



**GRUPPO DI LAVORO 8
AREA PUGLIA/BASILICATA/NORD CALABRIA**

COORDINATORE DIABETOLOGO: MONICA MODUGNO
COORDINATORE CARDIOLOGO: PASQUALE CALDAROLA

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CV NEL PAZIENTE CON DM TIPO 2

Il coinvolgimento cardiovascolare (CV) è un continuum nel paziente diabetico e la prevalenza di malattia CV aumenta in relazione al progredire della malattia diabetica nel tempo. I restanti fattori di rischio CV possono iniziare ad influire negativamente sullo sviluppo di danno vascolare già prima della comparsa di diabete manifesto. Prima del 2019 il rischio CV veniva stratificato nel diabetico con lo score UKPDS; i diabetologi non erano soliti utilizzare le carte del rischio proposte dall'Istituto Superiore di Sanità perché costruite su una popolazione non diabetica e il loro utilizzo determina una sottostima del rischio CV nel diabetico. Lo score UKPDS veniva utilizzato anche per selezionare il paziente che doveva essere sottoposto a screening per cardiopatia ischemica. Dal 2019 **le linee guida ESC/EASD hanno semplificato questo approccio, fornendo uno schema facilmente applicabile nella pratica clinica** e introducendo il concetto che **il diabetico non è mai a rischio basso**, ma si parte dal rischio moderato per poi passare al rischio alto e molto alto; anche il rischio moderato è comunque poco rappresentato nella pratica clinica. Se il paziente ha una durata di malattia maggiore di 10 anni ed un fattore di rischio CV aggiuntivo viene classificato già come a rischio elevato. Quali elementi considerare per la stima del rischio CV nel diabete? Gli elementi da considerare, attraverso un'accurata anamnesi, sono età del paziente, età di insorgenza del diabete, durata e tipo di diabete. Lo step successivo è la valutazione dei fattori di rischio CV, ovvero ipertensione, dislipidemia, obesità e fumo attraverso l'anamnesi, la valutazione di misure antropometriche e della pressione arteriosa, e gli esami ematochimici; da considerare sono anche l'età del paziente e la storia familiare di malattia CV. Infine vi è da valutare, dall'anamnesi o da precedenti esami strumentali, la presenza di pregresso evento aterosclerotico o evidenza di coronaropatia silente. Inoltre, vanno considerati i **risk modifiers**, ovvero presenza di placche carotidee e/o femorali che spostano il rischio da alto a molto alto. Nella valutazione del danno d'organo, che classifica il paziente come a rischio CV molto alto, sono da considerare l'ipertrofia ventricolare sinistra, la proteinuria e la funzionalità renale, e la presenza di retinopatia. Per la stima del filtrato glomerulare, i diabetologi solitamente usano la formula CKD-EPI; all'aumentare del danno microangiopatico aumenta il rischio di eventi CV, perciò è anche importante lo studio della retinopatia.

Quindi nella valutazione del rischio CV nel paziente diabetico gli step da seguire e gli esami diagnostici da effettuare sono:

- Valutazione di elementi legati al paziente e di elementi legati al diabete attraverso l'anamnesi (abitudine al fumo, familiarità CVD, età del paziente ed età di insorgenza del diabete, durata del diabete)
- Valutazione dei fattori di rischio CV attraverso l'anamnesi e gli esami ematochimici: rilevazione di obesità viscerale mediante la misurazione del peso, altezza BMI e circonferenza della vita, presenza dell'ipertensione arteriosa, presenza della dislipidemia, presenza di pregressa malattia CV



- Valutazione del danno d'organo attraverso ECG, ecocardiogramma, microalbuminuria, funzionalità renale (eGFR) e dosaggio della microalbuminuria/proteinuria e fondo oculare.

	Quali <u>step</u> affrontare?	Quali esami diagnostici?
VALUTAZIONE DEL RISCHIO CV NEL PAZIENTE CON DM TIPO 2	1. Valutazione elementi legati al paziente e al diabete mellito. Tipo di diabete <u>mellito</u> abitudine al fumo, familiarità CVD, età del paziente ed età di insorgenza del diabete, durata del diabete	1. <u>Anamnesi</u> accurata
	2. Valutazione presenza dei fattori di rischio (ipertensione, fumo, dislipidemia, obesità, età) 3 presenza di pregresse malattie cv e altre comorbidità	2. rilevazione di obesità viscerale mediante la misurazione del peso, altezza BMI e circonferenza della vita, presenza dell'ipertensione arteriosa, presenza della dislipidemia, presenza di pregressa malattia CV
	3. Valutazione del danno d'organo	3. funzionalità renale (<u>eGFR</u>) e dosaggio della microalbuminuria/proteinuria e fondo oculare.

