

# TRIALOGUE PLUS

## Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/ diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera

**Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD),  
Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO),  
Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)  
e Società Italiana di Diabetologia (SID)**

Gian Pietro Beltramello<sup>1</sup> (FADOI), Valeria Manicardi<sup>2</sup> (AMD), Francesco Mazzuoli<sup>3</sup> (ANMCO), Angela Rivellese<sup>4</sup> (SID)

<sup>1</sup>Unità di Medicina Interna, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VI); <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE); <sup>3</sup>Cardiologia Generale 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi Federico II, Napoli

### Partecipanti al Progetto TRIALOGUE PLUS

#### AMD

**Coordinatori:** Sandro Gentile (Napoli), Carlo Bruno Giorda (Torino)

**Expert Panel:** Valeria Manicardi (Reggio Emilia), Maria Chantal Ponziani (Novara)

#### ANMCO

**Coordinatori:** Francesco Bovenzi (Lucca), Aldo Pietro Maggioni (Firenze), Marino Scherillo (Benevento)

**Expert Panel:** Domenico Gabrielli (Fermo), Francesco Mazzuoli (Firenze)

#### FADOI

**Coordinatori:** Mauro Campanini (Novara), Carlo Nozzoli (Firenze)

**Expert Panel:** Gian Pietro Beltramello (Bassano del Grappa), Maurizio Nizzoli (Forlì)

#### SID

**Coordinatori:** Stefano Del Prato (Pisa), Gabriele Riccardi (Napoli)

**Expert Panel:** Angelo Avogaro (Padova), Angela Rivellese (Napoli)

Il progetto Trialogue Plus nasce con l'intento di fornire delle linee di indirizzo e raccomandazioni di buona pratica clinica per la gestione del rischio cardiovascolare (CV) del paziente diabetico/iperglicemico alla dimissione da una struttura ospedaliera. L'obiettivo è costruire un documento che definisca tempistica, diagnostica, target e strategia terapeutica della gestione del rischio CV, sia in prevenzione primaria, sia nel follow up del paziente diabetico o con iperglicemia da stress che ha avuto un evento, coinvolgendo il Diabetologo, il Cardiologo, l'Internista, i MMG e gli Specialisti territoriali.

Essendo un documento di implementazione pratica di Linee Guida e Consensus, le raccomandazioni non verranno classificate in base all'evidenza scientifica e alla loro forza.

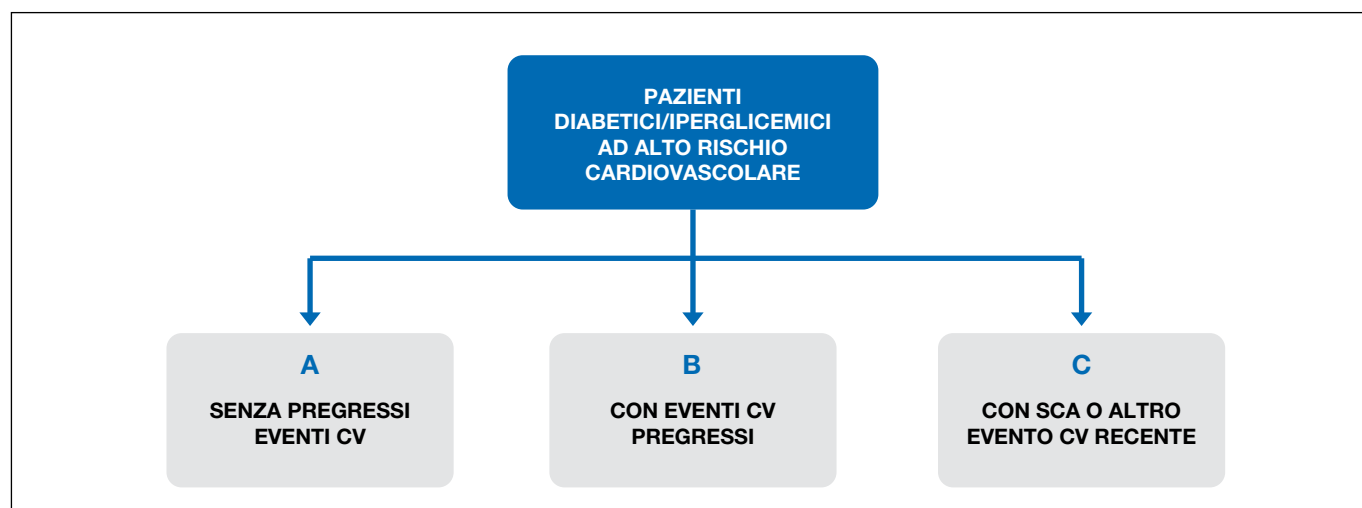
## BACKGROUND

Molti pazienti ricoverati nei reparti di medicina, in cardiologia o in terapia intensiva coronarica sono affetti da diabete o presentano elevati valori di glicemia all'ammissione in Ospedale, senza una storia nota di malattia diabetica. Entrambe queste condizioni costituiscono un fattore di rischio indipendente per eventi CV e aumentata mortalità <sup>(1-6)</sup>. L'elevata prevalenza di obesità (specie centrale), ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia nella popolazione diabetica, spiega perché l'incidenza di eventi coronarici, fatali e non, nei soggetti con diabete è da 1,5 a 3-4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici di pari età <sup>(7)</sup>. La popolazione diabetica ha inoltre una maggiore incidenza di complicanze in corso di eventi CV acuti come shock cardiogeno, rottura del miocardio, scompenso cardiaco congestizio precoce e reinfarto che causano una mortalità cardiovascolare raddoppiata negli uomini diabetici e quadruplicata nelle donne, rispetto alla popolazione generale <sup>(8-11)</sup>.

