

Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico

SID Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi: PierMarco Piatti (coordinatore), Angelo Avogaro, Giovanni Anfossi, Diego Ardigò, Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro, Angela Albarosa Rivellese, Mariella Trovati, Sabina Zambon, Ivana Zavaroni

AMD: Adolfo Arcangeli, Sandro Gentile

ANMCO: Maddalena Lettino, Antonio Mafri, Massimo Uguccioni

ARCA: Alfio Bianchi, Vincenzo Cavallaro, Igor Monducci

SIC: Christian Cadeddu, Giuseppe De Luca

SISA: Enzo Manzato

Indice

167 *Livelli di prova e forza delle raccomandazioni*

168 *Introduzione*

Bibliografia

170 **1. Screening diagnostico per la cardiopatia ischemica asintomatica**

Angelo Avogaro, Alfio Bianchi, Christian Cadeddu, Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro, Igor Monducci, Massimo Uguccioni

170 **1.1 Premessa**

173 **1.2 Quando e in quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente?**

174 **1.3 Quali indagini diagnostiche si devono utilizzare per la ricerca della coronaropatia asintomatica?**

177 **1.4 È utile ricercare la cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico?**

Bibliografia

181 **2. Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti diabetici con cardiopatia ischemica**

181 **2.1 Modifiche dello stile di vita**

Enzo Manzato, Angela A. Rivellese

- 182 **2.2 Controllo dei lipidi plasmatici**
Vincenzo Cavallaro, Enzo Manzato, Angela A. Rivellese
- 184 **2.3 Terapia ipolipemizzante e miopatia**
Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile
- 186 **2.4 Ipertensione arteriosa**
Igor Monducci, Sabina Zambon
- 189 **2.5 Terapia antiaggregante**
Giovanni Anfossi, Maddalena Lettino, Antonio Mafrici, Mariella Trovati
- 191 **2.6 Rischio emorragico in corso di terapia antiaggregante**
Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile
- 193 **2.7 Terapia ipoglicemizzante nei pazienti con eventi cardiovascolari maggiori**
Adolfo Arcangeli, Saula Vigili de Kreuzenberg, Sandro Gentile, Antonio Mafrici, PierMarco Piatti, Mariella Trovati, Ivana Zavaroni
- 196 **2.8 Algoritmo per il controllo dei fattori di rischio nel paziente diabetico tipo 2 in prevenzione secondaria**
Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile, Angela A. Rivellese
- 198 **2.9 Aderenza alla terapia e rischi di non aderenza o sospensione della terapia**
Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile
- Bibliografia*
-
- 205 **3. Terapia medica, interventistica e chirurgica**
- 205 **3.1 Indicazioni e follow-up della rivascolarizzazione coronarica**
Maddalena Lettino, Antonio Mafrici, Christian Cadeddu, PierMarco Piatti
- 206 **3.2 Indicazioni per eseguire una rivascolarizzazione coronarica in un paziente diabetico asintomatico o con sintomatologia anginosa stabile**
Angelo Avogaro, Christian Cadeddu, Saula Vigili de Kreuzenberg, Sandro Inchiostro, Maddalena Lettino, Antonio Mafrici, PierMarco Piatti
- 208 **3.3 Strategie per migliorare il follow-up clinico nei pazienti diabetici sottoposti a CABG o a PCI**
Christian Cadeddu, Maddalena Lettino, Antonio Mafrici, Giuseppe De Luca, PierMarco Piatti
- 208 **3.4 Prevenzione generale della trombosi dopo procedure di rivascolarizzazione coronarica**
Giovanni Anfossi, Christian Cadeddu, Maddalena Lettino, Antonio Mafrici, Giuseppe De Luca, PierMarco Piatti, Mariella Trovati
- 209 **3.5 Follow-up della ristenosi coronarica nel paziente diabetico**
Christian Cadeddu, Maddalena Lettino, Antonio Mafrici, Giuseppe De Luca, PierMarco Piatti
- Bibliografia*

Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Per i livelli di prova e la forza delle raccomandazioni si è deciso di seguire quelli utilizzati nella stesura degli Standard di cura per il diabete di seguito riportati

Livelli di prova

- I** Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V** Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o *Consensus conferences* o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Forza della raccomandazione

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente tipo I e II
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Introduzione

L'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali nei soggetti diabetici è riportata dai diversi studi epidemiologici da 1,5 a 3-4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici di pari età (1). La mortalità complessiva per causa cardiovascolare è più che raddoppiata negli uomini diabetici e circa quadruplicata nelle donne diabetiche rispetto alla popolazione generale maschile e femminile (2, 3). Nei pazienti diabetici tipo 2 di nuova diagnosi, senza altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare, il test da sforzo risulta positivo nel 17,1%, mentre il 13% presenta una malattia coronarica evidenziata alla coronarografia (4). L'arteriopatia coronarica nel paziente diabetico, confrontata con quella dei controlli di pari età, ha una maggiore diffusione, un coinvolgimento soprattutto a carico dei vasi distali, un circolo collaterale meno abbondante ed esita in un maggior numero di infarti miocardici. Allo studio autoptico, il 91% dei pazienti diabetici senza storia di cardiopatia ischemica (CI) presenta una stenosi coronarica significativa (superiore al 70%), mentre l'83% mostra più di un'arteria significativamente stenotica, in confronto con una popolazione non diabetica in cui il 33% ha una patologia monovasale e il 17% un interessamento multivasale (5). L'arteria coronaria sinistra è quella più frequentemente ed estesamente coinvolta. Nei pazienti diabetici è più frequente l'infarto miocardico acuto (IMA) in sede anteriore, fatto che potrebbe essere in parte causa di una prognosi più sfavorevole. I soggetti diabetici infartuati sono più predisposti a complicanze, quali reinfarto, insufficienza cardiaca congestizia cronica, shock cardiogeno, rottura del miocardio (6, 7). Fattori predittivi indipendenti di prognosi sfavorevole nell'immediato post-infarto nel paziente diabetico sono risultati l'IMA transmurale, un precedente IMA, il sesso femminile e il trattamento insulinico precedente l'IMA (8). Non trascurabile è la presenza di un quadro di scompenso cardiaco all'esordio nel 10% dei diabetici con IMA, con una prevalenza quasi doppia rispetto ai soggetti non diabetici (9). I pazienti diabetici hanno un intervallo di tempo più lungo tra l'esordio dei sintomi e il ricovero in ospedale e, di conseguenza, anche il ritardo tra l'esordio dei sintomi e il trattamento

riperfusivo è maggiore: nello studio Blitz-1 questo ritardo era pari a 196 minuti nei pazienti diabetici e a 175 minuti in quelli non diabetici (10). La presenza di neuropatia autonoma può essere responsabile di ischemia silente con possibile, deleterio, ritardo diagnostico. A tal proposito sono stati enfatizzati sintomi considerati segni atipici di angina o di compromissione microcircolatoria, globalmente chiamati *the sounds of silence*: la dispnea, la disfunzione erettile, il facile affaticamento. La prognosi nel soggetto diabetico è peggiore anche in presenza di piccole aree infartuali, forse a causa di un concomitante coinvolgimento del microcircolo, più probabilmente per l'associazione con la cardiomiopatia diabetica.

Da quanto appena riportato appare evidente che le dimensioni del problema richiedano non solo un approccio di tipo preventivo della cardiopatia ischemica, attraverso un controllo dei fattori di rischio coronarico il più stretto possibile, ma anche una sua diagnosi precoce, per evitare l'insorgenza di eventi acuti con le conseguenze a breve e lungo termine sopra descritte.

Bibliografia

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* 1: 8-13, 1979.
2. 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* 332: 73-78, 2006.
3. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 165: 430-435, 2005.
4. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus: Diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113: 583-592.
5. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40: 946-953, 2002.
6. Herlitz J, Karlson BW, Edvardsson N, et al. Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction. *Cardiology* 80: 237-245, 1992.
7. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21: 69-75, 1998.

8. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. Ten-year survival after acute myocardial infarction: Comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 133: 290–296, 1997.
9. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 108: 31–37, 1984.
10. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al. for the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: The BLITZ study. *Eur Heart J* 24: 1616–1629, 2003.



1. Screening diagnostico per la cardiopatia ischemica asintomatica

1.1 Premessa

Lo screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico deve rispondere a una serie di presupposti mirati da una parte al potenziale miglioramento dello stato di salute del paziente, dall'altra a un rapporto costo/beneficio delle indagini effettuate per lo screening accettabile per il Servizio Sanitario Nazionale. Va precisato che lo screening della cardiopatia ischemica non rappresenta un'alternativa alla correzione dei fattori di rischio coronarici che devono essere, comunque, trattati in maniera ottimale in tutti i pazienti diabetici mediante le modifiche dello stile di vita e la terapia farmacologica. Tale approccio ha dimostrato un fondamentale effetto preventivo (1-3), soprattutto se attuato contemporaneamente su tutti i fattori di rischio (4).

Le Società Scientifiche nazionali e internazionali che finora hanno affrontato il tema dello screening della cardiopatia ischemica si sono dovute confrontare con l'assenza di dati provenienti da trial randomizzati prospettici e hanno potuto utilizzare esclusivamente indicazioni suggerite da analisi retrospettive. La prima conseguenza è che le raccomandazioni proposte sono prevalentemente basate sull'opinione di esperti del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida (5-7). Un secondo e altrettanto importante effetto è che l'attenzione non si è potuta focalizzare sul reale beneficio che il paziente può trarre dalla diagnosi di cardiopatia ischemica silente in termini di riduzione della mortalità, di eventi coronarici maggiori e di qualità della vita ma sulla modalità di conduzione dello screening. Una prospettiva "esame mirata" e non "paziente mirata" è fuorviante rispetto all'obiettivo finale che è l'outcome del paziente (8).

In questo contesto è necessario ricordare che sono solamente due gli studi prospettici e randomizzati (9, 10) che hanno valutato il beneficio della rivascolarizzazione coronarica in pazienti con coronaropatia stabile, quasi sempre sintomatica, rispetto a un trattamento solo medico con ottimale controllo dei fattori

di rischio coronarico. Di questi, solo il BARI 2D è stato condotto in una popolazione costituita da pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) (9). Lo studio BARI 2D si è posto l'obiettivo di confrontare l'efficacia della prosecuzione della terapia medica intensiva rispetto all'intervento di rivascolarizzazione coronarica mediante *percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA) o *coronary artery bypass grafting* (CABG). In tale studio la diagnosi di coronaropatia era documentata dalla presenza di una stenosi $\geq 50\%$ di una coronaria maggiore epicardica associata a uno stress test positivo o dalla presenza di una stenosi $\geq 70\%$ di una coronaria maggiore epicardica associata a una classica sintomatologia anginoso. Tutti i pazienti dovevano essere candidati per un intervento di rivascolarizzazione coronarica elettiva mediante PTCA o CABG. I pazienti arruolati nel BARI 2D sono stati circa il 50% della popolazione iniziale e solamente il 17,9% era asintomatico. I risultati dello studio, dopo cinque anni di follow-up, hanno evidenziato un beneficio in termini di minor incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (end-point combinato comprendente morte, IMA e *stroke*, trainato principalmente dalla riduzione di incidenza di IMA) solamente tra i soggetti sottoposti a CABG rispetto a terapia medica (riduzione assoluta dell'8,1%), effetto positivo rilevato solamente nel braccio in trattamento con terapia insulino-sensibilizzante. Poiché solo il 50% circa dei soggetti sottoposti a screening era eleggibile per la randomizzazione e, di questi, circa 1/3 era eleggibile per l'esecuzione di CABG, il *number needed to treat* (NNT) necessario per ottenere la riduzione di un evento cardiovascolare maggiore a cinque anni è risultato di circa 52.

Lo studio prospettico COURAGE (10), effettuato in una popolazione generale affetta da cardiopatia ischemica stabile con coronaropatia significativa, della quale solo il 12% era asintomatica, aveva già suggerito che nei soggetti diabetici (766 pazienti, circa il 33% del totale) la strategia della rivascolarizzazione precoce mediante PTCA associata a un trattamento medico

intensivo non risulta superiore al proseguimento del solo trattamento medico intensivo mirato alla riduzione dei sintomi e soprattutto dei fattori di rischio sull'incidenza di morte e di infarto miocardico non fatale (rischio relativo 0,99 [0,73–1,32]), anticipando i risultati del BARI 2D.

È importante sottolineare che in entrambi gli studi descritti tutti i pazienti erano sottoposti a un trattamento medico molto intensivo con il raggiungimento di un ottimale livello di controllo dei fattori di rischio e, in particolare, nel COURAGE veniva arruolato solamente il 10% circa dei pazienti potenzialmente eleggibili. Nello studio DIAD 2 (11) è stato suggerito che l'aggressivo controllo dei fattori di rischio possa essere responsabile della reversibilità delle alterazioni perfusorie del ventricolo sinistro osservata nel 79% dei soggetti inizialmente positivi e nel 69% dei soggetti con difetto moderato/ampio.

Da questi studi, effettuati in soggetti principalmente con coronaropatia stabile sintomatica, si può concludere che il paziente diabetico tipo 2 con coronaropatia cronica e fattori di rischio cardiovascolare ottimamente controllati può trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica, in termini di riduzione dell'incidenza di eventi coronarici, solo nel caso in cui l'estensione dell'ateromasia coronarica sia un'indicazione al trattamento mediante by-pass e che questo sia seguito da un trattamento ipoglicemizzante basato su insulino-sensibilizzanti.

Nel caso in cui il paziente non abbia un controllo adeguato dei fattori di rischio coronarico potrebbe beneficiare maggiormente di una rivascolarizzazione. Tuttavia, tale possibilità non è stata direttamente valutata in trial controllati, né sono disponibili analisi *post-hoc* che abbiamo esaminato l'outcome in pazienti in controllo medico non ottimale.

Le tematiche dell'argomento saranno articolate in tre sottocapitoli:

- Quando e in quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente?
- Quali indagini diagnostiche si devono utilizzare per la ricerca della coronaropatia asintomatica?
- È utile ricercare la cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico?

Per ciascuna di esse verranno specificate le Raccomandazioni, discusse in base alle evidenze disponibili nel successivo Commento.

1.2 Quando e in quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente?

Raccomandazioni

- *Lo screening deve essere effettuato solo in pazienti con ragionevole aspettativa e qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).*
- *La probabilità della cardiopatia ischemica silente nella popolazione testata deve essere sufficientemente elevata al fine di ottimizzare il rapporto costo-beneficio dello screening (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).*
- *Le seguenti condizioni cliniche identificano un paziente con probabilità sufficientemente elevata di essere affetto da coronaropatia silente:*
 - » *la presenza in distretti arteriosi non coronarici di macroangiopatia sintomatica - intesa come precedenti eventi aterotrombotici o rivascolarizzazione - e non sintomatica che costituisca un equivalente di malattia coronarica secondo l'Adult Treatment Panel (ATP) III (arteriopatia periferica con ABI <0,9, stenosi carotidea asintomatica >50%, aneurisma aortico), oppure*
 - » *uno score di rischio coronarico > al 20% (UKPDS engine) associato ad almeno una delle seguenti alterazioni:*
 - *presenza di placche ateromasiche determinanti stenosi ≥20% del lume vasale in qualsiasi distretto arterioso esplorato*
 - *glomerular filtration rate (GFR) <30 mL/min per 1,73 m²*
 - *neuropatia autonoma cardiaca*
 - *disfunzione erettile*
 - *familiarità positiva di I grado per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi <65 anni femmine)*
 - » *oppure*
 - » *uno score di rischio coronarico > al 20% (UKPDS engine) associato ad almeno due delle seguenti alterazioni:*
 - *GFR <60 mL/min per 1,73 m²*
 - *micro o macroalbuminuria*
 - *retinopatia laser-trattata/proliferante*
 - » *oppure*
 - » *uno score di rischio coronarico > al 30% (UKPDS*

engine) (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

- Per poter meglio stratificare il rischio coronarico la valutazione dei polsi periferici e dei soffi vascolari dovrebbe essere fatta annualmente, la misurazione dell'indice di Winsor ogni due anni, mentre l'esecuzione di un'eco-color-Doppler dei tronchi sovraaortici dovrebbe essere effettuata all'atto della diagnosi del diabete quindi, se negativa, ripetuta non prima di tre-quattro anni (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Se negativo, lo screening andrà ripetuto non prima di due-tre anni (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

Commento

L'identificazione del paziente da indirizzare allo screening rappresenta il primo livello dell'algoritmo diagnostico.

La prima strategia nello screening della cardiopatia ischemica silente è stata applicata nello studio DIAD, l'unico studio prospettico e randomizzato mirato a tale problematica (12). I pazienti reclutati non presentavano storia di cardiopatia ischemica o alterazioni elettrocardiografiche sospette. La percentuale di pazienti con *single photon emission computed tomograph* (SPECT) positiva era del 16% (6% con difetto medio-ampio); alterazioni di tipo non perfusorio sono state riscontrate in un altro 6%. Il risultato più importante è stato che l'esecuzione della SPECT non si è tradotta in atteggiamenti operativi, che non erano stati prestabiliti, tali da migliorare la prognosi nel gruppo sottoposto a screening rispetto ai pazienti di controllo. L'end-point primario si verificava nei pazienti con difetto medio-ampio con un rischio relativo sei volte superiore rispetto ai pazienti con SPECT negativa. Ciononostante, il potere predittivo di eventi era pari al 2,0% per anno in confronto allo 0,62% nei soggetti negativi o con difetto piccolo.

La conseguenza che ne deriva è che lo screening della cardiopatia ischemica mediante SPECT effettuato su soggetti con DMT2 di età superiore a 50 anni senza storia clinica suggestiva di cardiopatia ischemica o ECG positivo e senza selezione aggiuntiva sulla base della presenza di fattori di rischio coronarici (che peraltro nello studio DIAD erano poco rappresentati) non comporta alcun beneficio.

L'ipotesi di eseguire lo screening in soggetti a rischio

molto elevato di cardiopatia ischemica non è stata studiata in alcun trial clinico randomizzato.

Per ottimizzare lo screening, aumentando la possibilità di individuare pazienti con cardiopatia ischemica silente, è necessario che la probabilità a priori (prevalenza) di coronaropatia sia elevata, con un valore almeno pari al 20% (13).

Le linee guida finora pubblicate dalle Società Scientifiche hanno suggerito vari approcci per riconoscere il paziente ad alto rischio, basati sia sulla valutazione dei fattori di rischio clinici e biomorali sia sull'identificazione di aterosclerosi subclinica. È interessante osservare come i classici fattori di rischio cardiovascolare forniscano uno scadente potere predittivo positivo per un esame funzionale cardiaco alterato. Ciò può essere spiegato dal fatto che i fattori di rischio coronarici e gli *scores* di rischio cardiovascolare proiettano il rischio su una lunga traiettoria temporale, generalmente di 10 anni. Pertanto, se il paziente presenta un rischio coronarico a 10 anni pari al 15%, tale rischio si riduce a un anno all'1,5% e allo 0,125% a distanza di 30 giorni dal calcolo del rischio. Così, in un soggetto con tale rischio coronarico la possibilità di identificare un'ischemia miocardica importante è certamente minima nel breve periodo. Al contrario, la presenza di un'ateromasia importante in altri distretti vascolari dimostra che l'albero arterioso del paziente ha già subito danni che, con ogni probabilità, sono presenti anche a livello coronarico. Questo spiega la più forte associazione osservata tra l'esistenza di difetti di perfusione coronarica e di vasculopatia periferica rispetto alla presenza di fattori di rischio biomorali (14).

Non essendoci algoritmi diagnostici della cardiopatia ischemica asintomatica adeguatamente valutati in studi controllati, ogni suggerimento a riguardo si basa sull'opinione di esperti maturata da inferenze di studi che stratificano il rischio coronarico e di *consensus* (15-18).

Noi riteniamo che i requisiti pre-test sufficientemente potenti per identificare una popolazione con elevata prevalenza di cardiopatia ischemica silente siano quelli riportati nelle raccomandazioni e riassunti nella Figura 1.