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

Il Dott. Caldarola introduce l'argomento presentando un paziente tipo e sottolineando che la presenza di multipli fattori di rischio CV (almeno 3) colloca già i pazienti nella classe di rischio CV molto alto. Quindi questo paziente avrà degli specifici target terapeutici da raggiungere; il target glicemico andrà personalizzato per età, durata della malattia e presenza di comorbidità. I biomarkers ci aiutano? Il gruppo concorda che i biomarkers non sono codificati per stimare il rischio CV, come raccomandano anche le linee guida.

L'ECG e l'ecocardiogramma a riposo, invece, vanno sicuramente effettuati. L'ECG a riposo andrebbe effettuato in tutti i pazienti diabetici, ogni 1-2 anni, e andrebbe programmato un ecocardiogramma che fornisce importanti informazioni sui vari fenotipi che caratterizzano il cuore del paziente diabetico, sulla funzione diastolica e sistolica; l'ecocardiogramma andrebbe effettuato ogni 2 anni, a meno di comparsa di nuovi sintomi quali la dispnea e l'astenia per sforzi lievi (nel diabete i sintomi possono essere atipici, più sfumati rispetto ai sintomi classici dell'ischemia miocardica). L'ECG da sforzo ha una bassa sensibilità ed il suo utilizzo è molto legato alla probabilità pre-test, può essere utile in caso di probabilità alta. Come ottimizzare la terapia in questo paziente? L'aspirina, va eventualmente prescritta solo nel rischio alto o molto alto; la terapia cardiologica prevede il controllo della pressione arteriosa prevalentemente con ACE inibitori



e sartani, partendo già con un'associazione preconstituita per migliorare l'aderenza e degli altri fattori di rischio, in particolare delle dislipidemie, cercando di raggiungere i target raccomandati con iniziale utilizzo di statine ad alta efficacia.

Quindi, gli step da effettuare e gli esami da richiedere nella gestione condivisa del paziente diabetico con multipli fattori di rischio CV sono:

- Definizione della classe di rischio CV, identificazione dei target da raggiungere, nonché valutazione della presenza del danno d'organo, attraverso l'anamnesi, la valutazione dei dati antropometrici, della pressione arteriosa e degli esami ematochimici (assetto lipidico, creatinina, microalbuminuria, eGFR) e le indagini strumentali (Fundus)
- Valutazione cardiologica con ECG a riposo, ABI, ecocardiogramma, ecocolorDoppler TSA (test di stress imaging o coro TC in caso sia indicato lo screening della CAD);
- Ottimizzazione del trattamento diabetologico e cardiologico al fine di controllare adeguatamente i fattori di rischio, ovvero terapia ipolipemizzante, anti-ipertensiva e diabetologica (preferire un GLP1-RA data la tipologia di paziente, se non tollerato optare per le gliflozine); terapia antiaggregante solo nel paziente a rischio alto o molto alto.

	Quali <u>step</u> affrontare?	Quali esami diagnostici?
GESTIONE CONDIVISA DEL PAZIENTE CON DMDI TIPO 2 CON MULTIPLI FATTORI DI RISCHIO CV	1. Definizione della classe di rischio CV ed identificazione dei target da raggiungere e danno d'organo	1. Anamnesi, dati antropometrici (BMI, CV), valutazione P.A., esami ematochimici (assetto lipidico, creatinina, microalbuminuria, GFR) FOO
	2. Valutazione cardiologica	2. ECG a riposo, ABI, Ecocardiogramma, EcocolorDoppler TSA. (Se indicato: (test di stress imaging o coro TC in caso sia indicato lo screening della CAD);
	3. Ottimizzazione del trattamento diabetologico e cardiologico	3. Terapia ipolipemizzante, antipertensiva, (antiaggregante nei pazienti ad alto o molto alto) terapia diabetologica (preferibilmente GLP1-RA o se non tollerato SGLT2)



