

TRIALOGUE PLUS

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

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

Giampietro Beltramello¹ (FADOI), Valeria Manicardi² (AMD), Francesco Mazzuoli³ (ANMCO), Angela Rivellese⁴ (SID)

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

Partecipanti al Progetto TRIALOGUE PLUS

AMD

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

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

ANMCO

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

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

FADOI

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

Expert Panel: Giampietro Beltramello (Bassano del Grappa), Maurizio Nizzoli (Forlì)

SID

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

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

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmec.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmec.org>

Il progetto TRIALOGUE PLUS nasce con l'intento di fornire linee di indirizzo e raccomandazioni di buona pratica clinica per la gestione del rischio cardiovascolare (CV) del paziente diabetico/iperglicemico alla dimissione da una struttura ospedaliera. L'obiettivo è costruire un documento che definisca tempistica, diagnostica, target e strategia terapeutica della gestione del rischio CV, sia in prevenzione primaria sia nel follow-up del paziente diabetico o con iperglicemia da stress che ha avuto un evento, coinvolgendo il Diabetologo, il Cardiologo, l'Internista, i MMG e gli Specialisti territoriali. Poiché è un documento di implementazione pratica di Linee Guida e Consensus, le raccomandazioni non verranno classificate in base all'evidenza scientifica e alla loro forza.

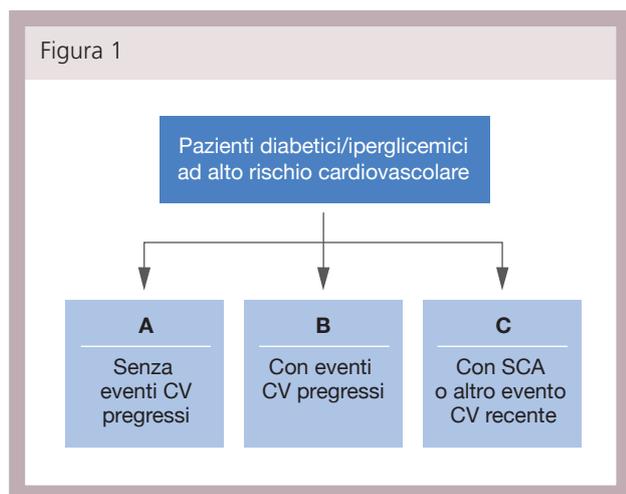
Background

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

Obiettivo

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

Il percorso diagnostico-terapeutico si concentra sulla fase di peri-dimissione, successiva alla fase acuta - che si dà come assunto sia stata ben affrontata e risolta durante il ricovero ospedaliero (12–14) - e sarà rivolto a tre tipologie di pazienti diabetici/iperglicemici ad alto rischio CV (Figura 1).



SCA: sindrome coronarica acuta

Raccomandazioni generali

Raccomandazione 1

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

Raccomandazione 2

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

Raccomandazione 3

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

Raccomandazione 4

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

Raccomandazione 5

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

Percorso assistenziale diabetologico/metabolico

Fattori di rischio

Raccomandazione 6

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

Commento: nella popolazione diabetica tutti i fattori di rischio cardiovascolare devono essere trattati in modo ottimale mediante modifiche dello stile di vita e appropriata terapia farmacologica. Questo

tipo di approccio ha dimostrato di essere efficace in prevenzione sia primaria sia secondaria degli eventi, se attuato simultaneamente e con l'obiettivo di raggiungere i target su tutti i fattori di rischio CV (15).

Obiettivi terapeutici

Raccomandazione 7

In tutti i pazienti diabetici sono raccomandati il raggiungimento e il mantenimento dei target terapeutici dei fattori di rischio CV, che vanno modulati in base alle caratteristiche cliniche del paziente (Tabella 1).

