arteriosa differisce tra il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2; nel primo caso essa compare dopo molti anni di malattia e abitualmente riflette lo sviluppo di un'alterazione della funzione renale; nel diabete di tipo 2 può essere presente al momento della diagnosi o precedere addirittura la comparsa dell'iperglicemia, in concomitanza a una funzione renale conservata[2].

Il trattamento precoce dell'ipertensione arteriosa sistemica nel paziente diabetico è caldamente raccomandato, in quanto è ormai acquisito che un efficace e precoce controllo dei valori di pressione arteriosa determina una riduzione significativa della morbilità e mortalità cardiovascolare, indipendentemente dal conseguimento di un profilo metabolico ottimale. Lo studio multicentrico randomizzato UKPDS 38 (UK Prospective Diabetes Study)[3] è stato condotto con lo scopo di valutare gli effetti del controllo aggressivo della pressione arteriosa sul rischio di complicanze vascolari nel paziente affetto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

da diabete mellito di tipo 2. Nello studio sono stati arruolati 1148 pazienti con diabete e ipertensione arteriosa, assegnati a un gruppo di controllo aggressivo della pressione (valori target < 150/85 mmHg) vs un controllo meno rigido (valori target < 180/105 mmHg) con un periodo di osservazione medio di 8.4 anni (Fig. 1). I farmaci antipertensivi di prima scelta sono stati captopril e atenololo. Gli endpoint clinici predefiniti all'inizio dello studio sono stati identificati nelle complicanze fatali e non fatali correlate allo stato diabetico e nella mortalità per tutte le cause. Come endpoint surrogati, indicativi di un danno microvascolare, sono stati selezionati l'albuminuria e la retinopatia complicata. Nel gruppo assegnato al controllo aggressivo dell'ipertensione, sono stati ottenuti valori medi di pressione arteriosa significativamente più bassi di quelli raggiunti nel gruppo assegnato a una terapia meno intensiva (144/82 vs 154/87 mmHg, $p < 0.0001$). Nel gruppo con controllo pressorio maggiore è stata rilevata una riduzione complessiva del 24% del rischio di complicanze correlate allo stato diabetico ($p = 0.0046$) e del 32% delle morti correlate al diabete, due terzi delle quali motivate da patologia cardiovascolare ($p = 0.019$). Si segnala, inoltre, una riduzione del 44% dell'incidenza di stroke ($p = 0.013$) e del 37% dell'incidenza di complicanze microvascolari ($p = 0.0092$), attribuibile quest'ultima soprattutto alla ridotta incidenza di retinopatia complicata. Nello studio sono risultate ridotte, benché in modo non significativo, la mortalità per tutte le cause, l'incidenza di infarto miocardico e le amputazioni per vasculopatia periferica (Fig. 2).

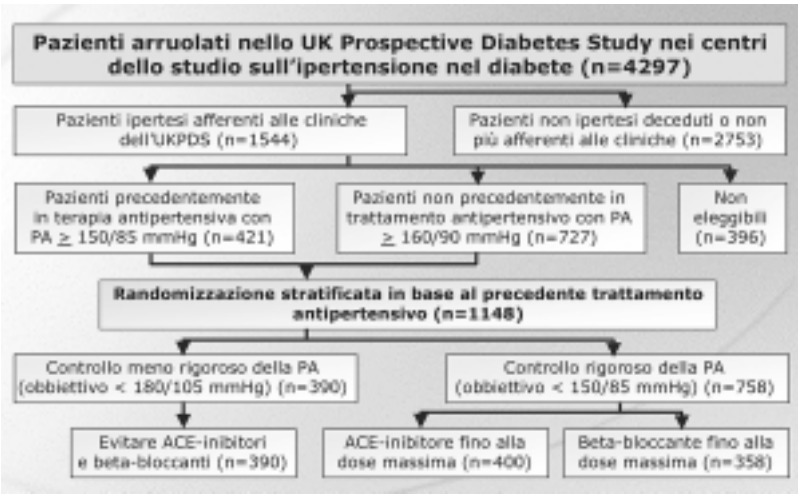

Figura 1. *Controllo aggressivo dell'ipertensione arteriosa e del rischio di complicanze vascolari nel diabete mellito di tipo 2: disegno dello studio UKPDS 38. PA = pressione arteriosa.*