## OBIETTIVO

**Costruire un percorso per la gestione del rischio cardiovascolare nel paziente iperglicemico/diabetico al momento della dimissione dall'ospedale.**

Il percorso diagnostico-terapeutico si concentra sulla **fase di peri-dimissione, successiva alla fase acuta**, che si dà come assunto sia stata ben affrontata e risolta durante il ricovero ospedaliero <sup>(12-14)</sup>, e sarà rivolto a tre tipologie di pazienti diabetici/iperglicemici ad alto rischio CV:



## Raccomandazioni Generali

### Raccomandazione 1

Durante la fase di ricovero, il paziente diabetico autosufficiente (o i familiari, nel caso di pazienti non autosufficienti) deve essere addestrato dal team diabetologico all'automonitoraggio glicemico (quando indicato) e alla gestione della terapia per il diabete (insulina e/o ipoglicemizanti orali e/o iniettivi) prima della dimissione.

### Raccomandazione 2

Il paziente diabetico di nuova diagnosi deve essere preso in carico dal team diabetologico durante il ricovero per iniziare il percorso educativo sulla malattia diabetica e la prevenzione cardiovascolare.

### Raccomandazione 3

Il paziente diabetico di nuova diagnosi deve essere fornito del materiale necessario (modulistica per esenzione per patologia e per la corretta richiesta dei presidi) per l'esecuzione della terapia e dell'autocontrollo glicemico domiciliare.

### Raccomandazione 4

Alla dimissione tutti i soggetti con iperglicemia nota o di nuova diagnosi vanno inviati al servizio di diabetologia di riferimento, con data dell'appuntamento in lettera di dimissione.

### Raccomandazione 5

I pazienti che hanno avuto un evento coronarico andrebbero seguiti all'interno di ambulatori cardio-metabolici, che lavorino fianco a fianco in maniera coordinata e, quando questo non è possibile, dev'essere riportata in lettera di dimissione la data dell'appuntamento della visita cardiologica da eseguirsi entro un mese.

## PERCORSO ASSISTENZIALE DIABETOLOGICO-CARDIOLOGICO

### 1 – Percorso Assistenziale Diabetologico/Metabolico

### FATTORI DI RISCHIO (FdR)

#### Raccomandazione 6

La correzione di tutti i fattori di rischio CV deve essere effettuata in modo sistematico e continuativo in tutta la popolazione diabetica.

**Commento:** tutti i fattori di rischio cardiovascolare devono essere trattati in modo ottimale nella popolazione diabetica mediante modifiche dello stile di vita ed appropriata terapia farmacologica. Questo tipo di approccio ha dimostrato di essere efficace sia in prevenzione primaria, che secondaria degli eventi, se attuato simultaneamente e con l'obiettivo di raggiungere i target su tutti i fattori di rischio cardiovascolare <sup>(15)</sup>.

### OBIETTIVI TERAPEUTICI

#### Raccomandazione 7

In tutti i pazienti diabetici è raccomandato il raggiungimento e mantenimento dei target terapeutici dei FdR CV, che vanno modulati in base alle caratteristiche cliniche del paziente (Tab. 1).

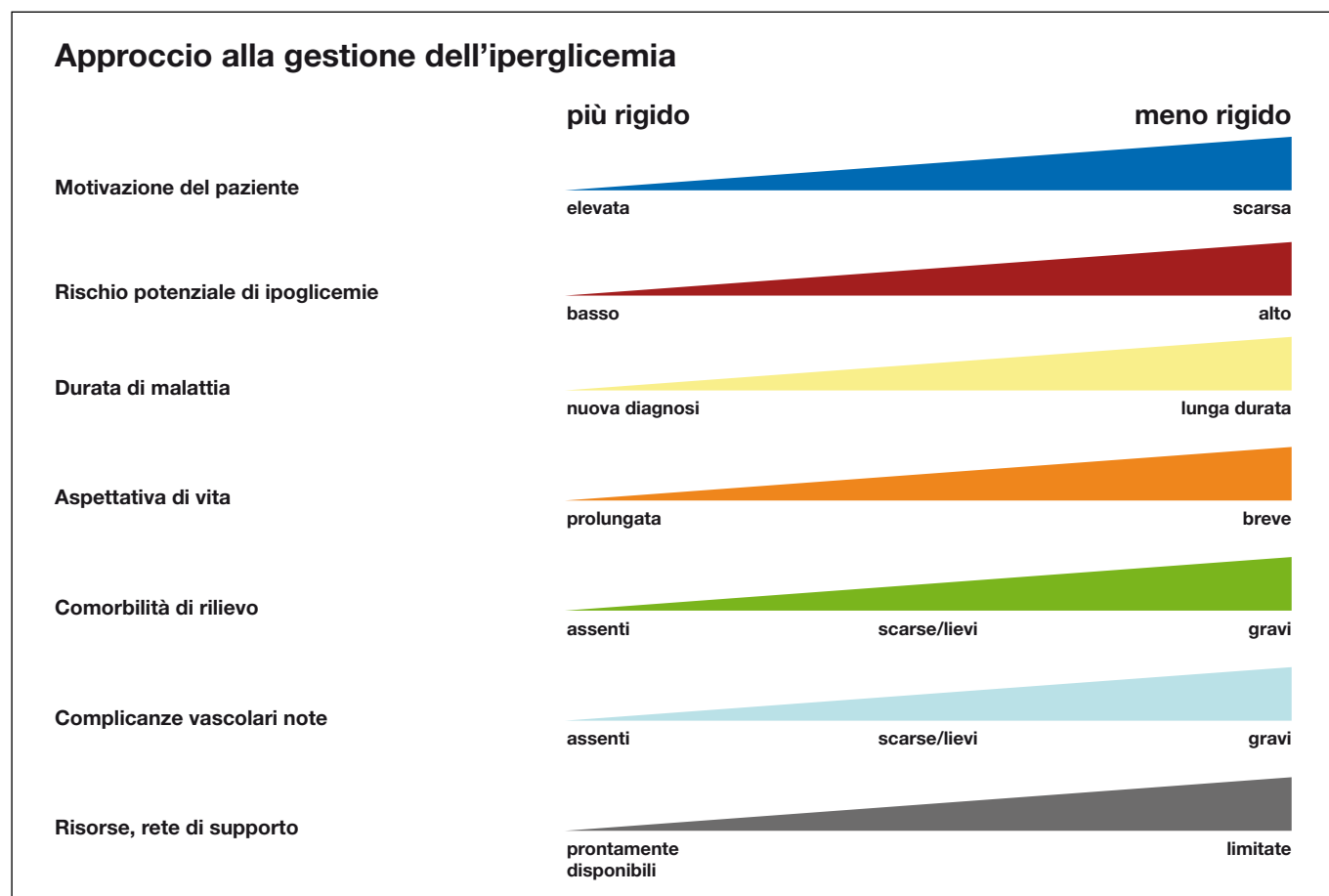
**Tab. 1 Target terapeutici per i fattori di rischio cardiovascolare <sup>(16)</sup>.**