La scelta di includere nello screening pazienti con aterosclerosi non coronarica sintomatica o asintomatica ma molto avanzata è giustificata dall'osservazione che la compromissione ateromastica di un distretto vascolare è sovente spia di una diffusione più ampia

Figura 1 Elevata probabilità di coronaropatia silente

Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata**Sintomatica**

- Precedenti eventi aterotrombotici
- Interventi di rivascularizzazione

Non sintomatica

- Arteriopatia periferica con ABI <0,9
- Stenosi carotidea asintomatica >50%
- Aneurisma aortico

Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni**Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti**

- Placche ateromasiche determinanti stenosi $\geq 20\%$ del lume vasale in qualsiasi distretto
- GFR <30 mL/min per 1,73 m²
- Neuropatia autonoma cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di I grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi; <65 anni femmine)

Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno due dei seguenti

- GFR <60 mL/min per 1,73 m²
- Micro- o macroalbuminuria
- Retinopatia laser-trattata/proliferante

Il paziente che soddisfi i criteri riassunti in almeno uno dei riquadri presenta elevata probabilità di coronaropatia silente

che coinvolge più distretti vascolari (19, 20). L'impiego di uno *score* di rischio coronarico consente non solo di considerare i classici fattori cardiovascolari come variabili continue ma anche di integrare il loro valore prognostico. La scelta dello UKPDS *risk engine* (download dal sito web) è basata sul fatto che è stato calcolato su una popolazione affetta da DMT2 ed è l'unico algoritmo che prenda in considerazione, nel calcolo del rischio, il controllo glicemico (espresso come emoglobina glicata, HbA_{1c}) e la durata del diabete. D'altra parte, il suo potere predittivo può essere sovrastimato in una popolazione come quella italiana a minor rischio coronarico rispetto a quella britannica anche se, calcolando il rischio coronarico mediante l'impiego del *risk engine* dell'UKPDS, nella popolazione dello studio DAI (21) si ottengono risultati del tutto simili a quelli osservati. Nella stima del rischio mediante il *risk engine* è consigliabile utilizzare la media di più misurazioni per rafforzare il dato. Per le ragioni prima discusse si ritiene necessario aumentare la possibilità di una presenza attuale di coronaropatia non solo basandosi su un calcolo del rischio stimato con l'UKPDS *risk engine*, ma associando quest'ultimo al riscontro di un danno subclinico macrovascolare o microvascolare/neuropatico conclamato o alla coesistenza di una familiarità per coronaropatia precoce, a meno che lo score del rischio non sia estremamente elevato (>30%). La proposta di suggerire probabilità di rischio coronarico elevate, calcolate con il *risk engine*, consente implicitamente di escludere dallo screening gran parte

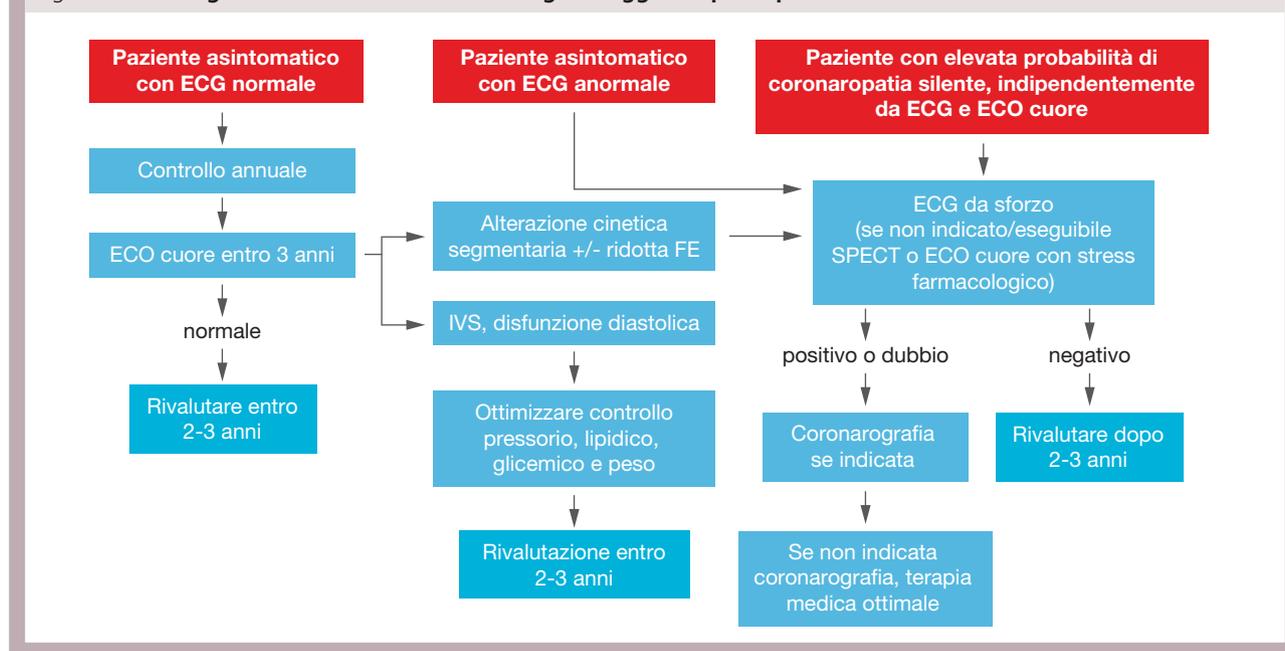
dei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare ben controllato farmacologicamente lasciando, come potenzialmente eleggibili, pazienti con fattori di rischio coronarico non ben controllati, in accordo con l'indicazione proposta dall'*American Diabetes Association* ADA (16).

La scelta degli elementi diagnostici della macroangiopatia subclinica e della microangiopatia è supportata dal fatto che sono fattori di rischio indipendenti non solo rispetto a quelli considerati nell'UKPDS *engine*, ma anche tra di loro quando sono raggruppati assieme; ciò determina un effetto moltiplicativo del rischio con maggior probabilità di selezionare una popolazione con elevata prevalenza di cardiopatia ischemica silente.

Va precisato che la presenza di possibili equivalenti ischemici (dispnea, affaticabilità, questionario di Rose positivo, ECG diagnostico per ischemia probabile o certa, ecocardiografia positiva) pone il paziente al di fuori della cardiopatia asintomatica e richiede sempre un approfondimento diagnostico.

Lo screening andrà ripetuto a un intervallo diverso a seconda che il paziente presenti una positività a basso rischio o dubbia o un risultato negativo dell'esame, in base al giudizio clinico (Figura 2). È stato peraltro osservato che l'incidenza di eventi coronarici nel follow-up presenta un incremento più precoce nella popolazione diabetica rispetto a quella generale e che le curve di sopravvivenza mostrano un incremento di eventi che diviene significativo a partire dal secondo-terzo anno (22, 23).

Figura 2 Iter diagnostico-strumentale cardiologico suggerito per il paziente diabetico



1.3 Quali indagini diagnostiche si devono utilizzare per la ricerca della coronaropatia asintomatica?

Raccomandazioni

- La ricerca della cardiopatia ischemica asintomatica va effettuata dopo una attenta anamnesi e un esame obiettivo che escludano la presenza di sintomi (anche equivalenti coronarici come la dispnea da sforzo) o segni di cardiopatia (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- La diagnostica strumentale iniziale si deve basare su esami semplici poco costosi e facilmente accessibili. L'elettrocardiogramma deve essere eseguito annualmente. È utile effettuare un'ecocardiografia basale entro i primi tre anni dalla diagnosi di diabete (Figura 2) più precocemente se il paziente è iperteso, soprattutto se non svolge abitualmente un'attività fisica d'intensità medio-importante. Nel caso di negatività l'esame andrà ripetuto secondo indicazione clinica (Livello di prova VI, forza della Raccomandazione B).
- Gli esami di secondo livello devono essere esami funzionali, atti a ricercare un difetto di perfusione miocardica sotto stress (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Il primo esame da eseguire, se possibile e in assenza di controindicazioni, è l'ECG da sforzo (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

- Nel caso in cui il paziente non sia eleggibile o esegua un ECG da sforzo non diagnostico o non valutabile andrà sottoposto a ecocardiografia (preferibile per l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti) o a scintigrafia miocardica con stress farmacologico (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Il riscontro di una condizione ad alto rischio di mortalità cardiaca (Tabella 1), evidenziata mediante esami funzionali, pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Il riscontro con gli esami funzionali di una condizione a rischio intermedio-basso di mortalità cardiaca (Tabella 1) andrà valutato caso per caso rispetto all'indicazione dell'esecuzione di una coronarografia (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

Commento

L'obiettivo dello screening della cardiopatia ischemica asintomatica è l'identificazione di soggetti con ischemia miocardica attualmente presente. Ciò significa che non è sufficiente riconoscere un soggetto a rischio coronarico potenzialmente molto elevato utilizzando algoritmi clinico-biumorali o tecniche d'immagine morfologiche (anche le più avanzate, quali lo score del calcio coronarico o l'angiografia coronarica mediante

Tabella 1 Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici

Pazienti a rischio elevato (mortalità annua >3%)

1. Frazione di eiezione (FE) a riposo del ventricolo sinistro <35%
2. Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke \leq -11)
3. Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE <35%)
4. Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test
5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie
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
7. Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201
8. Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di ecostress a basse dosi di dobutamina (\leq 10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca <120 b/m.
9. Evidenza di ischemia estesa all'ecostress

Pazienti a rischio intermedio (mortalità annua tra 1 e 3%)

1. Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro tra il 35 e 49%
2. Test da sforzo a rischio intermedio (score di Duke compreso tra -11 e 5)
3. Difetti di perfusione di entità media in assenza di dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201
4. Ischemia di entità limitata all'ecostress con anomalità di cinetica parietale solo alle più alte dosi di dobutamina e coinvolgente al massimo due segmenti

Pazienti a rischio basso (mortalità annua <1%)

1. Test da sforzo a basso rischio (score di Duke \geq 5)
2. Difetti di perfusione assenti o di piccole dimensioni a riposo o sotto stress*
3. Assenza di alterazioni della cinetica parietale in corso di ecostress o assenza di modificazioni in corso di eco stress di alterazioni della cinetica parietale a riposo di piccole dimensioni *

*Sebbene le informazioni pubblicate siano limitate, i pazienti con queste caratteristiche probabilmente non sono da considerare a basso rischio in presenza di un test da sforzo ad alto rischio o con una frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%

tomografia computerizzata), ma è necessario documentare la presenza d'ischemia miocardica inducibile sotto stress utilizzando metodiche funzionali (24). Infatti, il riscontro anatomico di una stenosi coronarica non è un elemento sufficiente per porre l'indicazione alla rivascolarizzazione in assenza di sintomi o dell'evidenza di un difetto di perfusione significativo (24). In quest'ottica gli esami disponibili sono l'ECG sotto sforzo, l'ecocardiografia/l'ecocardiografia con test da sforzo o stress farmacologico, la SPECT con test da sforzo o stress farmacologico, la *positron emission tomography* (PET) con test da sforzo o stress farmacologico e la stress cine-RMN.

L'approccio iniziale dello screening della cardiopatia ischemica deve procedere attraverso l'esecuzione iniziale di esami di I livello, semplici e di costo limitato, per poi passare a una diagnostica più raffinata, maggiormente complessa e costosa ma più accurata.

La sintomatologia clinica va sempre accuratamente

ricercata non solo per quanto riguarda la presenza di angina, possibilmente mediante il questionario di Rose, ma anche di altri equivalenti ischemici, quali la dispnea da sforzo, l'affaticabilità o segni obiettivi di scompenso cardiaco. In presenza di sintomatologia suggestiva è sempre indicata una diagnostica mirata, come pure in presenza di alterazioni elettrocardiografiche indicative di probabile cardiopatia ischemica.

Seppur caratterizzato da una sensibilità diagnostica estremamente bassa, il primo esame da eseguire è l'ECG a riposo, in quanto è l'esame più semplice ed economico. Esso consente di identificare l'eventuale presenza di una pregressa necrosi, di un blocco di branca sinistro, di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare suggestive per ischemia miocardica. La presenza di un'onda Q o di alterazioni del tratto ST sono risultate significativamente associate al riscontro di SPECT ad alto rischio (14).

Un esame positivo necessita di un approfondimento diagnostico che utilizzerà una tecnica di imaging

mediante l'esecuzione di un'ecocardiografia basale. Il riscontro di anomalie della cinetica segmentaria o di una depressione della funzione ventricolare sinistra, oltre alle indicazioni terapeutiche farmacologiche di prevenzione dello scompenso, protezione dall'ischemia e le indicazioni relative alla terapia antidiabetica, fornisce il presupposto per la prosecuzione delle indagini mediante un test di stimolo funzionale. La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra o di segni di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro dovranno indurre a migliorare ulteriormente il controllo pressorio, glicemico, lipidico e lo stile di vita (25).

L'esecuzione di un'ecocardiografia è comunque indicata, a prescindere dall'esito dell'ECG basale, entro i primi cinque anni dalla diagnosi di diabete, più precocemente se il paziente è iperteso, soprattutto se non svolge abitualmente un'attività fisica d'intensità medio-importante. La normalità dell'ECG e dell'eventuale ecocardiografia basali non preclude l'ulteriore approfondimento diagnostico che proseguirà sulla base dei criteri precedentemente elencati. Riteniamo utile eseguire l'ECG a riposo annualmente, mentre l'ecocardiografia basale, se risultata normale, dovrebbe essere ripetuta secondo indicazione clinica.

La scelta del successivo esame diagnostico deve basarsi sulla conseguenza operativa e sull'outcome finale del paziente al termine del suo percorso diagnostico-terapeutico. Mentre negli anni '80-90 l'utilità di un esame cardiaco funzionale si basava sull'accuratezza diagnostica testata nei confronti della coronarografia, considerata il *gold standard* dell'imaging coronarico, negli anni successivi è stata posta una maggior attenzione sulla capacità predittiva dell'esame funzionale positivo per ischemia e sulla sua estensione nell'identificare pazienti ad alto rischio di IMA e di mortalità (26). Attualmente, il riscontro di *score* a elevato rischio all'ECG da sforzo o di anomalie di perfusione o cinetica nelle indagini di imaging sotto stress rappresentano il presupposto per l'eventuale esecuzione di una coronarografia nell'ottica di una rivascolarizzazione coronarica.

L'esame più semplice ed economico disponibile per ricercare l'ischemia inducibile nel paziente diabetico asintomatico è l'ECG in corso di test da sforzo. Ciò presuppone che il paziente sia in grado di sviluppare uno sforzo sufficiente per raggiungere la frequenza cardiaca diagnostica necessaria e non presenti alterazioni all'ECG basale (blocco di branca sinistro o ritardo della conduzione intraventricolare con QRS >0,12 s, preecci-

tazione ventricolare, *pace-maker*, sottoslivellamento del tratto ST >1 mm in condizioni basali) che non consentano la sua interpretazione durante sforzo. La percentuale di pazienti non eleggibile o che non è in grado di eseguire un test diagnostico si aggira attorno al 30%. Tali soggetti necessitano di passare a una tecnica di imaging con stress farmacologico. In presenza di uno score di Duke ≤ -11 il paziente è un sicuro candidato alla coronarografia (24). In presenza di alterazioni di minor gravità la decisione di passare alla coronarografia andrà valutata caso per caso. La sensibilità e specificità dell'ECG da sforzo rispetto al riscontro coronarografico di stenosi significative nella popolazione generale appare essere attorno al 68 e 77%, rispettivamente (27); nella popolazione diabetica i dati sono assai limitati e suggeriscono una sensibilità del 71 e una specificità dell'84% (28).

In un recente lavoro, condotto su una popolazione generale di 18.964 soggetti senza coronaropatia nota riscontrabile al test ergometrico, i parametri che maggiormente hanno fornito indicazioni prognostiche sono stati: la frequenza cardiaca, la deviazione assiale sinistra, il sottoslivellamento di ST e l'allungamento del QT (29). Il valore diagnostico del test può, inoltre, essere potenziato quando al sottoslivellamento ST si associno altri parametri, quali una compromessa *heart rate recovery*; quest'ultima viene definita da una riduzione della frequenza cardiaca al primo minuto di recupero <12 battiti/m. Nel soggetto diabetico la *heart rate recovery* compromessa rappresenta un buon indicatore di disfunzione autonoma (30). Una ridotta capacità funzionale viene inoltre definita da un carico di lavoro tollerato inferiore a 9,6 mets nell'uomo e inferiore a 7,5 mets nella donna, mentre una ridotta incompetenza cronotropa corrisponde al mancato raggiungimento dell'85% della FC massimale (220 - età).

La SPECT e l'ecocardiografia sotto sforzo o stress farmacologico sono le indagini diagnostiche utilizzate di routine nella diagnostica avanzata di ricerca dell'ischemia miocardica. In termini di sensibilità e specificità i due esami non mostrano differenze sostanziali e pertanto la scelta dell'uno rispetto all'altro dipende principalmente dai protocolli e dalle disponibilità locali dei due esami.

Recentemente è stato sottolineato il rischio radiologico associato all'esecuzione di tecniche di imaging non ecografiche (31). Poiché lo screening va ripetuto periodicamente, l'utilizzo dell'ecocardiografia è, in quest'ottica, preferibile.

La SPECT è l'indagine di diagnostica funzionale maggiormente studiata in letteratura, con una buona sensibilità e specificità rispetto alla coronarografia. Il riscontro di un'alterazione funzionale alla SPECT fornisce un valore predittivo aggiuntivo anche ai dati coronarografici (22, 32–34). L'approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di una coronarografia avverrà solo in presenza di una SPECT positiva per ischemia ampia (24). È importante ricordare che se un'ischemia inducibile severa si associa molto frequentemente alla presenza di coronaropatia importante, una coronaropatia trivasale con una riduzione bilanciata del flusso può dare un risultato normale alla SPECT, come pure la presenza di circoli collaterali (26). D'altra parte, la presenza di disfunzione endoteliale o di danno microangiopatico può determinare la positività dell'esame in assenza di una grave coronaropatia sottostante. Pertanto, anche se una SPECT positiva dopo stress supporta l'esistenza di miocardio ischemico, la sua positività può non essere necessariamente dovuta ad un'alterazione significativa delle coronarie epicardiche.

Elhendy e coll. (35) hanno valutato il ruolo prognostico dell'ecocardiografia da stress in 563 pazienti con diabete e CAD nota o sospetta. Nel follow-up di 5 anni è stato registrato un basso numero di eventi nei soggetti con test negativo, mentre 1/3 dei soggetti con alterazioni ecocardiografiche da sforzo compatibili con un interessamento multivasale è andato incontro a morte cardiaca o infarto non fatale, risultando pertanto a elevato rischio di eventi cardiaci. In questo studio i soggetti con esame patologico, rispetto a quelli con esame negativo presentavano un numero di eventi pari a 2 vs 0% al primo anno, pari a 12 vs 2% al secondo anno e pari a 23 vs 8% al terzo anno. In un altro studio, che ha valutato 131 soggetti diabetici tipo 2 con prova da sforzo positiva, l'ecocardiogramma da stress con dobutamina o dipiridamolo ha mostrato un valore predittivo simile a quello osservato nel paziente non diabetico (36).

Tutti questi studi concludono che l'ecocardiogramma da stress ha potere prognostico incrementale se paragonato alla sola valutazione dei singoli fattori di rischio cardiovascolare. D'altro canto, la presenza di un ecocardiogramma da stress normale nei pazienti diabetici non è altrettanto rassicurante come nei pazienti non diabetici (37). Per esempio, l'*hard event rate* associato a uno studio normale varia tra 1,5 e 6% nei pazienti diabetici, mentre nei non diabetici la variazione è fra 0,6 e 2,7% (38). L'esecuzione della coronarografia è consigliata nel caso di riscontro delle alterazio-

ni ecocardiografiche riportate nelle raccomandazioni del paragrafo precedente.

Per poter stimare la probabilità post-test di identificare un paziente che non solo presenti ischemia ma che tale ischemia sia secondaria a una patologia significativa delle arterie coronariche epicardiche (requisito di base per ipotizzare una rivascolarizzazione accanto alla terapia medica intensiva) è necessario considerare la sensibilità e specificità delle indagini di imaging rispetto alla coronarografia. Nella popolazione generale la SPECT ha dimostrato una sensibilità dell'88% e una specificità del 77% (39). In una coorte relativamente poco numerosa di soggetti diabetici gli stessi parametri sono risultati pari all'86 e 56% nell'identificare una stenosi coronarica $\geq 50\%$ e pari al 90 e 50% nell'identificare una stenosi $\geq 70\%$ (27). Il potere predittivo di ECG da sforzo e SPECT sembra essere additivo (37). La sensibilità e specificità dell'ecocardiografia sotto stress farmacologico nella popolazione generale sono attorno all'80 e 84%, rispettivamente; nella popolazione diabetica le evidenze sono limitate e suggeriscono una sensibilità dell'81–82% e specificità del 54–85% (27).

La Figura 2 riassume l'iter diagnostico suggerito per i pazienti diabetici con sospetta cardiopatia ischemica silente, in base all'entità del rischio presentato.

1.4 È utile ricercare la cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico?

Raccomandazioni

- È necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente nei pazienti diabetici per identificare i soggetti con alto rischio di morte cardiaca ($>3\%$ annuo) (Tabella 1), in quanto possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- In presenza di rischio intermedio (mortalità annua tra 1 e 3%) c'è l'indicazione a rivascolarizzazione solo nel caso di malattia dei tre vasi (non coinvolgente il tronco comune) (Tabella 1) (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- In tutte le altre situazioni l'indicazione alla rivascolarizzazione coronarica è dubbia o considerata inappropriata (Tabella 1) (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Non è necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente con il solo obiettivo di potenziare ulteriormente il trattamento dei fattori di rischio (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

- Non è chiaro se il riscontro di cardiopatia ischemica silente possa migliorare l'aderenza alle linee guida relative al trattamento da parte del medico e l'aderenza alla terapia da parte del paziente (Livello di prova VI, forza della raccomandazione C).

Commento

Le linee guida congiunte delle Società Cardiologiche e Cardiochirurgiche americane ritengono appropriata la rivascolarizzazione coronarica nei soggetti asintomatici solo in presenza di stress test indicativi di alto rischio e in terapia farmacologica massimale (24). L'indicazione rimane anche nel caso in cui il paziente non sia in terapia massimale, con l'unica area di incertezza relativa a una malattia confinata a 1-2 vasi senza coinvolgimento della coronaria sinistra prossimale. I pazienti sono considerati ad alto rischio (mortalità annua $\geq 3\%$) quando ci sono i criteri riportati nella Tabella 1.

