

Sessione congiunta SIMDO-ANMCO

Cardiopatia ischemica cronica nel paziente con DM2

giacomo chiarandà



U.O Cardiologia

Ospedale "Gravina"



Cardiopatía ischemica cronica e DM2

Il diabete si associa ad significativo aumento del rischio CV

- *Lesioni coronariche significative nel 50 – 80 % (anche senza segni clinici di cardiopatía)*
- *Il DM2 ha un rischio di morte per cause CV 3 volte superiore per gli uomini, 6 volte per le donne ; 2 x 4 rischio di CAD e Stroke*
- *Il diabete, a parità di altri fattori di rischio, si accompagna a prognosi peggiore in paz con cardiopatía ischemica cronica (responsabile del 35 % dei decessi ; il 24 % ad ictus)*
- *Il rischio CV dei diabetici è sovrapponibile a quello di paz con pregresso IM, “equivalente infartuale”*

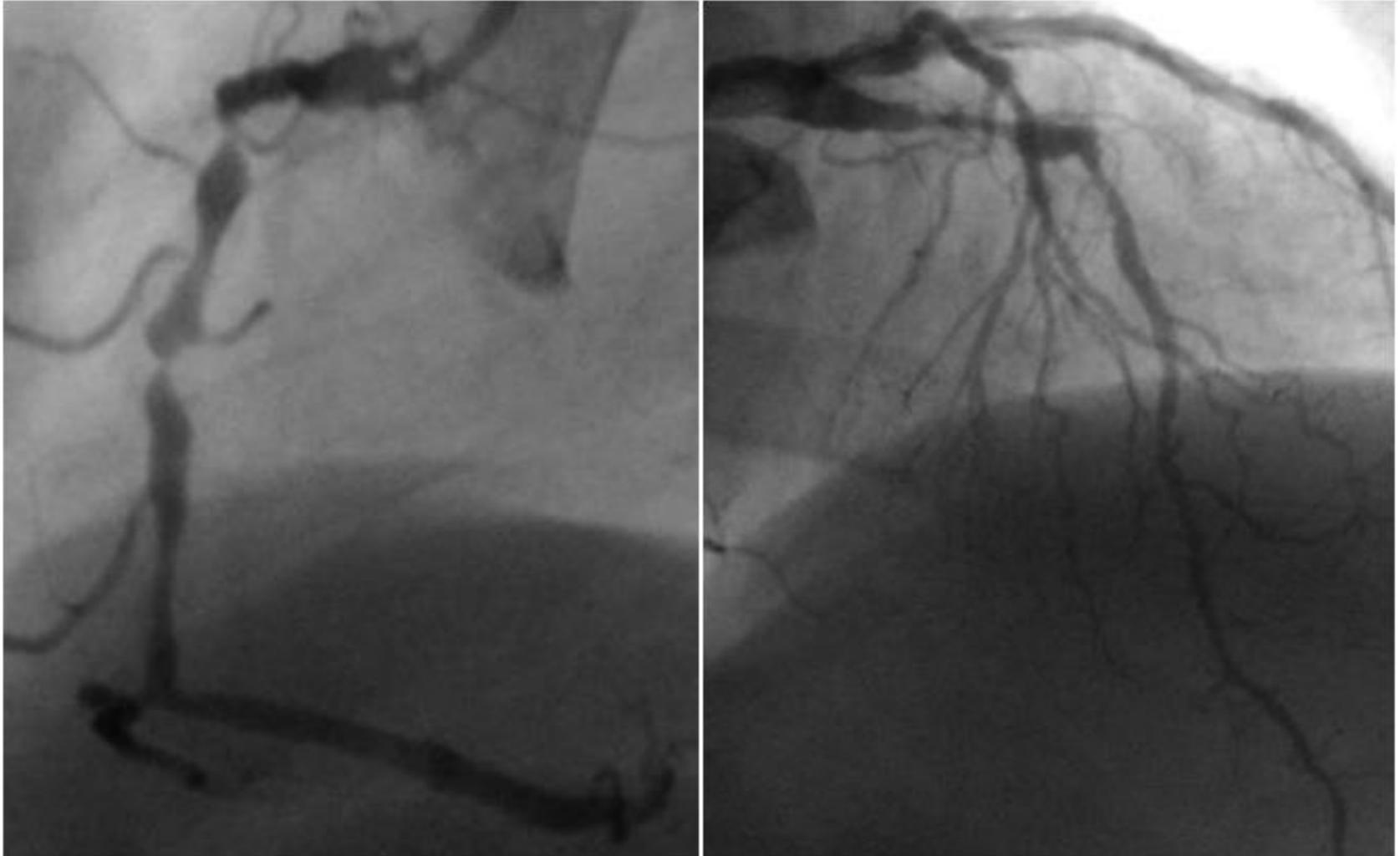
CVD



T2DM

Cardiovascular disease (CVD) and Diabetes mellitus (DM)

