

Subito! News

segreteria@aemmedi.it

Al cuore del problema

The problem's core

Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008.

A cura di



Massimo Michelini
Reggio Emilia

Perché parliamo ancora di cardiopatia ischemica nel paziente diabetico?

Nelle ultimi decenni la prevalenza di diabete nei pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA) è aumentata significativamente e gli eventi cardiovascolari sono tutt'ora responsabili di circa l'80% della mortalità nei diabetici. Negli ultimi 25 anni la cura e la prognosi dell'IMA hanno mostrato sostanziali progressi con l'introduzione nelle linee guida della terapia trombolitica, dell'angioplastica percutanea primaria, della cura dei fattori di rischio e della prevenzione secondaria, tuttavia alcuni studi indicano che ancora i pazienti diabetici ricevono meno facilmente terapie evidence-based o che non hanno beneficiato della riduzione a lungo termine della mortalità come nei pazienti non diabetici.

L'evoluzione dell' IMA in tre decenni

Lo scopo dello studio di Nauta e coll.(1) è di studiare l'effetto del diabete sulla mortalità a 20 anni di una coorte di pazienti ospedalizzati dal 1985 al 2008 per IMA, STEMI e NSTEMI, valutando inoltre se l'aumento temporale della sopravvivenza dopo IMA è analogo nei pazienti con e senza diabete con end point primario, la mortalità per tutte le cause.

I 14.4343 pazienti, di cui 2.015 diabetici (14%) sono stati stratificati in tre gruppi in relazione alle decadi di ospedalizzazione (1985-1989, 1990-1999, 2000-2008), in rapporto anche al miglioramento della terapia della cardiopatia ischemica acuta, con l'introduzione della terapia trombolitica negli anni '90 e con l'incremento dell'utilizzo della angioplastica coronarica percutanea primaria negli anni 2000.

La prevalenza di diabete nei pazienti ricoverati per IMA aumenta dall'8% negli anni '80 fino al 17% nell'ultima decade; i diabetici con IMA sono più anziani, sono soprattutto donne e hanno più spesso una storia di ipertensione, dislipidemia, pregresso infarto e sono più spesso fumatori attivi.

Il rischio di mortalità a 30gg diminuisce dal periodo 1985-1989 al periodo 2000-2008 sia nel gruppo dei diabetici che nei non diabetici, rispettivamente dal 17% al 5% e dal 10% al 4%.

La mortalità a 10aa decresce dal periodo 1985-1989 al periodo 2000-2008, sia nei diabetici che nei non diabetici, rispettivamente dal 53% al 39% e dal 38% al 29%.

Quindi, i diabetici beneficiano in termini assoluti di un maggior incremento della sopravvivenza sia a 30 gg che a 10 aa, anche se in entrambi i gruppi si assiste ad una riduzione del rischio relativo di mortalità sia a breve che a lungo termine, senza differenze statisticamente significative.

Come atteso, il diabete è comunque associato ad un aumento del rischio di mortalità nei 20 aa di follow-up, di 1,5 volte maggiore, con una sopravvivenza media di 11 aa rispetto ai 15 aa dei pazienti non diabetici.

I pazienti diabetici sono trattati con la stessa terapia dei non diabetici?

Dallo studio emerge che il trattamento ricevuto dai diabetici e non diabetici è analogo durante il ricovero per IMA, nè vi sono differenze di sesso; analogo è infatti l'utilizzo della terapia ripercussiva (PCI o trombolisi), come la prescrizione di terapie evidence-based come salicilato, beta-bloccanti, statine e ACE-I / ARBs; anche se si evidenzia come i diabetici siano trattati maggiormente con ACE-I/ARBs piuttosto che con beta bloccanti o ASA, differenze minime e non stabili nel tempo e limitate soprattutto alla prima decade considerata.

Più diabetici e con più alto profilo di rischio per IMA

Le conclusioni sono solo in parte rassicuranti. Da un lato in entrambi i gruppi di pazienti vi è una riduzione della mortalità dopo IMA dal 1985 al 2008, legato al fatto che il periodo considerato coincide con lo sviluppo di nuove terapie per l'IMA senza differenze di trattamento nei due gruppi, ma dall'altro abbiamo l'aumento della prevalenza di diabetici nei ricoverati per IMA ed il loro più alto rischio di mortalità a lungo termine.

La consapevolezza del più alto profilo di rischio associato al diabete ha probabilmente contribuito ad incrementare il trattamento cardioprotettivo in questi pa-

zienti; ad esempio nel periodo 1985-1989 l'utilizzo nei diabetici di ASA e beta bloccanti è basso e le differenze tra diabetici e non diabetici scompaiono nell'ultima decade ed infine nello studio di Nauta et al. nei diabetici vi è una maggior percentuale trattamento con ACE-I /ARBs.