In presenza di rischio intermedio (Tabella 1) (mortalità annua tra 1 e 3%) c'è l'indicazione alla rivascolarizzazione solo nel caso di malattia dei tre vasi (non coinvolgente il tronco comune). In tutte le altre situazioni l'indicazione alla rivascolarizzazione coronarica è dubbia o considerata inappropriata.

L'unico studio disponibile effettuato nella popolazione diabetica asintomatica che ha valutato il beneficio della rivascolarizzazione in soggetti sottoposti a test per la ricerca di ischemia inducibile mediante SPECT è di tipo osservazionale e retrospettivo, condotto alla Mayo Clinic (39). Degli 826 soggetti diabetici asintomatici senza coronaropatia nota, reclutati dal 1986 al 2000, che avevano presentato un'alterazione alla SPECT, il 32% presentava un esito definibile ad alto rischio, inteso come un *summed stress score* ≥ 47 su uno *score* massimo di 56. Tra questi, 54 soggetti (su un totale di 76) vennero sottoposti a rivascolarizzazione coronarica. Dopo un follow-up di 5,7 anni solamente i pazienti con uno *score* alla SPECT ad alto rischio beneficiavano, in termini di sopravvivenza, della rivascolarizzazione coronarica, ma solo se effettuata mediante CABG. I pazienti ad alto rischio trattati con terapia medica o PTCA avevano una sopravvivenza simile, come pure i soggetti con SPECT a rischio più basso. Tali soggetti presentavano peraltro un quadro coronarografico meno compromesso rispetto a quelli sottoposti a CABG. Questi risultati sembrano anticipare quelli prospettici del BARI 2D (9). Inoltre confermano, seppur ancora retrospettivamente, i risultati ottenuti in una

popolazione generale costituita da 10.627 soggetti sottoposti a SPECT, nella quale solo i soggetti con una percentuale di miocardio ischemico $>10\%$ beneficiavano della rivascolarizzazione, mentre in presenza di ischemia coronarica di entità inferiore risultava vantaggiosa la sola terapia medica (40).

Non è chiaro se l'identificazione della cardiopatia ischemica possa modificare il grado di aderenza alle linee guida da parte del medico curante o alla terapia da parte del paziente, in quanto i risultati degli studi a tal riguardo sono discordanti (41, 42).

Bibliografia

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 165: 1410-1419, 2005.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 371: 117-125, 2008.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1565-1576, 2008.
4. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
5. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 21: 1551-1559, 1998.
6. Ryden L, Standl E, Bertnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the Study of diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28: 88-136, 2007.
7. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito. Linee Guida SIC-AMD 2007: 61-64.
8. Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 117: 2793-2801, 2008.
9. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009.
10. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-1516.
11. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, et al. for the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in

- Asymptomatic Diabetics (DIAD) Study. *Diabetes Care* 30: 2892–2898, 2007.
12. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 301: 1547–1555, 2009.
 13. Wackers FJT. Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 609–615.
 14. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43–49.
 15. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002.
 16. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. ADA screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 30: 2729–2736, 2007.
 17. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease. Effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116: 85–97, 2007.
 18. Targher G, Bertolini L, Zenari L, et al. Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 25: 45–50, 2008.
 19. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. *Am J Cardiol* 74: 64–65, 1994.
 20. CAPRIE steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 348: 1329–1339, 1996.
 21. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 30: 1241–1247, 2007.
 22. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 105: 32–40, 2002.
 23. Valensi P, Paries J, Brulport-Cerisier V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients. *Diabetes Care* 28: 2722–2727, 2005.
 24. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 119: 1330–1352, 2009.
 25. 2009 focused update ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 119: 1977–2016, 2009.
 26. Shaw LJ, Narula J. Risk assessment and predictive value of coronary artery disease testing. *J Nucl Med* 50: 1296–1306, 2009.
 27. Djaberi R, Beishuizen ED, Pereira AM, et al. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 51: 1581–1593, 2008.
 28. Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: Applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 147: 649–654, 2002.
 29. Gorodeski EZ, Ishwaran H, Blackstone EH, et al. Quantitative electrocardiographic measures and long-term mortality in exercise test patients with clinically normal resting Electrocardiogram. *Am Heart J* 158: 61–70, 2009.
 30. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 40: 1531–1540, 2002.
 31. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 119: 1056–1065, 2009.
 32. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, et al. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: Validation of models based on these tests. *Circulation* 85: 237–248, 1992.
 33. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, et al. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 22: 665–670, 1993.
 34. Gimelli A, Rossi G, Landi P, et al. Stress/rest myocardial perfusion abnormalities by gated SPECT: Still the best predictor of cardiac events in stable ischemic heart disease. *J Nucl Med* 50: 546–553, 2009.
 35. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, et al. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 37: 1551–1557, 2001.
 36. D'Andrea A, Severino S, Caso P, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic patients. *Eur J Echocardiogr* 4: 202–208, 2003.
 37. Cosson E, Paycha F, Paries J, et al. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med* 21: 342–348, 2004.
 38. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: Follow-up of 1325 patients. *J Am Coll Cardiol* 31: 144–149, 1998.
 39. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk spect imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation* 112 (Suppl 1): I-311–316, 2005.

40. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 107: 2900–2906, 2003.
41. O'Malley PG, Feuerstein IM, Taylor AJ. Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, behavioral change, and cardiovascular risk profile. *JAMA* 289: 2215–2223, 2003.
42. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol* 51: 1337–1341, 2008.

*Angelo Avogaro, Alfio Bianchi, Christian Cadeddu,
Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro,
Igor Monducci, Massimo Uguccioni*



2. Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti diabetici con cardiopatia ischemica

Raccomandazione generale

Un intervento multifattoriale, teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante opportune modifiche dello stile di vita e idonee terapie farmacologiche, deve essere implementato nel paziente diabetico con complicazioni cardiovascolari, così come prescritto nel paziente diabetico senza complicanze cardiovascolari (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).

Commento

Studi di intervento in pazienti con e senza diabete con cardiopatia ischemica stabile hanno recentemente dimostrato che la terapia medica intensiva, tesa all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e comprendente terapia con β -bloccanti e/o ACE inibitore, è efficace, almeno quanto le procedure di rivascolarizzazione, sia in termini di mortalità totale sia di nuovi eventi cardiovascolari (1, 2).

2.1 Modifiche dello stile di vita

Terapia medica nutrizionale

Raccomandazioni

Tutte le raccomandazioni date per i pazienti diabetici restano valide anche per quelli con cardiopatia ischemica.

In particolare:

- tutti i pazienti diabetici con cardiopatia ischemica devono seguire una "dieta salutare" caratterizzata, da una parte, da riduzione dei grassi saturi e dell'apporto di sale e, dall'altra, da un appropriato consumo di frutta, vegetali, legumi, noci, pesce, carne magra, derivati del latte a basso contenuto di grassi, cereali integrali, come meglio specificato nel commento (Livello di prova I, forza della raccomandazione A)
- un apporto di acidi grassi n-3 di circa 1 g al giorno (raggiungibile preferibilmente con un'alimentazione adeguata o, anche, come supplemento) è utile per la riduzione della mortalità in pazienti con pregresso infarto

(Livello di prova II, forza della raccomandazione A)

- nei pazienti diabetici in sovrappeso o obesi e con cardiopatia ischemica è importante cercare di raggiungere un'adeguata riduzione ponderale (almeno del 7-10%) da ottenersi tramite una moderata restrizione calorica e un aumento del dispendio energetico (Livello di prova III, forza della raccomandazione A).

Attività fisica

Raccomandazioni

- Trenta minuti di attività fisica moderata, preferibilmente tutti i giorni o almeno cinque giorni alla settimana, dovrebbero essere consigliati tenendo conto degli altri possibili problemi presenti in questa tipologia di pazienti (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- Per pazienti particolari, a rischio molto elevato, potrebbe essere indicato un programma di attività fisica supervisionato (Livello di prova III, forza della raccomandazione C).

Fumo di sigarette

Raccomandazione

L'abolizione completa del fumo deve essere perseguita in tutti i pazienti con cardiopatia ischemica, utilizzando tutte le strategie farmacologiche e di supporto per aiutare a smettere di fumare (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

Commento

Studi di intervento, effettuati in piccoli gruppi di pazienti con pregresso infarto del miocardio anche se non diabetici, dimostrano che una dieta caratterizzata da una diminuzione degli acidi grassi saturi e da un aumento nel consumo di frutta, vegetali, legumi, cereali integrali, acidi grassi n-3 provenienti sia dal

pesce sia da vegetali e noci riduce in maniera significativa e clinicamente rilevante gli eventi cardiovascolari (3, 4).

Le caratteristiche delle diete utilizzate in questi studi sono simili a quelle della cosiddetta “dieta mediterranea”, almeno quella seguita alcuni decenni orsono e, pertanto, tale modello alimentare potrebbe essere utile nell’implementazione di tali strategie terapeutiche.

Nell’ambito della prevenzione secondaria, importanti sono anche i risultati ricavati con gli acidi grassi n-3. Infatti, proprio in questi pazienti, il consumo di 1 g al giorno, ottenuto sia tramite una dieta adeguata sia tramite supplementi, ha effetti positivi, in particolare in termini di riduzione della mortalità (5, 6).

Una riflessione a parte merita, nell’ambito dei pazienti con cardiopatia ischemica, il problema del sovrappeso/obesità. L’obesità è, senza ombra di dubbio, un importante fattore di rischio cardiovascolare che può agire sia in maniera diretta sia per i suoi effetti su altri fattori di rischio. D’altra parte, un numero sempre maggiore di studi indica che l’obesità si associa a una prognosi più favorevole in coorti di pazienti con cardiopatia ischemica, in particolare in quelli con insufficienza cardiaca (7–9). Anche se questo cosiddetto “paradosso” può essere in parte vero sovrappeso/obesità potrebbero rappresentare un fattore di protezione in situazioni particolari di stress), è anche vero che una perdita graduale e intenzionale di peso si associa, anche in questa tipologia di pazienti, a un miglioramento di tutti i fattori di rischio e a una tendenza alla riduzione della mortalità (10).

Da un punto di vista pratico, per cercare di raggiungere gli obiettivi della terapia medica nutrizionale e di mettere in atto le raccomandazioni, potrebbero essere utili i consigli riportati di seguito:

- preferire cereali integrali
- consumare vegetali in abbondanza (1-2 porzioni al dì) e frutta (2-3 porzioni al dì)
- consumare legumi almeno tre volte la settimana
- consumare pesce almeno tre volte la settimana
- preferire le carni bianche a quelle rosse
- preferire latte e prodotti caseari a basso contenuto in grassi
- come condimento, preferire oli vegetali, in particolare l’olio di oliva
- evitare l’uso di alimenti con elevata densità energetica (per esempio dolci, biscotti, cornetti, brioches, frutta sciroppata)
- se non sussistono particolari controindicazioni, un

consumo moderato di vino (1-2 bicchieri al giorno) può essere salutare

- usare solo occasionalmente burro, altri condimenti di origine animale, insaccati
- fare attenzione ai prodotti del commercio confezionati che possono contenere acidi grassi trans e oli vegetali ricchi in saturi come l’olio di palma.

Per quanto riguarda l’attività fisica, è noto che il livello di attività fisica è un potente predittore di mortalità totale, mortalità ed eventi cardiovascolari anche in pazienti con cardiopatia ischemica (11, 12). Inoltre, l’esercizio fisico si associa a riduzione di diversi fattori di rischio cardiovascolare (compreso lo stress psicologico) e della mortalità (13, 14). Naturalmente, la riabilitazione cardiologica deve essere graduale e tener conto di tutte le altre possibili problematiche presenti in questa tipologia di pazienti.

Enzo Manzato, Angela A. Rivellese

2.2 Controllo dei lipidi plasmatici

Pazienti con cardiopatia ischemica stabile

Raccomandazioni

- *I pazienti diabetici con cardiopatia ischemica stabile sono da considerare pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).*

Pertanto, gli obiettivi da raggiungere per quanto riguarda i lipidi plasmatici sono:

- *colesterolo LDL <100 mg/dL (Livello di prova I, forza della raccomandazione A) o, se possibile, <70 mg/dL (Livello di prova II, forza della raccomandazione B)*
- *trigliceridemia <150mg/dL, colesterolo HDL >40 mg/dL nell’uomo e >50mg/dL nella donna (Livello di prova III, forza della raccomandazione B)*
- *colesterolo non HDL (30 mg/dL in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) e apoB (<80 mg/dL) da considerare come obiettivi secondari in particolare nei pazienti con TG >200 mg/dL (Livello di prova III, forza della raccomandazione B)*
- *nei pazienti diabetici con cardiopatia ischemica stabile la terapia farmacologica ipolipidemizzante (in primis statine) deve essere aggiunta alle modifiche dello stile di vita indipendentemente dal valore di colesterolo LDL, a*

meno che non sia già compreso nei target (Livello di prova I, forza della raccomandazione A)

- in caso di controindicazioni all'uso delle statine e/o presenza di eventi avversi, il trattamento con ezetimibe/niacina/resine può essere preso in considerazione (Livello di prova II, forza della raccomandazione A)
- in pazienti con ottimali livelli di colesterolo LDL, ma con ipertrigliceridemia e/o bassi livelli di HDL colesterolo, la terapia con fibrati/niacina/acidi grassi n-3 può essere presa in considerazione eventualmente anche in associazione con statine (nel caso dei fibrati evitare l'associazione con il genfibrozil) (Livello di prova II, forza della raccomandazione B)
- in pazienti con cardiopatia ischemica stabile che devono effettuare percutaneous coronary intervention (PCI) un carico con statine in fase peri-procedurale può essere preso in considerazione (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).

Commento

Le raccomandazioni per i diabetici con cardiopatia ischemica stabile ricalcano quelle riportate negli Standard di Cura Italiani per il diabete mellito del 2009-2010, ai quali si rimanda per un commento estensivo (15).

In questa sede si vuole sottolineare l'importanza, suffragata da studi di intervento (16), di raggiungere in questa categoria di pazienti livelli di colesterolo LDL almeno <100 mg/dL, se non addirittura <70 mg/dL, considerando il loro elevatissimo rischio cardiovascolare. Infatti, essere affetti da diabete e cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare determina il passaggio a una categoria di rischio superiore. Uno studio del 2005 su 51.735 soggetti finlandesi di entrambi i sessi con età compresa tra 25 e 74 anni ha evidenziato che l'*hazard ratio* (HR) per la mortalità coronarica, aggiustata per tutti gli altri fattori di rischio era, rispetto a soggetti sani, 2,1 per i diabetici, 4 per gli infartuati e 6,4 per gli infartuati affetti da diabete (17). Nelle donne l'HR era rispettivamente 4,9, 2,5 e 9,4. Anche la mortalità totale era marcatamente incrementata nei soggetti affetti da diabete e infarto del miocardio. Tali risultati sono stati recentemente confermati da un altro studio su popolazione (18). Inoltre, alcuni degli studi di intervento, comprendenti anche sottogruppi di pazienti diabetici e la meta-analisi di Cannon (19-22), dimostrano che il raggiungimento di obiettivi ancora più stringenti (colesterolo LDL <70 mg/dL) con l'uso di sta-

tine a elevato dosaggio riduce ulteriormente il rischio di nuovi eventi cardiovascolari, specie in presenza di altri fattori di rischio - fumo, micro/macroalbuminuria o insufficienza renale cronica, ispessimenti o placche carotidee maggiori di 2 mm, familiarità per malattia cardiovascolare - anche se non ha effetti significativi sulla mortalità.

Per quanto riguarda le altre alterazioni lipidiche, lo studio PROVE-It (23) indica che elevati livelli di trigliceridi (>150 mg/dL) condizionano un aumento del rischio cardiovascolare in pazienti con cardiopatia ischemica. Purtroppo, gli studi di intervento con farmaci ipotrigliceridizzanti, *in primis* fibrati, non mostrano risultati univoci in termini di riduzione di eventi cardiovascolari e mortalità (24), anche se è utile ricordare che, nello studio VA-HIT, la terapia con gemfibrozil ha indotto una diminuzione significativa degli eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia ischemica (25). È, inoltre, importante sottolineare che, da un punto di vista pratico, essendo il colesterolo LDL l'obiettivo primario, gli altri farmaci ipolipidizzanti, fibrati, niacina, acidi grassi n-3 sono utilizzati, nella maggior parte dei casi, in associazione alle statine. Dati sia sull'efficacia sia sulla sicurezza di tali associazioni non sono ancora disponibili, tranne per quanto riguarda l'associazione fenofibrato-statine. Lo studio ACCORD, infatti, ha dimostrato che tale associazione è abbastanza sicura anche se non induce una riduzione significativa del rischio cardiovascolare tranne che nei pazienti con trigliceridemia elevata e bassi livelli di colesterolo HDL (26).

Alcuni studi recenti, anche se su piccoli numeri, sembrano indicare che un carico con statine in fase peri-procedurale (per l'atorvastatina 80 mg 12 ore prima e 40 mg immediatamente prima della procedura) è capace di ridurre gli eventi cardiovascolari acuti almeno a breve termine (27).

Pazienti con sindrome coronarica acuta

Raccomandazioni

- I pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), siano essi diabetici o non diabetici, sono da considerarsi a rischio cardiovascolare molto elevato, in particolare nelle prime settimane o mesi dopo l'evento (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Gli obiettivi, per quanto riguarda il controllo dei lipidi plasmatici, sono uguali a quelli indicati per i diabetici con cardiopatia ischemica, con una indicazione ancora più

forte a raggiungere livelli di colesterolo LDL <70 mg/dL (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

- In assenza di controindicazioni specifiche, una “terapia intensiva” con statine a elevato dosaggio deve essere iniziata il prima possibile (entro 1-4 giorni), indipendentemente dai valori di colesterolo LDL e proseguita per almeno 6 mesi (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- L’uso di altri farmaci ipolipemizzanti (inibitori dell’assorbimento del colesterolo, fibrati, niacina, acidi grassi n-3), da soli o in associazione alle statine, può essere preso in considerazione in base al profilo lipidico del paziente anche se, a tutt’oggi, mancano dati di studi specifici (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).
- Anche nei pazienti con SCA che devono effettuare PCI un carico con statine in fase peri-procedurale può essere preso in considerazione (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).
- Un apporto di acidi grassi n-3 di 1 g al giorno (da dieta o da supplemento) deve essere incoraggiato (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).

Commento

La presenza di una “sindrome coronarica acuta” è, senz’altro, una condizione di rischio cardiovascolare molto elevato, per la quale è essenziale mettere in atto una strategia terapeutica complessa e intensiva comprendente riperfusione cardiaca e terapia medica aggressiva. Nell’ambito della terapia medica, le statine stanno assumendo in questi ultimi anni un ruolo importante. Infatti, sia studi osservazionali sia trial clinici (anche se non effettuati in pazienti con diabete) dimostrano che l’impiego precoce di una terapia con statine ad alte dosi diminuisce il rischio di nuovi eventi cardiovascolari e tale beneficio è evidente già nei primi tre mesi (27-29). L’inizio immediato della terapia con statine, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL, si basa anche sul fatto che i livelli di colesterolo LDL si riducono subito dopo un evento acuto, risultando del 48 % più bassi dei livelli basali dopo una settimana (27).

Inoltre, gli effetti positivi delle statine nella SCA potrebbero essere dovuti, almeno in parte, ai cosiddetti effetti “pleiotropici” delle statine e non solo a quello sulla riduzione del colesterolo LDL.

Le altre alterazioni lipidiche, in particolare gli alti livelli di trigliceridi, potrebbero giocare un ruolo

importante nel condizionare l’elevatissimo rischio cardiovascolare presente nelle sindromi coronariche acute (30), ma non sono a tutt’oggi disponibili studi di intervento tesi all’ottimizzazione di queste alterazioni in pazienti con SCA.

Invece, un apporto di acidi grassi n-3 di 1 g al giorno, ottenuto sia tramite un aumento del consumo di pesce sia tramite l’assunzione di supplementi altamente purificati, ha indotto una riduzione della mortalità in pazienti non diabetici con infarto del miocardio recente (<3 mesi) (6, 31). Tale effetto si verifica precocemente (nei primi 3-4 mesi) e non è in relazione con effetti metabolici; in particolare non è in relazione con una riduzione dei trigliceridi che si ottiene solo con dosaggi più elevati di acidi grassi n-3.

Vincenzo Cavallaro, Enzo Manzato, Angela A. Rivellese

2.3 Terapia ipolipemizzante e miopatia

La possibilità di sviluppare una miopatia acuta con rhabdomiolisi rappresenta il più temibile evento avverso evidenziabile in corso di terapia con farmaci ipolipemizzanti (statine e fibrati). Il riscontro di un numero sensibile di casi (anche letali) di rhabdomiolisi in corso di terapia con cerivastatina, specie se in associazione con gemfibrozil, ha indotto al ritiro della molecola dal commercio e ha ingenerato una preoccupazione diffusa nella classe medica che persiste tutt’oggi e che rappresenta il principale fattore limitante nella prescrizione di terapia ipolipemizzante, specie combinata.