| Fattore di rischio | Parametro       | Obiettivo        |                                                                         |                                                  |
|--------------------|-----------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Iperlipidemia      | HbA1c           | ≤ 7%*            | 7-8% - pazienti con lunga durata DM, con prec eventi CV e/o comorbidità | Fino a 8,5% anziano fragile                      |
|                    | LDL-Colesterolo | < 100 mg/dl      | < 70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o FdR multipli           |                                                  |
|                    | Trigliceridi    | < 150 mg/dl      |                                                                         |                                                  |
| Ipercolesterolemia | HDL-Colesterolo | > 40 M<br>> 50 F |                                                                         |                                                  |
|                    | PAS/PAD         | < 130/80 mmHg    | < 125/75 mmHg<br>Nei pazienti con proteinuria > 1 g                     | Accettabile fino a 160 mmHg nell'anziano fragile |

\* Target più ambiziosi possono essere stabiliti per pazienti più giovani, senza MCV, con breve durata di malattia e non a rischio di ipoglicemia.

**Commento:** gli obiettivi del controllo glicemico (Fig. 1) e degli altri parametri metabolici non glicemici (Tab. 1) devono essere modulati a seconda dell'età, della aspettanza di vita, del rischio potenziale di ipoglicemia, della durata di malattia, della presenza di comorbidità e di complicanze CV <sup>(16)</sup>.

**Fig. 1 Gestione dell'obiettivo glicemico - Position Statement ADA-EASD 2012 <sup>(17)</sup>.**



## COME RAGGIUNGERE GLI OBIETTIVI

### Raccomandazione 8

Gli obiettivi devono essere raggiunti con un appropriato intervento sullo stile di vita (Tab. 2) e quando necessario con un'adeguata terapia farmacologica, da rinforzare ed, eventualmente, modificare durante le visite di follow up <sup>(16)</sup>.

**Tab. 2 Interventi sullo stile di vita per raggiungere gli obiettivi terapeutici** (tratta da rif. 18).

| Stile di vita     | Obiettivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alimentazione     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nei pazienti sovrappeso o obesi, riduzione ponderale di almeno 5-10% da ottenersi tramite una moderata restrizione calorica</li> <li>• Riduzione dell'apporto di grassi saturi</li> <li>• Riduzione dell'apporto di sale</li> <li>• Incremento nel consumo di: <ul style="list-style-type: none"> <li>- frutta, vegetali, legumi, noci,</li> <li>- pesce, carne magra,</li> <li>- derivati del latte a basso contenuto di grassi,</li> <li>- cereali integrali.</li> </ul> </li> <li>• In assenza di controindicazioni, dosi moderate di alcool (20-30 g al giorno) possono essere utilizzate.</li> </ul> |
| Attività fisica   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Almeno 30 minuti di attività fisica moderata</li> <li>• Tutti i giorni (minimo 5 giorni alla settimana)</li> <li>• Obiettivi personalizzati per pazienti con situazioni cliniche che ne limitino l'attività</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Fumo di sigaretta | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cessazione completa dell'abitudine al fumo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## TERAPIA FARMACOLOGICA

### Terapia ipoglicemizzante

#### Raccomandazione 9

Nella fase acuta di malattia la terapia ipoglicemizzante orale va sospesa ed utilizzata solo terapia insulinica. La terapia ipoglicemizzante orale può essere ripresa dopo il superamento della fase acuta di malattia <sup>(16, 19)</sup>.

#### Raccomandazione 10

Nei pazienti con SCA l'uso della terapia insulinica può essere protratto con efficacia e sicurezza fino a tre mesi dopo la dimissione o comunque per tutto il tempo necessario a raggiungere e stabilizzare un buon compenso glicemico anche nei diabetici di tipo 2 <sup>(20)</sup>.

#### Raccomandazione 11

Tra gli ipoglicemizzanti orali, la metformina è il farmaco di prima scelta, salvo controindicazioni. In aggiunta a metformina, tutti i farmaci antidiabetici possono essere utilizzati tenendo conto del fenotipo del paziente (terapia personalizzata) e dei possibili effetti collaterali <sup>(16)</sup>.

#### Raccomandazione 12

Evitare l'uso di secretagoghi a lunga emivita come la glibenclamide, soprattutto nei pazienti anziani, con pregressi eventi CV o altre comorbidità.