Commento: gli obiettivi del controllo glicemico (Figura 2) e degli altri parametri metabolici non glicemici (Tabella 1) devono essere adattati a seconda dell'età, dell'aspettativa di vita, del rischio potenziale di ipoglicemia, della durata di malattia, della presenza di comorbidità e di complicanze CV (16).

Come raggiungere gli obiettivi

Raccomandazione 8

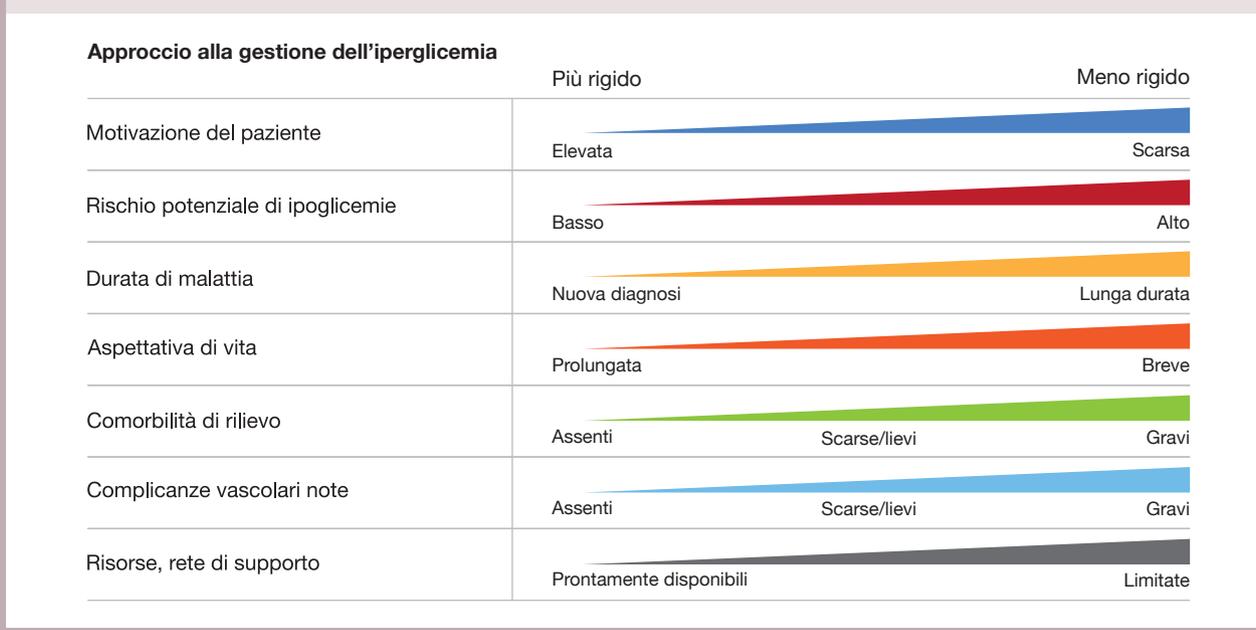
Gli obiettivi devono essere raggiunti con un appropriato intervento sullo stile di vita (Tabella 2) e,

Tabella 1 Target terapeutici per i fattori di rischio cardiovascolare

Fattore di rischio	Parametro	Obiettivo		
Iperglicemia	HbA _{1c}	≤7%*	7-8% - pazienti con lunga durata DM, con pregressi eventi CV e/o comorbidità	Fino a 8,5% anziano fragile
Dislipidemia	LDL-colesterolo	<100 mg/dL	<70 mg/dL in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli	
	Trigliceridi	<150 mg/dL		
	HDL-colesterolo	>40 M >50 F		
Ipertensione	PAS/PAD	<130/80 mmHg	<125/75 mmHg Nei pazienti con proteinuria >1 g	Accettabile fino a 160 mmHg nell'anziano fragile

*Target più ambiziosi possono essere stabiliti per pazienti più giovani, senza MCV, con breve durata di malattia e non a rischio di ipoglicemia. HbA_{1c}: emoglobina glicata; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica. Mod. da (16)