A fini epidemiologici e di farmacovigilanza (32), viene abitualmente definita “rhabdomiolisi” la presenza di concentrazioni sieriche di creatin-fosfo-chinasi (CPK) superiori a 10.000 U/L oppure la presenza di incrementi di CPK superiori a 10 volte oltre il limite superiore di normalità, associati a un concomitante incremento della creatininemia o alla necessità di operare idratazione endovena.

Si definisce invece “miopatia” la presenza di sintomi muscolari (mialgia, debolezza muscolare o crampi) in associazione a una elevazione delle CPK di almeno 10 volte oltre il limite superiore di normalità, senza incremento della creatininemia.

In corso di terapia con statine lo sviluppo di miopatia viene segnalato da diverse fonti come di circa 5 casi per

100.000 pazienti trattati per anno, di cui circa un quarto sviluppa rabdomiolisi (dati corretti per placebo o per confronto con pazienti non in terapia con statine) (32).

Raccomandazioni relative a terapia ipolipemizzante e rischio di miopatia/rabdomiolisi

- *La rabdomiolisi e la miopatia rappresentano eventi avversi rari in corso di terapia ipolipemizzante diversa dalla combinazione statina + gemfibrozil e pertanto non devono essere considerati un deterrente a intraprendere una terapia con statine e/o fibrato, in assenza di un preesistente elevato rischio di miopatia o di pregressi episodi di rabdomiolisi (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).*
- *Poiché l'incidenza di semplice mialgia risulta elevata, altamente variabile e non significativamente superiore rispetto a quella osservata in corso di placebo, non può essere considerata da sola come reazione avversa al trattamento in atto (Livello di prova I, forza della raccomandazione B).*
- *L'incidenza di rabdomiolisi e miopatia non sembra essere direttamente correlata alla dose di statina e pertanto non deve rappresentare un deterrente all'impiego di dosi elevate (Livello di prova I, forza della raccomandazione B).*
- *L'associazione tra statina e fenofibrato è associata a un significativo, ma clinicamente contenuto, aumento di probabilità di sviluppare rabdomiolisi/miopatia (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).*
- *L'associazione tra una statina e il gemfibrozil comporta un significativo aumento di sviluppare rabdomiolisi/miopatia ed è pertanto meno indicata di quella con fenofibrato (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).*

Commento

Lo sviluppo di miopatia/rabdomiolisi non segue un pattern temporale specifico e può presentarsi in ogni momento, indipendentemente dalla durata di malattia (33). Circa metà dei pazienti sviluppa la sintomatologia dopo il primo anno di terapia.

Una revisione sistematica della letteratura del 2006, eseguita da Law et al. (34) ha incluso dati provenienti da database clinici (UK *General Practice Research Database* e i database di diverse HMO americane), trial clinici, report di farmacovigilanza e *case-report* pubblicati in letteratura. Da queste fonti l'incidenza di rabdomiolisi in corso di terapia con statine diverse da cerivastatina è risultata di 3,4 per 100.000 persone-anno (95%CI

1,6-6,5), con una mortalità del 10%. A partire dai dati estrapolati dai trial clinici analizzati (per un totale di circa 180.000 pazienti), il rischio di rabdomiolisi attribuibile all'uso di statine è risultato di 1,6 (-2,4-5,5) casi per 100.000 pazienti/anno. L'incidenza risulta 10 volte superiore per l'associazione statina-gemfibrozil e 2000 volte superiore se la statina è cerivastatina, con un'incidenza totale per anno attorno al 5%.

I dati relativi allo sviluppo di miopatia indicano un'incidenza per 100.000 pazienti/anno di 11 per le statine diverse da cerivastatina, 46 per cerivastatina, 28 per gemfibrozil da solo e 35 quando associato ad altre statine. L'associazione gemfibrozil-cerivastatina si associa invece allo sviluppo di miopatia in oltre 10.000 casi ogni 100.000 trattati per anno (circa il 10%) (34).

Risulta invece altamente frequente lo sviluppo di semplice sintomatologia mialgica, che nei trial clinici risulta dell'1,5-3% e negli studi di pratica clinica può giungere fino a un terzo dei pazienti arruolati. È da notare però, che le stime provenienti dai database clinici e dagli studi osservazionali presentano un grado di affidabilità limitata in quanto soggetti a *recall bias*. Nei trial clinici randomizzati contro placebo l'incidenza di mialgia nel gruppo di controllo è risultata sovrapponibile a quella osservata nel gruppo in terapia con statine, indipendentemente dal dosaggio utilizzato.

Una recente meta-analisi (35) dei principali studi clinici randomizzati che confrontano dosi moderate di statine rispetto a dosi elevate ha confermato la mancanza di un'evidente relazione tra dose di statina e incidenza di eventi avversi muscolari maggiori, anche se il numero di eventi registrati risultava modesto, tale da non permettere conclusioni definitive.

Il rischio di rabdomiolisi/miopatia risulta dipendente dalla molecola utilizzata, in particolare le molecole con biotrasformazione attraverso la via del citocromo P450-3A4 (CYP3A4, come simvastatina e atorvastatina) risultano implicate in casi di rabdomiolisi con una frequenza 4 volte superiore a quelle con meccanismi di biotrasformazione CYP3A4-indipendenti (come pravastatina e fluvastatina) (36). La differenza assume però un rilievo clinico marginale in funzione della rarità dell'evento, della minore efficacia delle statine CYP3A4-indipendenti (37) e del fatto che nel 60% dei casi di rabdomiolisi in corso di terapia con statine metabolizzate tramite il CYP3A4 il paziente assumeva altri farmaci attivi sulla stessa via (38).

Dai dati provenienti dai database di 11 assicurazioni

americane per un totale di 252.460 pazienti si evidenzia come rispetto alla monoterapia con statina, l'associazione statina-fibrato risulti gravata da una probabilità di rhabdmiolisi circa 5 volte superiore. Tuttavia, l'associazione tra statina (diversa da cerivastatina) e gemfibrozil presenta un rischio di rhabdmiolisi circa 8-10 volte superiore a quella di statina + fenofibrato. Il meccanismo causale di tale differenza non è del tutto noto. Tuttavia, il gemfibrozil sembrerebbe essere responsabile di una riduzione nella biotrasformazione delle statine, con conseguente incremento della loro concentrazione ematica e tissutale (39).

Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile

2.4 Ipertensione arteriosa

Raccomandazioni

- I soggetti diabetici con cardiopatia ischemica, così come quelli che hanno molteplici fattori di rischio cardiovascolare, devono essere trattati per tutti i fattori di rischio presenti (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Nel soggetto diabetico con cardiopatia ischemica con valori di pressione sistolica >130 mmHg e/o di pressione diastolica >80 mmHg si raccomanda di iniziare un trattamento farmacologico, in aggiunta ai cambiamenti dello stile di vita (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).

Commento

Nel paziente diabetico la pressione arteriosa deve essere misurata in occasione di tutte le visite cliniche e la presenza di un valore di PA sistolica >130 mmHg o di PA diastolica >80 mmHg andrà confermata in un giorno diverso per porre diagnosi di ipertensione (40).

Nelle linee guida europee per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, recentemente aggiornate, si ribadisce che quando la pressione arteriosa iniziale è a livelli alti del range di normalità, cioè la pressione sistolica è compresa tra 130-139 mmHg e la diastolica tra 80-89 mmHg, la decisione di iniziare un trattamento farmacologico dipende dal livello di rischio del soggetto (41). Quindi, la raccomandazione di iniziare un trattamento farmacologico anti-ipertensivo, in aggiunta ai

cambiamenti dello stile di vita, è giustificata dalla presenza del diabete o di malattia cardiovascolare e, a maggior ragione, nel paziente diabetico con cardiopatia ischemica. Si conferma, inoltre, l'importanza della ricerca del danno d'organo subclinico per la stratificazione del rischio cardiovascolare, anche se nel paziente con pressione arteriosa normale-alta la sua presenza può non essere sufficiente a esprimere un giudizio di alto rischio. Si incoraggiano, comunque, le procedure a basso costo, quali la ricerca della microalbuminuria, la stima della velocità di filtrazione glomerulare con la formula MDRD (*modification of diet in renal disease*), l'elettrocardiogramma e, laddove possibile, l'ecocardiogramma (41, 42).

Gli effetti della terapia anti-ipertensiva in soggetti diabetici normotesi sono stati specificamente testati solo in un piccolo studio (n=480, di cui solo 1/4 con cardiopatia ischemica), l'ABCD-NT (43), in realtà disegnato per altri scopi e con un potere statistico insufficiente per rilevare delle differenze negli eventi cardiovascolari che costituivano comunque un end-point secondario. Inoltre, la definizione di livelli normali di pressione arteriosa si basava su valori di diastolica tra 80-89 mmHg mentre, pur essendo il valore medio della pressione sistolica all'ingresso nello studio a livelli normali alti, cioè 137 mmHg, il criterio di inclusione nello studio richiedeva livelli di pressione sistolica >160 mmHg. Infine, tra gli outcome cardiovascolari solo l'incidenza di ictus veniva ridotta dal trattamento anti-ipertensivo più aggressivo rispetto a quello meno intensivo.

Altri risultati sul trattamento anti-ipertensivo in soggetti diabetici normotesi derivano da analisi di sottogruppi di due grossi studi come il MICROHOPE (44) e l'ADVANCE (45). Nello studio MICROHOPE (44), in cui il 60% dei soggetti aveva una storia di pregressa cardiopatia ischemica, il 44% di tutti i soggetti diabetici non aveva una storia di pregressa ipertensione arteriosa e il beneficio del farmaco usato, in questo caso il ramipril, era lo stesso in soggetti con pregressa storia di ipertensione arteriosa. Nello studio ADVANCE (45), condotto su 11.140 soggetti con DMT2 a elevato rischio cardiovascolare, di cui 1/4 con pregresso infarto del miocardio, con all'ingresso livelli di pressione arteriosa sistolica >140 mmHg e diastolica >90 mmHg oppure terapia anti-ipertensiva in atto, il gruppo di soggetti diabetici normotesi era in realtà solo 1/6 del totale e la riduzione del 9% dell'outcome primario non era statisticamente significativa.

In pazienti con pregressa malattia coronarica gli studi HOPE (46) (i cui soggetti erano per 1/3 diabetici e 60% con pregressa cardiopatia ischemica), EUROPA (47) (60% con pregressa cardiopatia ischemica e solo 13% diabetici) e CAMELOT (48) (tutti con malattia coronarica e 18% con diabete) hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari sia fatali sia non fatali anche nei soggetti normotesi. In questi studi però i pazienti venivano suddivisi in base a livelli più o meno alti di pressione arteriosa senza prendere in considerazione se fossero già in trattamento anti-ipertensivo. Nello studio EUROPA (47) il gruppo di confronto non era in trattamento anti-ipertensivo, ma ipertesi e normotesi venivano suddivisi sulla base di un valore di pressione arteriosa di 160/95 mmHg, cioè livelli ben più alti di quelli normali. Nello studio CAMELOT (48) solo i soggetti normotesi randomizzati ad assumere amlodipina, ma non quelli randomizzati ad assumere enalapril, hanno presentato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, limitatamente alla rivascolarizzazione coronarica e ospedalizzazione per angina. Lo studio PEACE (49), su soggetti con cardiopatia ischemica stabile di cui 17% diabetici, non ha mostrato benefici dal trattamento anti-ipertensivo. Nello studio ACTION (50, 51), in soggetti con cardiopatia ischemica stabile di cui 15% diabetici, una riduzione degli eventi cardiovascolari si è verificata solo quando i livelli di pressione arteriosa iniziale erano nel range dell'ipertensione arteriosa, con risultati in opposte direzioni, cioè con una tendenza verso il beneficio nei soggetti normotesi trattati con trandolapril nello studio PEACE (49) e nei soggetti ipertesi con nifedipina GITS nello studio ACTION (50, 51).

Obiettivi

Raccomandazioni

- *L'obiettivo del trattamento anti-ipertensivo nel paziente diabetico con cardiopatia ischemica come nel soggetto diabetico senza complicanze cardiovascolari è il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).*
- *L'obiettivo del trattamento anti-ipertensivo nel paziente diabetico con cardiopatia ischemica come nel soggetto diabetico senza complicanze cardiovascolari è il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).*
- *L'obiettivo del trattamento anti-ipertensivo nel*

paziente diabetico con cardiopatia ischemica come nel soggetto diabetico senza complicanze cardiovascolari se presente nefropatia e/o proteinuria >1 g/24 ore è il raggiungimento di valori di pressione arteriosa <125/75 mmHg (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).

Commento

Tutte le principali linee guida concordano per quanto riguarda la raccomandazione di ridurre i livelli di pressione arteriosa, se ben tollerati, al di sotto di 130/80 mmHg nei soggetti diabetici e/o con cardiopatia ischemica (41, 52–55). L'obiettivo di raggiungere valori pressori <130/80 mmHg, tradizionalmente raccomandato nei soggetti diabetici e/o con cardiopatia ischemica, non è supportato da chiare evidenze cliniche nei trial e rappresenta forse più un esercizio accademico, dal momento che anche nella pratica clinica questi valori sono molto spesso difficili da ottenere. Forse sarebbe più realistico consigliare di perseguire una considerevole riduzione della pressione arteriosa, purché senza rischi e se ben tollerata, senza indicare degli obiettivi non chiaramente dimostrati.

Nel diabete l'unico studio in cui sono stati raggiunti valori di pressione arteriosa al di sotto di 130 mmHg con un trattamento attivo è l'ABCD-NT (43), con i limiti di cui si è detto sopra e a dispetto di una differenza di 9 mmHg tra il gruppo in trattamento attivo e quello di controllo. Al contrario, gli studi MICROHOPE (44), ABCD-HT (56), PROGRESS (57) e ADVANCE (45) hanno ottenuto benefici cardiovascolari con il raggiungimento di pressioni arteriose sistoliche tra 130–139 mmHg in trattamento attivo.

Nonostante siano disponibili numerosi studi, è difficile trarre conclusioni sugli obiettivi pressori da raggiungere in pazienti con pregressa cardiopatia ischemica dal momento che molti studi non hanno dimostrato beneficio dal trattamento anti-ipertensivo più intensivo.

In pazienti con pregressa cardiopatia ischemica il miglior trattamento della pressione arteriosa ha prodotto risultati positivi, cioè benefici, sull'end-point primario solo negli studi HOPE (46) ed EUROPA (47). Almeno altri quattro studi (49, 50, 58, 59) non hanno mostrato consistenti effetti favorevoli, mentre nello studio CAMELOT (48) la riduzione della pressione arteriosa a 124 mmHg ha prodotto dei risultati vantaggiosi con amlodipina, ma non con enalapril.

Va sottolineato che spesso il trattamento con farma-

co attivo veniva confrontato con un trattamento placebo che in realtà significava un trattamento farmacologico multiplo sia con anti-ipertensivi sia con antiaggreganti, statine, ecc. In alcuni studi negativi la differenza di pressione arteriosa tra i trattamenti attivi o più attivi e placebo o meno attivi potrebbe essere stata troppo piccola per tradursi in chiari risultati benefici. È possibile inoltre che i livelli di pressione arteriosa sistolica in entrambi i gruppi trattati e placebo fossero troppo bassi, laddove la relazione con gli eventi è meno profonda che a livelli di pressione più elevati.

Recentemente, alcuni studi (59, 60) e post-analisi di altri (41, 61, 62) suggeriscono qualche dubbio sul trattamento molto aggressivo della pressione arteriosa. In soggetti a elevato rischio cardiovascolare un regime terapeutico anti-ipertensivo che abbassi i valori di pressione arteriosa sistolica sotto i 120–125 mmHg e diastolica sotto i 70–75 mmHg si accompagnerebbe a un aumento, anziché a una ulteriore riduzione, dell'incidenza degli eventi cardiovascolari, con un fenomeno chiamato curva J.

Terapia farmacologica

Raccomandazioni

- L'obiettivo primario è raggiungere l'effetto terapeutico desiderato indipendentemente dal farmaco anti-ipertensivo utilizzato (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Tutte le maggiori classi di agenti anti-ipertensivi possono essere usate per la loro provata efficacia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nel soggetto diabetico (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- È spesso necessario associare due o più farmaci anti-ipertensivi alle dosi efficaci per raggiungere gli obiettivi terapeutici e nell'associazione dovrebbe essere sempre presente un ACE-inibitore o un sartano (antagonista del recettore dell'angiotensina II) (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).
- Nei soggetti diabetici con malattia cardiovascolare deve essere considerato l'impiego di un ACE-inibitore, se non controindicato, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Nei soggetti diabetici con pregresso infarto deve essere considerato l'impiego di un β -bloccante, se non controindicato, per ridurre la morbilità e la mortalità (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

Commento

Un'ampia meta-analisi (63) ha dimostrato che la maggior parte dei farmaci anti-ipertensivi è in grado di prevenire gli eventi cardiovascolari nel soggetto diabetico. Quindi, non esiste un farmaco di scelta e tutti gli anti-ipertensivi, come diuretici, β -bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e sartani o antagonisti del recettore dell'angiotensina II, possono essere presi in considerazione nel trattamento anti-ipertensivo. Dal momento che l'associazione di più farmaci è raccomandata e spesso necessaria per il controllo della pressione arteriosa nel soggetto diabetico, un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina - e dunque in prima istanza un ACE-inibitore o un sartano (o antagonista del recettore dell'angiotensina II) se sussistono problemi di tollerabilità - dovrebbe essere sempre incluso in questa terapia di associazione, come indicato da tutte le principali linee guida mondiali (americane, canadesi, europee e inglesi) per l'effetto di protezione sul rene e, a maggior ragione, nel soggetto diabetico con cardiopatia ischemica per i comprovati effetti di cardioprotezione.

In caso di necessità, per raggiungere i target pressori le linee guida ADA (52) raccomandano l'aggiunta di un diuretico tiazidico in presenza di una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) >30 mL/min/1,73 m² e di un diuretico dell'ansa in caso di eGFR <30 mL/min/1,73 m². Nel momento in cui si utilizza un ACE-inibitore, un bloccante recettoriale o un diuretico, sarà opportuno il monitoraggio dei livelli sierici di potassio.

I risultati di alcuni studi, come l'ABCD (64), il FACET (65) e il CAPPP (66), suggeriscono che il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone è molto importante nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in soggetti diabetici a rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

Nello studio GISSI-3 (67) un ACE-inibitore (lisinapril) riduceva la mortalità nei soggetti diabetici con infarto del miocardio ma non nel gruppo di controllo. Nello studio HOPE (46) un ACE-inibitore (ramipril) dimostrava una diminuzione del 25% dell'end-point composito (infarto del miocardio, ictus e mortalità per causa cardiovascolare). Nello studio EUROPA (47), in una popolazione in termini assoluti a minor rischio cardiovascolare rispetto allo studio HOPE, si è osservata con un ACE-inibitore (perindopril) una riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare anche nei soggetti diabetici e indipendentemente da altre terapie in prevenzione secondaria.

Le recenti linee guida americane dell'ADA (52) ricono-

scono la chiara utilità del trattamento con ACE-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina II nei soggetti diabetici con nefropatia e/o ipertensione arteriosa. Avanzano invece dei dubbi, alla luce degli studi PEACE (49) e più recentemente TRANSCEND (59), sugli effetti benefici non del tutto chiari nei pazienti diabetici con malattia cardiovascolare senza nefropatia e ipertensione, specie se già in trattamento intensivo con terapie standard, compresa quella ipocolesterolemizzante.

L'associazione ACE-inibitore e antagonista del recettore dell'angiotensina II non è invece raccomandata, come indicato dai risultati del recente studio ONTARGET (62) a causa dei frequenti eventi avversi.

Nello studio ADVANCE (45) l'associazione di un ACE-inibitore (perindopril) con un diuretico (indapamide) ha prodotto una riduzione significativa degli outcome renali e una diminuzione del 14% della mortalità. Lo studio ACCOMPLISH (68), che includeva il 60% di diabetici su 11.506 arruolati, di cui circa 1/3 con cardiopatia ischemica, ha evidenziato la superiorità dell'associazione ACE-inibitore (benazepril) con calcioantagonista (amlodipina) rispetto a quella con diuretico (idroclorotiazide).

L'INVEST (69), un studio su 22.576 pazienti ipertesi con malattia coronarica e di cui 1/4 con diabete, ha dimostrato uguale efficacia dei trattamenti anti-ipertensivi a base di calcio-antagonista (verapamil) e β -bloccante (atenololo).

I β -bloccanti sono inoltre molto efficaci nel post-infarto nel ridurre la mortalità e nel prevenire nuovi episodi infartuali anche nei soggetti diabetici (70, 71).

Alla luce delle evidenze sulla aumentata sopravvivenza, prevenzione del reinfarto, della morte improvvisa e delle aritmie ventricolari, i β -bloccanti non dovrebbero essere negati, ma raccomandati nel soggetto diabetico con malattia coronarica.

Igor Monducci, Sabina Zambon

2.5 Terapia antiaggregante

Premessa

L'impiego dei farmaci antiaggreganti in prevenzione secondaria dopo infarto del miocardio nei pazienti diabetici ha indicazioni nella prevenzione a lungo termine degli eventi cardiovascolari dopo infarto STEMI

(infarto miocardico con sopraslivellamento ST), nel trattamento dell'infarto NSTEMI (infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST), nella prevenzione delle complicanze peri-procedurali in caso di interventi endovascolari. Per ciascuna indicazione vi sono farmaci specifici valutati in trial controllati.

