

## Subito! News

segreteria@aemmedi.it

### Grosse Koalition (Larghe Intese) tra diabete e cuore

#### Broad Agreements between diabetes and heart

A cura di



Massimo Michelini  
Reggio Emilia

**Messaggio chiave:** le strette interrelazioni biologiche tra diabete e malattia cardiovascolare hanno indotto due grandi Società Scientifiche a collaborare per la stesura di Linee Guida, basate su raccomandazioni clinico-operative ed algoritmi per la diagnosi ed il management di pazienti con prima diagnosi di diabete e prima diagnosi di malattia cardiovascolare, in un ambito di *patient centered care*.

### Larghe Intese

Le ESC Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases realizzate nel 2013 in collaborazione con EASD<sup>(1)</sup>, rivestono particolare importanza in quanto basate sulle crescenti evidenze della *relazione tra diabete e malattia cardiovascolare* che hanno reso necessario procedere ad un update su nuove raccomandazioni clinico-operative solo cinque anni dopo quelle redatte nel 2007.

I trend epidemiologici delineano un'epidemia impressionante di 552 milioni di pazienti diabetici noti e non noti, prevista nel 2030. In oltre la metà di essi la mortalità e una gran parte della morbilità è correlata alla malattia cardiovascolare. Le basi comuni, fisiopatologiche e cliniche delle due patologie sono ben definite e legate a: liberazione di FFA e di citokine, presenza di ROS che, rispettivamente, riducono l'insulino-sensibilità ed alterano l'attivazione dei recettori insulinici; gli altri fattori in campo che determinano un incremento del rischio atero-trombotico sono disfunzione endoteliale, stress ossidativo, infiammazione vascolare associata a disfunzione dei macrofagi, dislipidemia aterogena e alterazioni coagulative della funzione piastrinica.

Partendo da questi presupposti le LG 2013 sono state scritte per il *management della combinazione tra malattia cardiovascolare (o i suoi fattori di rischio) il diabete* e non come linee guida separate per le due condizioni.

### Evidenze ormai consolidate

Sebbene le raccomandazioni contenute nelle LG per il controllo dei fattori di rischio, siano ampiamente consolidate, rappresentando elementi di certezza, alcuni chiarimenti e puntualizzazioni terapeutiche nella gestione della patologia

diabetica complicata da malattia cardiovascolare sono utili per migliorare l'appropriatezza terapeutica.

Per il controllo dello *stile di vita* vengono raccomandati: dieta con assunzione quotidiana di grassi inferiore al 35% del totale con <10% di grassi saturi, di fibre in quantità >40 gr/die; attività fisica >150 min/settimana, combinando esercizi di resistenza ad attività aerobia; cessazione del fumo.

Per il *controllo glicemico* viene confermata la metformina come first line therapy; viene enfatizzato il pericolo dell'ipoglicemia come causa di aritmie o eventi cardiovascolari, soprattutto in presenza di neuropatia autonoma; è accettato che non tutti i pazienti traggano beneficio da un atteggiamento eccessivamente aggressivo: mentre infatti esiste una correlazione lineare tra valore dell'HbA1c ed aumento del rischio micro-vascolare, più complesso risulta la relazione tra HbA1c e rischio macro-vascolare, precedente alla comparsa di diabete, conclamato e legato alla insulino-resistenza ed ad altri fattori di rischio. Vengono confermati i principi derivati dai grandi trials: rimangono quindi valide le risultanze dei follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS, che testimoniano la memoria metabolica di un controllo glicemico intensivo e precoce, ma anche, e soprattutto le indicazioni emerse dagli studi ACCORD e ADVANCE circa la personalizzazione della terapia legata alla stratificazione dei pazienti.

A questo riguardo, anche per il *controllo pressorio*, nuove evidenze indicano come il controllo eccessivamente intenso con valori sistolici < 130 mmHg, se non in pazienti con retinopatia o proteinuria, non determini ulteriori vantaggi negli outcomes cardiovascolari ed anzi siano da evitare effetti collaterali importanti come l'ipotensione e la caduta del filtrato renale, soprattutto nei pazienti con età avanzata e lunga durata di malattia.

Confermato il ruolo fondamentale degli ACE-I e degli ARBS, evitandone però, la loro simultanea somministrazione; ribadito, inoltre, come non abbia una rilevanza clinica, rispetto al principale obiettivo del calo pressorio, in pazienti diabetici noti, l'utilizzo di beta-bloccanti o diuretici tiazinici, il fatto che siano associati ad un aumento del rischio di sviluppo di nuovo diabete, anche se queste classi di farmaci dovrebbero essere evitate come prima scelta nei pazienti con sindrome metabolica.