**Commento:** tutti i farmaci ipoglicemizzanti possono essere utilizzati per il raggiungimento degli obiettivi glicemici a meno che non sussistano controindicazioni specifiche (per gli ipoglicemizzanti orali e analoghi del GLP1, insufficienza renale\* ed epatica). In caso di esami con mezzo di contrasto, la metformina deve essere sospesa 24 ore prima e ripresa dopo 48 ore, previo controllo della creatinina ematica. Il pioglitazone è controindicato nel paziente con scompenso cardiaco, qualunque sia la Classe NYHA (I-IV), nel paziente con carcinoma vescicale anamnestico, in fase attiva o con macroematuria e nel paziente a rischio di frattura. Gli inserimenti terapeutici successivi alla metformina devono tener conto del fenotipo del paziente (presenza di sovrappeso/obesità, prevalenza di deficit secretivo, di insulino resistenza o di iperglicemia post-prandiale) e dei possibili effetti favorevoli aggiuntivi di alcune classi di farmaci (minor rischio di ipoglicemie, riduzione o almeno mantenimento del peso corporeo) (Fig. 2) <sup>(16)</sup>. Diversi algoritmi, che tengono conto di numerosi fattori utili alla scelta più appropriata, sono consultabili all'indirizzo: [http://www.aemmedi.it/files/II\\_giornale\\_AMD/2011/AMD\\_algoritmi.pdf](http://www.aemmedi.it/files/II_giornale_AMD/2011/AMD_algoritmi.pdf).

Dati recenti indicano che la terapia insulinica con analogo a lunga durata d'azione (glargine) è efficace e sicura nel trattamento dell'iperglicemia nei diabetici di tipo 2, anche al di fuori della fase acuta di malattia. Nello studio ORIGIN infatti, i pazienti trattati con glargine non presentavano né un aumento degli eventi CV, né un aumento dell'incidenza di neoplasie <sup>(21)</sup>.

\*Impiego dei farmaci antidiabetici in funzione del VFG

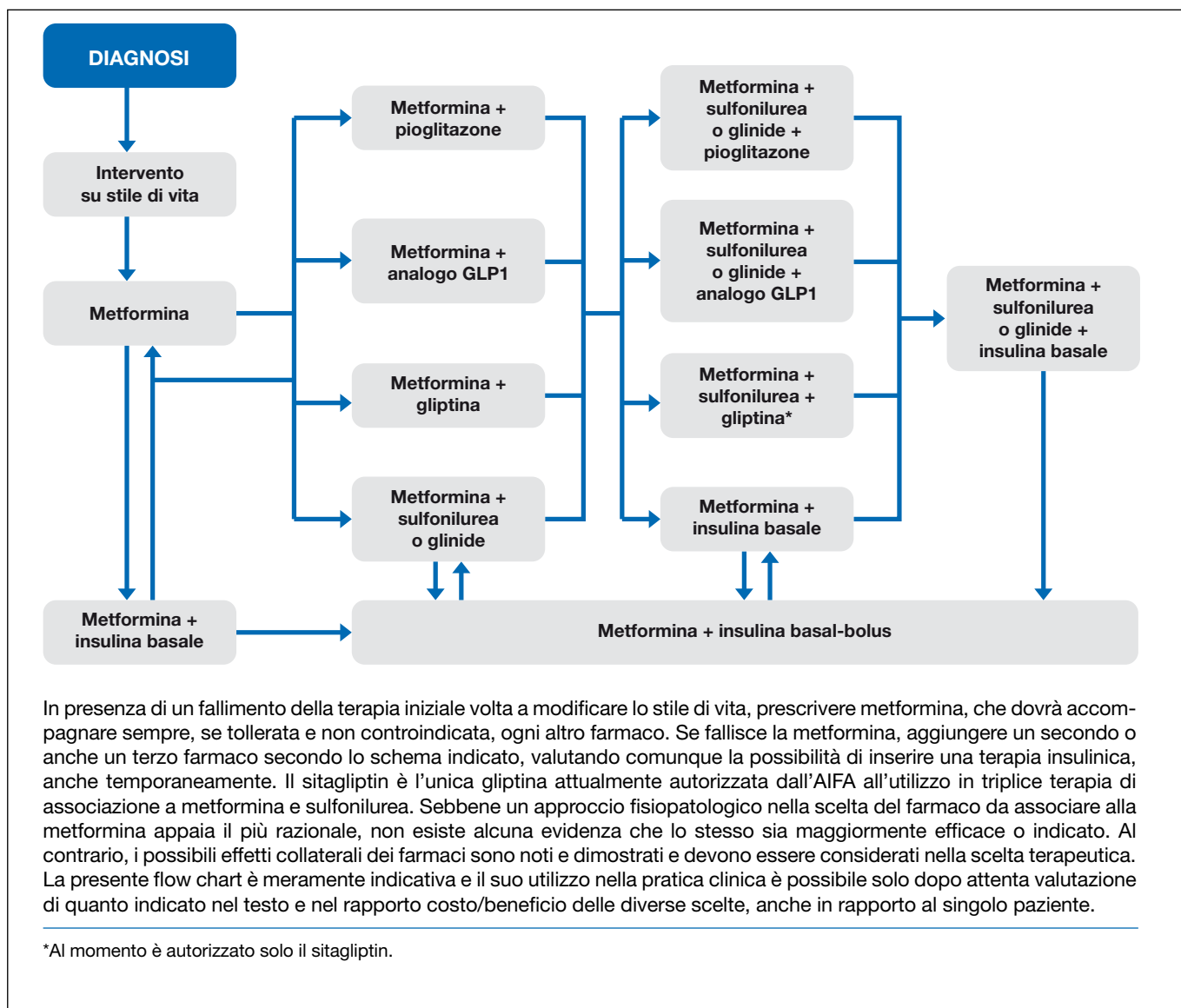
| Farmaco       | IR lieve<br>(VFG 60-89 ml/min) | IR moderata<br>(VFG 30-59 ml/min) | IR grave<br>(VFG 15-29 ml/min)    | Dialisi o VFG<br>< 15 ml/min      |
|---------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Metformina    | Dose normale                   | Dose ridotta,<br>monitoraggio     | No                                | No                                |
| Glibenclamide | Dose ridotta,<br>monitoraggio  | Dose ridotta,<br>monitoraggio     | No                                | No                                |
| Gliclazide    | Dose normale                   | Dose ridotta,<br>monitoraggio     | No                                | No                                |
| Repaglinide   | Dose normale                   | Attenzione alla titolazione       | No                                | No                                |
| Pioglitazone* | Dose normale                   | Dose normale                      | Dose normale                      | No                                |
| Acarbose      | Dose normale                   | Dose normale                      | No                                | No                                |
| Sitagliptin   | Dose normale                   | 50 mg uid                         | 25 mg uid                         | 25 mg uid                         |
| Vildagliptin  | Dose normale                   | 50 mg uid                         | 50 mg uid                         | Cautela<br>(scarsa esperienza)    |
| Saxagliptin   | Dose normale                   | 2,5 mg uid                        | 2,5 mg uid                        | No                                |
| Linagliptin** | Dose normale                   | Dose normale                      | Dose normale                      | Dose normale                      |
| Exenatide     | Dose normale                   | 5 µg (10 µg con cautela)          | No                                | No                                |
| Liraglutide   | Dose normale                   | No (scarsa esperienza)            | No (nessuna esperienza)           | No                                |
| Insulina      | Dose normale                   | Possibile riduzione<br>fabbisogno | Possibile riduzione<br>fabbisogno | Possibile riduzione<br>fabbisogno |