Nei soggetti diabetici sono disponibili le linee guida relative o trial specifici riguardanti le seguenti indicazioni:

- prevenzione secondaria a lungo termine in pazienti con DMT1 o DMT2 e patologia cardiovascolare
- prevenzione secondaria dopo infarto STEMI
- trattamento dell'infarto NSTEMI
- prevenzione generale della trombosi dopo procedure di rivascularizzazione coronarica con protocolli differenti
- sono inoltre disponibili raccomandazioni circa le interazioni farmacologiche tra altri farmaci e l'aspirina e circa la scelta di farmaci antiaggreganti alternativi all'aspirina in caso di allergia/intolleranza o controindicazioni.

Prevenzione secondaria a lungo termine in pazienti con diabete tipo 1 o tipo 2 e patologia cardiovascolare

Raccomandazione

Si consiglia l'impiego dell'aspirina (75–162 mg/die) come strategia di prevenzione in tutti i pazienti con pregresso evento cardiovascolare. Per i pazienti con allergia documentata all'aspirina è consigliato l'impiego del clopidogrel al dosaggio di 75 mg/die (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

Commento

Le raccomandazioni dell'ADA (72), basate sulle meta-analisi dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* (1994 su 145 studi prospettici) (73) e dell'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (2002 su 287 studi prospettici) (74), consigliano l'impiego dell'aspirina (75–162 mg/die) come strategia di prevenzione in tutti i pazienti con pregresso evento cardiovascolare (72, 73, 75).

Dalla meta-analisi dell'ATC emerge una riduzione del 25% (73) dei nuovi eventi cardiovascolari nei pazienti dopo infarto miocardico o storia positiva per patologia coronarica (pregresso bypass, angioplastica, angina). L'effetto protettivo nei diabetici è comparabile con quello dei soggetti non diabetici nell'ambito di dosi di aspirina di 75–162 mg/die, con tendenza a maggio-

ri effetti protettivi con le dosi più elevate. Il trattamento con aspirina nei pazienti diabetici in prevenzione secondaria può prevenire 38 ± 12 eventi ogni 1000 pazienti con effetti analoghi negli uomini e nelle donne.

È ragionevole l'impiego dell'associazione tra aspirina (162 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) sino a un anno dopo sindrome coronarica acuta (72).

Prevenzione secondaria dopo infarto STEMI

Raccomandazioni

- Dopo infarto STEMI si raccomanda un precoce trattamento con aspirina alla dose di 162–325 mg/die in assenza di controindicazioni. Si suggerisce inoltre di aggiungere clopidogrel 75 mg/die all'aspirina per almeno 14 giorni nei pazienti, indipendentemente dal fatto che sia stata praticata anche terapia fibrinolitica (Livello di prova I, forza della raccomandazione B).
- Nei pazienti di età inferiore a 70 anni è raccomandata una dose di carico di 300 mg di clopidogrel (Livello di prova II, forza della raccomandazione C).

Commento

Le linee guida generali raccomandano, dopo infarto STEMI, la prescrizione precoce del trattamento con aspirina alla dose di 162–325 mg/die in assenza di controindicazioni, anche se vi sono dati limitati circa la dose ideale da utilizzare e la durata del trattamento.

Inoltre, sulla base dei risultati degli studi *Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial* (COMMIT-CCS-2) (76) e *Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 28* (CLARITY-TIMI 28) (77), le linee guida raccomandano di aggiungere clopidogrel 75 mg/die all'aspirina per almeno 14 giorni nei pazienti indipendentemente dal fatto che sia stata praticata anche terapia fibrinolitica. Tali raccomandazioni dovrebbero essere applicate anche ai pazienti affetti da diabete.

Trattamento dell'infarto senza innalzamento del tratto ST

Raccomandazioni

- Nei pazienti diabetici affetti da angina instabile e da infarto NSTEMI la somministrazione della doppia terapia antiaggregante è da iniziare il più precocemente possibile dopo la comparsa della sintomatologia (indi-

pendentemente da una strategia invasiva o conservativa) e deve essere mantenuta per un anno, per poi passare indefinitamente alla singola antiaggregazione (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

- L'aspirina dovrebbe essere somministrata il più precocemente possibile dopo il ricovero ospedaliero e mantenuta indefinitamente nei pazienti che non presentano intolleranza al farmaco (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Si consiglia di iniziare con dosaggi di 162–325 mg/die, seguiti da dosi dimezzate (75–162 mg/die) senza interruzione (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Il clopidogrel (dose di carico seguita da dose giornaliera di mantenimento) dovrebbe essere prescritto ai pazienti che non possono assumere aspirina a causa di ipersensibilità o rilevante intolleranza gastrointestinale (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Nei pazienti in cui viene scelta una strategia terapeutica invasiva la terapia antiaggregante dovrebbe essere iniziata prima della coronarografia con acido acetil-salicylico (ASA) e clopidogrel (dose di carico seguita da dose di mantenimento, salvo nel caso si ipotizzi un possibile ricorso alla rivascolarizzazione chirurgica) o con un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- L'impiego di abciximab è raccomandato solo se non vi è apprezzabile ritardo tra coronarografia ed esecuzione della PCI; in caso contrario sono da preferire eptifibatide o tirofiban (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

Commento

Nei pazienti con infarto NSTEMI o sindrome coronarica acuta sono disponibili dati relativi alla terapia antiaggregante con l'impiego di aspirina, associazione aspirina-tienopiridinici e inibitori della glicoproteina GP IIIb/IIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban).

Le linee guida dell'*American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) 2007 per il trattamento sia dell'angina instabile sia dell'infarto NSTEMI raccomandano di iniziare la somministrazione del trattamento antiaggregante il più precocemente possibile dopo la comparsa della sintomatologia e di mantenerla indefinitamente (78).

In particolare, le meta-analisi hanno dimostrato una riduzione degli eventi per dosaggio di aspirina compresi tra 75 e 1500 mg/die, ma un incremento del rischio emorragico per dosi oltre 200 mg/die. Per ridurre il

rischio di emorragie digestive è possibile associare un farmaco inibitore della pompa protonica.

Nei pazienti in cui viene scelta una strategia terapeutica invasiva la terapia antiaggregante in aggiunta all'aspirina dovrebbe essere iniziata prima della coronarografia con clopidogrel (dose di carico seguita da dose di mantenimento) o con un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa. Queste raccomandazioni derivano dai risultati degli studi *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) (79) e *PCI-CURE* (80) che hanno arruolato pazienti sia con angina instabile sia con infarto non-STEMI.

In una meta-analisi di sei trial controllati condotti con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (tirofiban, lamifiban, eptifibatide, abciximab) per via venosa è stata dimostrata anche nel sottogruppo dei pazienti diabetici (n=6458) una riduzione significativa della mortalità a 30 giorni (81); la mortalità era ulteriormente diminuita nel sottogruppo di pazienti che, oltre al trattamento con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, erano sottoposti nel corso del ricovero anche ad angioplastica.

Raccomandazioni circa la scelta di farmaci antiaggreganti alternativi all'aspirina in caso di allergia/intolleranza o controindicazioni.

- Il trattamento con aspirina non è indicato in presenza di:
 - sanguinamento digestivo recente
 - ipertensione arteriosa non controllata
 - malattie epatiche in fase attiva
 - allergia al farmaco (Livello di prova I, forza della raccomandazione B).
- Mancano studi controllati sull'impiego dell'aspirina in pazienti diabetici di età inferiore a 30 anni (Livello di prova VI, forza della raccomandazione C).
- Nei soggetti con controindicazioni o intolleranza all'aspirina può essere preso in considerazione come farmaco alternativo il clopidogrel (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).

Interazioni farmacologiche con l'aspirina

- Vi sono evidenze recepite nel settembre 2008 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) circa un ridotto effetto cardioprotettivo dell'aspirina in caso di assunzione concomitante di ibuprofen. In caso di assunzione occasionale di ibuprofen le raccomandazioni suggeriscono di somministrare aspirina a pronto rilascio almeno 30 minuti prima dell'assunzione di ibuprofen oppure 8 ore dopo.

- Anche altri farmaci anti-infiammatori non steroidei di tipo non selettivo sarebbero in grado potenzialmente di interferire con gli effetti antiaggreganti piastrinici dell'aspirina.

*Giovanni Anfossi, Maddalena Lettino,
Antonio Mafrici, Mariella Trovati*

2.6 Rischio emorragico in corso di terapia antiaggregante

Premessa

In uno studio osservazionale inglese (82), condotto su quasi 19.000 pazienti, il 6,5% dei ricoveri ospedalieri risulta dovuto a reazione avversa da farmaco, di cui 17,8% è attribuibile a emorragia in corso di terapia antiaggregante con ASA. Gli eventi avversi emorragici in pazienti in terapia antiaggregante sono stati la causa di morte in 22 casi su un totale di 28 decessi osservati, dei quali 17 attribuibili ad ASA da sola o in combinazione. Tra i pazienti ammessi per reazione avversa da ASA il 74% era trattato con 75 mg/die.

Raccomandazioni

- L'utilizzo di terapia antiaggregante con ASA produce un incremento del rischio di sanguinamento maggiore di circa 1,5-2 volte. Tuttavia, il rischio assoluto attribuibile alla terapia antiaggregante non supera 1,5 casi per 1000 pazienti trattati per anno (in particolare l'emorragia cerebrale maggiore si verifica in circa 3 pazienti per 10.000 trattati per anno) (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).
- Dosaggi di aspirina superiori ai 300 mg/die risultano associati in diverse analisi sistematiche (ma non tutte) a un incremento significativo di complicanze emorragiche maggiori. Tuttavia, è consigliabile l'utilizzo di dosi inferiori a 100 mg/die, in quanto già tra 100 e 300 mg/die è osservabile un significativo incremento delle complicanze emorragiche minori (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).
- Non esistono attualmente evidenze di safety che supportino l'utilizzo di tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) al posto di aspirina, in quanto risulta necessario trattare più di 800 pazienti per un anno per osservare la riduzione di un singolo evento emorragico gastro-intestinale, con un rapporto costo-efficacia non sostenibile (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).

Commento

È purtroppo disponibile solo una quantità limitata di dati relativi al rischio legato alla terapia antiaggregante nei pazienti diabetici in prevenzione secondaria, mentre esiste un'ampia letteratura nella prevenzione primaria e secondaria con ASA nei non diabetici. Nonostante i dati della popolazione di interesse siano concettualmente più adeguati per valutare il rischio, la loro precisione di stima potrebbe risultare fortemente limitata a causa di una numerosità inadeguata, in particolare per gli eventi più rari, come l'emorragia cerebrale (83).

Secondo i dati di una meta-analisi operata su 22 trial di confronto tra ASA a varie dosi e placebo in popolazioni a vario rischio cardiovascolare, la terapia con ASA si associa a un incremento del rischio di emorragia maggiore di oltre il 70% (RR=1,71; 95%CI 1,41-2,08), di emorragia gastrointestinale maggiore di circa il doppio (2,07; 1,61-2,66) e di emorragia intracranica di oltre il 60% (1,65; 1,06-5,99). Tuttavia, ciò comporta solo un modesto aumento di rischio assoluto annuo [+0,13% (95%CI 0,08-0,20), +0,12% (0,07-0,19) e +0,03% (0,01-0,08) rispettivamente]. Il numero di pazienti da trattare, rispetto a placebo, per osservare un evento avverso emorragico maggiore (NNH) è risultato di 769 pazienti (95%CI 500-1250), per un evento emorragico gastro-intestinale maggiore di 833 (526-1429) e intracranico di 3333 (1250-10.000) (83).

Una recente meta-analisi dell'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (84), effettuata sui dati individuali dei pazienti arruolati in sei trial di prevenzione primaria e 16 secondaria, per un totale di oltre 110.000 pazienti e 700.000 persone/anno trattate, conferma sostanzialmente questi dati, riportando un incremento di ictus emorragico attorno al 30-50% (RR=1,32 per la prevenzione primaria e 1,67 per la secondaria; p=0,01 nell'analisi congiunta) e delle emorragie maggiori di oltre il doppio (RR=2,69). In particolare, nei pazienti diabetici il RR di ictus emorragico è di circa 1,74 (0,95-3,17) e di sanguinamenti maggiori extracranici 1,55 (1,13-2,14).

I dati sono confermati anche da una meta-analisi di minori dimensioni (ma focalizzata sui pazienti in prevenzione secondaria) (85) e da una indirizzata esclusivamente all'analisi del rischio di ictus emorragico (86).

Non è tuttora interamente chiaro quale sia il grado di relazione tra dose di antiaggregante e rischio emorragico. I dati della meta-analisi di 22 trial di confronto tra ASA a varie dosi e placebo (82) e di una seconda meta-regressione (87) sembrerebbero non evidenziare l'esistenza

di una relazione diretta tra dose quotidiana di ASA e sanguinamenti gastrointestinali, almeno per dosaggi medio-bassi (fino a 325 mg/die). Tuttavia, una meta-analisi su oltre 190.000 pazienti arruolati in 31 trial clinici (88), che confronta il rischio di sanguinamenti minori e maggiori tra dosi inferiori a 100 mg/die, comprese tra 100 e 200 mg/die e superiori a 200 mg/die, mostra un trend incrementale del rischio di emorragia maggiore, in particolare nel gruppo a dose più elevata. Il rischio assoluto risultava rispettivamente di 1,56% (95%CI 1,2-1,8), 1,54% (1,4-1,8) e 2,29% (1,9-2,7; p=0,0001 quando confrontato al gruppo con dose <100 mg/die). Inoltre, entrambi i gruppi con dose giornaliera >100 mg risultavano associati a un incremento significativo degli episodi emorragici minori rispetto al gruppo a bassa dose (6,75 e 8,86% rispettivamente contro 4,9%, p=0,0001 per entrambi i confronti).

Le tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) sono agenti antiaggreganti alternativi ad ASA e considerati meno associati a complicanze di tipo emorragico, in particolare a carico del tratto gastrointestinale. Non sono attualmente disponibili studi con clopidogrel in monoterapia contro placebo. Tuttavia, almeno cinque grossi studi confrontano clopidogrel in combinazione con ASA contro placebo + ASA per un totale di oltre 75.000 pazienti trattati in prevenzione secondaria. Dall'analisi combinata di questi studi emerge un rischio del 20-40% in più di sviluppare emorragie maggiori nei soggetti trattati con anche clopidogrel: OR 1,43 (95%CI 1,15-1,79) nelle donne e 1,22 (1,05-1,42) negli uomini, corrispondente a un rischio attribuibile a clopidogrel di due emorragie maggiori ogni 1000 donne trattate e cinque ogni 1000 uomini (89).

Lo studio CAPRIE ha confrontato clopidogrel con ASA a 325 mg/die in circa 20.000 pazienti in prevenzione secondaria. Dall'analisi degli eventi avversi emorragici emerge come ASA sia associata a un rischio più elevato di emorragie gastrointestinali (RR 1,34), ma non in altre sedi. Tuttavia, il rischio assoluto di eventi registrato risultava del 2,66% nel gruppo in terapia con ASA rispetto a 1,99% in quello con clopidogrel, considerando una durata media di follow-up di circa due anni. Questa differenza corrisponde a un NNH di ASA di 833 pazienti trattati per indurre in un anno un evento emorragico gastrointestinale in più, con un costo oltre il milione di dollari annui per prevenire l'evento attraverso l'uso di clopidogrel in monoterapia (90).

Una meta-analisi di 10 trial clinici, per un totale di oltre 26.000 pazienti, condotto dalla *Cochrane*

Collaboration (91), ha confrontato efficacia e sicurezza di ASA rispetto alle due tienopiridine nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Dal punto di vista della *safety* è emerso come le tienopiridine risultino associate a un rischio sovrapponibile ad ASA di sviluppare eventi emorragici severi sia intracranici (*odds ratio* (OR) 0,89; 95%CI 0,59–1,35) sia extracranici (OR 0,98; 0,74–1,29). Le tienopiridine risultavano statisticamente più vantaggiose esclusivamente nei confronti dell'incidenza di emorragie gastrointestinali maggiori (OR 0,71; 0,59–0,86) con, però, una riduzione di rischio assoluto sostanzialmente irrilevante (7 casi per 1000 pazienti trattati in 2 anni). La revisione sistematica è stata recentemente aggiornata, dimostrando risultati sovrapponibili (92).

Diego Ardigo', Giuseppe De Luca, Sandro Gentile

2.7 Terapia ipoglicemizzante nei pazienti con eventi cardiovascolari maggiori

Premessa

È noto che il coinvolgimento aterosclerotico del circolo arterioso coronarico rappresenta la complicanza del DMT2 con più elevato impatto sulla mortalità e che la prognosi di questi pazienti dopo gli episodi di SCA (infarto miocardico e angina instabile) è marcatamente peggiore rispetto a quella dei pazienti cardiopatici non diabetici sia a breve sia a lungo termine. Infatti, la mortalità intra-ospedaliera è duplicata e il follow-up a lungo termine presenta un eccesso di mortalità in gran parte dovuto a reinfarto o a insufficienza cardiaca; i pazienti diabetici coronaropatici, inoltre, hanno una ridotta risposta sia alla trombolisi sia all'angioplastica (93–98).

Occorre anche sottolineare che i rapporti tra compenso glicemico e prognosi cardiovascolare peri- e post-infartuale nel paziente diabetico tipo 2 sono ancora oggi oggetto di intenso dibattito.

Benefici della terapia insulinica e del controllo dell'iperglicemia nella fase acuta delle sindromi coronariche acute

Raccomandazioni

- La terapia insulinica è la terapia di scelta per il controllo dell'iperglicemia durante il periodo peri-infartuale o

peri-procedurale in corso di rivascolarizzazione miocardica, sia in presenza sia in assenza di anamnesi positiva per diabete mellito.

La somministrazione con infusione endovenosa è la modalità più efficace per raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

- Gli obiettivi glicemici durante un ricovero ospedaliero possono essere differenziati in funzione delle diverse situazioni cliniche e per i pazienti in situazione critica i valori glicemici dovrebbero essere mantenuti tra 140 e 180 mg/dL, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia (Livello di prova II, forza della raccomandazione B).

Commento

È stato ampiamente documentato che l'iperglicemia costituisce un fattore prognostico negativo per i pazienti affetti da SCA, sia in presenza sia in assenza di anamnesi positiva per diabete (99): le basi fisiopatologiche di questo rapporto sono state ampiamente discusse. L'iperglicemia al momento della SCA è presente sia in pazienti già diagnosticati come diabetici, sia in pazienti diabetici non diagnosticati, sia in soggetti non diabetici affetti da ridotta tolleranza ai carboidrati o alterata glicemia a digiuno o del tutto normoglicemici in cui la risposta ormonale controregolatoria all'evento acuto della SCA determina la cosiddetta "iperglicemia da stress". Tutte le linee guida consigliano di rivalutare lo stato metabolico dei pazienti a distanza dall'evento acuto per una necessaria precisazione diagnostica e di trattare in ogni caso l'iperglicemia nel periodo dell'acuzie. Quest'ultima raccomandazione è basata sui risultati di alcuni fondamentali studi di intervento.

Nel 1999 lo studio DIGAMI 1 ha evidenziato che nei pazienti diabetici con IMA l'infusione di insulina e glucosio per 48 h, seguita da terapia insulinica sottocutanea con schema intensivo nei successivi tre mesi, si accompagnava a una riduzione assoluta della mortalità a breve e a lungo termine (30% a 1 anno e 11% a 3,4 anni) e a una diminuzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco (100).

Lo studio Hi-5 (101), consistente in un trial randomizzato controllato condotto in pazienti con iperglicemia in corso di IMA trattati in fase acuta con infusione di insulina e glucosio, pur non documentando la riduzione di mortalità a sei mesi, ha evidenziato una riduzione del reinfarto e della insufficienza cardiaca.

La meta-analisi di Pittas et al. (102) ha preso in esame gli studi clinici randomizzati effettuati in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva per IMA, *stroke* e rivascularizzazioni coronariche e ha mostrato che la terapia con infusione di insulina, glucosio e potassio era vantaggiosa in termini di mortalità: in particolare, si osservava una riduzione significativa della mortalità nei pazienti con IMA non sottoposti a rivascularizzazione coronarica. Alla luce di queste evidenze, la meta-analisi conclude che la terapia insulinica iniziata in regime di ricovero in pazienti con acuzie cardio- e cerebrovascolari su base aterosclerotica determina vantaggi sulla mortalità a breve termine. Studi condotti su pazienti sottoposti a interventi di bypass aorto-coronarico hanno dimostrato che un migliore controllo della glicemia ottenuto con infusione di insulina e glucosio determina un migliore successo terapeutico della procedura di rivascularizzazione, con riduzione della mortalità e del reinfarto e minore incidenza di infezioni (103-105).

Una recente *Consensus* tra l'ADA e l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) americane e gli Standard di Cura del Diabete redatti da Associazione Medici Diabetologi-Società Italiana di Diabetologia (AMD-SID) 2010 hanno suggerito di mantenere la glicemia durante il periodo intra-ospedaliero tra 140 e 180 mg/dL (106) per il potenziale effetto negativo delle crisi ipoglicemiche nella fase critica. Uno studio osservazionale svedese in pazienti diabetici con IMA ha evidenziato come sia l'iperglicemia al momento del ricovero sia l'ipoglicemia durante il ricovero siano indipendentemente associate a un aumentato rischio di morte in un follow-up di due anni (107).