La riduzione della mortalità sia a 30gg che a lungo termine sia nei diabetici che nei non diabetici, (maggiore nei primi in termini assoluti, ma in termini relativi statisticamente uguale nei due gruppi) è legata a vari fattori, inclusi il miglior trattamento in fase acuta ed una più aggressiva prevenzione secondaria a lungo termine.

Vi sono alcune limitazioni nello studio, in parte direttamente riconosciute dagli autori, come la provenienza dei pazienti dallo stesso ospedale, la non distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2, la sottostima della diagnosi di diabete escludendo la neodiagnosi nei ricoverati. Va inoltre aggiunto che la non distinzione tra STEMI e NSTEMI è sicuramente limitante.

Come l'evidence-based cardiologica parla del diabete

Lo studio esaminato ci induce a passare in rassegna le ultime revisioni delle linee guida dell'European Society of Cardiology (2-4), per valutarne le differenze relativamente al trattamento della cardiopatia ischemica nel diabetico. Mentre le linee guida sullo **scompenso acuto e cronico** confermano l'importanza della terapia con ACE-I nei diabetici, ribadendo l'efficacia e la non controindicazione dei beta-bloccanti, nel paragrafo *gaps in evidence* vengono sottolineati l'interesse e l'importanza dei GLP-1 analoghi/agonisti e degli inibitori dei DPP-IV, con la necessità di verificarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Dalle linee guida sull'infarto miocardico (5), per lo **STEMI** viene ribadito che l'iperglicemia è un potente predittore sia di mortalità che di complicanze intraospedaliere e si associa ad una prognosi peggiore anche nei non diabetici. In particolare, mentre l'iperglicemia sembra essere correlata nel breve termine ad maggior ampiezza nell'area di necrosi, il valore di HbA1c sembra invece associarsi a peggiori outcomes a lungo termine.

Per il trattamento dell'iperglicemia in acuto si sottolinea l'importante di evitare l'ipoglicemia, consigliando un controllo glicemico "strict, but not too strict", anche se rimane aperto il dibattito sulla migliore strategia del controllo glicemico e sul target glicemico. Infine viene definito come nei diabetici la terapia antitrombotica e riperfusiva sia la stessa dei non diabetici, anzi nei primi le nuove molecole prasugrel e ticagrelor sembrano dotate di maggior efficacia.

Anche nelle linee guida relative al **NSTEMI** si evidenzia la rilevanza epidemiologica del diabete nella cardiopatia ischemica; circa il 20-30% dei pazienti con NSTEMI sono diabetici ed una percentuale simile presenta un diabete neo-diagnosticato o un'intolleranza glucidica, sono soprattutto donne, con comorbidità

come ipertensione e dislipidemia e presentano maggiormente scompenso cardiaco e rischio di sanguinamento maggiore. Anche in questo caso il diabete rappresenta un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con NSTEMI e determina un rischio di morte due volte maggiore. Anche i pazienti con IGT o IFG hanno una prognosi peggiore rispetto ai non diabetici anche se migliore dei diabetici in un "continuum" senza soglia. Quindi l'iperglicemia al momento del ricovero per NSTEMI rappresenta un potente marker indipendente di peggior prognosi.

Viene quindi sottolineato come i diabetici, pazienti ad alto rischio, richiedano un trattamento farmacologico aggressivo sia in termini farmacologici (evidenza IC), che come terapia riperfusiva precoce (IA) e come aggressiva debba essere anche la successiva prevenzione secondaria; come per lo STEMI, gli antitrombotici sono ugualmente indicati nei diabetici presentando anzi una maggior efficacia.

Diversamente dalle conclusioni dello studio esaminato, viene però evidenziato in molti registri europei che i diabetici siano ancora troppo spesso trattati in modo subottimale rispetto ai non diabetici; ad esempio gli inibitori dei recettori GPIIb/IIIa sono meno prescritti e viene meno attuata la terapia riperfusiva.

I target di compenso glicemico in acuto sono indicati a ≤ 180 mg/dl ≥ 90 mg/l, rispettivamente in postprandiale e a digiuno (IB); da ultimo si evidenzia come le lesioni coronariche nei diabetici siano tipicamente diffuse ed estese e le restenosi/occlusioni dopo PCI, soprattutto, o CABG siano più frequenti, con necessità di ulteriori procedimenti di rivascolarizzazione. La rivascolarizzazione miocardica chirurgica sembra quindi ancora offrire migliori outcomes a questi pazienti (IB) soprattutto con l'utilizzo di grafts arteriori rispetto ai venosi così come in quella percutanea gli stent medicati-DES sono maggiormente raccomandati rispetto ai metallici-BMS (IA), riducendo la frequenza di restenosi.

