

PREVENZIONE PRIMARIA ATEROSCLEROSI E DMT2: LINEE GUIDA *ENDOCRINE SOCIETY*

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Il notevole incremento della prevalenza della patologia cardio-vascolare aterosclerotica (ASCVD) e del diabete mellito tipo 2 (DMT2) rende necessaria l'identificazione precoce dei soggetti a rischio, al fine di elaborare strategie preventive.

Le **linee guida** (LG) recentemente prodotte dall'*Endocrine Society* (1) si riferiscono a una **popolazione con aumentato rischio metabolico** (vedi sotto), **in assenza di ASCVD o DMT2**, e si concentrano sulla gestione comportamentale, nutrizionale e medica, nella fascia di **età compresa tra 40 e 75 anni**.

Si sottolinea l'importanza di:

- **assicurare nel corso delle visite mediche, a tutti i soggetti, la misurazione di pressione arteriosa (PA), circonferenza vita (Cv), profilo lipidico e glicemia;**
- il rischio metabolico riflette la predisposizione a sviluppare ASCVD e/o DMT2; negli individui a rischio metabolico dovrebbe **essere calcolato il rischio globale a 10 anni per ASCVD** per definire gli interventi terapeutici.

Definizione e gestione del rischio metabolico

Si raccomanda la misurazione della Cv come parte integrante dell'esame obiettivo. Numerosi studi indicano che la Cv sia un predittore di ASCVD e DMT2 migliore del peso corporeo e del BMI.

Si suggerisce lo screening durante la visita medica **delle cinque componenti del rischio metabolico**:

1. PA sistolica ≥ 130 mmHg o PA diastolica ≥ 80 mmHg;
2. Cv ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne (nella popolazione asiatica, rispettivamente, ≥ 90 e ≥ 80);
3. trigliceridi ≥ 150 mg/dL;
4. HDL < 40 mg/dL negli uomini e < 50 mg/dL nelle donne;
5. pre-diabete: glicemia a digiuno ≥ 100 e < 126 mg/dL (*impaired fasting glucose*, IFG) o glicemia 2 ore dopo OGTT (da eseguire in caso di precedente IFG) ≥ 140 e < 200 mg/dL, o HbA1c $\geq 5.7\%$ e $< 6.4\%$ (è richiesta la conferma con un secondo campione di sangue).

Il riscontro di almeno tre componenti identifica un paziente a rischio metabolico.

In questi pazienti è raccomandato:

- **stratificare il rischio** aterosclerotico **a 10 anni** (nella realtà italiana con le [carte del Rischio Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità](#), NdR);
- **terapia di prima linea: modifiche dello stile di vita**, compresa attività fisica giornaliera con intensità e durata da modulare in base alle comorbidità, dieta sana, riduzione $\geq 5\%$ del peso corporeo nel primo anno (se è presente eccesso ponderale definito dal BMI e/o dalla Cv), restrizione dell'apporto di sodio e alcool, cessazione del fumo.

Ci sono evidenze consolidate che un calo ponderale di almeno il 5% riduca in maniera significativa i livelli glicemici, lipidici, pressori e di conseguenza l'incidenza di DMT2, con miglioramento sulla salute CV globale.

In presenza di **almeno un fattore di rischio**, si raccomanda di **ritestare ogni tre anni il rischio metabolico**.

Gestione dei lipidi

Per valori di colesterolo **LDL ≥ 190 mg/dL o trigliceridi ≥ 500 mg/dL**, **escludere cause secondarie** di iperlipemia: ipotiroidismo non trattato, sindrome nefrosica, insufficienza renale, colestasi, pancreatite acuta, abuso alcolico, gravidanza, PCOS, trattamento con estrogeni/contraccettivi orali, anti-psicotici, glucocorticoidi, ciclosporina, inibitori delle proteasi, retinoidi, β -bloccanti.

È noto che il decremento di LDL di 38.7 mg/dL riduce il rischio CV del 22% (2).

Raccomandazioni:

1. **LDL ≥ 190 mg/dL**: statina ad alta intensità (rosuvastatina 20-40 mg/die o atorvastatina 40-80 mg/die) al fine di ottenere riduzione $\geq 50\%$;



2. LDL 70-189 mg/dL:

- rischio CV a 10 anni $\geq 7.5\%$: statina ad alta intensità con l'obiettivo di ottenere LDL < 100 mg/dL o riduzione $\geq 50\%$;
- rischio CV a 10 anni 5-7.5%: considerare statina a moderata intensità, con l'obiettivo di ottenere LDL < 130 mg/dL o riduzione del 30-50%;
- individui > 75 anni con rischio CV a 10 anni $\geq 7.5\%$: discutere con il paziente il rapporto rischio/beneficio della statina. Nel caso si opti per la terapia, considerare una statina a bassa intensità, che consenta di raggiungere LDL < 130 mg/dL o riduzione del 30-50%.

In corso di terapia con statina in pazienti a rischio metabolico, si suggerisce monitoraggio della glicemia almeno annuale.

In individui a rischio metabolico in terapia con statine, suggeriamo di considerare l'aggiunta di fenofibrato per valori di trigliceridi ≥ 200 mg/dL e HDL ≤ 50 mg/dL nelle donne e ≤ 40 mg/dL negli uomini, anche se LDL è adeguato. Il gemfibrozil non deve essere combinato alle statine per l'elevato rischio di miopatia. Una recente metanalisi ha mostrato una riduzione del 35% del rischio di eventi CV maggiori grazie all'assunzione di fibrati in individui con ipertrigliceridemia e basso HDL.