Questo aspetto si ricollega a editoriali recenti sulla necessità di valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio di obiettivi glicemici troppo stringenti durante il ricovero ospedaliero (108).

Il protocollo studio DIGAMI 1, che ha dimostrato i benefici della terapia insulinica intensiva nella fase acuta dei pazienti affetti da IMA, non è stato in grado di chiarire se l'effetto favorevole fosse da attribuire al migliore controllo glicemico ottenuto in fase acuta o altresì al mantenimento della terapia insulinica nei tre mesi post-dimissione per un effetto specifico dell'insulina stessa (109).

Per questo motivo è stato condotto lo studio DIGAMI 2 (110) che ha randomizzato pazienti diabetici affetti da SCA in tre gruppi di trattamento:

a. terapia insulinica endovenosa nelle prime 24 ore e sottocutanea nel follow-up

b. terapia insulinica endovenosa nelle prime 24 ore e ipoglicemizzante orale nel follow-up

c. terapia standard sia in fase acuta sia nel follow-up. I risultati dello studio DIGAMI 2 hanno confermato che il compenso glicemico nella fase acuta dell'IMA è forte predittore di mortalità a lungo termine e che il buon controllo glicemico è un obiettivo terapeutico importante, ma non hanno evidenziato la superiorità del trattamento insulinico nel follow-up rispetto a quello ipoglicemizzante orale a parità di compenso glicemico ottenuto. In particolare, l'incidenza di mortalità, reinfarto e scompenso cardiaco non è risultata diversa nei pazienti trattati nel follow-up post-dimissioni con insulina o sulfoniluree o metformina, indicando che l'insulina non è l'unica opzione terapeutica efficace nel follow-up post-ospedaliero. Il messaggio clinico degli autori del DIGAMI 2, anche in base all'analisi *post-hoc* dei risultati, è che "occorre raggiungere il buon controllo glicemico e se questo non si riesce a ottenere con i farmaci ipoglicemizzanti orali è necessario ricorrere senza indugi alla terapia insulinica perché un obiettivo fondamentale nel follow-up del paziente diabetico dopo infarto del miocardio è il controllo del compenso glicemico" (110).

La difficoltà di raggiungere e mantenere un buon controllo glicemico è oggi ritenuta una rilevante causa del minore successo di tutte le terapie farmacologiche e di rivascularizzazione messe in atto nei pazienti diabetici affetti da eventi cardiovascolari.

Date queste premesse, le linee guida europee *European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes* (ESC-EASD) raccomandano che i pazienti diabetici siano sottoposti nel follow-up post-IMA a uno stretto controllo della glicemia, ottenibile con diverse strategie terapeutiche (111).

Obiettivi glicemici nei pazienti diabetici affetti da IMA

Raccomandazioni

- Un obiettivo di HbA_{1c} pari o inferiore a 7% è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per rallentare la progressione delle complicanze macrovascolari (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} 7-8%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni), soprattutto con precedenti di cardiovascular disease (CVD) o una lunga sto-

ria di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

Commento

Lo studio UKPDS nel DMT2 (112) e lo studio DCCT-EDIC nel DMT1 (113) hanno evidenziato che i pazienti che raggiungevano precocemente dopo la diagnosi di diabete livelli di HbA_{1c} <7% presentavano un rischio inferiore di sviluppare eventi cardiovascolari nel follow-up a lungo termine. Un problema attualmente molto dibattuto è la identificazione degli obiettivi glicemici da raccomandare nella fase acuta e nel follow-up a lungo termine dei pazienti con SCA per migliorarne la prognosi cardiovascolare. L'incertezza deriva dalla considerazione che il rischio di ipoglicemia aumenta con l'applicazione di schemi di terapia intensiva con obiettivi di controllo molto stretti e dal fatto che la controregolazione adrenergica all'ipoglicemia presenta conseguenze emodinamiche ed emocoagulative in grado di incrementare il rischio di eventi cardiovascolari.

L'incertezza è rafforzata dal fatto che alcuni studi recenti hanno dimostrato che la terapia ipoglicemizzante intensiva, volta a ottenere obiettivi glicemici molto ambiziosi con HbA_{1c} inferiore o uguale al 6%, non ha mostrato alcuna efficacia sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti diabetici a elevato rischio cardiovascolare (114, 115) o addirittura hanno messo in evidenza un aumento della mortalità (116). Questi deludenti risultati sono stati attribuiti al fatto che l'ipoglicemia - sovente paucisintomatica nei pazienti anziani - potrebbe scatenare eventi cardiovascolari soprattutto in presenza di pre-esistente patologia vascolare. Una recente meta-analisi, che ha analizzato l'andamento clinico di 27.802 pazienti diabetici tipo 2, ha infatti evidenziato che un controllo intensivo della glicemia, anche se riduce il rischio di alcune complicanze cardiovascolari tra cui l'infarto miocardico non fatale, non diminuisce il rischio di morte per cause cardiovascolari o per ogni altra causa di morte, mentre aumenta il rischio di presentare episodi di ipoglicemia severa (117).

Nel 2009 uno statement dell'ADA e dell'ACC ha ribadito che l'obiettivo classico di HbA_{1c} <7% è ragionevole, raccomandando di evitare obiettivi glicemici più stretti soprattutto in pazienti a rischio di ipoglicemia severa con ridotta aspettativa di vita o complicanze micro- e macro-angiopatiche avanzate (118).

La scelta dei farmaci ipoglicemizzanti nel follow-up dei pazienti diabetici post-SCA

Raccomandazioni

La strategia terapeutica ipoglicemizzante da raccomandare nel follow-up post-acuzie di pazienti diabetici affetti da SCA, in mancanza di studi specifici, si basa sui seguenti principi:

- prestare attenzione al controllo glicemico mirando al raggiungimento e al mantenimento di un buon controllo con diversi, individualizzati approcci terapeutici (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- tenere in considerazione eventuali controindicazioni dei singoli farmaci (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B)
- evitare interventi intensivi con obiettivi glicemici troppo stretti per il rischio di severe ipoglicemie, sovente asintomatiche, in grado di peggiorare la prognosi cardiovascolare (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

Commento

Lo studio DIGAMI 2 (110), come già ricordato, ha evidenziato che nel post-ricovero del follow-up post-IMA la terapia ipoglicemizzante con insulino-sensibilizzanti (metformina) o secretagoghi (sulfoniluree) non è inferiore alla terapia insulinica per quanto concerne la mortalità. La metformina risulta avere un effetto protettivo nei confronti di recidive di infarto o di *stroke* se confrontata con l'insulina e le sulfoniluree.

I risultati deludenti degli studi ADVANCE, ACCORD, e VADT (114-116) sulla prevenzione cardiovascolare in pazienti diabetici sottoposti a terapia ipoglicemizzante intensiva con farmaci insulino-sensibilizzanti (glitazonic, metformina), secretagoghi (sulfoniluree: glibenclamide, glimepiride, gliclazide) e insulina non sarebbero da attribuire secondo un consenso di esperti (118) a specifici interventi farmacologici, ma al possibile ruolo negativo degli episodi ipoglicemici e all'aumento di peso documentato soprattutto nei pazienti trattati con glitazoni e/o insulina.

Pertanto, l'approccio terapeutico deve essere individualizzato, con farmaci ipoglicemizzanti in monoterapia o in associazione all'insulina se necessario per ottenere il miglior controllo glicemico, tenendo in considerazione le caratteristiche dei pazienti e i possibili effetti vascolari delle differenti molecole.

Da anni è stata posta riserva all'impiego delle sulfoniluree.

niluree in pazienti a elevato rischio cardiovascolare (119) in base al loro meccanismo d'azione. Esso, infatti, è basato sulla chiusura dei canali del potassio che favorisce l'ingresso degli ioni calcio nella β -cellula, con conseguente stimolazione della secrezione di insulina. Purtroppo questo meccanismo sui flussi ionici non è selettivo a livello β -cellulare, ma è altresì presente a livello miocardico e vascolare: in particolare, la chiusura dei canali del potassio riduce a livello miocardico il cosiddetto "precondizionamento ischemico", meccanismo di difesa dall'ischemia da parte di un precedente episodio ischemico e riduce la vasodilatazione. La selettività d'azione differisce nelle differenti molecole sulfonilureiche e glinidiche. I pazienti diabetici in trattamento con sulfoniluree o glinidi non selettive (es. glibenclamide e repaglinide) presenterebbero dunque un rischio cardiovascolare aumentato legato alla perdita del preconditionamento ischemico e alla attenuazione del sopraslivellamento ST in corso di ischemia che costituisce un importante elemento diagnostico. Per questo in pazienti con elevato rischio coronarico viene consigliato l'impiego dei farmaci sulfonilureici o glinidici con maggiore selettività β -cellulare (glimepiride e nateglinide).

L'altra classe di farmaci su cui è stata posta riserva sono i glitazoni e in particolare il rosiglitazone che, in una meta-analisi condotta per valutare la comparsa a lungo termine di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici, è stato associato a un significativo incremento di infarto e di insufficienza cardiaca, senza aumento della mortalità cardiovascolare (120). Gli effetti sfavorevoli sulla insufficienza cardiaca - ma non sugli eventi cardiovascolari - sono osservabili anche con il pioglitazone (121).

*Adolfo Arcangeli, Saula Vigili de Kreutzenberg,
Sandro Gentile, Antonio Mafri, PierMarco Piatti,
Mariella Trovati, Ivana Zavaroni*

2.8 Algoritmo per il controllo dei fattori di rischio nel paziente diabetico tipo 2 in prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria del paziente diabetico avviene secondo due pilastri di intervento:

- adozione di uno stile di vita salutare

- correzione aggressiva dei principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

L'intervento viene organizzato per raggiungere specifici target. Se il paziente non risulta a target è necessario intensificare la terapia in atto e verificare nuovamente a cadenze pre-fissate se la modifica terapeutica ha permesso di raggiungere il target in assenza di importanti effetti collaterali. La titolazione terapeutica prosegue fino al raggiungimento del target.

La Figura 3 presenta l'algoritmo di approccio al paziente.

Nella valutazione iniziale (prima visita) viene verificato se il paziente sia a target per ogni singolo fattore di rischio o parametro di stile di vita considerato.

Se il paziente non risulta a target per caratteristiche di stile di vita è necessario intraprendere un intervento educativo mirato secondo gli obiettivi e i commenti operativi riportati nel Capitolo 2 e riassunti nella Tabella 2.

Nel caso il paziente non risultasse a target per uno o più fattori di rischio è necessario decidere se iniziare (o intensificare se già in corso) una terapia farmacologica per la correzione del fattore di rischio.

La Tabella 3 riporta parametro di valutazione e obiettivo terapeutico per i principali fattori di rischio cardiovascolare da considerare nella prevenzione secondaria del paziente diabetico.

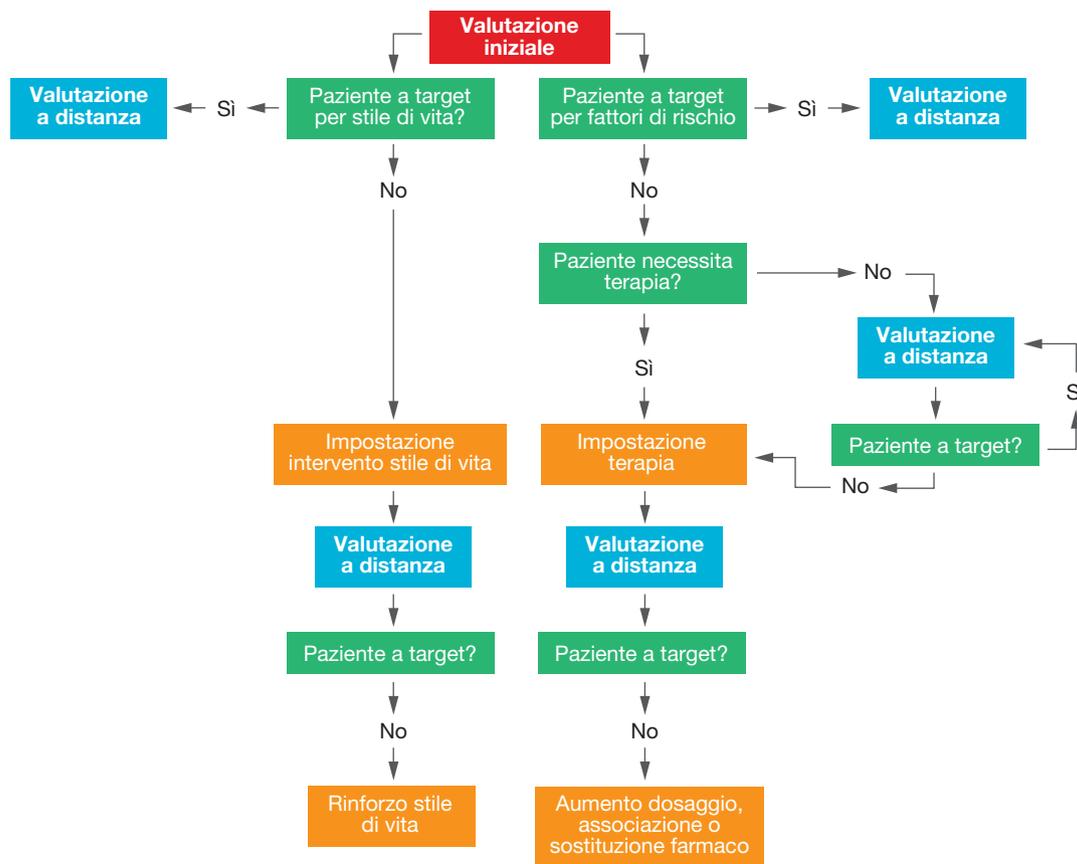
Per raggiungere i target terapeutici è spesso necessario aumentare più volte la terapia in atto o utilizzare associazioni di più farmaci. Per evitare il fenomeno dell'inerzia terapeutica (Capitolo 3), è importante mantenere uno stretto calendario di attività di verifica e titolazione terapeutica.

La seguente *checklist* riporta il calendario delle visite richieste, incluse le principali attività da svolgere per ogni visita per ottenere il raggiungimento dei target terapeutici.

Visita iniziale

La visita iniziale deve includere le seguenti attività:

- anamnesi accurata e mirata in senso cardiovascolare associata a valutazione dello stile di vita con identificazione dei target specifici del paziente
- impostazione dell'intervento sullo stile di vita
- valutazione fattori di rischio
- esame fisico completo (in particolare misurazione peso, altezza, circonferenza vita, PA, ABI, valutazione dei polsi arteriosi)
- impostazione delle nuove terapie farmacologiche necessarie per la correzione dei fattori di rischio

Figura 3 **Algoritmo diagnostico-terapeutico**Tabella 2 **Obiettivi per un corretto stile di vita**

Parametro stile di vita	Obiettivo
Alimentazione	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione dell'apporto di grassi saturi (<7–8% delle calorie totali) • Riduzione dell'apporto di sale (<6 g al giorno) • Consumo raccomandato di: <ul style="list-style-type: none"> - 2–3 porzioni al giorno di vegetali - 2 porzioni al giorno di frutta - 2–3 porzioni alla settimana di legumi - 3 porzioni alla settimana di pesce - 1–2 porzioni al giorno di cereali integrali • Apporto di acidi grassi n-3 di circa 1 g al giorno (raggiungibile preferibilmente con un'alimentazione adeguata o, anche, come supplemento) • Nei pazienti sovrappeso o obesi, riduzione ponderale di almeno 7–10% da ottenersi tramite una moderata restrizione calorica
Attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno 30 minuti di attività fisica moderata • Tutti i giorni (minimo 5 giorni alla settimana) • Obiettivi personalizzati per pazienti con situazioni cliniche che ne limitino l'attività
Fumo di sigaretta	Astensione completa dal fumo

Tabella 3 Parametri di valutazione e obiettivi terapeutici di alcuni tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare

Fattore di rischio	Parametro di valutazione	Obiettivo
Iperglicemia	HbA _{1c}	<7% (anche 7–8% per pazienti con lunga durata e/o comorbidità)
Dislipidemia	LDL colesterolo	<100 mg/dL (desiderabile <70 mg/dL)
	Trigliceridemia	<150 mg/dL
	HDL colesterolo	>40 mg/dL nell'uomo >50 mg/dL nella donna
Iperensione	Pressione arteriosa	Sistolica <130 mmHg Diastolica <80 mmHg

- titolazione delle terapie farmacologiche in atto per la correzione dei fattori di rischio nel caso di mancato raggiungimento del target.

Visita a 3 mesi

La visita a 3 mesi deve includere:

- valutazione dei target di stile di vita e della risposta all'intervento educativo
- intensificazione dell'intervento educativo sullo stile di vita (se necessario)
- valutazione sulla necessità di intraprendere una terapia farmacologica (o di incrementarne una in corso) in funzione della risposta all'intensificazione dell'intervento sullo stile di vita
- esame fisico completo (in particolare misurazione peso, altezza, circonferenza vita, PA, ABI, valutazione dei polsi arteriosi)
- inizio terapia farmacologica per i fattori di rischio non controllati non precedentemente trattati
- valutazione della risposta alle terapie iniziate negli ultimi tre mesi
- titolazione (se necessario) delle terapie in atto per i fattori di rischio di cui non si sia raggiunto il target.

Ogni 6–12 mesi

La visita deve includere:

- valutazione di ogni fattore di rischio (anche se precedentemente a target) e degli effetti collaterali indotti dalla terapia

- mantenimento della terapia in atto o titolazione nel caso che il paziente risulti fuori target.

Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile, Angela A. Rivellese

2.9 Aderenza alla terapia e rischi di non aderenza o sospensione della terapia

L'aderenza alla terapia è generalmente definita come il grado di assunzione da parte del paziente dei farmaci prescritti dal medico che lo ha in cura. Essa è un elemento chiave per la prevenzione degli eventi cardiovascolari, soprattutto nei pazienti diabetici che necessitano di multiterapie. Studi hanno mostrato che una buona aderenza alla terapia (>80%) si riduce di circa il 40–50% dopo il primo anno di follow-up (122). I fattori favorenti una scarsa aderenza alla terapia, soprattutto quella con statine (123), possono essere vari e legati ai pazienti stessi (comorbidità, problemi economici, fattori psicologici), al medico di famiglia (scarsa conoscenza dell'aderenza, ridotta capacità di comunicazione, tempi ristretti) e al sistema sanitario (costo dei farmaci, mancanza di monitoraggio clinico, effetti collaterali).

Uno studio italiano recente sull'aderenza ai farmaci anti-ipertensivi ha mostrato che la presenza di trattamenti combinati o altri fattori di rischio cardiovascolare aumentano l'aderenza alla terapia (124).

Raccomandazioni

- Un'ottima aderenza alla terapia si associa a una più bassa incidenza di eventi cardiovascolari (Livello di prova III, forza della raccomandazione B).
- Una precoce sospensione di farmaci antiipertensivi dopo infarto acuto e impianto di stent medicati si associa a una maggiore incidenza di reinfarto e mortalità (Livello di prova III, forza della raccomandazione A).
- Il monitoraggio pressorio domiciliare aumenta l'aderenza a farmaci anti-ipertensivi (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- La prescrizione di farmaci con monosomministrazione aumenta l'aderenza alla terapia (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- Un programma di riabilitazione dopo infarto acuto contribuisce ad aumentare l'aderenza alla terapia Livello di prova II, forza della raccomandazione A).

- Un approccio multifattoriale, comprensivo di programma educativo, associato a follow-up telefonico e speciale sistema di distribuzione dei farmaci (pacchetti con finestre temporali) aumenta l'aderenza del paziente alla terapia (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).

Commento

Uno studio canadese, che ha utilizzato i dati del registro *Régie de l'assurance maladie du Québec* (122), ha mostrato in una popolazione di 115.290 pazienti in prevenzione primaria che l'aderenza alle statine si associava a una significativa riduzione della prevalenza di CAD. Dati simili sono stati riportati da un recente registro italiano in pazienti ipertesi, dove la non aderenza alla terapia anti-ipertensiva si associa a una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari acuti (124). Studi prospettici dopo infarto miocardico acuto - e pertanto di prevenzione secondaria - hanno mostrato un impatto significativo dell'aderenza alla terapia sulla mortalità (125, 126).

In uno studio prospettico, condotto nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per infarto miocardico acuto (127), la sospensione prematura della doppia antiaggregazione era osservata nel 14% dei pazienti ed era associata a una maggiore incidenza di reinfarto e mortalità. Tali pazienti erano più anziani, avevano un minore grado di istruzione, erano scapoli, evitavano cure per motivo di costo, presentavano con maggiore frequenza precedenti cardiovascolari, anemia e meno frequentemente ricevevano istruzioni sulla terapia o erano inviati presso strutture di riabilitazione.

Varie sono le modalità per aumentare l'aderenza dei pazienti alla terapia. Numerosi studi randomizzati hanno mostrato in pazienti sottoposti a terapia anti-ipertensiva che la terapia in monosomministrazione si associa a una significativa migliore aderenza alla terapia (128, 129). Inoltre, uno studio randomizzato ha evidenziato che la misurazione pressoria domiciliare aumenta l'aderenza alla terapia (130).