Figura 2 Gestione dell'obiettivo glicemico - Position Statement ADA-EASD 2012



Mod. da (17)

Tabella 2 **Interventi sullo stile di vita per raggiungere gli obiettivi terapeutici**

Stile di vita	Obiettivo
Alimentazione	Nei pazienti sovrappeso o obesi, riduzione ponderale di almeno 5–10% da ottenersi tramite una moderata restrizione calorica. Riduzione dell'apporto di grassi saturi. Riduzione dell'apporto di sale. Incremento nel consumo di: - frutta, vegetali, legumi, noci - pesce, carne magra - derivati del latte a basso contenuto di grassi - cereali integrali. In assenza di controindicazioni, dosi moderate di alcool (20–30 g al giorno) possono essere utilizzate.
Attività fisica	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	Cessazione completa dell'abitudine al fumo.

Mod. da (18)

quando necessario, con un'adeguata terapia farmacologica, da rinforzare ed eventualmente modificare durante le visite di follow-up (16).

Terapia farmacologica

Terapia ipoglicemizzante

Raccomandazione 9

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

Raccomandazione 10

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

Raccomandazione 11

Tra gli ipoglicemizzanti orali la metformina è il farmaco di prima scelta, salvo controindicazioni. Tutti i farmaci antidiabetici possono essere impiegati in aggiunta a metformina, tenendo conto del fenotipo del paziente (terapia personalizzata) e dei possibili effetti collaterali (16).

Raccomandazione 12

Va evitato l'utilizzo di secretagoghi a lunga emivita, come la glibenclamide, soprattutto nei pazienti anziani con pregressi eventi CV o altre comorbilità.

Commento: tutti i farmaci ipoglicemizzanti possono essere usati per il raggiungimento degli obiettivi glicemici, a meno che non sussistano controindicazioni specifiche (per gli ipoglicemizzanti orali e analoghi del *glucagon-like peptide* (GLP)-1, insufficienza renale (Tabella 3) ed epatica). In caso di esami con mezzo di contrasto la metformina deve essere sospesa 24 ore prima e ripresa dopo 48 ore, previo controllo della creatinina ematica. Il pioglitazone è controindicato nel paziente con scompenso cardiaco (qualunque sia la classe *New York Heart Association* (NYHA) I-IV), nel paziente con carcinoma vescicale anamnestico (in fase attiva o con macroematuria) e nel paziente a rischio di frattura. Gli inserimenti terapeutici successivi alla metformina devono tener conto del fenotipo del paziente (presenza di sovrappeso/obesità, prevalenza di deficit secretivo, di insulino-resistenza o di iperglicemia post-prandiale) e dei possibili effetti favorevoli aggiuntivi di alcune classi di farmaci (minor rischio di ipoglicemie, riduzione o almeno mantenimento del peso corporeo) (Figura 3) (16). Diversi algoritmi, che prendono in considerazione numerosi fattori utili alla scelta più appropriata, sono consultabili all'indirizzo: http://www.aemmedi.it/files/Il_giornale_AMD/2011/AMD_algoritmi.pdf. Dati recenti indicano che la terapia insulinica con analogo a lunga durata d'azione (glargine) è efficace e sicura nel trattamento dell'iperglicemia nei diabetici tipo 2, anche al di fuori della fase acuta di malattia. Nello studio ORIGIN, infatti, i pazienti trattati con glargine non presentavano un aumento né degli eventi CV né dell'incidenza di neoplasie (21).