Coronaropatia del paziente diabetico



ha delle proprie peculiarità

Il diabetico è un paziente vulnerabile, con vasi vulnerabili

Coronary artery disease in diabetic patients

- More extensive atherosclerosis with a higher prevalence of multivessel CAD

Goraya. JACC 2002

- Angina is 3-fold less common

Nesto. Ann Int Med 1988

- Painless myocardial infarction is more frequent

Margolis. Am J Card 1973

Peculiar Characteristics of coronary arteries in diabetic patients

•Small coronary size

Dick S et al. JACC 1968

Dyckhoff H et al. Diabetologia 1987

•Large coronary

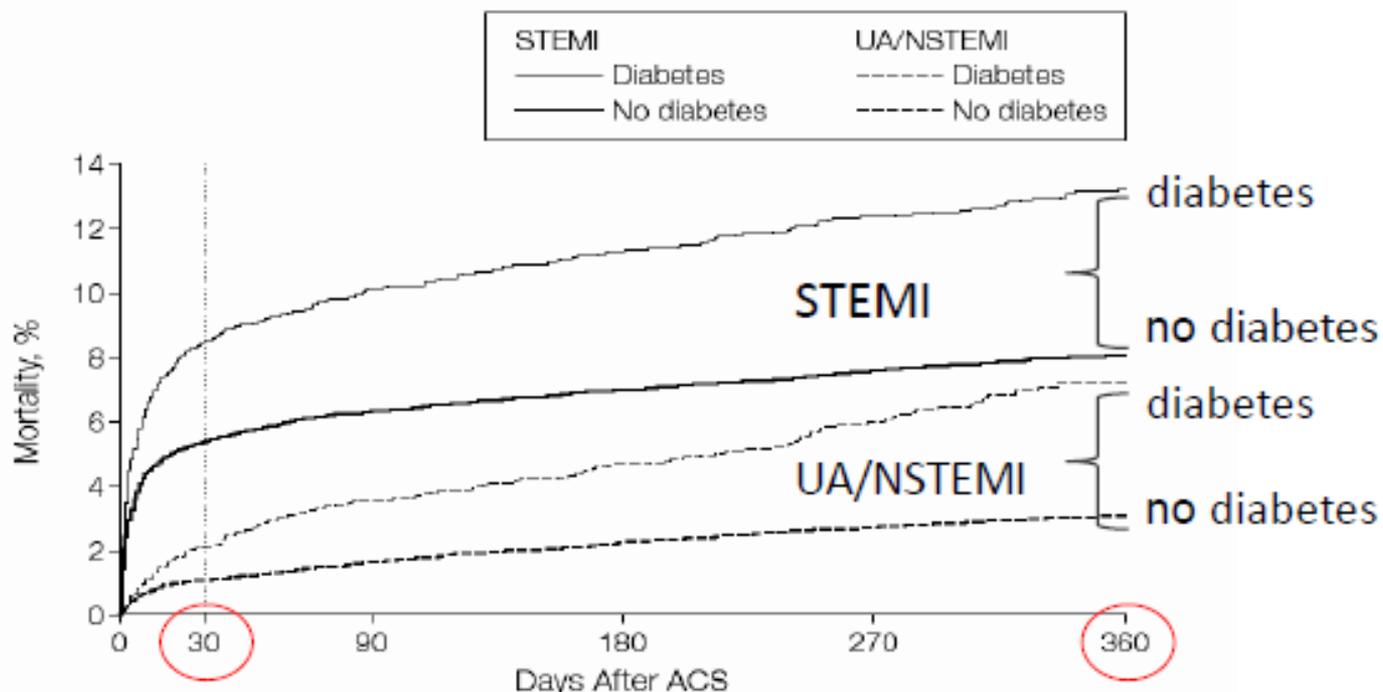
Raggi P et al. JACC 2004

Coronary T.Y. et al. JACC 2002

Schurung S. Diabetes Care 2004

Diabetes and Mortality following Acute Coronary Syndrome

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Trials (n. 11)
 46,577 with STEMI, 15,459 with UA/NSTEMI (diabetes 17.1%, n. 10,613)



No. at Risk

STEMI

Diabetes

No diabetes

UA/NSTEMI

Diabetes

No diabetes

	7156	6508	2947	2653	2118	1610
	39421	37136	16685	15274	12276	9351
	3457	3313	2923	2339	1317	924
	12002	11658	10505	8191	5141	4008



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).