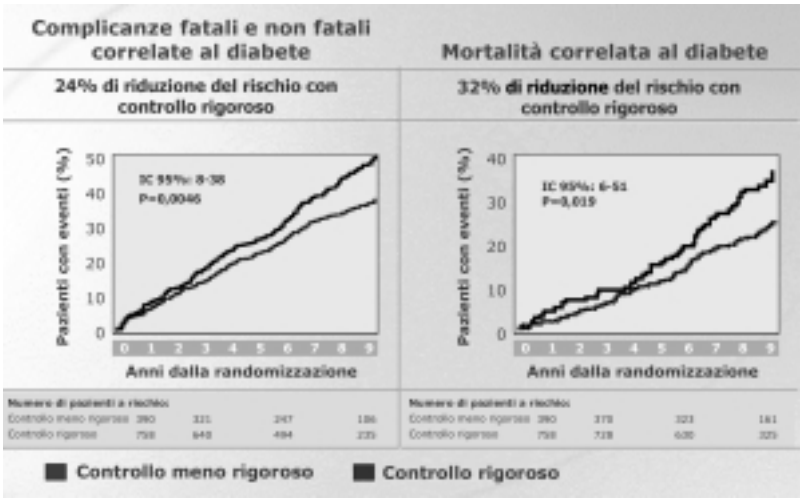

Figura 2. *Le curve di Kaplan-Meier rappresentano graficamente i risultati dello studio UKPDS 38 con un periodo di osservazione di 9 anni. I pazienti trattati farmacologicamente, in modo da ottenere un controllo rigido dei valori di pressione arteriosa, hanno evidenziato una riduzione significativa di qualunque complicanza, fatale e non fatale, correlata allo stato diabetico (-24%, p = 0.0046). Gli stessi pazienti hanno mostrato una riduzione significativa (-32%, p = 0.019) anche della mortalità correlata allo stato diabetico (infarto miocardico acuto fatale, morte improvvisa, ictus, vasculopatia periferica e insufficienza renale).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

Secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) l'obiettivo primario della terapia antipertensiva nei diabetici è il raggiungimento di valori di pressione arteriosa sistemica < 130/85 mmHg. L'impiego dei comuni antipertensivi si è dimostrato mediamente efficace nel raggiungimento dell'obiettivo, ricorrendo spesso ad associazioni di due o tre preparati[4].

Già riconsiderando lo studio UKPDS 38 è risultata evidente la necessità di una politerapia per ottenere il target pressorio predefinito nel gruppo di pazienti assegnato al "controllo aggressivo". Il disegno dello studio prevedeva un unico farmaco di inizio trattamento, scelto fra captopril e atenololo, con la potenzialità di aggiungere altri preparati se la monoterapia fosse stata inefficace; con il passare degli anni nei pazienti del gruppo in "controllo aggressivo" si è presentata la necessità di arrivare a tre o più preparati nel 29% dei casi per mantenere il profilo pressorio richiesto e meno del 40% si è mantenuto, a fine follow-up (media 9 anni), nella condizione di dover utilizzare un solo farmaco. Tra gli antipertensivi che nel corso dello studio sono stati più spesso associati a quello di prima scelta si segnala la nifedipina in formulazione ritardo, assunta nel 31% dei pazienti in terapia con captopril e nel 40% di quelli in terapia con atenololo[3].

Lo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment) ha valutato la riduzione delle complicanze cardiovascolari in una vasta popolazione di soggetti ipertesi definendo tre diversi obiettivi di pressione diastolica da raggiungere con un trattamento che, partendo con il calcioantagonista diidropiridinico felodipina, prevedeva la possibilità di associazioni progressive fino al successo terapeutico. Di oltre 18 000 pazienti arruolati, 1501 sono risultati diabetici e in questo gruppo è stata ottenuta una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari avversi maggiori solo con una combinazione di almeno due farmaci e solo per valori di pressione diastolica ≤ 80 mmHg[5].