Conclusioni

Subito! Intensificare la lotta ai fattori di rischio, superare l'inerzia terapeutica per mirare al miglior controllo metabolico possibile e soprattutto **implementare percorsi per lo screening della cardiopatia ischemica silente**; se non l'avete già fatto ricordatevi della Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico ad opera di, SID, AMD, ANMCO, ARCA, SIC, SISA del 2010, scaricabile dal sito AMD (www.aemmedi.it), Linee guida.

Messaggio chiave. I pazienti diabetici sono ad alto rischio per la cardiopatia ischemica acuta, STEMI e NSTEMI: occorre un trattamento aggressivo in acuto, utilizzando la stessa terapia evidence-based usata per i pazienti non diabetici, senza mai dimenticare la lotta ai fattori di rischio, la prevenzione secondaria e soprattutto lo screening per la cardiopatia ischemica silente.

BIBLIOGRAFIA

1. Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care*; 35:2043-047, 2012.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 *Europ Heart J*; 33:1787-1847, 2012.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Europ Heart J*; 33:2569-2619, 2012.
4. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Europ Heart J*; 32:2999-3054, 2011.
5. Rivellesse AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group (Collaborators: Piatti PM, Avogaro A, Anfossi G, Ardigo D, de Kreutzenberg SV, Inchiostro S, Rivellesse AA, Trovati M, Zamboni S, Zavaroni I, Arcangeli A, Gentile S, Lettino M, Mafri A, Ugucioni M, Bianchi A, Cavallaro V, Monducci I, Cadeddu C, De Luca G, Manzato E.) Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 21(10): 757-64, 2011.

Controllo precoce dell'ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nei diabetici

Benefits of Early Hypertension Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes

A cura di



Valeria Manicardi
Reggio Emilia

Premessa. L'UKPDS ha dimostrato in Diabetici T2 di nuova diagnosi che il controllo della Pressione arteriosa (144 vs 154 mmHg) riduce gli eventi cardiovascolari nel tempo.

Obiettivo dello studio è stato valutare se il controllo dei valori pressori entro il 1° anno dalla diagnosi di Ipertensione Arteriosa (HT), in Diabetici Tipo 2, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e in quanto tempo.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo acquisendo i dati dal *Cardiovascular Hypertension Registry* della *Cardiovascular Research Network* dei Diabetici Tipo 2 con primo riscontro di HT al momento dell'ingresso nel registro dal gennaio 2003 al dicembre 2009, e senza precedenti eventi cardiovascolari.

Lo studio è stato condotto in 15.662 diabetici tipo 2, di età media di 51,5 anni, con nuovo riscontro diagnostico di ipertensione arteriosa (HT). Nel corso del primo anno di riscontro di HT, il 32,9% ha raggiunto il target pressorio <130/80 mmHg e l'80% è sceso al di sotto di 140/90 mmHg. Al follow-up medio di 3,2 anni i diabetici che hanno raggiunto il target pressorio hanno avuto una riduzione significativa di nuovi eventi cardiovascolari (5,1 eventi/1000 persone/anno) rispetto ai pazienti che hanno mantenuto valori pressori >140/90 mmHg (6,9, p <0,004).

Il RR di eventi cardiovascolari maggiori è risultato significativamente maggiore nei pazienti che hanno mantenuto valori di PA > 140/90 mmHg (RR 1,30 – 95% CI 1.01-1.69; p=0,04), rispetto a quelli che hanno ottenuto una riduzione dei valori di PA < 140/90 mmHg. Lo stesso non si è verificato confrontando i pazienti che hanno ottenuto valori di PA < 130/80 mmHg, rispetto a quelli che hanno avuto valori > 130/80 (RR non significativo).

La riduzione del rischio si è manifestata per l'infarto miocardico, gli eventi vascolari periferici, ma non per lo stroke, né per le complicanze microvascolari.

La riduzione del rischio di eventi CV è stata maggiore per i pazienti con Framingham Risk score ≥ 20% al baseline rispetto a quelli con FRS ≤ 10%.

Conclusioni. Nei pazienti Diabetici T2 adulti ottenere il controllo dei valori pressori al di sotto di 140/90 mmHg entro il 1° anno dal riscontro di Ipertensione arteriosa riduce significativamente l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori nei 3 anni successivi.

Messaggio chiave. L'ottimizzazione del controllo pressorio nei Diabetici Tipo 2 entro il primo anno dalla diagnosi riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori già a breve termine (3 anni di follow-up).

Identificare e trattare SUBITO! la Ipertensione arteriosa nei diabetici, e raggiungere i target, porta importanti benefici sul rischio cardio-vascolare a breve termine.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Connor PJ, et al. Benefits of Early Hypertension Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, Sep 10. [Epub ahead of print], 2012.