\*Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca.

\*\*Al momento non disponibile in Italia.

[http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2012/algoritmo-e.html](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/algoritmo-e.html)

**Fig. 2 Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2 secondo l'algoritmo terapeutico proposto dagli Standard Italiani di Cura del Diabete <sup>(16)</sup>.**



## TERAPIA IPOLIPIDEMIZZANTE

### Raccomandazione 13

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di LDL-Colesterolo non a target con il solo intervento non farmacologico <sup>(22)</sup>.

### Raccomandazione 14

Nei pazienti con SCA, indipendentemente dai valori di LDL-Colesterolo, la terapia con statine va iniziata già in fase acuta e proseguita per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di LDL-Colesterolo.

### Raccomandazione 15

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di LDL-Colesterolo è opportuno associare ezetimibe o niacina.

### **Raccomandazione 16**

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o niacina, o resine, o statina, al minimo dosaggio tollerato + ezetimibe.

### **Raccomandazione 17**

Nella dislipidemia mista, associare alla statina fibrati (evitare gemfibrozil), o ac. grassi omega 3 (3 g/die), o niacina.

**Commento:** la riduzione degli eventi CV nei diversi studi di intervento, effettuati con statine, è sicuramente convincente ed anche vantaggiosa dal punto di vista costo/beneficio specialmente per i soggetti ad elevato rischio CV quali sono i pazienti iperglicemici/diabetici presi in considerazione in questo documento. Durante un evento acuto, le concentrazioni di LDL-Colesterolo si possono ridurre di circa il 40-50% rispetto ai valori abituali. Pertanto, il paziente con SCA va trattato da subito con dosi massimali di statina, indipendentemente dai valori di colesterolo-LDL. L'avvio precoce di questa terapia riduce il rischio di ulteriori eventi CV ed il beneficio è evidente già nei primi tre mesi. Nei pazienti con insufficienza renale, lo studio SHARP (Baigent C et al. Lancet 2011;377:2181-2192) ha mostrato una riduzione degli eventi CV con l'associazione statina + ezetimibe, rispetto al placebo, pertanto la nuova nota 13 ([http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione\\_\\_allegato\\_a.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione__allegato_a.pdf)) indica tale associazione come terapia di prima scelta in questa situazione. Si ricorda che, sulla base di dati recentissimi (studio HPS2\_TRHIVE), l'associazione niacina a lungo rilascio + laropiprant non ha mostrato alcun beneficio aggiuntivo, rispetto alla sola statina, sulla riduzione del rischio cardiovascolare, con un aumento, invece, degli effetti collaterali, tale associazione è stata ritirata dal commercio. La niacina da sola rimane in commercio e, per essa, rimangono valide le indicazioni precedenti, sebbene, come per i fibrati, i dati sperimentali non siano univoci e forti come per il trattamento con statine.

## **TERAPIA ANTIPERTENSIVA**

### **Raccomandazione 18**

Tutte le classi di farmaci antipertensivi possono essere utilizzate purchè si raggiunga il controllo ottimale della PA Sisto-Diastolica.

### **Raccomandazione 19**

È raccomandato l'inserimento in terapia di un ACE-inibitore o, se non tollerato, di un Sartano (ARB), particolarmente in presenza di nefropatia diabetica, anche incipiente con microalbuminuria.

### **Raccomandazione 20**

Nella maggior parte dei casi, per raggiungere i target pressori, è necessario utilizzare 2 o più classi di farmaci in associazione. Somministrare almeno uno dei farmaci antipertensivi al momento di coricarsi <sup>(23)</sup>.

## **TERAPIA ANTIAGGREGANTE**

### **Raccomandazione 21**

Nel paziente diabetico con pregressi eventi CV è raccomandata la terapia cronica con basse dosi di ASA (75-162 mg/die); in caso di controindicazioni o allergia all'ASA è consigliato l'uso di clopidogrel. In caso di ipersensibilità a clopidogrel si raccomanda l'uso di ticlopidina (2 cp/die).

