

Diabete, pre-diabete e malattie cardiovascolari: le nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia

La Società Europea di Cardiologia (ESC), in collaborazione con l'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD), ha recentemente aggiornato le linee guida su diabete, pre-diabete e malattie cardiovascolari, presentate da Bianca Rocca al Congresso Europeo di Cardiologia di Parigi lo scorso 1 settembre¹.

Dalla pubblicazione della precedente versione delle linee guida del 2013, sono stati:

- completati e pubblicati trial clinici fondamentali in ambito di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria per i pazienti con diabete, tra cui il trial più grande e di più lunga durata mai realizzato in pazienti diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria con aspirina²;
- sono state prodotte evidenze rilevanti in ambito cardiovascolare su nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti orali;
- si sono resi disponibili i dati di grandi trial di fase III su nuove classi di ipolipemizzanti (inibitori di PCSK9), sulla sicurezza ed efficacia di farmaci gastroprotettori in pazienti cardiovascolari in generale, su integratori alimentari quali gli omega-3 proprio in pazienti diabetici (lo studio ASCEND), come già discusso in un precedente articolo sempre su questa rivista³.

Pertanto, nuove e robuste evidenze sono alla base delle recenti raccomandazioni che verosimilmente cambieranno la pratica clinica dei prossimi anni sia nella prevenzione primaria che secondaria delle malattie cardiovascolari nel paziente con diabete; riteniamo che tali raccoman-

dazioni siano rilevanti anche per i medici di medicina generale.

1. Stratificazione del rischio

È stata inserita una nuova stratificazione del rischio cardiovascolare (CV) specificamente nel diabete (tabella 1), in cui non solo i pazienti che hanno già avuto un evento CV (infarto, ictus, arteriopatia periferica sintomatica) vengono classificati a rischio molto alto, ma anche i pazienti senza una trombosi sintomatica ma con almeno un danno di organo, con tre o più fattori di rischio (ipertensione, obesità, età o ipercolesterolemia), o diabetici di tipo 1 con 20 o più anni di malattia; i pazienti a rischio alto sono caratterizzati da durata di malattia di almeno 10 anni e almeno un fattore di rischio ma senza danno di organo; quelli a rischio 'moderato' caratterizzati da età <50 anni per il tipo 2 e <35 anni per il tipo 1, nessun fattore di rischio e durata di malattia <10 anni.

2. Prevenzione primaria

Le nuove raccomandazioni in prevenzione CV primaria sono riassunte di seguito.

- Aspirina (75-100 mg).** Viene raccomandata (classe IIb, livello A) in pazienti con diabete di tipo 1 o 2 in assenza di chiara controindicazione alla stessa aspirina e che abbiano un danno di organo oppure tre o più fattori di rischio oppure durata di malattia di almeno 10 anni senza danno di organo e con almeno un fattore di rischio oppure nei diabetici di tipo 1 con <20 anni di malattia. Non è raccomandata nei pazienti giovani (T1DM <35 anni; T2DM <50 anni) con breve durata di malattia (<10 anni) e che non abbiano nessun fattore di rischio. Inoltre nei pazienti in trattamento con aspirina per prevenzione primaria è raccomandato (IIa, A) di associare un inibitore di pompa protonica per prevenire le emorragie gastrointestinali.
- Controllo di LDL-colesterolo.** I nuovi target di LDL nei pazienti diabetici sulla base dei livelli di rischio sono i seguenti: pazienti a rischio CV moderato: <2,5 mmol/l (<100 mg/dl); pazienti a rischio CV alto: <1,8 mmol/l (<70 mg/dl), pazienti a rischio CV molto alto: <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) (tabella 2). Le statine rimangono il farmaco di prima scelta alla dose massima tollerata in considerazione del raggiungimento dei target di cui sopra. Nei pazienti a rischio molto alto, se il target LDL-C non è raggiunto con qualsiasi statina alla dose massima tollerata, allora si raccomanda l'aggiunta di ezetimibe, e se neanche con l'associazione è raggiunto il valore target oppure nei pazienti con intolleranza a qualsiasi statina, allora è raccomandato l'uso di un inibitore di PCSK9.

Tabella 1. Nuove categorie di rischio per i pazienti diabetici

Rischio molto alto	Pazienti con diabete mellito (DM) e malattia CV conclamata <ul style="list-style-type: none"> • altro danno di organo target^a • 3 o più maggiori fattori di rischio^b • T1DM ad insorgenza precoce e durata di malattia >20 anni
Rischio alto	Pazienti con DM della durata di ≥10 anni senza danno di organo più un altro maggiore fattore di rischio
Rischio moderato	Pazienti giovani (T1DM <35 anni; T2DM <50 anni) con durata di DM <10 anni senza nessun altro fattore di rischio

^aProteinuria, insufficienza renale definite come eGFR ≤30 ml/min/1,73 m²

^bEtà, ipertensione, dislipidemia, tabagismo, obesità.