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).

- ***Le linee guida consigliano che tutti i soggetti con coronaropatia stabile vengano sottoposti ad una valutazione del profilo glicemico (pz a rischio → score FINDRISC : p. > 12/26 dosare la glicemia a digiuno e HbA_{1c})***
- ***Una HbA_{1c} o glicemia a digiuno normali non escludono la possibilità del DM, le linee guida consigliano sempre un OGTT , non prima di 4-5 gg se evento coronarico acuto, (falsi positivi)***



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).



Raccomandazioni per lo screening, la diagnosi del diabete e la stratificazione del rischio cardiovascolare.

Raccomandazione	Classe	Livello di evidenza	Note
Per lo screening del DMT2 impiegare algoritmi di rischio e FPG.	I	B	L'OGTT permette di identificare i soggetti con IGT.
La diagnosi di diabete può essere fatta con FPG (≥ 126 mg/dl) o HbA _{1c} (≥ 6.5 , 48 mmol/mol).	I	B	Ripetere per conferma il test alterato. Nei casi dubbi eseguire OGTT.
Non è raccomandato l'utilizzo di algoritmi per la stima del rischio cardiovascolare. Si identificano due classi di rischio: molto alto e alto.	III	C	Sono a rischio molto alto i pazienti con pregresso evento cardiovascolare o altri fattori di rischio. A rischio alto, tutti gli altri.
Nel DMT2 l'albuminuria è un fattore di rischio cardiovascolare.	I	B	È indicato misurare l'escrezione urinaria di albumina per la stratificazione del rischio.
Lo screening dell'ischemia miocardica silente può essere attuato nei pazienti ad alto rischio.	IIb	C	Non sono forniti ulteriori dettagli per la selezione dei casi.

DMT2, diabete mellito di tipo 2; FPG, glicemia a digiuno; HbA_{1c}, emoglobina glicata; IGT, ridotta tolleranza al glucosio; OGTT, curva da carico orale di glucosio (0, 120 min).