Tabella 3 Impiego dei farmaci antidiabetici in funzione del VFG

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

*Può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. **Al momento non disponibile in Italia. VGF: volume di filtrazione glomerulare. IR: insufficienza renale. uid: una volta al giorno. http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/algoritmo-e.html

Terapia ipolipidemizzante

Raccomandazione 13

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

Raccomandazione 14

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

Raccomandazione 15

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

Raccomandazione 16

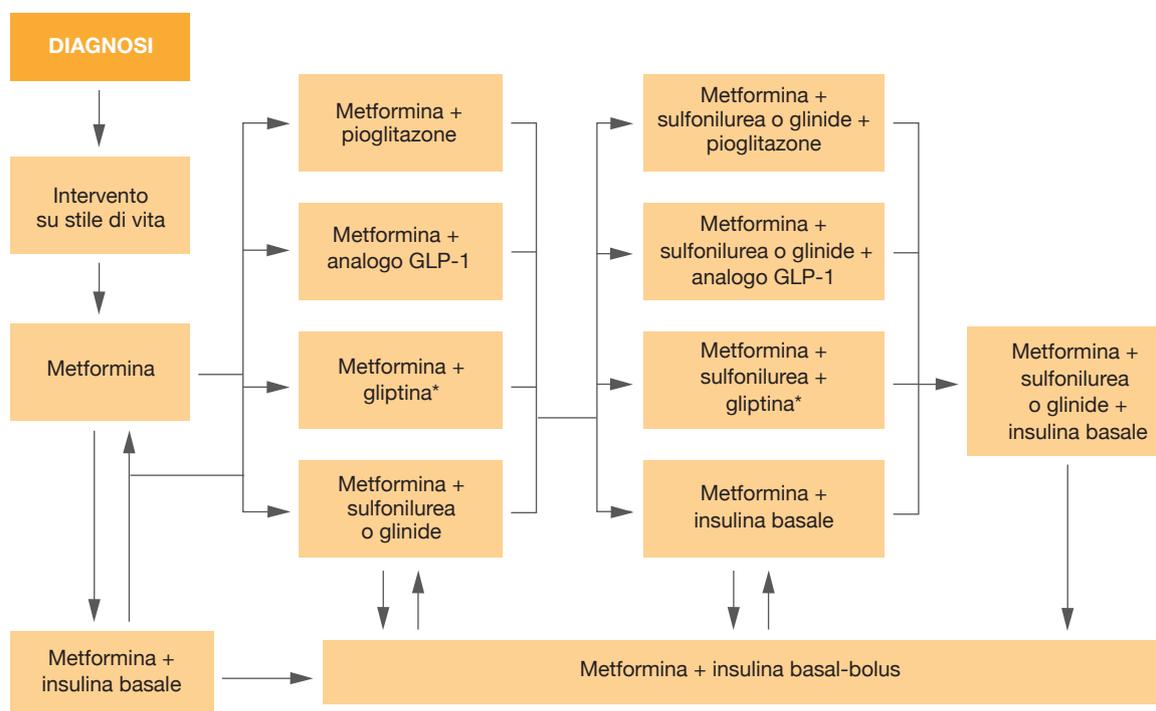
In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe o niacina o resine o statina al minimo dosaggio tollerato + ezetimibe.

Raccomandazione 17

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

Commento: la riduzione degli eventi CV nei diversi studi di intervento effettuati con statine è sicuramente convincente e anche vantaggiosa dal punto di vista costo/beneficio, specialmente per soggetti a elevato rischio CV quali sono i pazienti iperglicemici/diabetici presi in considerazione in questo documento. Durante un evento acuto le concentrazioni di LDL-colesterolo si possono ridurre di circa il 40–50% rispetto ai valori abituali. Pertanto, il paziente con SCA va trattato da subito con dosi massimali di statina, indipendentemente dai valori di colesterolo-LDL. L'avvio precoce di questa terapia diminuisce il rischio di ulteriori eventi CV e il beneficio è evidente già nei primi tre mesi. Nei pazienti con insufficienza renale lo studio SHARP (23) ha mostrato una riduzione degli eventi CV con l'associazione statina + ezetimibe, rispetto al placebo e pertanto la nuova nota 13 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determinazione__allegato_a.pdf) indica tale associazione come terapia di prima scelta in questa situazione. Si ricorda che, sulla base di dati recentissimi (studio HPS2-THRIVE), l'associazione niacina a lungo rilascio + laropirant non ha dimostrato alcun beneficio aggiuntivo,