La scelta del farmaco antipertensivo nel paziente diabetico deve tenere conto delle caratteristiche cliniche del soggetto da trattare e della presenza di comorbidità che spesso sono complicanze della malattia di base, come la nefropatia. Studi sperimentali in modelli di nefropatia diabetica, associata o meno ad ipertensione arteriosa, hanno chiaramente dimostrato l'effetto nefroprotettivo degli ACE-inibitori e dei bloccanti del recettore per l'angiotensina II. Questi ultimi, impiegati nei diabetici ipertesi, sembrano ritardare la progressione dell'albuminuria e lo sviluppo o il peggioramento dell'insufficienza renale[6,7], come documentato anche da alcuni recenti trial clinici che hanno utilizzato losartan e irbesartan[8,9], suggerendo un meccanismo d'azione che non si limita alla sola riduzione delle resistenze vascolari e quindi dei valori pressori. Già peraltro nello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) e nel sottostudio MICRO-HOPE[10], il ramipril, somministrato alla posologia di 10 mg/die, aveva determinato la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari e della nefropatia conclamata in 3577 pazienti diabetici con almeno un fattore di rischio per coronaropatia aterosclerotica che non necessariamente l'ipertensione arteriosa, associandosi a una riduzione media della pressione sisto-diastolica di pochi millimetri di mercurio rispetto al gruppo di controllo e suggerendo anche per gli ACE-inibitori l'ipotesi che il beneficio non fosse mediato solo da un effetto squisitamente emodinamico. Gli ACE-inibitori, infine, hanno documentato effetto favorevole sulla mortalità nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto, indipendentemente dalla funzione contrattile residua, e sembrano rallentare la progressione della retinopatia diabetica[11].

Non sono numerose in letteratura le evidenze cliniche che paragonano tra loro diverse categorie di farmaci antipertensivi nei pazienti diabetici e ipertesi. Il confronto tra atenololo e captopril nello studio UKPDS non ha rilevato vantaggi statisticamente significativi per l'uno o per l'altro sulla prognosi, purché venisse l'obiettivo predefinito di controllo pressorio. Anche per i betabloccanti è ampiamente acquisita la consapevolezza del beneficio in termini di riduzione della mortalità in tutti i soggetti con storia di pregresso infarto miocardico acuto[12].

Per quanto riguarda i calcioantagonisti i risultati dei trial clinici più recenti, che hanno confrontato l'efficacia dei diidropiridinici versus gli ACE-inibitori, si sono mostrati conflittuali. Nello studio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) 470 soggetti diabetici ipertesi sono stati randomizzati al trattamento con nisoldipina o enalapril, ottenendo una riduzione sovrapponibile dei valori pressori con i due farmaci, ma rilevando una maggiore propensione allo sviluppo di infarto miocardico acuto fatale nel gruppo trattato con il calcioantagonista[13]. Nello studio FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial) 380 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento con fosinopril o amlodipina e seguiti per un intervallo medio di tempo di circa 2.5 anni, rilevando ancora una volta un aumento relativo del numero di eventi cardiovascolari nel gruppo assegnato al calcioantagonista, rispetto all'ACE-inibitore, in questo caso attribuibile essenzialmente a un incremento dell'incidenza di angina e stroke, con parità nei due gruppi del numero di infarti miocardici acuti fatali e non fatali[14]. Si ottengono peraltro evidenze in parte contrapposte dall'analisi *post-hoc* dello studio HOT[5] e dello studio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)[15] che sembrano mostrare una significativa riduzione di mortalità cardiovascolare, stroke e altri eventi ischemici nei pazienti trattati con calcioantagonisti diidropiridinici. D'altra parte l'uso dei calcioantagonisti nel paziente diabetico può essere razionalmente giustificato dalla loro efficacia ipotensiva e dalla mancanza di interazioni con il metabolismo lipidico e glucidico. A loro favore va anche la constatazione, emersa dallo studio INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension)[16], che i soggetti ipertesi con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

fattori di rischio per lo sviluppo del diabete, trattati con nifedipina, presentano, una ridotta incidenza di comparsa della malattia, alla ridotta probabilità di eventi avversi cardiovascolari.

Nel caso in cui valori ottimali di pressione arteriosa non vengano raggiunti con l'impiego di un solo farmaco scelto tra ACE-inibitori/antagonisti del recettore per l'angiotensina II o i betabloccanti, e in cui neanche l'associazione con un calcioantagonista diidropiridinico ottiene il risultato desiderato, può essere utile ricorrere alla somministrazione aggiuntiva di un diuretico a basso dosaggio. Quest'ultimo, infatti, contrapponendosi all'aumento della volemia e alla ritenzione di sodio, concause dell'aumento della pressione arteriosa nel paziente diabetico, concorre alla riduzione dei valori di pressione arteriosa fino a quelli ottimali. Proprio nel diabete sembra costituire un'opzione terapeuticamente valida e vantaggiosa l'associazione tra ACE-inibitore e diuretico[17]. È scoraggiato invece l'impiego dei diuretici ad alto dosaggio, perché possono determinare modificazioni metaboliche altamente sfavorevoli, quali l'iperlipemia, il peggioramento dell'insulino-resistenza e l'iperglicemia.