Tabella 2. Quadro riassuntivo delle nuove raccomandazioni in prevenzione CV nel paziente diabetico sulla base dei fattori di rischio

Fattore di rischio	Target
Pressione arteriosa	<ul style="list-style-type: none"> Target sistolica 130 mmHg per la maggior parte dei pazienti adulti, <130 mmHg se tollerata, ma non <120 mmHg Pressione sistolica 130-139 in pazienti più anziani (<65 anni)
Controllo glicemico HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c target per la maggior parte dei pazienti adulti <7,0% (<53 mmol/mol) Valori di HbA1c <6,5 (48 mmol/mol) su base personalizzata se possono essere raggiunti senza significativa ipoglicemia o altri eventi avversi del trattamento Valori di HbA1c meno stringenti di <8,0% (64 mmol/mol) o fino a 9% (75 mmol/mol) possono essere adeguati per i pazienti anziani
Profilo lipidico LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> In pazienti con DM a rischio CV molto alto, valore target di LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) In pazienti con DM a rischio CV alto, valore target di LDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) In pazienti con DM a rischio CV moderato, valore target di LDL-C <2,5 mmol/l (<100 mg/dl)
Inibizione delle piastrine (aspirina)	In pazienti con DM a rischio alto o molto alto
Fumo di sigaretta	Obbligo di smettere

- **Acidi grassi omega-3 e altre supplementazioni.** Vi è una raccomandazione a NON somministrare supplementazione con vitamine, omega-3 o qualsiasi micronutriente (grado III, B) con lo scopo di ridurre sia il rischio di diabete che quello di complicanze CV, in quanto tutte le evidenze raccolte negli ultimi anni non hanno mostrato alcun beneficio sugli eventi CV, anche nei diabetici.
- **Controllo PA.** Un ACE-inibitore o un sartanico (ARB) è il trattamento raccomandato in prima linea in pazienti ipertesi in particolare in presenza di microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, ipertrofia ventricolare sinistra, in associazione ad un calcio-antagonista o un diuretico tiazidico.

3. Prevenzione secondaria

- L'aspirina rimane raccomandata in monoterapia o in combinazione ad altri antiaggreganti nelle sindromi coronariche croniche o acute (IA).
- La doppia antiaggregazione con aspirina e un inibitore del P2Y12 prasugrel o ticagrelor (90 mg) è raccomandata per 12 mesi dopo una sindrome coronarica acuta, posizionamento di stent coronarico o intervento di bypass coronarico.
- Per quanto riguarda il trattamento antiaggregante a lungo termine, in pazienti diabetici che hanno tollerato 12 mesi di doppia antiaggregazione senza complicanze emorragiche,

viene raccomandato il prolungamento fino a 3 anni (IIa, A) della doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel o prasugrel o ticagrelor a dose ridotta di 60 mg.

- In pazienti in trattamento con antiaggreganti in cui ci sia un alto rischio di emorragia gastrica viene raccomandato l'uso di un inibitore di pompa protonica (IA).
- L'associazione di aspirina a basse dosi con rivaroxaban a basse dosi (2,5 mg due volte al giorno) viene raccomandata (IIa, A) in pazienti con sindrome coronarica cronica, stabili, o arteropatia periferica cronica sintomatica.
- Per quanto riguarda gli ipoglicemizzanti orali nel contesto del diabete e malattie cardiovascolari o pazienti ad alto rischio:
 - empagliflozin, canagliflozin, o dapagliflozin sono raccomandati (IA) in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare sintomatica oppure in pazienti senza malattia cardiovascolare sintomatica a rischio alto o molto alto per ridurre gli eventi cardiovascolari;
 - liraglutide, semaglutide o dulaglutide sono raccomandati (IA) in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare sintomatica oppure in pazienti senza malattia cardiovascolare sintomatica a rischio alto o molto alto, per ridurre gli eventi cardiovascolari.

È importante ricordare che nonostante i notevoli progressi in campo di diagnosi, prevenzione e trattamento delle patologie cardiovascolari, i pazienti con diabete di tipo 1 e 2 continuano ad avere una mortalità ed una morbilità da cause cardiovascolari circa 2 volte maggiori rispetto alla popolazione non diabetica con patologie cardiovascolari o altri fattori di rischio. Quindi la comunità medico-scientifica dovrà continuare a fare studi clinici per ridurre il cosiddetto 'rischio residuo' del paziente diabetico.

Pertanto, di fondamentale importanza è il medico di medicina generale nel suo ruolo di implementare correttamente tutti i presidi farmacologici e non, atti ad evitare sia l'insorgenza di un primo evento CV nei pazienti diabetici (prevenzione primaria), sia le loro recidive (prevenzione secondaria), evitando tuttavia i trattamenti inutili (supplementi vitaminici o micronutrienti) o non indicati, e considerando tutte le nuove evidenze nel settore. Questo al fine di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio del trattamento integrato e multidisciplinare del paziente diabetico.

Alessandro Mugelli¹ e Bianca Rocca²

¹Past-President SIF; ²Membro della Task Force di ESC Linee guida sul Diabete, già membro del CD della sezione di Farmacologia Clinica SIF

BIBLIOGRAFIA

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. [Epub ahead of print]
2. Bowman LM, Maffham WS, Haynes R et al. ASCEND: a study of cardiovascular events in diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. Am Heart J 2018; 198: 135-144.
3. Rocca B, Mugelli A. Omega-3 e integratori multivitaminici nella prevenzione cardiovascolare: tanto rumore (e tanti soldi) per nulla. CARE 2018; 5: 25-27.