



**GRUPPO DI LAVORO 5
AREA TOSCANA/UMBRIA**

COORDINATORE DIABETOLOGO: MARIA CALABRESE
COORDINATORE CARDIOLOGO: GIANCARLO CASOLO

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CV NEL PAZIENTE CON DM TIPO 2

I pazienti diabetici in assenza di malattia cardiovascolare (CV) hanno una riduzione di circa 6 anni dell'aspettativa di vita e la mortalità per malattia CV aumenta nel tempo maggiormente rispetto al non diabetico.

Fattori legati al diabete da considerare per la stima del rischio CV, sono durata e tipo del diabete ed età di insorgenza, non consideriamo il sesso, né la terapia insulinica. Nel corso degli anni c'è stato un crollo di mortalità per cause croniche, da attribuire prevalentemente alla riduzione di mortalità per cause CV. Ciò è stato osservato in tutti i paesi. Tra i motivi di questa riduzione vi è senza dubbio un miglior controllo dei fattori di rischio e il miglioramento delle cure farmacologiche in prevenzione.

Sebbene la prevalenza di diabete nel tempo sia aumentata, la mortalità CV si è ridotta anche in questa condizione in modo significativo, pur restando maggiore rispetto alla popolazione senza questa patologia. Attualmente il rischio di infarto in chi ha già una coronaropatia nota è diminuito ed è pari a circa lo 0.8% l'anno se il paziente è trattato adeguatamente; i fattori che condizionano questo rischio sono stati identificati ed i principali sono il fumo, valori elevati di colesterolemia, l'ipertensione, la malattia coronarica multivasale e la presenza di diabete (che però appare quando trattato adeguatamente tra i meno importante tra i fattori di rischio).

Ormai non si può più parlare di diabete senza parlare di rischio CV. Relativamente alla valutazione cardiologica del paziente diabetico, l'ECG semplice è un esame sempre da effettuare e per qualcosa di più approfondito può essere considerato il calcium score, che però in Italia si usa molto poco; l'ABI è raccomandato, mentre l'IMT è stato definitivamente eliminato quale marcatore di rischio, più importanza ha la presenza di placca carotidea; anche valori elevati di omocisteina non hanno più un ruolo nella stima del rischio. Le carte di rischio SCORE per la popolazione generale non devono essere applicate al paziente diabetico. Secondo la classificazione dell'ESC, il paziente diabetico è già un paziente ad alto rischio e fattori che condizionano un rischio maggiore sono la presenza di un diabete di lunga durata, il danno micro/macrovascolare di accompagnamento, la presenza di fattori di rischio aggiuntivi non controllati o non modificabili. Relativamente al danno d'organo, vanno considerati la malattia renale, il danno a carico della retina e l'eventuale presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.

Nella **valutazione del rischio CV del paziente diabetico** gli step da affrontare sono:

- Effettuare un'accurata anamnesi, sia diabetologica che cardiologica, con focus su fattori di rischio e pregressi eventi CV, esame obiettivo e appropriata valutazione della terapia in atto.



Gli esami diagnostici da richiedere sono:

- Valutazione del profilo lipidico, della microalbuminuria e del profilo glicometabolico
- Valutazione del danno d'organo attraverso la stima della funzionalità renale, la microalbuminuria, il fondo oculare e l'ECG.

GESTIONE CONDIVISA DEL PAZIENTE CON DM DI TIPO 2 CON MULTIPLI FATTORI DI RISCHIO CV

In questa tipologia di paziente gli elementi da valutare sono il rischio CV di partenza e i target da raggiungere, le valutazioni cardiologiche da effettuare ed il trattamento diabetologico e cardiologico. Il target lipidico nel rischio CV molto alto è LDL <55 mg/dl, il target pressorio è pari a 130/80 mmHg, il target di emoglobina glicata pari a circa 7%. Anche in questi pazienti anamnesi ed ECG sono elementi importanti perché in prevenzione primaria e secondaria la probabilità di andare incontro ad un evento CV non è molto differente rispetto ai non diabetici e la stessa attenzione va riservata alle due tipologie di pazienti.