Per quanto riguarda infine gli alfabloccanti e la doxazosina in particolare, va segnalata la proprietà di questa famiglia di farmaci di migliorare la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina, con potenziali vantaggi sul profilo metabolico dei pazienti diabetici. Il recente studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) che ha valutato l'impiego di clortalidone, amlodipina, lisinopril o doxazosina per il controllo della pressione arteriosa e la prevenzione degli eventi cardiovascolari in oltre 42 000 soggetti ipertesi, di cui una parte diabetici, ha mostrato per doxazosina una maggiore incidenza di scompenso, che rappresentava un endpoint secondario predefinito, risultato che ha portato alla sospensione della sperimentazione con doxazosina, nonostante gli effetti favorevoli del farmaco sulla riduzione di mortalità e infarto non fatale[18]. Non nasce da questo, al momento attuale, una reale controindicazione all'impiego di doxazosina, anche se il farmaco si colloca tra i preparati da impiegare in associazione e solo come seconda scelta, limitatamente ai pazienti che non siano a rischio elevato di scompenso cardiaco.

In sintesi il trattamento dell'ipertensione arteriosa dei pazienti diabetici dovrebbe avere come obiettivo il raggiungimento di valori pressori ≤ 130/80 mmHg e andrebbe iniziato con una monoterapia che può essere indifferentemente rappresentata da un betabloccante o da un ACE-inibitore o da un antagonista del recettore per l'angiotensina II, considerati farmaci di prima scelta. Mentre il betabloccante è particolarmente raccomandato nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica, i secondi sono più indicati nei pazienti con nefropatia o con microalbuminuria e funzione renale ancora conservata. Se il trattamento con i preparati di prima scelta non è efficace possono essere associati un calcioantagonista diidropiridinico, un diuretico ed eventualmente un alfa$_1$-bloccante selettivo, quest'ultimo solo se non sono presenti segni clinici di scompenso cardiaco[1].

Trattamento della dislipidemia

Nell'ambito della sindrome polimetabolica la correzione della dislipidemia assume una rilevanza assimilabile a quella che ha nel paziente coronaropatico. Il profilo lipidico che si associa al diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato dalla tendenza all'ipertrigliceridemia e alla riduzione del colesterolo HDL e da valori di colesterolo totale e LDL spesso nella norma, con la sola differenza che la componente LDL è costituita da particelle piccole e dense ad alto contenuto lipidico e bassa componente proteica, con un elevato potere aterogeno. L'aumento del rischio cardiovascolare indotto dalla presenza di alterazioni del profilo lipidico e lipoproteico è stato ormai dimostrato da molteplici studi clinici e osservazionali ed il trattamento aggressivo impostato su un corretto regime dietetico e su un'adeguata terapia medica ha dato risultati incoraggianti nella riduzione del rischio e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari[12]. Sono disponibili in letteratura i risultati di trial clinici, sia di prevenzione primaria che secondaria, che dimostrano come la correzione delle alterazioni del profilo lipidico riduca il rischio e gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico indipendentemente dai valori di colesterolo totale.

Lo studio HPS (Heart Protection Study)[19,20] è stato condotto nel Regno Unito con lo scopo di valutare l'effetto del trattamento con simvastatina (40 mg/die) vs placebo sia in prevenzione primaria (pazienti diabetici o ipertesi) che in prevenzione secondaria (storia di coronaropatia o di arteriopatia periferica) su una popolazione di 20 536 soggetti adulti ad alto rischio per lo sviluppo di eventi aterosclerotici con livelli di colesterolo totale di almeno 135 mg/dl; va segnalato che non era stato indicato alcun limite superiore di colesterolemia tra i criteri di inclusione nello studio. I pazienti sono stati seguiti per 5 anni dal momento della randomizzazione. Gli endpoint primari considerati sono stati la mortalità totale, la mortalità per eventi coronarici e la mortalità non coronarica; quelli secondari: la morte per ictus emorragico, quella per altri tipi di ictus cerebri e la morte vascolare per una causa differente da cardiopatia ischemica e dallo stroke. Inoltre sono stati analizzati nel loro insieme gli eventi coronarici maggiori (infarto miocardico non fatale o morte per coronaropatia) e gli eventi vascolari maggiori, comprendenti sia gli eventi coronarici maggiori che l'ictus di qualunque tipo, nonché le rivascolarizzazioni coronariche e non coronariche[20]. La mortalità totale è stata del 12.9% nel gruppo di pazienti che assumeva simvastatina e del 14.7% nel gruppo placebo. La mortalità totale è risultata significativamente minore nel gruppo di pazienti trattati con simvastatina soprattutto per la riduzione della mortalità per cause vascolari. I benefici della statina so-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

no stati confermati in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi quelli con colesterolemia totale < 193 mg/dl.