Figura 3 Flow-chart per la terapia del diabete mellito tipo 2 secondo l'algoritmo terapeutico proposto dagli Standard Italiani di Cura del Diabete



In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che dovrà accompagnare sempre, se tollerata e non controindicata, ogni altro farmaco. Se fallisce la metformina aggiungere un secondo o anche un terzo farmaco secondo lo schema indicato, valutando comunque la possibilità di inserire una terapia insulinica, anche temporaneamente. Il sitagliptin è l'unica gliptina attualmente autorizzata dall'AIFA all'utilizzo in triplice terapia di associazione a metformina e sulfonilurea. Sebbene un approccio fisiopatologico nella scelta del farmaco da associare alla metformina appaia il più razionale, non esiste alcuna evidenza che lo stesso sia maggiormente efficace o indicato. Al contrario, i possibili effetti collaterali dei farmaci sono noti e dimostrati e devono essere considerati nella scelta terapeutica. La presente flow-chart è meramente indicativa e il suo utilizzo nella pratica clinica è possibile solo dopo attenta valutazione di quanto proposto nel testo e nel rapporto costo/beneficio delle diverse scelte, anche in rapporto al singolo paziente. *Al momento è autorizzato solo sitagliptin. Mod. da (16)

rispetto alla sola statina, sulla diminuzione del rischio CV, con un aumento, invece, degli effetti collaterali; tale associazione è stata ritirata dal commercio. La niacina da sola rimane in commercio e per essa rimangono valide le indicazioni precedenti, sebbene, come per i fibrati, i dati sperimentali non siano univoci e forti come per il trattamento con statine.

Terapia antipertensiva

Raccomandazione 18

Tutte le classi di farmaci antipertensivi possono essere utilizzate purché si ottenga il controllo ottimale della PA sistolo-diastolica.

Raccomandazione 19

È raccomandato l'inserimento in terapia di un ACE-inibitore o, se non tollerato, di un sartano (ARB),

particolarmente in presenza di nefropatia diabetica, anche incipiente con microalbuminuria.

Raccomandazione 20

Nella maggior parte dei casi per raggiungere i target pressori è necessario utilizzare due o più classi di farmaci in associazione. Va somministrato almeno uno dei farmaci antipertensivi al momento di coricarsi (24).

Terapia antiaggregante

Raccomandazione 21

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

Raccomandazione 22

Dopo angioplastica coronarica con stenting è raccomandata la doppia antiaggregazione con ASA + ADP receptor blocker (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) per 12 mesi in tutti i pazienti con SCA (I2), con rivalutazione periodica degli effetti collaterali (anemia-emorragie). Nelle procedure in elezione in caso di stent metallico per un periodo di almeno 1 mese, in caso di stent medicato per 9–12 mesi (I2, I3).

Raccomandazione 23

Nei pazienti con infarto miocardico acuto non trattati con stenting è suggerita terapia con doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel o ticagrelor) per un mese se ST sovraelevato (I2) e per un anno se ST non sovraelevato (I3). Nei pazienti con infarto miocardico con ST sovraelevato, rivascolarizzati con fibrinolitici, è consigliata la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel o ticagrelor fino a 12 mesi (I2).

Raccomandazione 24

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

Raccomandazione 25

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

Raccomandazione 26

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

Altra terapia medica**Raccomandazione 27**

Nei pazienti diabetici con pregresso evento coronarico la terapia con β -bloccante, ACE inibitore o, se non tollerato, sartano, è fortemente raccomandata.

Tempistica delle visite diabetologiche di controllo post-dimissione**Raccomandazione 28**

Al momento della dimissione tutti i soggetti con diabete noto o di nuova diagnosi vanno inviati al servizio di diabetologia di riferimento entro un arco di tempo variabile a seconda della terapia ipoglicemizzante in

corso (insulina, ipoglicemizzanti orali) e dell'eventuale rischio di ipoglicemia.