Numerose sono le evidenze dell'importanza di un programma di riabilitazione per aumentare l'aderenza alla terapia nel post-infarto (125). Lo studio randomizzato GOSPEL ha mostrato in più di 3000 pazienti dopo infarto miocardico acuto che un programma di riabilitazione prolungato si associa a una migliore aderenza alla terapia e a un migliore outcome clinico (131).

Un recente studio randomizzato ha dimostrato che un programma terapeutico tale da comprendere educazione alla terapia, con associato follow-up telefonico e una fornitura di farmaci in pacchetti con finestre temporali, aumentava l'aderenza alla terapia in maniera significativa dal 61 al 98% (132).

Diego Ardigò, Giuseppe De Luca, Sandro Gentile

Bibliografia

1. Boden EW, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 356: 1503-1516, 2007.
2. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009.
3. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99: 779-785, 1999.
4. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: Results of one year follow up. *BMJ* 304: 1015-1019, 1992.
5. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 112: 298-304, 2002.
6. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105: 1897-1903, 2002.
7. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity, heart disease, and favorable prognosis--truth or paradox? *Am J Med* 120: 825-826, 2007.
8. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: Paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J* 26: 5-7, 2005.
9. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: The obesity paradox. *Am J Cardiol* 91: 891-894, 2003.
10. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med* 122: 1106-1114, 2009.
11. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: A review of the literature. *Am Heart J* 122: 1423-1431, 1991.

12. Vanhees L, Fagard R, Thijs L, Amery A. Prognostic value of training induced change in peak exercise capacity in patients with myocardial infarcts and patients with coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 76: 1014-1019, 1995.
13. Milani RV, Lavie CJ. Reducing psychological stress: A novel mechanism of improving survival from exercise training. *Am J Med* 122: 931-938, 2009.
14. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in a large elderly cohort. *Am J Cardiol* 76: 177-179, 1995.
15. Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Infomedica - Formazione & Informazione Medica Ed. 2010, pp. 64-66.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 371: 117-125, 2008.
17. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 48: 856-861, 2005.
18. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and non diabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. A population study of 3.3 million people. *Circulation* 117: 1945-1954, 2008.
19. Waters DD. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog Cardiovasc Dis* 51: 487-502, 2009.
20. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 83: 870-879, 2008.
21. Singh V, Deedwania P. Reducing morbidity and mortality in high risk patients with statins. *Vasc Health Risk Manag* 5: 495-507, 2009.
22. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 48: 438-445, 2006.
23. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 51: 724-730, 2008.
24. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus - A pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 141: 157-166, 2010.
25. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999.
26. The ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362: 1563-1574, 2010.
27. Polsani VR, Virani SS, Nambi V. Lipid management: Considerations in acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 11: 149-156, 2009.
28. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 48: 438-445, 2006.
29. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: A multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 54: 293-302, 2009.
30. Rosenson RS, Pitt B. Triglycerides and cardiovascular events in ACS: The need for combined lipid-altering therapies. *Cardiovascular Medicine* 9: 98-100, 2009.
31. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 112: 298-304, 2002.
32. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 97 (Suppl): 89C-94C, 2006.
33. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 292: 2585-2590, 2004.
34. Law M, Rudnicka RA. Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol* 97: 52C-60C, 2006.
35. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 48: 438-445, 2006.
36. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMGCoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13: 417-426, 2004.
37. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326: 1423-1430, 2003.
38. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 36: 288-295, 2002.
39. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 95: 120-122, 2005.
40. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28: 88-136, 2007.
41. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 2121-2158, 2009.
42. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of

- Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 50: 187–204, 2007.
43. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 61: 1086–1097, 2002.
 44. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in MICROHOPE substudy. *Lancet* 355: 253–259, 2000.
 45. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007.
 46. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145–153, 2000.
 47. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362: 782–788, 2003.
 48. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2217–2225, 2004.
 49. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary disease. *N Engl J Med* 351: 2058–2068, 2004.
 50. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan B-A, et al; on behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): Randomised controlled trial. *Lancet* 364: 849–857, 2004.
 51. Lubsen J, Wagener G, Kirwan B-A, et al; on behalf of ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: The ACTION trial. *J Hypertens* 23: 641–648, 2005.
 52. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care* 33: S11–S61, 2010.
 53. Canadian Hypertension Education Program (CHEP). Management and prevention of hypertension in Canada 2003–2008.
 54. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society Guidelines - Guidelines for management of hypertension: Report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 - BHS IV. *J Hum Hypertens* 18: 139–185, 2004.
 55. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 34 Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18), 2006.
 56. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2): B54–B64, 2000.
 57. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, et al; on behalf of the PROGRESS Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: The PROGRESS trial. *Blood Pressure* 13: 7–13, 2004.
 58. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 102: 1503–1510, 2000.
 59. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: A randomised controlled trial. *Lancet* 372: 1174–1183, 2008.
 60. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al; PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359: 1225–1237, 2008.
 61. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: Can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 144: 884–893, 2006.
 62. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 27: 1360–1369, 2009.
 63. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 165: 1410–1419, 2005.
 64. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645–652, 1998.
 65. 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* 21: 597–603, 1998.
 66. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354: 1751–1756, 1999.
 67. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhi-

- bitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: Data from the GISSI-3 study. *Circulation* 96: 4239-4245, 1997.
68. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 359: 2417-2428, 2008.
 69. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2805-2816, 2003.
 70. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are β -blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 146: 848-853, 2003.
 71. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al; Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 25:1341-1362, 2004.
 72. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 32: S13-S61, 2009.
 73. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81-106, 1994.
 74. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
 75. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113: 2363-2372, 2006.
 76. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT (Clopidogrel Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366: 1607-1621, 2005.
 77. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352: 1179-1189, 2005.
 78. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 50: e1-e157, 2007.
 79. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. The effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345: 494-502, 2001.
 80. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet* 358: 527-533, 2001.
 81. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, et al. Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 110: 3627-3635, 2004.
 82. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 329: 15-19, 2004.
 83. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 119: 624-38, 2006.
 84. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373: 1849-1860, 2009.
 85. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 162: 2197-2202, 2002.
 86. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 280: 1930-1935, 1998.
 87. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *BMJ* 321: 1183-1188, 2000.
 88. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 95: 1218-1222, 2005.
 89. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 54: 1935-1945, 2009.
 90. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339, 1996.
 91. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD001246, 2000.
 92. Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, et al. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD001246, 2009.
 93. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 28: 1661-1669, 1996.
 94. Malberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-

- Q-wave myocardial infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 102: 1014–1019, 2000.
95. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, et al. Association of elevated fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Global registry of Acute Coronary events. *Arch Intern Med* 169: 402–409, 2009.
 96. Madsen MM, Busk M, Sondergaard HM, et al. Does diabetes mellitus abolish the beneficial effect of primary coronary angioplasty on long-term risk of reinfarction after acute ST-segment elevation myocardial infarction compared with fibrinolysis? (A DANAMI-2 substudy). *Am J Cardiol* 96: 1469–1475, 2005.
 97. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: The VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 110: 1572–1578, 2004.
 98. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, et al. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 103: 772–778, 2009.
 99. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 83: 418–430, 2008.
 100. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 314: 1512–1515, 1997.
 101. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction. *Diabetes Care* 29: 765–770, 2006.
 102. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164: 2005–2011, 2004.
 103. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109: 1497–1502, 2004.
 104. Schmeltz LR, DeSantis AS, Thygarajan V, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 30: 823–828, 2007.
 105. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative glycemic control: An evidence-based review. *Anesthesiology* 110: 408–421, 2009.
 106. 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* 32: 1119–1131, 2009.
 107. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 26: 1255–1261, 2005.
 108. Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycaemic hospitalised patient with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 96: 41E–46E, 2005.
 109. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26: 650–661, 2005.
 110. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: A report from DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 29: 166–176, 2008.
 111. Ryden L, Standl E, Bertnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28: 88–136, 2007.
 112. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1589, 2008.
 113. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643–2653, 2005.
 114. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572, 2008.
 115. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
 116. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
 117. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 151: 394–403, 2009.
 118. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position Statement of the American Diabetes Association and the Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 119: 351–357, 2009.
 119. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, et al. Is impairment of ischemic preconditioning by sulfonyleurea drugs clinically important? *Heart* 90: 9–12, 2004.
 120. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: A meta-analysis. *JAMA* 298: 1189–1195, 2007.
 121. Lincoff AM, Woski K, Nicholls J, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A

- meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 298: 1180–1188, 2007.
122. Perreault S, Dragomir A, Blais L, et al. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 65: 1013–1024, 2009.
123. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: A major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother* 10: 2973–2985, 2009.
124. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 120: 1598–1605, 2009.
125. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 11: 1028–1036, 2008.
126. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 297: 177–186, 2007.
127. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: Results from the PREMIER registry. *Circulation* 113: 2803–2809, 2006.
128. Andrejak M, Genes N, Vaur L, et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 13: 184–190, 2000.
129. Baird MG, Bentley-Taylor MM, Carruthers SG, et al. A study of efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. *Clin Invest Med* 7: 95–102, 1984.
130. Vrijens B, Goetghebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Control Clin Trials* 18: 187–203, 1997.
131. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al. GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: Results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 168: 2194–2204, 2008.
132. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: A randomized controlled trial. *JAMA* 296: 2563–2571, 2006.



3. Terapia medica, interventistica e chirurgica

3.1 Indicazioni e follow-up della rivascolarizzazione coronarica

Le procedure di rivascolarizzazione coronarica possono essere indicate nei pazienti diabetici con malattia aterosclerotica coronarica sia in fase di stabilità sia di instabilità clinica (angina stabile da sforzo, angina mista, angina instabile, infarto miocardico con o senza sopraslivellamento del tratto ST) per il controllo dei sintomi, la salvaguardia della funzione contrattile e la prevenzione della morte improvvisa. Le procedure di rivascolarizzazione (chirurgica e percutanea) nei pazienti diabetici presentano una maggiore incidenza di complicanze e un peggior risultato a distanza (1, 2). I pazienti diabetici con malattia coronarica in fase di instabilità clinica (sindrome coronarica acuta o SCA) sono considerati pazienti ad alto rischio di complicanze e la rivascolarizzazione percutanea o chirurgica è da perseguire in tutti i casi in cui sia indicata e tecnicamente possibile. L'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa è consigliato come trattamento aggiuntivo alla doppia antiaggregazione e all'uso di farmaci antitrombinici (eparine) nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST e ha dimostrato la sua massima efficacia nel ridurre gli eventi cardiaci maggiori proprio nei pazienti diabetici (3).

Bhatt et al. hanno evidenziato mediante una meta-analisi, che ha incluso i risultati degli studi PCI, EPIC, EPILOG, EPISTENT condotti su 1462 pazienti diabetici, che abciximab è in grado di ridurre la mortalità a 30 giorni dall'esecuzione di una PCI in pazienti con una sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST (4).

Più di recente, l'uso della bivalirudina (farmaco anti-trombinico diretto) nei pazienti diabetici si è rivelato efficace al pari dell'associazione eparina + inibitore glicoproteico piastrinico IIb/IIIa nel trattamento dei pazienti con SCA, con una minor incidenza di problemi emorragici (5).

Nello studio FRISC-II la strategia di riperfusione precoce tra i pazienti diabetici con angina instabile o con infarto senza elevazione del tratto ST ha portato a una significativa riduzione degli endpoint di morte o di reinfarto del miocardio da 29,9 a 20,6% (OR 0,61; 95% IC:

0,36–0,54) (6, 7). L'impatto della strategia invasiva precoce è stato dello stesso ordine di grandezza in entrambi i gruppi di pazienti diabetici e non diabetici. Ciò significa che, a causa del significativo più alto rischio assoluto, il vantaggio relativo è stato notevolmente superiore nei pazienti diabetici rispetto a quelli non diabetici. L'NNT per diminuire un evento morte o infarto miocardico è stato di 11 per i soggetti diabetici e 32 per i non diabetici. Risultati simili sono stati ottenuti successivamente nei pazienti dello studio TARGET (8).

Questi risultati non sono stati confermati in epoca più recente dallo studio ICTUS (9) nel quale una strategia precocemente invasiva non si è dimostrata superiore a una strategia selettivamente invasiva nella popolazione globalmente considerata.

Per i pazienti diabetici con SCA e sopraslivellamento del tratto ST la terapia di riperfusione deve essere iniziata il più precocemente possibile (diversamente dalle SCA senza ST sopraslivellato) mediante la somministrazione di farmaci fibrinolitici o avviando il paziente alla coronarografia d'urgenza per eseguire un'angioplastica primaria. Le terapie di riperfusione, farmacologica e meccanica, sono globalmente meno efficaci nei pazienti iperglicemici che nei pazienti normoglicemici conseguendo, comunque, una significativa riduzione della mortalità e della morbilità successiva (10). Inoltre, alcuni studi (11) hanno mostrato che la somministrazione precoce di inibitori delle glicoproteine IIb-IIIa può migliorare la percentuale di ricanalizzazione procedurale.

L'intervento cardiocirurgico nel trattamento dell'infarto miocardico con elevazione del tratto ST è indicato in caso di shock cardiogeno con anatomia coronarica non favorevole a un sicuro ed efficace intervento percutaneo o dopo che tale intervento non sia stato efficace o abbia creato complicanze locali in un paziente con quantità di miocardio a rischio particolarmente estesa o quando si siano verificate complicanze meccaniche (rottura del setto interventricolare, della parete libera, dei muscoli papillari della valvola mitrale).

Raccomandazioni

- *La riperfusione meccanica attraverso PCI è la modalità di rivascolarizzazione di prima scelta per il paziente*

diabetico con IMA (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

- Gli inibitori delle proteine IIb/IIIa sono indicati in modo elettivo durante PCI nel paziente diabetico con SCA (Livello di prova I, forza della raccomandazione B).

Maddalena Lettino, Antonio Mafrici,
Christian Cadeddu, PierMarco Piatti

3.2 Indicazioni per eseguire una rivascolarizzazione coronarica in un paziente diabetico asintomatico o con sintomatologia anginosa stabile

Scelte tra CABG e PCI

Raccomandazioni

- In pazienti affetti da cardiopatia stabile la scelta della rivascolarizzazione con CABG o PCI non ha incrementato la sopravvivenza rispetto alla classica terapia farmacologica (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- Il paziente diabetico con coronaropatia stabile e fattori di rischio cardiovascolare ottimamente controllati trae beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica solo nel caso in cui l'estensione dell'ateromasi coronarica sia un'indicazione al trattamento mediante bypass (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- In pazienti che presentano un interessamento del tronco comune dell'arteria coronarica sinistra o che presentano stenosi critiche interessanti i tre vasi coronarici principali associati a normale o ridotta funzione ventricolare sinistra è generalmente preferibile eseguire CABG (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- In pazienti che presentano malattia critica di un singolo vaso coronarico la PCI è la metodica generalmente preferita (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

Commento

Lo studio prospettico COURAGE (11), effettuato in una popolazione generale affetta da cardiopatia ischemica stabile con coronaropatia significativa, aveva indicato

che nei soggetti diabetici la strategia della rivascolarizzazione precoce mediante PTCA associata a un trattamento medico intensivo non risultava superiore al proseguimento del solo trattamento medico intensivo mirato alla riduzione dei sintomi e soprattutto dei fattori di rischio sull'incidenza di morte e di infarto miocardico non fatale. È importante sottolineare che in questo studio tutti i pazienti erano sottoposti a un trattamento medico molto intensivo.

L'efficacia di PCI e bypass chirurgico, come modalità di rivascolarizzazione, è stata confrontata in diversi studi clinici controllati e randomizzati. Con l'avvento degli stent coronarici sono stati condotti studi per il confronto di questa nuova tecnologia con il CABG in pazienti con patologia coronarica multistrettuale.

Maggiori interessi sono stati sollevati dopo che un'analisi *post hoc* di un sottogruppo dello studio BARI in pazienti con diabete e malattia coronarica multistrettuale ha dimostrato una prognosi meno favorevole tra quelli trattati con PCI rispetto a quelli sottoposti a CABG (12-14). Sei studi, condotti quando l'angioplastica era già disponibile, non hanno però confermato la conclusione dello studio BARI per quanto riguarda i pazienti diabetici sottoposti a PCI (RITA-1, ERACI II, MASS II, CABRI, EAST e AWESOME) (15-19), osservando simili differenze nella mortalità.

Più recentemente lo studio BARI 2 ha definito un'analoga sopravvivenza per i pazienti diabetici sottoposti a CABG o PCI (20). Questo è stato fino ad ora il solo studio prospettico randomizzato che abbia analizzato il beneficio della prosecuzione della terapia medica intensiva rispetto all'intervento di rivascolarizzazione coronarica mediante PTCA o CABG in soggetti affetti da DMT2 e coronaropatia stabile. I risultati dello studio, dopo cinque anni di follow-up, hanno evidenziato un vantaggio in termini di minor incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (end-point combinato comprendente morte, IMA e *stroke*, trainato principalmente dalla riduzione di incidenza di IMA) solamente tra i soggetti sottoposti a CABG rispetto a terapia medica (riduzione assoluta dell'8,1%).

Da tutti questi studi clinici controllati e randomizzati si evince che la sopravvivenza a dieci anni è simile tra i pazienti diabetici e tra i pazienti non diabetici sottoposti a CABG o a PCI (21).

Occorre però sottolineare che mentre gli episodi di ictus e la risoluzione della sintomatologia anginosa sono più frequenti nei pazienti sottoposti a CABG

rispetto a PCI, la ristenosi e la ripetizione di interventi di rivascularizzazione sono più comuni con PCI (21–23).

La decisione di eseguire una rivascularizzazione mediante PCI rispetto a un CABG nei pazienti che presentano una malattia multivasale coronarica ischemica è complessa (24–26). Occorre tenere presente alcuni importanti fattori che ne possono influenzare la scelta e che includono la presenza di stenosi anche nei distretti più distali delle arterie interessate, la possibilità di eseguire una rivascularizzazione completa, la presenza di calcificazioni coronariche e aortiche, lo stato mentale del paziente, la possibilità di utilizzare una terapia antiaggregante cronica, la presenza e severità di altre comorbidità, la sintomatologia del paziente e, infine, il parere del paziente (27).

La disponibilità di nuovi stent - e in particolare quelli a rilascio di farmaco - ha riaperto la questione della scelta tra nuovi stent e chirurgia coronarica, specie nei pazienti con stenosi del tronco comune della coronaria sinistra e/o grave coronaropatia trivasale.

Lo studio SINTAX (*SYNergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXus and Cardiac Surgery*) ha recentemente valutato in 1800 pazienti, di cui 452 con diabete mellito affetti da una cardiopatia ischemica interessante il tronco comune dell'arteria coronarica sinistra o che presentavano ischemie interessanti coronaropatia plurivasale (trivasale), l'effetto della rivascularizzazione mediante CABG o attraverso il posizionamento di stent medicato (*drug eluting stent*, DES) (TAXUS Express) su i *major adverse cardiac events* (MACE) a 12 mesi dall'intervento (28). Questo studio ha evidenziato che dopo un anno di follow-up i pazienti diabetici avevano una mortalità più elevata e un numero maggiore di eventi cardio- e cerebro-vascolari rispetto ai pazienti non diabetici, indipendentemente dalla scelta della rivascularizzazione.

Confrontando il gruppo dei pazienti diabetici sottoposti alla rivascularizzazione, quelli sottoposti a CABG presentavano una mortalità più bassa rispetto a DES (4,1 vs 13,5%, $p < 0,04$). La necessità di eseguire una rivascularizzazione è risultata più bassa dopo CABG rispetto a DES (6,4 vs 20,3%, $p < 0,001$). Comunque, la valutazione degli obiettivi compositi (morte/ictus/infarto del miocardio) è risultata comparabile tra le due metodiche in studio sia per i pazienti diabetici sia per quelli non diabetici.

Ulteriori studi (studio FREEDOM) sono attualmente in corso per valutare queste due procedure in queste

particolari condizioni cliniche in una più ampia casistica di pazienti affetti da diabete e per un tempo più lungo di osservazione.

Scelta tra stent medicato e stent non medicato

Raccomandazioni

- *Nei pazienti diabetici tipo 1 e tipo 2 l'impiego di DES è preferibile rispetto all'uso di stent non medicato (bar metal stent, BMS) perché si riducono in modo significativo il numero di nuovi interventi di rivascularizzazione per comparsa di ristenosi e nella popolazione di pazienti diabetici tipo 2, la comparsa di decessi e nuovi IMA (Livello di prova II e IV, forza della raccomandazione A).*
- *È raccomandato l'impiego di DES associati a terapia con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, specialmente durante episodi di sindrome coronarica acuta (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).*

Commento

Molti studi hanno confrontato DES utilizzando rapamicina (sirolimus) (RAVEL, SIRIUS e E-SIRIUS) o paclitaxel (TAXUS II, TAXUS IV e TAXUS VI) rispetto a BMS nelle sottopopolazioni di diabetici e hanno rivelato che i DES sono stati associati a una riduzione dell'80% del rischio relativo di ristenosi durante il primo anno di follow-up (29, 30). Comunque, il diabete mellito rimane un fattore prognostico negativo per ristenosi e per MACE, nonostante l'impiego di DES. Gli studi che hanno comparato l'efficacia dell'uso di DES rispetto a BMS sono ancora legati a un periodo breve di analisi che, molto spesso, non supera i tre anni ed è necessario, quindi, aspettare nuovi risultati a lungo termine per poter definire in modo più sicuro la superiorità dei DES rispetto ai BMS.