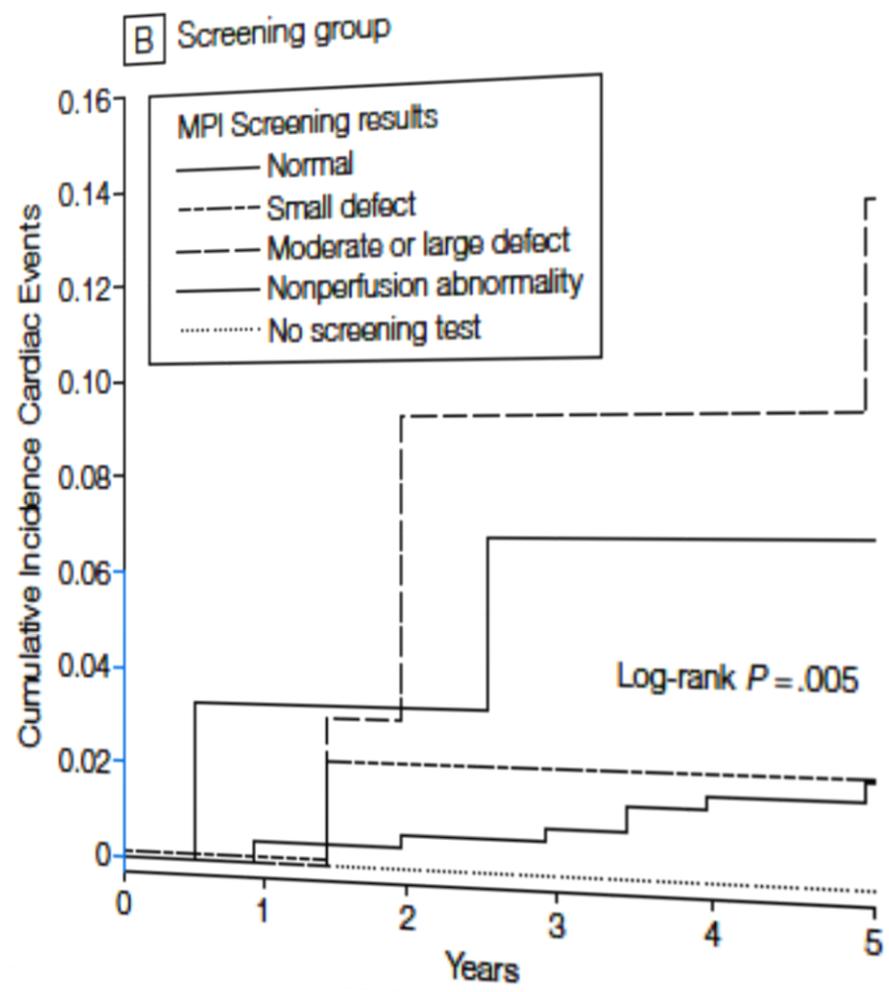
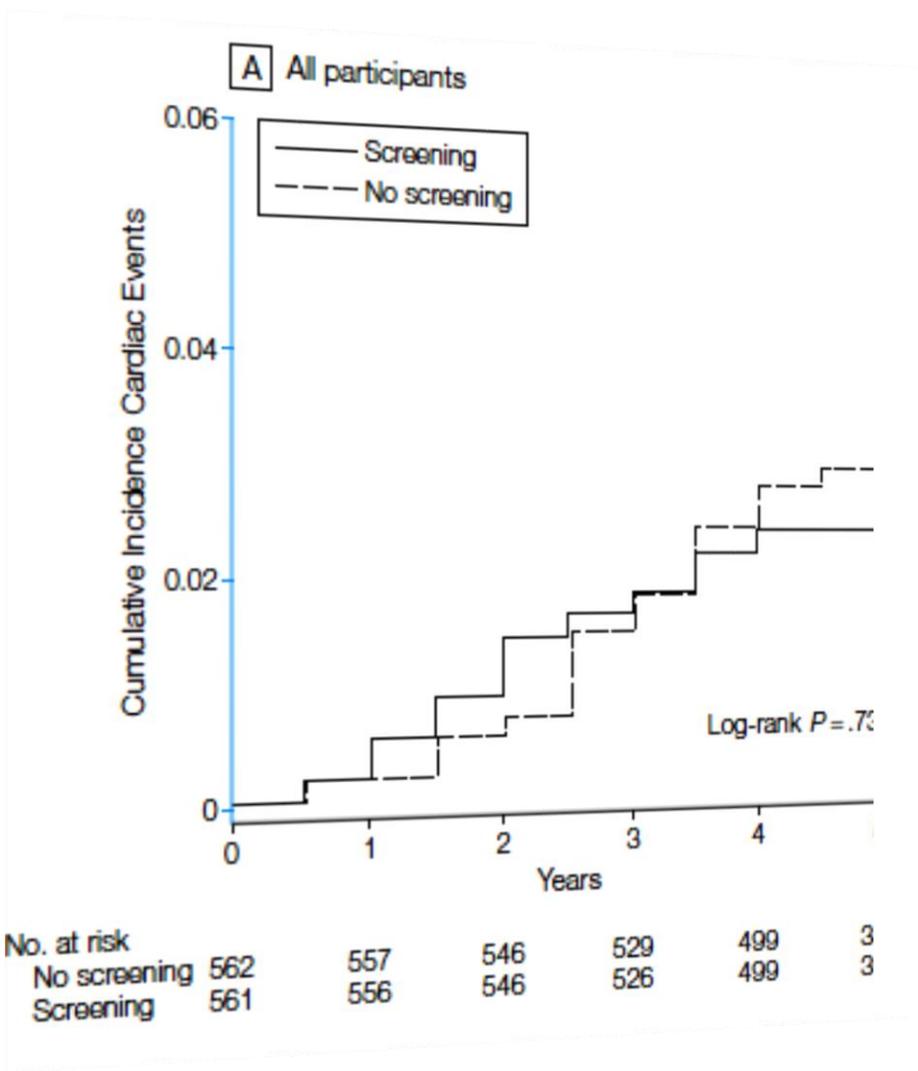
***Quando ed in quali
pazienti asintomatici
ricercare la
Cardiopatía ischemica
silente***

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).

Non vengono inseriti dettagli per la selezione del pazienti da sottoporre a screening

anche se piu possibilista l'ESC e l' EASD per soggetti ad alto rischio con arteriopatia non coronarica o albuminuria, disfunzione erettile , retinopatia , IRC



The DIAD study JAMA 2009; 301:1547-1555

Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes

The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial

.....the positive predictive value of having moderate or large MPI defects was only 12 %.