- Nel paziente dimesso con sola terapia insulinica o in caso di diabete di nuova diagnosi è raccomandato un controllo diabetologico entro due settimane dalla dimissione.
- Nel paziente dimesso con terapia combinata (analogo basale dell'insulina + ipoglicemizzanti orali) è indicato un controllo diabetologico entro un mese dalla dimissione.
- Nel paziente dimesso con terapia a base di ipoglicemizzanti orali è consigliato un controllo diabetologico entro tre mesi dalla dimissione.

Raccomandazione 29

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

Raccomandazione 30

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

Commento: la sospensione o l'interruzione delle terapie o l'autoriduzione delle dosi di ASA, statine e β -bloccanti aumenta la mortalità a 3 anni e la frequenza dei re-eventi CV (25–27). Se il paziente è consapevole dei rischi che corre probabilmente manterrà una maggiore aderenza alla terapia.

Percorso assistenziale cardiologico**Raccomandazione 31**

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

Pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari

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

Raccomandazione 32

Nel diabetico può essere presente cardiopatia ischemica in forma silente, con possibile ritardo nella dia-

gnosi di coronaropatia. Per questo è importante tener conto anche dei segni atipici di angina (equivalenti ischemici) come la dispnea e il facile affaticamento.

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

Per identificare i pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente si può fare riferimento alla presenza delle condizioni cliniche evidenziate nella Tabella 4 (18). Per il calcolo del rischio è stato scelto lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Score* perché, oltre ai fattori di rischio classici, tiene in considerazione anche la durata del diabete e il grado di controllo glicemico (HbA_{1c}).

Il calcolo del rischio è effettuabile accedendo al sito www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/download.php (Figura 4).

Raccomandazione 33

I pazienti iperglicemici che rientrano in una delle condizioni riportate in Tabella 4 vanno avviati a una diagnostica specifica per la ricerca di coronaropatia silente (secondo il documento di consenso "Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico") (Figura 5) (18).

Raccomandazione 34

I pazienti iperglicemici che hanno avuto precedenti eventi aterotrombotici non coronarici o sono stati sot-

toposti a rivascolarizzazione non coronarica vanno comunque indirizzati a una diagnostica specifica per la ricerca di coronaropatia silente.

Raccomandazione 35

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

Raccomandazione 36

È obbligatorio che il test da sforzo sia massimale, con un adeguato periodo di recupero, con una valutazione poliparametrica dello stesso, andando a considerare

Figura 4 UKPDS engine

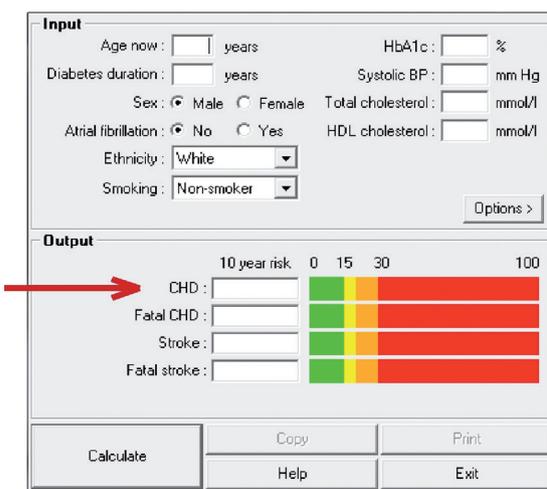


Tabella 4 Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente

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

- Placche ateromasiche determinanti stenosi ≥20% del lume vasale in qualsiasi distretto
- GFR <30 mL/min per 1,73 m²
- Neuropatia autonoma cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di 1° 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