Occorre inoltre sottolineare che la scelta di impiegare DES o BMS deve essere dettata anche dalle possibili controindicazioni che ogni singolo paziente può presentare a una terapia continuativa con aspirina e tienopiridine perché le linee guida internazionali e italiane indicano che tale terapia deve essere protratta per almeno 12 mesi dopo posizionamento di DES. Questo tempo prolungato di terapia è suggerito dalla possibilità che una sospensione precoce possa manifestare la trombosi dello stent, complicanza rara ma con conseguenze gravi. La mortalità associata alla trombosi dello stent, infatti, è elevata e simile a quella dell'infarto

miocardico spontaneo. Si tratta di un'occlusione trombotica dell'impianto con ostruzione parziale o completa dell'irrorazione sanguigna del territorio miocardico corrispondente.

*Angelo Avogaro, Christian Cadeddu,
Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro,
Maddalena Lettino, Antonio Mafrici,
PierMarco Piatti*

3.3 Strategie per migliorare il follow-up clinico nei pazienti diabetici sottoposti a CABG o a PCI

Raccomandazioni

- Usare una arteria, preferibilmente l'arteria mammaria interna mediante una anastomosi con l'arteria discendente anteriore sinistra (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- Mantenere livelli glicemici inferiori a 180 mg/dL mediante terapia insulinica endovenosa continua durante l'intervento chirurgico (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).

Commento

Nei pazienti diabetici sottoposti a CABG sono state utilizzate differenti tecniche chirurgiche (31). L'impiego di arterie di conduttanza, soprattutto l'uso di arterie bilaterali dell'arteria mammaria interna, hanno determinato buoni esiti, migliorando i risultati a lungo termine della CABG.

Recentemente, uno studio osservazionale della durata di 10 anni ha evidenziato che l'impiego dell'arteria mammaria bilaterale migliorava la capacità contrattile ventricolare sinistra, la sopravvivenza e il numero di nuovi infarti del miocardio nei pazienti diabetici sottoposti a CABG, senza aumento dell'incidenza di infezioni sternali (32).

Nello studio BARI la differenza di sopravvivenza era limitata ai pazienti diabetici che avevano ricevuto almeno un *graft* con una arteria mammaria interna.

In questi ultimi anni è aumentata la possibilità di eseguire CABG senza bypass cardio-polmonare e arresto cardiaco (*off-pump*). Un'analisi di 346 pazienti diabetici sottoposti a questo intervento rispetto a un gruppo di pazienti non randomizzato sottoposto a bypass

cardio-polmonare e arresto cardiaco (*on-pump*) CABG mostrava una riduzione delle complicanze ma non della sopravvivenza (33).

Occorre inoltre sottolineare come un più stretto controllo glicemico mediante infusione di insulina endovenosa (ev) durante CABG si correlava con la riduzione della mortalità peri-operatoria comparata alla terapia insulinica sottocutanea (sc) in cui i livelli glicemici erano mantenuti più elevati (34).

*Christian Cadeddu, Maddalena Lettino,
Antonio Mafrici, Giuseppe De Luca, PierMarco Piatti*

3.4 Prevenzione generale della trombosi dopo procedure di rivascolarizzazione coronarica

Raccomandazioni

- Iniziare terapia con aspirina e clopidogrel (bolo di 600 mg più 75 mg/die) (preferibilmente due ore prima) in caso di esecuzione di angioplastica coronarica (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- Nei pazienti con sindromi coronariche acute, non trattati con clopidogrel, somministrare il prasugrel (bolo 60 mg + 10 mg/die) al momento della rivascolarizzazione (Livello di prova II, forza della raccomandazione A), da continuare per 1 anno.
- Nei pazienti con STEMI da sottoporre ad angioplastica primaria somministrare il prasugrel (bolo 60 mg + 10 mg/die) da continuare per 1 anno (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).
- La terapia cronica con aspirina e tienopiridine (clopidogrel o prasugrel) riduce il rischio di eventi cardiovascolari dopo intervento di angioplastica (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).
- La somministrazione periprocedurale di inibitori della glicoproteina IIb-IIIa (abciximab) riduce la trombosi intra-stent e il reinfarto nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria (Livello di prova I, forza della raccomandazione A).

Commento

Nella prevenzione delle complicanze dopo procedure invasive è stato dimostrato che il trattamento con associazione aspirina e clopidogrel iniziato al momento

dell'intervento di angioplastica previene la trombosi intra-stent (36). Inoltre, il mantenimento di tale trattamento in cronico riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (37).

Le stesse modalità di trattamento associate all'impiego preferenziale di stent medicato sono raccomandate per i pazienti diabetici (38).

Antagonisti del recettore adenosina-difosfato (ADP) (tienopiridine), come il clopidogrel, possono impedire le complicanze tardive di trombosi dello stent dopo impianto, in particolare nei pazienti con diabete (39, 40). Attualmente la terapia con questi farmaci deve essere protratta per 12 mesi quando viene eseguita PCI con DES.

È quindi necessario che le indicazioni previste per il trattamento antiaggregante siano seguite sempre con il massimo rigore: l'interruzione prematura del trattamento antiaggregante combinato comporta rischi maggiori di trombosi nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (41).

L'aspirina riduce gli eventi ischemici dopo PCI. Tuttavia, manca al momento attuale la definizione di una dose ottimale (le linee guida 2007 raccomandano un dosaggio di 162–325 mg/die).

I farmaci tienopiridinici (ticlopidina, clopidogrel) si sono dimostrati efficaci nelle stesse indicazioni e con effetti collaterali limitati. In particolare, il clopidogrel alla dose di carico di 300 mg o 600 mg ha evidenziato una sicura efficacia nella prevenzione degli eventi ischemici. Le linee guida attuali consigliano l'impiego della dose di 600 mg per la maggiore efficacia e la minore frequenza di pazienti iporesponsivi, con l'eccezione dei pazienti trattati con terapia fibrinolitica nelle 24 ore precedenti.

L'utilizzo del pre-trattamento con clopidogrel con dose di carico di 600 mg due ore prima della procedura interventistica è considerato il *golden standard* anche nei pazienti diabetici.

In un trial recentemente pubblicato il prasugrel (CS-747, LY640315), antiaggregante tienopiridinico, considerato di terza generazione, ha dimostrato maggiore attività e minore variabilità negli effetti farmacologici rispetto al clopidogrel, con conseguenti benefici clinici in termini di trombosi intra-stent (42), specialmente nei pazienti diabetici (43).

Una recente meta-analisi ha evidenziato che l'impiego degli inibitori delle Gp IIb-IIIa (abciximab) nell'angioplastica primaria riduce il reinfarto e la mortalità (44). In una meta-analisi, che ha studiato l'impatto della

terapia con gli inibitori delle proteine IIb/IIIa associati all'impiego di uno stent medicato con rapamicina (sirolimus) in nove studi controllati interessanti 551 pazienti diabetici (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, REALITY, SVELTE, DIRECT, SIRIUS 2.25 e SIRIUS 4.0), si è rilevato che l'impiego di questi inibitori insieme al posizionamento dello stent medicato determinava una più bassa incidenza di mortalità e di infarto del miocardio sia a 30 giorni sia a un anno dalla loro somministrazione rispetto al solo posizionamento di stent medicato (45).

*Giovanni Anfossi, Christian Cadeddu,
Maddalena Lettino, Antonio Mafrici,
Giuseppe De Luca, PierMarco Piatti, Mariella Trovati*

3.5 Follow-up della ristenosi coronarica nel paziente diabetico

Premessa

Le procedure di rivascolarizzazione coronarica mediante PCI hanno evidenziato di avere tra i loro limiti l'elevata frequenza di ristenosi.

L'introduzione degli stent coronarici ha ridotto la percentuale di ristenosi a <20% (34) e, in aggiunta, la terapia con DES ha mostrato un'ulteriore diminuzione significativa nella comparsa di ristenosi (46). Quest'ultima ha un'importanza prognostica essendo, nella maggior parte dei casi, causa di ischemia miocardica che è considerata il fattore predittivo più importante di eventi cardiaci nel follow-up a distanza dopo la PCI (47). Quando compare la ristenosi il paziente presenta generalmente angina dai 3 ai 9 mesi dopo la procedura e di solito dopo un periodo in assenza di sintomi. La comparsa di angina dopo 9 mesi, invece, è di solito legata alla progressione della malattia coronarica. Tuttavia, è stato segnalato che fino al 40% dei pazienti che lamentano angina dopo una PCI non ha una ristenosi angiograficamente significativa e, inoltre, che una parte dei pazienti con ristenosi (tra il 18 e il 58%) rimane asintomatica (47, 48).

Sebbene alcuni studi avessero evidenziato una prognosi favorevole nei pazienti con ristenosi asintomatica, studi più recenti hanno mostrato in questi pazienti un aumento del rischio di eventi avversi. Tutti questi studi sottolineano l'importanza di evidenziare l'ische-

mia silente, soprattutto nel paziente diabetico, con stress test di imaging per migliorare la prognosi a distanza in questa popolazione di pazienti sempre in aumento.

Progressione della malattia coronarica

La progressione della malattia coronarica dei vasi non trattati rimane un problema importante nei pazienti coronaropatici dopo una rivascolarizzazione, avendo una percentuale di comparsa >7% per anno sia nei pazienti sintomatici sia negli asintomatici. Nel paziente diabetico la progressione della malattia aterosclerotica ha mostrato di essere la causa di nuova rivascolarizzazione in più del 50% dei pazienti trattati con DES, con un importante impatto sulla loro prognosi a medio termine (49).

Valore predittivo dei sintomi

Numerosi studi hanno dimostrato come i sintomi abbiano una bassa sensibilità e specificità nel mettere in evidenza una ristenosi o ischemia miocardica dopo PCI nella popolazione generale. La ristenosi clinicamente silente, infatti, è presente in quasi il 60% dei pazienti dopo PCI. Inoltre, la presenza di angina prima dell'angioplastica coronarica non implica che la ristenosi di quella lesione si presenti in maniera sintomatica. Questi dati sono maggiormente enfatizzati nel paziente diabetico.

Test diagnostici non invasivi

In seguito ai riconosciuti limiti di accuratezza dei sintomi nei pazienti diabetici dopo PCI, l'uso di test non invasivi come il test da sforzo, la scintigrafia miocardica e l'ecostress è generalmente impiegato nella gestione di questi pazienti (50, 51).

Le attuali linee guida non raccomandano un test diagnostico sistematico in tutti i pazienti asintomatici che vengono sottoposti a PCI, ma solo in popolazioni selezionate per l'alto rischio di ristenosi come i pazienti diabetici, a maggior ragione se presentano ridotta funzione sistolica, una malattia dell'arteria discendente anteriore prossimale, una malattia multi-vasale o con PTCA su più lesioni e con un risultato sub-ottimale (52, 53).

Raccomandazione

Un test diagnostico funzionale di imaging è indicato in maniera sistematica in tutti i pazienti diabetici 6 mesi dopo PCI o CABG (Livello di prova II, forza della raccomandazione A).

Commento

Periodici controlli angiografici dopo intervento di PCI venivano considerati in passato validi metodi di monitoraggio dei pazienti. Weintraub et al. hanno confrontato la prognosi a distanza di 3363 pazienti sottoposti sistematicamente a cateterismo cardiaco con quella di 3858 pazienti che hanno eseguito follow-up clinici (54). Sebbene, come previsto, la percentuale di rivascolarizzazione fosse maggiore tra i pazienti sottoposti a esame coronarografico, questo stesso gruppo di pazienti presentava un tasso di sopravvivenza a sei anni maggiore rispetto ai pazienti seguiti clinicamente. Risultati simili sono stati ottenuti da altri autori in un registro di 400 pazienti studiati per oltre 10 anni; la mortalità era 2,7 volte più alta nei pazienti non sottoposti a esame coronarografico rispetto a quelli sottoposti a controlli angiografici (55).

Nonostante i limiti metodologici degli studi di registro, la mancanza di randomizzazione di pazienti e l'uso di stent in questi due studi, i risultati positivi sulla sopravvivenza ottenuti con l'approccio invasivo non dovrebbero essere sottovalutati. Non dimenticando quindi tutto ciò, bisogna però considerare che potrebbe essere difficoltoso eseguire controlli angiografici periodici, dati i limiti di questo tipo di approccio correlati a ragioni logistiche, elevato rapporto qualità prezzo e l'ingiustificato rischio correlato di mortalità e morbilità che, anche se modesto, deve essere preso in considerazione (56). Inoltre, lesioni intermedie, come quelle stimate tra il 50-70% e riconosciute come quadro angiografico di ristenosi, hanno una buona prognosi sotto terapia medica senza rivascolarizzazione (57).

Il test da sforzo è usato ampiamente nella valutazione funzionale cardiovascolare dei pazienti diabetici sia dopo un evento cardiovascolare sia dopo un intervento terapeutico come la PCI. Tuttavia, i dati ottenuti da due meta-analisi (58, 59) mostrano che il test da sforzo ha un basso potere diagnostico nel mettere in evidenza le ristenosi e l'ischemia miocardica, con una sensibilità del 46% e una specificità del 77%. L'uso di uno stress test con radionuclidi incrementa significativamente la sensibilità all'87% e la specificità al 78%, mentre un ecostress incrementa la sensibilità al 63% e la specificità all'87%.

Sebbene il test da sforzo abbia il vantaggio di essere più disponibile nei vari centri con un costo minore, la maggiore accuratezza ottenuta da questi test funzionali di imaging fornisce grandi vantaggi in questa

categoria di pazienti ad alto rischio di ristenosi, con l'ulteriore vantaggio di potere essere eseguito anche in pazienti con ECG non interpretabile e che non sono in grado di eseguire un esercizio fisico.

Per la valutazione della ristenosi l'ecocardiografia associata a esercizio fisico, dipiridamolo e dobutamina, ha mostrato un'accuratezza diagnostica simile a quella della scintigrafia miocardica, sebbene con una minore sensibilità (75 vs 83%) e un lieve aumento della specificità (90 vs 84%) (60).

La capacità dei test diagnostici funzionali di imaging di riconoscere precisamente la ristenosi e di differenziarla da altre cause di ischemia miocardica (ad esempio rivascolarizzazione incompleta o progressione di malattia), sia sintomatica sia non, dovrebbe senza dubbio guidare nella gestione dei pazienti dopo PCI. Inoltre, la chiara superiorità dello stress imaging per specificità e valore predittivo per eventi post-rivascolarizzazione rende questo approccio funzionale di grande importanza nel determinare la prognosi di questi pazienti.

Tuttavia, siccome il valore predittivo dello stress test è fortemente condizionato dalla probabilità pre-test di malattia, nel follow-up dopo PCI del paziente diabetico ad alto rischio si dovrebbero comunque sempre prendere in considerazione le altre caratteristiche cliniche del paziente come l'età, le caratteristiche angiografiche (la severità di malattia, il miocardio a rischio, la funzione ventricolare sinistra), le caratteristiche procedurali (lunghezza della lesione, dimensione del vaso, numero di stent impiantati, completezza della rivascolarizzazione ecc.), i sintomi e l'attività fisica svolta dal paziente.

Tutti questi parametri insieme determineranno il rischio globale del paziente e guideranno nella scelta del tipo di follow-up più adeguato.

*Christian Cadeddu, Maddalena Lettino,
Antonio Mafrici, Giuseppe De Luca, PierMarco Piatti*

Bibliografia

- Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Näslund U, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L; the FRISC-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40: 1902-1914, 2002.
- Berry C, Tardif J-C, Martial G, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part II: Recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 49: 643-656, 2007.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28, 1598-1660, 2007.
- Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 35: 922-928, 2000.
- Feit F, Manoukian SV, Ebrahimi R. Safety and efficacy of bivalirudin monotherapy in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndromes. A report from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 51: 1645-1652, 2008.
- Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-levation acute coronary syndrome: A follow-up study. *Lancet* 368: 998-1004, 2006.
- Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 99: 633-640, 1999.
- Cannon PC, Weintraub SW, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344: 1879-1887, 2001.
- de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 353: 1095-1104, 2005.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 29: 2909-2945, 2008.
- De Luca G, Michael Gibson C, Bellandi F, et al. Benefits of pharmacological facilitation with glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in diabetic patients undergoing primary angioplasty for STEMI. A subanalysis of the EGYPT cooperation. *J Thromb Thrombolysis* 28: 288-298, 2009.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356: 1503-1516, 2007.
- The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 35: 1122-1129, 2000.
- Niles NW, McGrath PD, Malenka D, Quinton H, Wennberg D, Shubrooks SJ, Tryzelaar JF, Clough R, Hearne MJ, Hernandez F Jr, Watkins MW, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: Results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 37: 1008-1015, 2001.
- Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF; the CABRI Investigators. Difference in the mortality of the CABRI

- diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 87: 947-950, 2001.
16. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, et al. Long-term results of RITA-1 trial: Clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomized intervention treatment of angina. *Lancet* 352: 1419-1425, 1998.
 17. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, et al. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study No.385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: Outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 40: 1555-1566, 2002.
 18. Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF; ERACI II Investigators. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 46: 582-588, 2005.
 19. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: An analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 114: 1420-1424, 2006.
 20. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, et al. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 35: 1116-1121, 2000.
 21. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009.
 22. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 344: 563-570, 1994.
 23. Lakkis N, Tsyboulev V, Gibson CM, et al. Outcome of patients with acute coronary syndrome admitted to hospitals with or without onsite cardiac catheterization laboratory: A TACTICS-TIMI 18 substudy. *Crit Pathw Cardiol* 1: 232-237, 2002.
 24. Breeman A, Hordijk M, Lenzen M, et al. Treatment decisions in stable coronary artery disease in a broad range of European practices. Insights from the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *J Thor Cardiovasc Surg* 132: 1001-1009, 2006.
 25. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110: e340-437, 2004.
 26. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 113: e166-286, 2006.
 27. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 113: 2406-2412, 2006.
 28. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 118: 2277-2285, 2008.
 29. Banning AP, Westaby S, Morice M-C, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: Comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 55: 1076-1079, 2010.
 30. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, et al. Impact of Drug-Eluting Stents Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 1: 139-147, 2008.
 31. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VMG. Drug-eluting stents: A meta-analysis in among insulin-treated diabetic patients. A report from the NHLBI dynamic diabetic patients. *Eur Heart J* 25: 2167-2168, 2004.
 32. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H. Bilateral versus unilateral internal mammary revascularization in patients with diabetes. *Circulation* 108: 1343-1349, 2003.
 33. Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: Off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 72: 776-781, 2001.
 34. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: b1007-1021, 2003.
 35. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109: 1497-1502, 2004.
 36. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 102: 624-629, 2000.
 37. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 39: 9-14, 2002.
 38. Roffi M, Eberli FR. Diabetes and acute coronary syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 305-316, 2009.
 39. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90: 625-628, 2002.
 40. Flaherty JD, Charles J, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 293: 1501-1508, 2005.
 41. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 55: 780-784, 2006.

42. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357: 2001–2015, 2007.
43. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 118: 1626–1636, 2008.
44. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 293: 1759–1765, 2005 .
45. Nikolsky E, Holmes DR, Mehran R, et al. Impact of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors on outcomes of diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions using sirolimus-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 71: 896–906, 2008.
46. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 109: 190–195, 2004.
47. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol* 42: 33–40, 2003.
48. Ruygrok PN, Webster MW, de Valk V, et al. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 104: 2289–2294, 2001.
49. Tousek P, Pavei A, Oreglia J, et al. Impact of atherosclerotic disease progression on mid-term clinical outcome in diabetic patients in the drug-eluting stent era. *EuroIntervention* 4: 588–592, 2009.
50. Manyari DE, Dzavik V. Stress testing after percutaneous coronary interventions. *Can J Cardiol* 16: 734–738, 2000.
51. Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T, Azrin M, Pathan A, Sedlis S, Panja M, Starling MR, Beyar R, Azoulay A, Caron J, Pilote L; ADORE Investigators. Evaluation of routine functional testing after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 93: 744–747, 2004.
52. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 42: 1318–1333, 2003.
53. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 37: 2215–2239, 2001.
54. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS Jr, et al. Longterm clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. *Circulation* 87: 831–840, 1993.
55. Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Erbel R, et al. Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *Am Heart J* 136 (Part 1): 613–619, 1998.
56. Devlin G, Lazzam L, Schwartz L. Mortality related to diagnostic cardiac catheterization. The importance of left main coronary disease and catheter induced trauma. *Int J Card Imaging* 13: 379–384, 1997.
57. Saito T, Date H, Taniguchi I, et al. Outcome of target sites escaping high-grade (> 70%) restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 83: 857–861, 1999.
58. Garzon P, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A meta-analysis. *Can J Cardiol* 17: 41–48, 2001.
59. Dori G, Denekamp Y, Fishman S, Bitterman H. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: A review of performance. *J Intern Med* 253: 253–262, 2003.
60. Pirelli S, Danzi GB, Massa D, et al. Exercise thallium scintigraphy versus high-dose dipyridamole echocardiography testing for detection of asymptomatic restenosis in patients with positive exercise tests after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 71: 1052–1056, 1993.