### **Raccomandazione 22**

Dopo angioplastica coronarica con stenting è raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + ADP receptor blocker (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) per 12 mesi in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta <sup>(12)</sup>, con rivalutazione periodica degli effetti collaterali (anemia – emorragie). Nelle procedure in elezione, in caso di Stent metallico per un periodo di almeno 1 mese, in caso di Stent medicato per 9-12 mesi <sup>(12, 13)</sup>.

### **Raccomandazione 23**

Nei pazienti con infarto miocardico acuto NON trattati con stenting è suggerita terapia con doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel o ticagrelor) per un mese se ST sovraslivellato <sup>(12)</sup> e per un anno se ST non sovraslivellato <sup>(13)</sup>. Nei pazienti con infarto miocardico con ST sovraslivellato, rivascolarizzati con fibrinolitici, è raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel o ticagrelor fino a 12 mesi <sup>(12)</sup>.

### **Raccomandazione 24**

Dopo angioplastica delle arterie periferiche è raccomandata la doppia antiaggregazione per un periodo di 1-3 mesi.

### Raccomandazione 25

Il rischio emorragico da ASA è legato al dosaggio e si incrementa per dosaggi >100 mg/die.

### Raccomandazione 26

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) riducono l'effetto cardioprotettivo dell'ASA e l'efficacia della terapia ipotensiva.

## ALTRA TERAPIA MEDICA

### Raccomandazione 27

Nei pazienti diabetici con pregresso evento coronarico, la terapia con  $\beta$ -bloccante, ACE inibitore o, se non tollerato, Sartano è fortemente raccomandata.

## TEMPISTICA DELLE VISITE DIABETOLOGICHE DI CONTROLLO POST-DIMISSIONE

### Raccomandazione 28

Al momento della dimissione, tutti i soggetti con diabete noto o di nuova diagnosi vanno inviati al servizio di diabetologia di riferimento, entro un arco di tempo variabile a seconda della terapia ipoglicemizzante in corso (insulina, ipoglicemizzanti orali) e dell'eventuale rischio di ipoglicemia.

- Nel paziente dimesso con sola TERAPIA INSULINICA o in caso di diabete di nuova diagnosi è raccomandato un controllo diabetologico entro 2 settimane dalla dimissione.
- Nel paziente dimesso con TERAPIA COMBINATA (ANALOGO BASALE DELL'INSULINA + IPOGLICEMIZZANTI ORALI) è raccomandato un controllo diabetologico entro un mese dalla dimissione.
- Nel paziente dimesso con TERAPIA a base di IPOGLICEMIZZANTI ORALI è raccomandato un controllo diabetologico entro tre mesi dalla dimissione.

### Raccomandazione 29

Il timing delle visite diabetologiche successive al primo controllo post-dimissione dipenderà dal grado di controllo glicemico, dal tipo di terapia e dal raggiungimento-mantenimento del controllo dei fattori di rischio CV.

### Raccomandazione 30

Ogni medico che rivaluti il paziente deve verificare lo stile di vita, la compliance ai farmaci ed il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

**Commento:** la sospensione o l'interruzione delle terapie, o l'autoriduzione delle dosi di ASA, statine,  $\beta$ -bloccanti aumenta la mortalità a 3 anni e la frequenza dei re-eventi CV <sup>(24-26)</sup>. Se il paziente è consapevole dei rischi che corre, probabilmente manterrà una maggiore aderenza alla terapia.

## 2 – Percorso Assistenziale Cardiologico

### Raccomandazione 31

Il paziente con iperglicemia va tipizzato in base alla storia clinica cardiovascolare.

### A – Pazienti SENZA PREGRESSI EVENTI CARDIOVASCOLARI:

Nei pazienti diabetici/iperglicemici senza pregressi eventi CV ed asintomatici la prevalenza di arteriopatia coronarica o di altro distretto è maggiore rispetto a quella dei controlli di pari età, coinvolge soprattutto i vasi distali con circolo collaterale meno efficiente e, quando compare un evento acuto, questo è gravato da una prognosi peggiore.

### Raccomandazione 32

Nel diabetico, può essere presente cardiopatia ischemica in forma silente con possibile ritardo nella diagnosi di coronaropatia. Per questo, è importante tener conto anche dei segni atipici di angina (equivalenti ischemici) come la dispnea, e il facile affaticamento.

**Commento:** per motivi di costo/beneficio non è possibile sottoporre a screening per arteriopatia sistemica e/o cardiopatia ischemica silente tutti i diabetici che non hanno mai avuto un evento. È necessario selezionare i pazienti ad alto rischio, con una ragionevole aspettativa di vita.

Per identificare i pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente si può fare riferimento alla presenza delle condizioni cliniche evidenziate nella Tab. 3 <sup>(mod. da 18)</sup>.

Tab. 3 Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente <sup>(mod. da 18)</sup>.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Score di rischio coronarico (UKPDS) &gt;20% a 10 anni + almeno <u>uno</u> dei seguenti:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placche ateromasiche determinanti stenosi <math>\geq 20\%</math> del lume vasale in qualsiasi distretto</li> <li>- GFR <math>&lt; 30</math> ml/min per <math>1,73 \text{ m}^2</math></li> <li>- Neuropatia autonoma cardiaca</li> <li>- Disfunzione erettile</li> <li>- Familiarità di I-grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<math>&lt; 55</math> anni maschi; <math>&lt; 65</math> anni femmine)</li> </ul> <p><b>Score di rischio coronarico (UKPDS) &gt;20% a 10 anni + almeno <u>due</u> dei seguenti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GFR <math>&lt; 60</math> ml/min per <math>1,73 \text{ m}^2</math></li> <li>- Micro- o macroalbuminuria</li> <li>- Retinopatia laser-trattata/proliferante</li> </ul> | <p><b>Macroangiopatia non coronarica e non sintomatica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriopatia periferica con ABI <math>&lt; 0,9</math></li> <li>• Stenosi carotidea asintomatica <math>&gt; 50\%</math></li> <li>• Aneurisma aortico</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Score di rischio coronarico (UKPDS) &gt;30% a 10 anni</b></p>                                                                                                                                                                                                    |

Per il calcolo del rischio è stato scelto lo UKPDS Risk score perché oltre ai Fattori di Rischio classici, tiene in considerazione anche la durata del diabete e il grado di controllo glicemico (HbA1c).