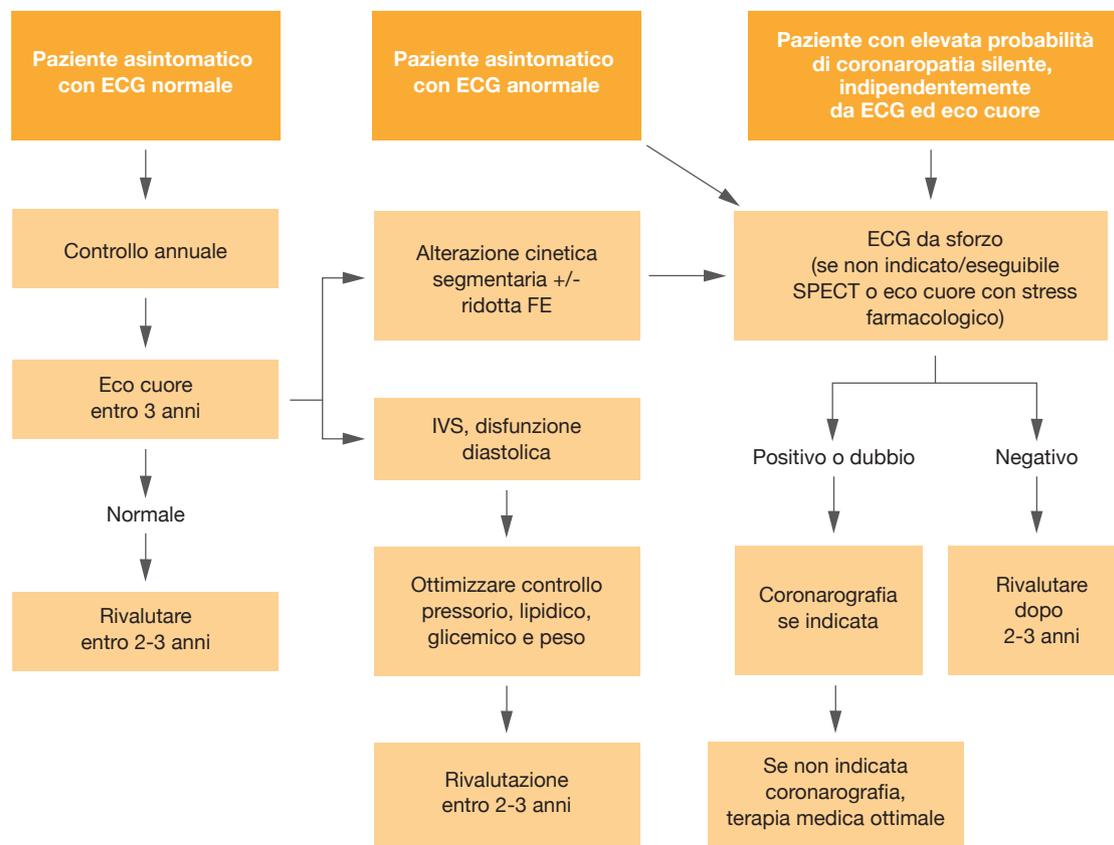
Macroangiopatia non coronarica e non sintomatica

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

Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni

Mod. da (18)

Figura 5 Percorso diagnostico-strumentale suggerito per la ricerca di coronaropatia silente nel paziente diabetico



Mod. da (18)

l'andamento della frequenza cardiaca, dei valori di pressione arteriosa, la capacità funzionale raggiunta e la morfologia complessiva dell'ECG.

Raccomandazione 37

È indicato effettuare la coronarografia nei pazienti che risultano a rischio elevato di mortalità cardiaca (>3% per anno, Tabella 5) sulla base dei test di ischemia inducibile. Per gli altri, a rischio intermedio-basso, l'indicazione è dubbia e va valutata caso per caso.