Riguardo agli altri esami eventualmente da effettuare, la probabilità di positività degli esami scintigrafici si è ridotta nel tempo così come si è ridotta l'occorrenza di eventi coronarici. Le linee guida per la malattia coronarica cronica puntano l'attenzione sulla valutazione della probabilità pre-test di malattia coronarica prima di richiedere un esame diagnostico. Un ECG normale così come un ECG da sforzo normale (che però attualmente è uscito dalle raccomandazioni) ne riducono la probabilità; ne aumentano invece la probabilità pre-test la presenza di multipli fattori di rischio CV e la presenza di alterazioni ECG a riposo. Se uso un test diagnostico studiato su una probabilità di pre-test di malattia, quando lo applico ad una popolazione con probabilità molto differente avrò molti falsi positivi e/o falsi negativi. I test più precisi oggi sono i test anatomici e non i test funzionali di ricerca di ischemia. Aumentando la probabilità di malattia, dobbiamo passare da un esame anatomico non invasivo qual è la TC coronarica ad un esame invasivo come la coronarografia. Un ECG da sforzo può oggi essere ormai utile solo per escludere la malattia coronarica; un ECG da sforzo massimale negativo è solo suggestivo per assenza di malattia, ma non è più utile usarlo per una diagnosi precisa. Se nel 2013 era il test iniziale per la diagnosi di coronaropatia, nel 2019 la stessa metodica non ha più lo stesso ruolo a causa della marcata riduzione nella probabilità di malattia pre-test della popolazione generale e dei diabetici. Oggi l'ECG da sforzo è da considerare utile solo per la stima della tolleranza allo sforzo ma non per la ricerca di ischemia.

La Dott.ssa Calabrese prende la parola relativamente alla terapia antidiabetica, sottolineando le raccomandazioni delle nuove linee guida sull'uso di GLP1-RA e SGLT-2i, prima scelta di trattamento antidiabetico in pazienti naïve con rischio CV alto o molto alto, o terapia in add-on in pazienti già in trattamento con metformina o altri ipoglicemizzanti orali che presentano le stesse caratteristiche in termini di rischio CV. Il trattamento con ASA aumenta la mortalità nel paziente anziano e non c'è riscontro di prognosi più favorevole in assenza di malattia coronarica di base; nel diabetico la questione è ancora aperta.

Nella **gestione condivisa del paziente diabetico con multipli fattori di rischio CV** gli step da affrontare e gli esami da effettuare sono:



- Valutazione dei fattori di rischio CV con esame dell'assetto metabolico;
- Valutazione diabetologica dei pazienti diabetici che afferiscono agli ambulatori di cardiologia, con l'obiettivo di stabilizzare il controllo metabolico e approfondire la presenza di danno d'organo con la valutazione di microalbuminuria e funzione renale;
- Inviare al cardiologo quel paziente che afferisce all'ambulatorio di diabetologia che presenta o sintomi sospetti o ECG alterato, con personalizzazione da parte del cardiologo della scelta del test diagnostico successivo in base alle caratteristiche del singolo paziente

SCREENING E GESTIONE DELLA MALATTIA CV SILENTE

Quali pazienti sottoporre a screening per coronaropatia silente?

Nel DIAD study (*JAMA 2009*) gli autori hanno analizzato i diabetici asintomatici per lo studio di ischemia silente confrontando l'outcome di 2 gruppi di pazienti diabetici trattati allo stesso modo ma di cui uno avviato alla scintigrafia miocardica. Solo il 22% dei pazienti sottoposti a scintigrafia mostravano evidenza di ischemia, e solo nel 6% l'esame era significativamente anomalo; in molti casi la terapia medica ha risolto l'ischemia e gli eventi nel follow-up sono stati pochi e non differenti nei due gruppi. Alla luce di questo studio la ricerca di ischemia nel diabetico asintomatico non è più routinariamente raccomandata.

Nel 2014 (*Factor-64 RCT JAMA 2014*) è stato condotto uno studio simile utilizzando però la TC coronarica: nel 94% dei casi non sono state riscontrate lesioni coronariche, solo il 4.6% dei pazienti aveva malattia di un vaso coronarico. L'uso della TC coronarica nella gestione clinica del paziente diabetico non ha ridotto l'outcome a lungo termine nel paziente asintomatico e l'esame quindi non è raccomandato per lo screening di malattia coronarica nel diabetico asintomatico.

Una metanalisi del 2018 (*BMC Cardiovascular Disorders 2016*) conclude che tutti gli studi randomizzati di screening di malattia coronarica vs. no screening hanno mostrato un basso numero di eventi; lo screening pertanto non ha un impatto sulla pratica clinica quotidiana. Infine, l'ISCHEMIA study, recentemente pubblicato (*NEJM 2020*), non ha mostrato alcuna differenza sugli eventi avversi tra pazienti trattati con strategia invasiva o conservativa con precedente evidenza di ischemia moderato-severa. Questo dato è stato confermato anche nel diabetico.