SCREENING E GESTIONE DELLA MALATTIA CV SILENTE

Il Dott. Caldarola introduce l'argomento. Quale paziente screenare? Non tutti sicuramente, ma il paziente a rischio CV alto e molto alto, pazienti con sintomi tipici o atipici, pazienti con elevata probabilità pre-test di malattia coronarica, pazienti con forte familiarità per cardiopatia ischemica e pazienti con recente riscontro di disfunzione ventricolare sinistra. I sintomi atipici hanno grande valore nel diabetico che può avere equivalenti ischemici, come dispnea ed affaticamento. Molto importante è la stima della probabilità pre-test, basata su età, sesso e tipologia dei sintomi, che ci indirizza sull'eventuale presenza di cardiopatia ischemica: il sesso maschile, l'età avanzata e la presenza di dolore tipico sono gli elementi che maggiormente espongono al rischio di avere una coronaropatia. Quali esami effettuiamo nel sospetto di coronaropatia? Il gruppo concorda sull'effettuare un ECG a riposo ed un ecocardiogramma al fine di valutare alterazioni del ritmo e della cinesi globale e segmentaria, i biomarkers non sono utili. L'ECG da sforzo ha una discreta specificità, ovvero un test francamente positivo è molto suggestivo di malattia coronarica, ma ha una bassa sensibilità. Gli altri test di imaging sono più attendibili ed hanno un maggior significato prognostico. Le linee guida, infatti, suggeriscono di effettuare l'ECG da sforzo quando l'imaging non è disponibile. Relativamente alla TC coronarica, il problema è ancora quello della disponibilità e dell'expertise locale, va utilizzata nei pazienti che hanno bassa probabilità pre-test di malattia coronarica perché ha un elevato valore predittivo negativo. Un altro esame molto enfatizzato dalle linee guida è il calcium score, che però non si è mai sviluppato nella pratica clinica, nonostante sia un esame molto semplice.

Come trattiamo il nostro paziente diabetico con documentazione di malattia coronarica silente? Il primo step è l'ottimizzazione della terapia medica con terapia antiaggregante, anti-ischemica, ipolipemizzante e ipoglicemizzante appropriate al fine di raggiungere i targets ottimali per il paziente ed eventuale indicazione a terapia di rivascolarizzazione.

Quindi gli step da effettuare e gli esami diagnostici da richiedere nello screening e gestione della malattia CV silente sono:

- Identificazione del paziente in cui effettuare la ricerca di ischemia silente attraverso la definizione della probabilità pre-test;
- Scelta degli esami diagnostici cardiologici, ovvero ECG ed ecocardiogramma, ECG da sforzo e stress imaging, calcium score e TC coronarica da scegliere in base alla disponibilità ed alla probabilità pre-test;
- Ottimizzazione della terapia cardiologica e diabetologica: trattamento anti-ischemico e uso dei nuovi antidiabetici (preferire GLP1-RA, se non tollerati introdurre le gliflozine), rivascolarizzazione se indicata.



Quali step affrontare?

Quali esami diagnostici?

SCREENING E GESTIONE DELLA MALATTIA CV SILENTE	1. Identificazione del paziente da sottoporre a screening (sintomi, rischio molto alto, probabilità <u>pre test</u> elevata, disfunzione VS)	1. Definizione della probabilità <u>pre test</u> (sintomi, età, sesso, familiarità)
	2. Scelta degli esami diagnostici cardiologici	2. ECG a riposo, <u>Ecocordio</u> (informazioni su cinetica e funzione VS), ECG da sforzo, Stress Imaging, <u>Calcium Score</u> , Coro TC
	3. Ottimizzazione della terapia diabetologica e cardiologica	3. Terapia medica: <u>antischemica</u> (Beta bloccante, antipertensiva, ASA), nuovi antidiabetici (GLP1RA se non tollerati SGLT2, rivascolarizzazione se indicata)

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

La Dott.ssa Modugno introduce l'argomento. Gli step da affrontare sono la valutazione del rischio residuo, la presenza di ateromasia in altri distretti, la gestione ottimale dei fattori di rischio, l'applicazione di una condivisa gestione cardiologica e diabetologica e la gestione del follow-up. In questa categoria i pazienti sono a rischio CV molto alto, in cui perseguire valori stringenti di tutti i targets. Il target di LDL da raggiungere deve essere inferiore a 55 mg/dl o una riduzione dell'LDL di almeno il 50% rispetto al basale, mediante l'utilizzo di statine ad alta intensità ed eventuale associazione di ezetimibe in caso di non raggiungimento del target. L'eventualmente aggiunta di un inibitore PCSK9 in soggetti non tolleranti alle statine o valori molto elevati di LDL come nelle forme familiari; il target pressorio deve essere pari a 130/80 mmHg, non deve mai raggiungere valori al di sotto dei 120/70 in particolare negli anziani per i quali si possono tollerare anche valori sino a max 140/90 ; il valore di glicata raccomandato è < 7%, che va tuttavia personalizzato in base a diverse caratteristiche individuali e psico-fisiche e sociali del paziente, negli anziani con multiple comorbilità possiamo accettare anche valori un po' più elevati di glicata infatti non vi è evidenza che in tali soggetti raggiungere un valore <7% riduca gli eventi macrovascolari. Il trattamento antidiabetico da scegliere nel paziente diabetico con MCV deve non solo ottimizzare la glicata, ma anche considerare l'utilizzo dei farmaci con comprovata protezione o beneficio cardiovascolare i GLP1-RA e le gliflozine che hanno anche un basso rischio di eventi ipoglicemici. Il monitoraggio glicemico strutturato è un elemento fondamentale della terapia antidiabete (SMBG) come riportato nelle LG ESC/EADS.