Altrettanto interessanti sono i risultati dello studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) che ha valutato il rischio di sviluppare eventi ischemici coronarici in oltre 6000 pazienti di età compresa fra 45 e 64 anni con colesterolemia basale tra 174 e 232 mg/dl, dei quali un'esigua minoranza era diabetica al momento dell'arruolamento. In un'analisi *post-hoc* dello studio, che ha rivalutato la popolazione globale tenendo conto della presenza di fattori predittivi per lo sviluppo di diabete, quali l'indice di massa corporea, i livelli di trigliceridemia, di colesterolemia HDL e di glicemia, è stato evidenziato che il trattamento attivo con pravastatina (40 mg/die) è stato associato alla riduzione del 30% del rischio di sviluppare diabete mellito rispetto al placebo (p = 0.042), suggerendo che anche tale beneficio, oltre a quello di prevenzione della coronaropatia sintomatica, possa derivare non solo dalla riduzione dei livelli di trigliceridi, peraltro modesta, ma anche dalle potenzialità antinfiammatorie della statina e dagli effetti di stabilizzazione endoteliale esercitati sulle pareti vascolari[21].

Un'ulteriore conferma dell'opportunità di impiegare le statine nel paziente diabetico indipendentemente dal valore iniziale di colesterolemia emerge anche dai risultati degli studi clinici 4S, CARE e LIPID.

Nello studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)[22] sono stati arruolati 4444 pazienti di ambo i sessi e di età compresa tra 35 e 70 anni con una storia di infarto miocardico o di angina pectoris e con livelli di colesterolo totale elevati, che sono stati randomizzati a simvastatina (da 20 a 40 mg/die) o a placebo. Una successiva analisi *post-hoc* è stata effettuata su alcuni sottogruppi di pazienti, tra i quali quello dei diabetici e dei soggetti con alterazione isolata della glicemia a digiuno (stato pre-diabetico). I diabetici sono stati il 4.5% della popolazione arruolata (202 soggetti) e hanno presentato una prognosi peggiore, in termini di mortalità totale, rispetto ai pazienti non diabetici, sia quelli trattati con simvastatina sia quelli assegnati al gruppo di controllo (placebo). Nei soggetti che hanno assunto simvastatina la riduzione di mortalità è risultata statisticamente significativa rispetto ai pazienti non trattati e superiore a quella rilevata nei soggetti non diabetici (Fig. 3). Risultati sovrapponibili si sono ottenuti nei 678 pazienti con stato pre-diabetico (aumentata glicemia a digiuno con valori compresi fra 110-125 mg/dl) in cui il trattamento con simvastatina ha ridotto significativamente gli eventi coronarici maggiori, le procedure di rivascolarizzazione miocardica e la mortalità per cardiopatia ischemica[23].

Lo studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events)[24] ha arruolato 4159 pazienti con recente infarto miocardico acuto, randomizzati al trattamento con pravastatina 40 mg vs placebo. Il profilo lipidico dei pazienti, contemplato nei criteri di inclusione, prevedeva valori di colesterolo totale < 240 mg/dl con frazione LDL compresa fra 115 e 174 mg/dl e di trigliceridemia < 350 mg/dl. Lo studio CARE ha arruolato 586 soggetti con diabete mellito, pari al 14.1% della popolazione complessiva. L'endpoint primario è stato la combinazione di morte per patologia cardiovascolare e di infarto non fatale, con un follow-up medio di 5 anni. I risultati hanno confermato i dati dello studio 4S, in quanto i soggetti diabetici nel gruppo di controllo hanno presentato un'incidenza significativamente maggiore di eventi cardiaci rispetto ai pazienti non affetti da diabete mellito. La somministrazione di pravastatina ha determinato una riduzione significativa del rischio di manifestazione dell'endpoint primario nella popolazione globale e una riduzione del rischio relativo di eventi rispettivamente del 25% nei diabetici e del 23% nei non diabetici, confermando il miglioramento della prognosi nel braccio di trattamento, pur in assenza di un profilo lipi-