Pressione arteriosa

Per valori di PA $> 130/80$ mmHg:

- **rischio CV a 10 anni $\leq 10\%$: modifiche dello stile di vita** (perdita di peso, dieta sana, restrizione del sodio, aumento dell'introito di potassio - dose raccomandata 3500-5000 mg/die -, incremento dell'attività fisica e moderazione dell'uso di alcool);
- **rischio CV a 10 anni $> 10\%$** : solo in caso di fallimento delle modifiche dello stile di vita si suggerisce l'aggiunta di anti-ipertensivi.

È noto che i diuretici tiazidici e/o i β -bloccanti possono peggiorare l'insulino-resistenza e la tolleranza glucidica in pazienti con sindrome metabolica, ma è recentemente emerso che il **carvedilolo e il nebivololo hanno effetti neutri o addirittura favorevoli sul profilo metabolico** se paragonati ai tradizionali β -bloccanti. Pertanto, possono essere considerati come opzione nel trattamento dell'ipertensione nell'ambito della sindrome metabolica.

Riduzione della progressione verso DMT2

Il **pre-diabete è definito** indifferentemente attraverso 3 parametri:

- **glicemia a digiuno**: è poco costosa, ma riflette lo stato glicemico in un solo momento;
- **glicemia due ore dopo OGTT**: alcuni studi suggeriscono che sia un predittore di mortalità CV migliore rispetto alla glicemia basale, pur essendo più costosa;
- **HbA1c**: ha il vantaggio di poter essere eseguita anche non a digiuno, ma ha noti limiti; l'incidenza annuale di DMT2 aumenta dal 3% per HbA1c di 5.7% al 9.5% per HbA1c di 6.5%.

In individui con **pre-diabete si suggerisce di testare almeno annualmente la progressione a DMT2** e si raccomandano **modifiche dello stile di vita** prima di intraprendere una terapia farmacologica. In caso di **mancata risposta a tali modifiche** (dopo 3-6 mesi, NdR), **si raccomanda di intraprendere terapia con metformina** come primo approccio farmacologico, al fine di ridurre i livelli glicemici. Tale raccomandazione scaturisce dall'evidenza che la metformina riduce la conversione da pre-diabete a DMT2 di circa il 30% in 4 anni, con effetti anche a lungo termine.

Novità rispetto alle LG del 2008

Esistono numerose novità, tra cui le più salienti sono:

- raccomandazione dello *screening* cardio-metabolico universale, a tutti i soggetti di età compresa tra 40 e 75 anni rilevando i 5 parametri descritti;
- elaborazione di un documento dedicato alle persone tra 40 e 75 anni, cioè coloro che hanno il massimo vantaggio dall'attuazione di strategie per ridurre il rischio cardio-metabolico;
- la misurazione di HbA1c è inclusa nella definizione di rischio metabolico;
- per le persone con pre-diabete viene prescritto lo *screening* per diabete almeno una volta l'anno;
- i valori *target* per la colesterolemia sono espressi sia in termini assoluti sia come riduzione percentuale;

- inclusione del calcolo del rischio CV a 10 anni, elaborato dalla *American Heart Association/American College of Cardiology*;
- rispetto alla precedente edizione è cambiata la definizione di rischio CV a 10 anni elevato e moderato (rispettivamente, > 7.5% e 5-7.5, mentre era considerato moderato > 10%), così come l'approccio terapeutico, che contempla l'uso più precoce e aggressivo di terapia ipolipemizzante;
- i livelli *target* di PA sono stati ridotti a 130/80 mmHg (precedentemente erano 140/90 mmHg);
- è stata eliminata la raccomandazione di assumere l'aspirina nella popolazione a rischio cardio-metabolico, a causa della assenza di sufficienti evidenze: è descritta una lieve riduzione nel rischio di infarto non fatale in assenza di beneficio sulla mortalità CV e per tutte le cause, riduzione che potrebbe essere inferiore al rischio di emorragia osservato;
- sono state aggiornate le raccomandazioni dietetiche e sull'attività fisica.

Commento

Queste LG hanno vari **meriti**: trattano la prevenzione primaria, argomento spesso orfano di indicazioni; considerano il rischio cardio-metabolico come un'unica entità; forniscono indicazioni precise di rischio e di corrispondenti valori *target*. Aggiungiamo anche un apprezzamento sulla definizione di pre-diabete e la raccomandazione di usare la metformina in prevenzione primaria nei soggetti che non possono praticare attività fisica.

Limiti: focalizzarsi solo sui componenti della sindrome metabolica distoglie l'attenzione da altri noti fattori di rischio CV, quali fumo, valori di LDL, familiarità, e da fattori di rischio emergenti, quali storia di pre-eclampsia o diabete gestazionale, che crediamo sia necessario prendere in considerazione.

Considerazione finale: condividiamo pienamente la raccomandazione di modificare lo stile di vita, che è la base di ogni approccio alla prevenzione del rischio cardio-metabolico; riteniamo però che la metformina possa essere utilizzata con beneficio in tutti i pazienti con pre-diabete, determinando un beneficio aggiuntivo rispetto alle sole modifiche dello stile di vita, soprattutto nei pazienti a maggior rischio (3). Da ricordare, infine, l'uso della liraglutide nel paziente obeso con pre-diabete: lo studio SCALE ha dimostrato la riduzione del 66% dello sviluppo di diabete in tre anni (4).

Bibliografia

1. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, et al. Primary prevention of ASCVD and DMT2 in patients at metabolic risk: an Endocrine Society* clinical practice guideline (*Cosponsoring Organizations: American Diabetes Association, European Society of Endocrinology). *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3939-85](#).
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [2010, 376: 1670-81](#).
3. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* [2017, 60: 1601-11](#).
4. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* [2017, 389: 1399-409](#).