Percorso per la patologia arteriosclerotica extracardiaca

Raccomandazione 38

In tutti i pazienti diabetici/iperglicemici bisogna eseguire la determinazione dell'indice di Winsor già all'esordio della malattia diabetica. Se normale, va

ripetuta ogni 3-5 anni; se l'indice è alterato (<0,9) va effettuato un ecoDoppler degli arti inferiori e dei tronchi sovra-aortici e poi a distanza variabile a seconda del risultato dell'esame.

Raccomandazione 39

In tutti i pazienti diabetici/iperglicemici che rientrano in una delle condizioni riportate in Tabella 4 è opportuno eseguire un ecocolorDoppler dei tronchi sovra-aortici e degli arti inferiori già all'esordio della malattia diabetica e poi ogni 1-3 anni a seconda del risultato dell'esame.

Pazienti con eventi CV pregressi

Raccomandazione 40

Nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile un accurato controllo dei fattori di rischio (Tabelle 1 e 2) e

Tabella 5 **Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici****Pazienti a rischio elevato (mortalità annua >3%)**

1.	Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%
2.	Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke ≤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 eco-stress a basse dosi di dobutamina (≤10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca <120 b/m
9.	Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress

Mod. da (18)

una terapia medica massimale sono efficaci almeno quanto le procedure di rivascolarizzazione, in termini sia di mortalità sia di nuovi eventi CV (28, 29), salvo per i pazienti con malattia coronarica estesa e frazione di eiezione (FE) <35% (30).

Raccomandazione 41

In caso di malattia del tronco comune o di stenosi trivasali critiche è preferibile eseguire bypass aortocoronarico (CABG), rispetto all'angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) (31).

Pazienti con SCA o altro evento CV recente

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

Raccomandazione 42

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

Raccomandazione 43

Il paziente iperglicemico/diabetico che ha avuto una SCA trattata con PTCA e stenting o che è stato riva-

scolarizzato con bypass aortocoronarico (CABG) deve eseguire una valutazione cardiologica entro 6 mesi con test funzionale di ischemia inducibile. Gli step successivi dei controlli cardiologici vengono definiti in base alla stratificazione del rischio.

Raccomandazione 44

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

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

Bibliografia

1. Kinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78: 1471-1478, 2003.
2. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 111: 3078-3086, 2005.
3. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: Defining

- the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 117: 1018–1027, 2008.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 355: 773–778, 2000.
 5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978–982, 2002.
 6. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355: 1903–1911, 2006.
 7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 59: 8–13, 1979.
 8. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332: 73–78, 2006.
 9. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 165: 430–435, 2005.
 10. Boden EW, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356: 1503–1516, 2007.
 11. Kannel WB. The Framingham Study: Historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specific Med* 5: 27–37, 2002.
 12. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33: 2569–2619, 2012.
 13. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32: 2999–3054, 2011.
 14. Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. *Acta Diabetol NS1: NS3-NS12*, 2012.
 15. Gaede 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.
 16. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. AMD-SID 2009-2010. <http://www.siditalia.it/linee-guida.html>.
 17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35: 1364–1379, 2012.
 18. Rivellese AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 757–764, 2011.
 19. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32: 1119–1131, 2009.
 20. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26: 57–65, 1995.
 21. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319–328, 2012.
 22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 371: 117–125, 2008.
 23. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Toft J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377: 2181–2192, 2011.
 24. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34: 1270–1276, 2011.
 25. Parris ES, Lawrence DB, Mohn LA, Long LB. Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28: 595–599, 2005.
 26. Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 11 (Suppl 3): 1245–1275, 2010.
 27. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality in myocardial infarction. *Arch Intern Med* 166: 1842–1847, 2006.
 28. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 120: 2529–2540, 2009.
 29. 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.
 30. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, et al. BARI 2D Study Group. Clinical and angiographic risk stratification and differential impact on treatment outcomes in the by-pass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 126: 2115–2124, 2012.
 31. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary intervention for multivessel disease: A collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 373: 1190–1197, 2009.