Le recenti linee guida ADA sottolineano di utilizzare nei soggetti diabetici a rischio molto alto o con MCV ischemica accertata, già in seconda linea dopo 3 mesi di terapia con metformina se tollerata e anche indipendentemente dai valori di glicata, un GLP1-RA ed una gliflozina se non sono tollerati i GLP1-RA per la evidente protezione cardiovascolare indipendente dai valori di glicata. Queste raccomandazioni sono state riportate nelle LG ADA 2020 dopo la pubblicazione dello studio REWIND che ha analizzato un ampio spettro di pazienti e che ha dimostrato l'efficacia della dulaglutide anche in prevenzione primaria.



Le LG ADA sottolineano la necessità di preferire invece una gliflozina nei pazienti a rischio o con scompenso cardiaco e a rischio o con danno renale per le forti evidenze a tal riguardo sia in prevenzione primaria che secondaria.

Le LG ESC/EASD suggeriscono invece di utilizzare queste terapie innovative già nel paziente naïve anche come farmaci di prima linea senza differenziazione fra forme ischemica o non ischemica.

Quindi, nel paziente con prevalente componente ischemica, va utilizzato un GLP1-RA, se non tollerato si passa ad una gliflozina, mentre se il fenotipo presenta un alto rischio o presenta già insufficienza cardiaca o renale vanno utilizzate le gliflozine; tali modifiche terapeutiche vanno effettuate indipendentemente dai valori di glicata. Gli studi sui GLP1-RA hanno sottolineato la loro efficacia in prevenzione secondaria, solo lo studio REWIND ha cambiato questa prospettiva, in quanto solo il 30% della popolazione arruolata aveva già avuto un evento il restante 70% non aveva avuto un evento CVD; in questo studio, sia nei pazienti con pregresso evento che no, la protezione CV e renale veniva comunque mantenuta.

In relazione al follow-up cardiologico, nei pazienti asintomatici è raccomandato un periodico controllo cardiologico; nei pazienti sintomatici o che presentano nuove anomalie della cinetica o della funzione sistolica all'ecocardiogramma, ovvero nei pazienti con alta probabilità pre-test di ischemia in evoluzione, i test funzionali di imaging sono quelli maggiormente raccomandati (scintigrafia o eco stress).

Una grande evoluzione si avrà nel momento in cui un esame anatomico come la TC coronarica sarà combinata con una valutazione funzionale, suggerisce il Dott Caldarola.

Quindi gli step da affrontare e gli esami diagnostici da effettuare per la gestione condivisa del paziente diabetico con malattia CV conclamata sono:

- Definizione del rischio CV, ricerca della malattia aterosclerotica in tutti i distretti vascolari periferici, (Ecocolordoppler TSA, arti inferiori e Aorta Addominale) controllo di tutti i fattori di rischio CV (peso, pressione arteriosa, Col LDL o COL non HDL, glicata, profilo glicemico, abolizione del fumo, controllo e stabilizzazione del GFR e micro macroproteinuria)
- Gestione terapeutica cardiologica e diabetologica, con ottimizzazione della terapia ipolipemizzante, antiaggregante, anticoagulante (se indicata, ovvero fibrillazione atriale e arteriopatia periferica), anti-ipertensiva e con i nuovi antidiabetici;
- Follow-up della cardiopatia ischemica con valutazione dei sintomi e della funzione ventricolare sinistra, visita cardiologica periodica, ECG da sforzo, stress imaging ed eventuale coronarografia
- Definizione e Follow up delle complicanze microangiopatiche (FOO eGFR e Microalbuminuria)



Quali step affrontare?

Quali esami diagnostici?

GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE CON DM DI TIPO 2 E MALATTIA CV CONCLAMATA	1. Definizione del Rischio CV (con valutazione della malattia <u>multidistrettuale</u>) e controllo dei fattori di rischio CV	1. Dati clinici, antropometrici (BMI, CV), valutazione P.A. 2, Esami ematochimici (assetto lipidico, creatinina, GFR, microalbuminuria) 3, Ricerca ateromasia in altri distretti
	2. Gestione terapeutica cardiologica e diabetologica	2. Terapia ottimale ipolipemizzante, antipertensiva, antiaggregante o anticoagulante (se indicata: FA, PAD), diabetologica
	3. Follow-up per CAD	3. Valutazione dei sintomi e funzione VS: Visita cardiologica periodica, ECG da sforzo, Stress imaging, Coronarografia