Quindi cosa fare nel diabetico? Diagnosi di malattia come nel non-diabetico, sapendo che i primi sono a maggior rischio di malattia coronarica, screening con ECG a tutti, anamnesi accurata soprattutto in relazione ai sintomi (non sottovalutare la dispnea quale equivalente anginoso), test di anatomia coronarica o ricerca di ischemia solo in pazienti ad elevatissimo rischio. L'ecocardiogramma va effettuato post-rivascolarizzazione e poi una volta l'anno per la valutazione della funzione ventricolare sinistra; i test di ischemia vanno eseguiti nel follow-up post-rivascolarizzazione solo se il paziente sviluppa nuovi sintomi; la coronarografia non è indicata per la stratificazione del rischio e va utilizzata solo in caso di angina severa o positività ai test di ischemia. Rivascolarizziamo? Consideriamo prima una terapia medica ottimizzata a meno che sia presente



un quadro anatomico severo (tronco comune o severa ischemia). Per il trattamento antidiabetico di questi pazienti, tralasciamo il valore di emoglobina glicata ed utilizziamo sempre i nuovi antidiabetici che riducono il rischio CV trattando anche i pazienti in controllo glicometabolico ottimale e a target.

Nello **screening e gestione della malattia CV silente** gli step da affrontare e gli esami da effettuare sono:

- Anamnesi ed ECG;
- Valutazione del raggiungimento o scostamento dai target raccomandati attraverso valutazione ematochimica generale e profilo pressorio;
Effettuazione di test mirati nel paziente a rischio molto alto e sintomi sospetti e/o arteriopatia periferica, ovvero TC coronarica, scintigrafia miocardica o eco stress

GESTIONE CONDIVISA DEL PAZIENTE CON DM DI TIPO 2 E MALATTIA CV CONCLAMATA

Relativamente ai target da raggiungere ed al trattamento antidiabetico le indicazioni sono le stesse riportate in precedenza. Sebbene lo studio BARI 2D (*NEJM* 2009) abbia dimostrato che nel diabetico la rivascolarizzazione non offre benefici aggiuntivi in termini di sopravvivenza rispetto alla terapia medica ottimale, nella pratica quotidiana vengono ancora effettuati molti test alla ricerca dell'ischemia per individuare i pazienti da inviare all'angioplastica od al BPAC.

Nella discussione di gruppo si sottolinea l'importanza di avere percorsi semplificati e quanto la valutazione congiunta diabetologo/cardiologo sia fondamentale per velocizzare questo percorso e per modificare la prognosi dei pazienti. I diabetologi sono già confidenti con i nuovi antidiabetici raccomandati per ridurre il rischio CV, soprattutto con i GLP1-RA, anche se non è ancora valutabile quanti eventi siano stati effettivamente annullati. Nella pratica clinica invece, molto evidenti sono gli effetti metabolici positivi di tali farmaci riguardanti prevalentemente la riduzione del peso ed il controllo glicemico. Al momento diabetologi e cardiologi hanno le stesse armi a disposizione e bisogna continuare a ragionare in termini di riduzione di eventi, preferendo farmaci e procedure che migliorano la prognosi e che siano personalizzati e personalizzabili per singolo paziente. Se un paziente è a target come controllo glicemico, bisogna comunque valutare che stia facendo un farmaco ad azione sugli eventi CV, altrimenti la terapia va modificata. Il solo raggiungimento del target glicemico non risulta essere più sufficiente a stabilire che la terapia sia adeguata e corrispondente per quel determinato paziente.

Nella **gestione condivisa del paziente con dm di tipo 2 e malattia CV conclamata** gli step da affrontare e gli esami da effettuare sono:



- Ottimizzazione dei target da raggiungere (profilo metabolico e pressorio);
- Rivalutazione diabetologica dei pazienti diabetici che afferiscono agli ambulatori di cardiologia con malattia CV conclamata, in assenza di un ambulatorio congiunto e se non in trattamento antidiabetico adeguato; compito del diabetologo sarà la stabilizzazione del controllo metabolico e lo studio della funzione renale;
- Invio al cardiologo del paziente con pregresso evento CV che afferisce all'ambulatorio di diabetologia, se non già in follow-up ed in assenza di un ambulatorio congiunto, personalizzazione dei test diagnostici di follow-up e verifica della terapia specifica in base alle caratteristiche di ogni singolo paziente e ai PDTA esistenti e condivisi