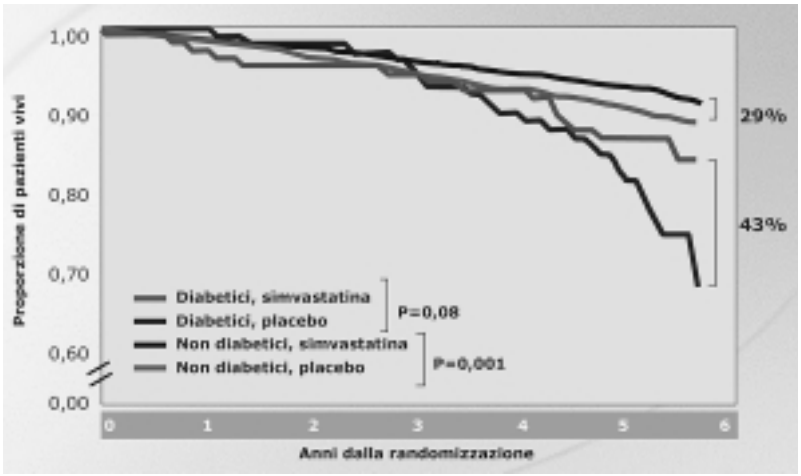

Figura 3. *Studio 4S: mortalità totale nel sottogruppo con diabete. Nello studio 4S i pazienti diabetici (n = 202) hanno presentato, come atteso, una prognosi peggiore in termini di mortalità totale rispetto ai non diabetici sia nel gruppo in trattamento con simvastatina che nel gruppo placebo. È però da rilevare che l'introduzione della statina ha portato a una sostanziale riduzione della mortalità in entrambi i gruppi con differenze molto più importanti nel caso dei soggetti diabetici (43 vs 29%).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

dico marcatamente alterato al momento dell'inclusione nello studio. Anche nello studio CARE è stato valutato il sottogruppo di pazienti con intolleranza glucidica (glicemia a digiuno compresa fra 110 e 125 mg/dl), in cui, la somministrazione di pravastatina ha determinato una riduzione dell'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori rispetto al gruppo placebo anche se i dati numerici ottenuti non hanno raggiunto la significatività statistica a causa dell'eseguità del campione[25].

Lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)[26], infine, ha verificato il ruolo protettivo di pravastatina sugli eventi cardiovascolari maggiori in una vasta popolazione di cardiopatici ischemici con valori di colesterolemia LDL nel range di normalità, tra i quali era presente un sottogruppo di diabetici. L'impiego della pravastatina ha determinato una riduzione del 23% dell'endpoint combinato di (re)infarto fatale e non fatale nella popolazione generale, risultato significativo; nei 782 soggetti diabetici la riduzione degli eventi tra coloro che sono stati trattati con la statina si è mostrata altrettanto favorevole anche se non statisticamente significativa.

Dai risultati degli studi clinici di prevenzione sia primaria che secondaria sopra descritti appare chiaro quanto sia importante nel paziente diabetico la correzione delle alterazioni del profilo lipidico, che potenziano con un effetto sinergico il rischio cardiovascolare. È inoltre opportuno ribadire che la riduzione degli eventi cardiovascolari ottenuta con le statine risulta indipendente dai livelli di colesterolo basali, rendendo ragione dell'ipotesi che, nonostante la malattia metabolica si associ spesso a valori di colesterolemia normali, il metabolismo lipidico è profondamente alterato e assume marcate potenzialità aterogeniche.

Le raccomandazioni dell'ADA[27] hanno lo scopo di favorire l'identificazione della popolazione dei diabetici che, per profilo lipidico e per concomitanza dei fattori di rischio, sono esposti a complicanze cardiovascolari, di definire i livelli lipidici "target" da raggiungere con i provvedimenti terapeutici e di indicare le modalità di intervento farmacologico e non per la correzione della dislipidemia. Nella tabella I sono indicate le categorie di rischio definite in base al profilo lipidico: per i soggetti considerati a rischio elevato o "borderline" il controllo lipidico periodico dovrebbe essere ricontrollato annualmente, una volta intrapresi i provvedimenti nutrizionali e farmacologici del caso; per tutti i soggetti a profilo di rischio basso il controllo lipidico periodico può essere eseguito ogni 2 anni.

Il trattamento della dislipidemia nel paziente diabetico dovrebbe iniziare con l'impostazione di un adeguato regime dietetico associato all'attività fisica e alla riduzione del peso corporeo, quando è presente obesità. Nel caso in cui, dopo 3 mesi di modificazione dello stile di vita, il profilo lipidico rimanesse alterato è opportuno l'intervento farmacologico valutando le priorità di scelta terapeutica secondo l'ordine indicato nella tabella II. Come si evince dalla stessa tabella al primo posto si pone la correzione di un'eventuale ipercolesterolemia LDL, cui seguono l'opportunità di correggere l'ipocolesterolemia

Tabella II. Diabete e dislipidemia: indicazioni terapeutiche. Ordine di priorità per il trattamento delle dislipidemie negli adulti diabetici.