Il calcolo del rischio è effettuabile accedendo al sito [www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php](http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php)

Fig. 3 UKPDS Engine

**UKPDS Risk Engine v2.0**

**Input**

Age now :  years      HbA1c :  %

Diabetes duration :  years      Systolic BP :  mm Hg

Sex : ☒ Male ☐ Female      Total cholesterol :  mmol/l

Atrial fibrillation : ☒ No ☐ Yes      HDL cholesterol :  mmol/l

Ethnicity :       Smoking :

**Output**

10 year risk    0    15    30    100

CHD :

Fatal CHD :

Stroke :

Fatal stroke :

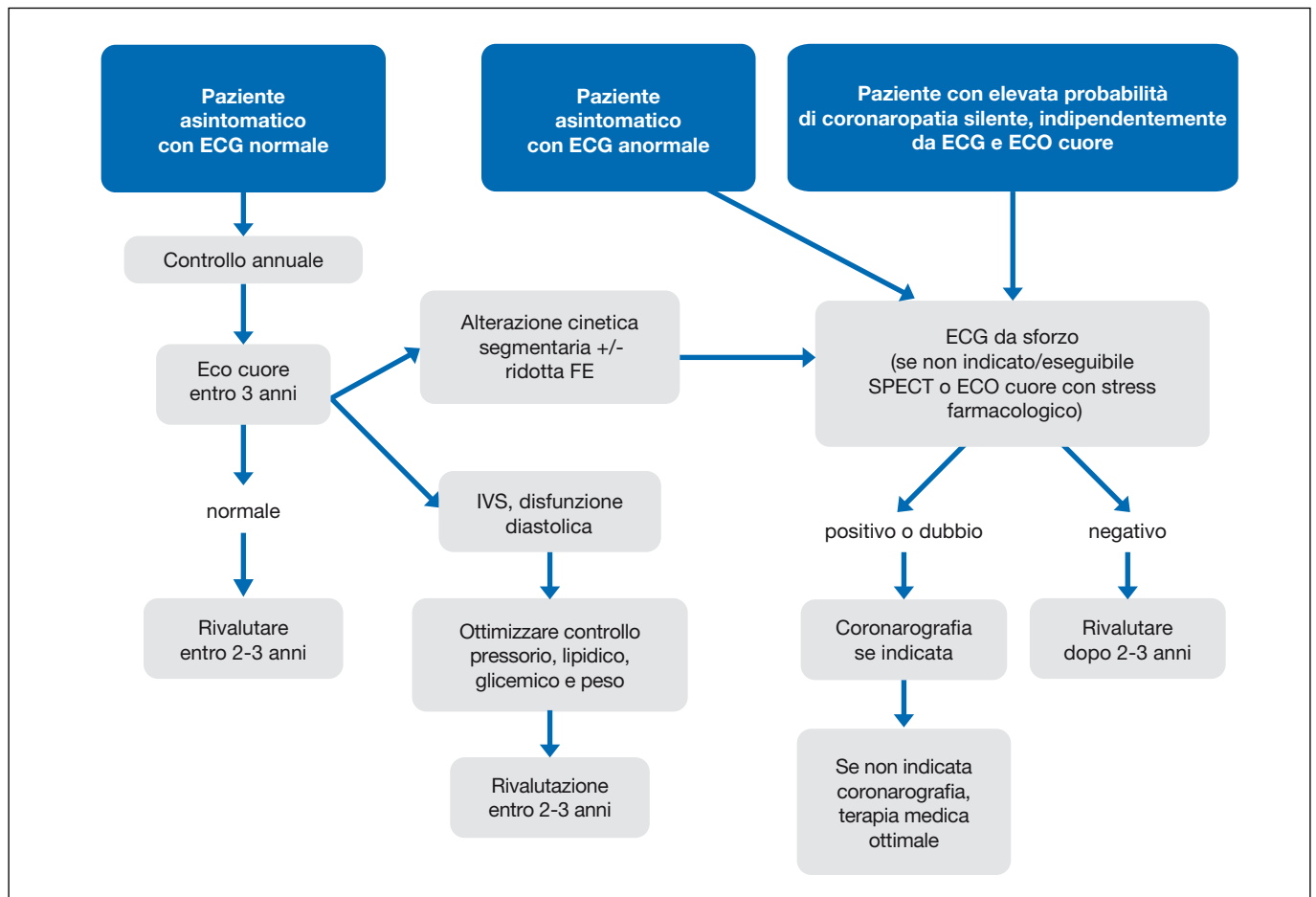
### Raccomandazione 33

I pazienti iperglicemici che rientrano in una delle condizioni riportate in tab. 3 vanno avviati ad una diagnostica specifica per la ricerca di CORONAROPATIA SILENTE (secondo il documento di Consenso “Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico” (Fig. 4) <sup>(18)</sup>.