A differenza di quanto dimostrato nel controllo glicemico e con l'uso di statine, non esiste una memoria metabolica nel trattamento pressorio, che quindi necessita di continui e stretti controlli e aggiustamenti terapeutici.

È evidente la prevenzione degli eventi cardiovascolari con l'abbassamento dei *valori delle LDL* con statine, meno evidente se tale effetto si mantenga con l'associazione con l'ezetimibe; anche in questo caso il rilievo di insorgenza di nuovo diabete in corso di trattamento con statine viene dall'FDA definito ampiamente sottostimato dalla riduzione degli eventi cardiovascolari indotti dalla riduzione delle LDL; confermato in prevenzione primaria l'uso delle statine in pazienti diabetici a rischio molto alto con target < a 70 mg/dl ed ad alto rischio con target < a 100mg/dl.

### Alcuni problemi

I risultati dei trattamenti farmacologici cardiovascolari sono simili nei pazienti con o senza diabete e considerando il più alto rischio per eventi cardiovascolari il beneficio assoluto

è considerevolmente più alto nei diabetici, quindi con un NNT, per evitare un evento cardiovascolare, più basso.

Anche se quindi si assiste ad un miglioramento della mortalità post infartuale intraospedaliera ed a lungo termine, i pazienti diabetici, soprattutto le donne, hanno ancora una peggior prognosi cardiovascolare, soprattutto per la più alta prevalenza di complicanze oltre che per un trattamento terapeutico non sempre adeguato.

Vi sono inoltre altre limitazioni: ad esempio i dati derivati dai vari trial relativi ai trattamenti farmacologici sono sempre estrapolati da sottogruppi di pazienti diabetici, con fenotipo non sempre ben definito e spesso non si tiene sufficientemente conto che spesso i pazienti affetti da malattia cardiovascolare hanno una sindrome metabolica o un diabete non diagnosticato. Oltre alla **raccomandazione farmacologiche** precedentemente descritte non vi sono più dubbi riguardo l'utilizzo dei beta bloccanti, soprattutto i più cardioselettivi, i cui effetti benefici nell'angina e nel post infarto sono superiori all'incremento dell'insulino-resistenza, con aumento del rischio di comparsa di diabete ed al mascheramento dei sintomi dell'ipoglicemia. Tra i gaps in knowledge non è ancora perfettamente chiaro quale sia il controllo glicemico ottimale nei pazienti con sindrome coronarica acuta, per migliorarne la prognosi peggiorata dall'iperglicemia; in particolare non è ancora chiaro se la modulazione metabolica mediante infusione di glucosio-insulina-potassio (GIK), possa effettivamente contribuire a ridurre le dimensioni dell'area infartuata; la seconda strategia, l'infusione di insulina-glucosio, determina una riduzione della mortalità solo in quanto attua un controllo del compenso glicemico, ottenibile comunque con altri trattamenti ipoglicemizzanti, anche se nel setting di un evento coronarico acuto l'infusione parenterale di insulina rimane l'unica strategia percorribile. Ormai è definito come si debba intervenire quando i valori glicemici superino i 180 mg/dl e come sia evidente il pericolo della ipoglicemia, in quanto aumenta il rilascio di catecolamine aggravando l'ischemia miocardica e provocando la comparsa di aritmie.

## Non dimentichiamo inoltre...

...che i pazienti diabetici e cardiopatici debbano essere screenati alla ricerca di **arteriopatia periferica**, soprattutto carotidea ed agli arti inferiori, spesso già presente al momento della diagnosi; le amputazioni agli arti inferiori rappresentano circa il 50% della amputazioni non traumatiche e dopo amputazione la mortalità nei pazienti diabetico a tre anni è meno del 50%, soprattutto per causa cardiovascolare;

...che l'interdipendenza tra **diabete, cuore e rene** è chiara se si tiene conto che il diabete mellito è un fattore di rischio per outcomes cardiovascolari e renali e l'alterazione della funzione renale, l'albuminuria e la riduzione del filtrato, siano esse stesse predittori indipendenti di outcomes cardiovascolari; la stessa albuminuria e le alterazioni del filtrato glomerulare risentono positivamente del controllo glicemico e pressorio.

## Alcuni punti controversi

Al di là di queste certezze alcuni punti rimangono in parte ancora controversi come lo screening della cardiopatia ischemica silente o l'antiaggregazione primaria, mentre altri ambiti sembrano ormai chiariti come la rivascularizzazione nei pazienti diabetici e la cardiopatia diabetica; ma questi argomenti insieme, alla stimolanti quesiti diagnostici sollevati dalla intrigante storia naturale del diabete come glicemic continuum, saranno meglio affrontati nel commento alla linea guida.

## BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal 34, 3035–3087 2013 doi:10.1093/eurheartj/eh108.