1. Ridurre il colesterolo LDL
   Prima scelta: inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (statina)
   Seconda scelta: resina chelante gli acidi biliari o fenofibrato
2. Aumentare il colesterolo HDL
   - utili interventi comportamentali (↓ peso, ↑ dell'attività fisica, stop fumo)
   - difficile ad eccezione che con l'acido nicotinico, da usare con cautela, o con i fibrati
3. Ridurre i trigliceridi
   - prima priorità è il controllo glicemico
   - un fibrato (gemfibrozil, fenofibrato)
   - le statine sono moderatamente efficaci ad alte dosi in soggetti con ipertrigliceridemia in presenza anche di elevati livelli di colesterolo LDL
4. Se iperlipidemia combinata
   Prima scelta: migliorare controllo glicemico + statina ad alte dosi
   Seconda scelta: migliorare controllo glicemico + statina + fibrato (gemfibrozil, fenofibrato)
   Terza scelta:
   - migliorare controllo glicemico + resina + fibrato (gemfibrozil, fenofibrato)
   - migliorare controllo glicemico + statina + acido nicotinico (attento monitoraggio del controllo glicemico)

Tabella I. Profilo di rischio per complicanze cardiovascolari nel paziente con diabete mellito in base ai valori di colesterolo LDL, HDL e trigliceridi.

Rischio	Colesterolo LDL (mg/dl)	Colesterolo HDL* (mg/dl)	Trigliceridi (mg/dl)
Elevato	? 130	< 35	? 400
Borderline	100-129	35-45	200-399
Basso	< 100	> 45	< 200

La presenza di un profilo di rischio alto o borderline si associa alla raccomandazione di effettuare un controllo annuale del profilo lipidico oltre che a prendere provvedimenti nutrizionali e farmacologici. Considerate le terapie impiegate per il controllo della glicemia e dei lipidi, è possibile e auspicabile che un paziente passi da una fascia di rischio più alta ad una più bassa. Per tutti i soggetti a profilo di rischio basso il controllo lipidico periodico può essere eseguito ogni 2 anni. * per le donne i valori di colesterolo HDL dovrebbero essere aumentati di 10 mg/dl.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

HDL o l'ipertrigliceridemia. I valori ottimali di colesterolemia e di trigliceridemia che la terapia farmacologica si prefigge di ottenere sono indicati nella tabella III.

Il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia LDL è la statina; nei casi in cui si raggiungono valori compresi tra 100 e 129 mg/dl ed è presente un'ipocolesterolemia HDL (< 40 mg/dl) può essere impiegato un derivato dell'acido fibrico come il fenofibrato. La niacina è sicuramente il preparato più efficace nell'ottenere l'incremento del colesterolo HDL, con il limite di peggiorare il controllo glucidico, che può richiedere la ridefinizione della terapia ipoglicemizzante[28]. Generalmente l'associazione tra statina e fibrato viene consigliata quando a valori di colesterolemia elevati si accompagnano livelli di trigliceridi > 350 mg/dl, senza dimenticare che ciò può comportare un aumento della probabilità che si verifichino casi di miosite e di rabdomiolisi (Tab. II).

Il trattamento antiaggregante

L'alto rischio cardiovascolare presente nei soggetti diabetici suggerisce anche l'opportunità di praticare in questi pazienti, anche in prevenzione primaria, un trattamento antiaggregante, di cui sono noti gli effetti protettivi sugli eventi cardiovascolari[29]. Il presupposto fisiopatologico di tale trattamento consiste nell'esistenza, nei diabetici, di anomalie della funzione piastrinica, con aumentato turnover, aumentata produzione di trombossani dalle piastrine ed attivazione dei recettori piastrinici per il fibrinogeno e l'adenosin-difosfato[30].

I più grandi trial di prevenzione nel diabete mellito indicano che si possa ottenere una significativa riduzione, di circa il 25%, del rischio di infarto miocardico o di eventi cardiovascolari maggiori con un dosaggio di acido acetilsalicilico da 81 a 325 mg/die[30]. La dose di aspirina per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei diabetici, a causa dei disturbi dell'aggregazione piastrinica in questi pazienti, che li rendono meno sensibili agli effetti del farmaco, può tuttavia essere differente da quella studiata nella popolazione generale[31]; sono pertanto richieste ulteriori valutazioni. In effetti, nello studio italiano Primary Prevention Project, l'uso di basse dosi (100 mg) di acido acetilsalicilico ha causato un minore effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari maggiori, nei diabetici (-10%) senza evidenza di patologie cardiovascolari, rispetto a quello osservato negli altri soggetti ad alto rischio cardiovascolare (-41%)[32]. Viceversa, nello studio Physicians' Health Study l'aspirina, usata al dosaggio di 325 mg/die, ha ridotto il rischio di infarto, negli uomini, di circa il 60%[33].