### Raccomandazione 34

I pazienti iperglicemici che hanno avuto precedenti eventi aterotrombotici NON CORONARICI o sono stati sottoposti a rivascularizzazione NON CORONARICA vanno COMUNQUE avviati ad una diagnostica specifica per la ricerca di CORONAROPATIA SILENTE.

**Fig. 4 Percorso diagnostico-strumentale suggerito per la ricerca di coronaropatia silente nel paziente diabetico** (mod. da 18).



### Raccomandazione 35

I test di secondo livello per la ricerca di cardiopatia ischemica silente devono essere test funzionali capaci di documentare la presenza di ischemia inducibile, quali ECG da sforzo o SPECT o Eco cuore con stress farmacologico.

### Raccomandazione 36

È obbligatorio che il test da sforzo sia massimale, con un adeguato periodo di recupero, con una valutazione poliparametrica dello stesso, valutando l'andamento della frequenza cardiaca, dei valori di pressione arteriosa, la capacità funzionale raggiunta e la morfologia complessiva dell'ECG.

### Raccomandazione 37

Nei pazienti che risultino a rischio elevato di mortalità cardiaca (>3% per anno, Tab. 4), sulla base dei test di ischemia inducibile, è indicato effettuare la coronarografia. Per gli altri, a rischio intermedio-basso, l'indicazione è dubbia e va valutata caso per caso.

**Tab. 4 Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici** (mod. da 18).

| PAZIENTI A RISCHIO ELEVATO (MORTALITÀ ANNUA >3%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro &lt;35%.</li><li>2. Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke <math>\leq 11</math>).</li><li>3. Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE &lt;35%).</li><li>4. Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test.</li><li>5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie.</li><li>6. Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.</li><li>7. Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.</li><li>8. Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di eco-stress a basse dosi di dobutamina (<math>\leq 10</math> mg/kg/min) o con frequenza cardiaca &lt;120 b/m.</li><li>9. Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress.</li></ol> |  |

### **Percorso per la patologia arteriosclerotica extracardiaca**

#### **Raccomandazione 38**

In tutti i pazienti diabetici/iperglicemici bisogna eseguire la determinazione dell'indice di Winsor già all'esordio di malattia diabetica. Se normale, va ripetuta ogni 3-5 anni; se l'indice è alterato (<0,9) va eseguito un ecodoppler degli arti inferiori e dei tronchi sovra-aortici e poi a distanza variabile a seconda del risultato dell'esame.

#### **Raccomandazione 39**

In tutti i pazienti diabetici/iperglicemici che rientrano in una delle condizioni riportate in Tab. 3 è opportuno eseguire un ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici e degli arti inferiori già all'esordio di malattia diabetica e poi ogni 1-3 anni a seconda del risultato dell'esame.

### **B - Pazienti CON EVENTI CV PREGRESSI**

#### **Raccomandazione 40**

Nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile, un accurato controllo dei FdR (Tab. 1 e 2) ed una terapia medica massimale sono efficaci almeno quanto le procedure di rivascularizzazione, sia in termini di mortalità che di nuovi eventi CV <sup>(27,28)</sup>, salvo per i pazienti con malattia coronarica estesa e FE <35% <sup>(29)</sup>.

#### **Raccomandazione 41**

In caso di malattia del tronco comune o stenosi trivasali critiche è preferibile eseguire bypass aorto-coronarico (CABG), rispetto alla PTCA <sup>(30)</sup>.

### **C - Pazienti CON SCA O ALTRO EVENTO CV RECENTE**

I pazienti iperglicemici/diabetici con SCA o altro evento CV recente sono a rischio CV molto elevato per recidiva e/o mortalità nelle prime settimane/mesi dopo l'evento. La terapia ipotensiva, ipolipemizzante ed antiaggregante deve essere condotta in modo rigoroso, aggressivo e continuativo secondo quanto enunciato nelle raccomandazioni precedenti.

#### **Raccomandazione 42**

Il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA o altro evento CV recente deve essere rivalutato dal Cardiologo entro 1 mese dalla dimissione, per verificare lo stile di vita, l'adeguatezza della terapia e la compliance.

#### **Raccomandazione 43**

Il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA trattata con PTCA e stenting, o che è stato rivascularizzato con CABG, deve eseguire una valutazione cardiologica entro 6 mesi con test funzionale di ischemia inducibile. Gli step successivi dei controlli cardiologici vengono definiti in base alla stratificazione del rischio.

## Raccomandazione 44

Il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA e non è stato rivascolarizzato, deve essere rivalutato dal cardiologo dopo 1 mese e in base alla situazione clinica deve essere stabilito il timing dei controlli successivi.

**Commento:** il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA dovrebbe essere rivalutato periodicamente in modo coordinato con il Diabetologo, e ad ogni visita di controllo è indispensabile verificare lo stile di vita, la compliance alla terapia e il raggiungimento dei target dei fattori di rischio CV.

## BIBLIOGRAFIA

1. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471-1478
2. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111:3078-3086
3. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; 117:1018-1027
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773-778
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:978-982
6. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355:1903-1911
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8-13
8. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73-78
9. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165:430-435
10. Boden EW, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-1516
11. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gen Specific Med* 2002; 5:27-37
12. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619
13. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
14. Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. *Acta Diabetol* 2012; NS1:NS3-NS12
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393
16. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID 2009-2010. <http://www.siditalia.it/linee-guida.html>
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35:1364-1379
18. Rivellese AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:757-764
19. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119-1131
20. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:57-65
21. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-328
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125
23. Hermida RC et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1270-1276
24. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28:595-599
25. Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010; 11(5 Suppl. 3):1245-1275
26. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality in myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166:1842-1847
27. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120:2529-2540
28. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-2515
29. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, et al.; BARI 2D Study Group. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the by-pass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2012; 126:2115-2124
30. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary intervention for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1190-1197