La strategia antiaggregante con aspirina è comunque allo stato attuale raccomandata dalle linee guida, in prevenzione primaria, in tutti i diabetici di ambedue i sessi con più di 40 anni o ad alto rischio, cioè nella stragrande maggioranza degli stessi[34,35]. Altri antiaggreganti, come il clopidogrel, su cui sono in corso ulteriori studi, sono valide alternative all'aspirina in caso di allergia od altre controindicazioni[30,35].

Tabella III. Profilo lipidico ottimale. Livelli lipidici target negli adulti diabetici.

	Obiettivo	Livello di evidenza
Colesterolo LDL	< 100 mg/dl (2.6 mmol/l)	B
Colesterolo HDL		C
Uomini	> 45 mg/dl (1.15 mmol/l)	
Donne	> 55 mg/dl (1.40 mmol/l)	
Trigliceridi	< 150 mg/dl (1.7 mmol/l)	C

Le linee guida recenti NCEP/ATP III suggeriscono che, in pazienti con trigliceridi ≥ 200 mg/dl, l'obiettivo per il colesterolo non HDL sia < 130 mg/dl.

Tabella IV. Valori di riferimento per il trattamento dell'iperglicemia, della pressione arteriosa e della dislipidemia nel diabete mellito di tipo 2.

Glucosio	
Emoglobina glicosilata	< 7%
Glucosio plasmatico a digiuno	90-130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/l)
Picco glicemico post-prandiale	< 180 mg/dl (< 10.0 mmol/l)
Pressione arteriosa	
Sistolica	< 130 mmHg
Diastolica	< 80 mmHg
Lipidi	
Colesterolo LDL	< 100 mg/dl (< 2.6 mmol/l)
Colesterolo HDL	> 45 mg/dl (> 1.2 mmol/l)
Trigliceridi	< 200 mg/dl (< 2.3 mmol/l)

Conclusioni

In conclusione sia i dati emersi dai trial che l'esperienza clinica quotidiana hanno dimostrato i vantaggi di un trattamento multifattoriale del paziente diabetico volto a controllare in modo aggressivo la glicemia, la pressione arteriosa e il profilo lipidico, oltre a tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo di sigaretta, sedentarietà, ecc.).

Il raggiungimento di questo obiettivo ha mosso le Società Internazionali alla definizione dei valori ottimali da raggiungere per la glicemia, per la pressione arteriosa sistolica e diastolica, per la colesterolemia (specificando i valori delle frazioni HDL e LDL) e la trigliceridemia, come riportato nella tabella IV.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (position statement). Diabetes Care 2002; 25 (Suppl 1): S33-S49.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:45:06

2. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993; 11: 309-17.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-13.
4. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care 2002; 25 (Suppl 1): S71-S73.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
6. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. Kidney Int 2000; 57: 1803-17.
7. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 2000; 57: 601-6.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
10. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253-9.
11. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet 1998; 351: 28-31.
12. McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): S366-S375.
13. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl 2): B54-B64.
14. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 597-603.
15. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Study Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 677-84.
16. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). Hypertension 2003; 41: 431-6.
17. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. Hypertension 1983; 5 (Part 2): III132-III138.
18. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Lancet 2000; 355: 863-4.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. Eur Heart J 1999; 20: 725-41.
21. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001; 103: 357-62.
22. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997; 20: 614-20.
23. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med 1999; 159: 2661-7.
24. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
25. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Circulation 1998; 98: 2513-9.
26. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
27. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care 2002; 25: S74-S77.
28. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study. A randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. JAMA 2000; 284: 1263-70.
29. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
30. Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4: 87-106.
31. Nowak SN, Jaber LA. Aspirin dose for prevention of cardiovascular disease in diabetics. Ann Pharmacother 2003; 37: 116-21.
32. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 3264-72.
33. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989; 321: 129-35.
34. Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucose control and antiplatelet agents. J Clin Pharmacol 2004; 44: 414-22.
35. ADA Position Statements. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 72-3.