Conclusion: In this contemporary study population of patients with diabetes, the cardiac event rates (2,9% in >4 yrs) were low and were not significantly reduced by MPI screening for myocardial ischemia over 4.8 years

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2015

Recommendations

Screening

- In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease (CAD) is not recommended because it does not improve outcomes as long as CVD risk factors are treated. **A**

- ***The screening of asymptomatic patients with high CVD risk is not recommended***
- ***There is also some evidence that silent MI may reverse over time, adding to the controversy concerning aggressive screening strategies***
- ***A randomized observational trial demonstrated no clinical benefit to routine screening of asymptomatic patients with type 2 diabetes and normal ECGs.....***
- ***...cardiac outcomes were essentially equal (and very low) in screened versus unscreened patients***

E' utile l'Identificazione precoce di una coronaropatia stabile nel diabetico ?

Indications for diagnostic testing in patients with suspected CAD and stable symptoms

	Asymptomatic ^a		Symptomatic						Ref ^e
			Probability of significant disease ^b						
			Low (<15%)		Intermediate (15–85%)		High (>85%)		
	Class	Level ^d	Class ^c	Level ^d	Class ^c	Level ^d	Class ^c	Level ^d	
Anatomical detection of CAD									
Invasive angiography	III	A	III	A	IIb	A	I	A	50–52,54
CT angiography ^{1a}	III	B	III	C	IIa	A	III	B	57–62
Functional test									
Stress echo	III	A	III	A	I	A	III	A	63–65
Nuclear imaging	III	A	III	A	I	A	III	A	60,66–70
Stress MRI	III	B	III	C	I	A	III	B	71–75
PET perfusion	III	B	III	C	I	A	III	B	67,69,70,76,77
Combined or hybrid imaging test									
	III	C	III	C	IIa	B	III	B	78–83

CAD = coronary artery disease; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography.

^aScreening for silent (asymptomatic) myocardial ischaemia may be considered in selected high-risk patients, such as those with diabetes mellitus.⁸⁴

^bLow (<15%), Intermediate (15–85%), High (>85%)



Standard Italiani per la Cura del Diabete - 2016

***AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito
20. 4. 2016***

Valutazione del Rischio CV globale

RACCOMANDAZIONI

I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato/molto elevato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (>40 anni), alla durata del diabete e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' indicato determinare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (1)

Screening e trattamento della malattia cardiovascolare

E' consigliabile che lo screening di base sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente di base:

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
- ECG basale;
- determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni; se $<0,9$ deve essere eseguito un ecodoppler degli arti inferiori).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Lo screening indiscriminato per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente in pazienti asintomatici non è raccomandato, poiché non migliora gli outcomes se tutti i fattori di rischio CVD sono trattati al meglio.

(Livello della prova II, Forza della Raccomandazione B)

Lo screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente deve essere effettuato solo in pazienti con elevata probabilità pre-test di IC silente e con ragionevole aspettativa e qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Calcolo del rischio cardiovascolare

- E' utile ricordare che gli algoritmi attualmente disponibili per il calcolo del rischio cardiovascolare non siano ottimali
- Nel 2004 sono state proposte dall'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio cardiovascolare basate su 17 studi di coorte effettuati nel nostro paese dagli anni '80 del secolo scorso (www.cuore.iss.it).
- Queste carte, pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana, continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza considerare la durata di malattia e il grado di compenso metabolico: non rappresentano, pertanto, ancora lo strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana
- Nel 2001 i ricercatori del UKPDS hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA1c (**UKPDS RISK ENGINE**) (www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/). Le linee-guida dell'IDF (16), sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica. L'UKPDS Engine recentemente è stato validato anche in una popolazione di diabetici italiani (20).

Pagano E, Gray A, et al. Prediction of mortality and macrovascular complications in type 2 diabetes: validation of

the UKPDS outcomes Model in the Casale Monferrato Survey, Italy.

Diabetologia 2013;56:1726-1734

Selezione dei pazienti: con quale score ?

UKPDS Risk Engine v2.0

Input

Age now : years HbA1c : %
Diabetes duration : years Systolic BP : mm Hg
Sex : Male Female Total cholesterol : mmol/l
Atrial fibrillation : No Yes HDL cholesterol : mmol/l
Ethnicity :
Smoking :

Output

	10 year risk	0	15	30	100
CHD :	<input type="text" value="33,4%"/>				
Fatal CHD :	<input type="text" value="17,5%"/>				
Stroke :	<input type="text" value="10,8%"/>				
Fatal stroke :	<input type="text" value="1,2%"/>				

Adjusted for regression dilution



Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente

Macroangiopatia avanzata/molto avanzata

Sintomatica

- Precedenti eventi aterotrombotici
- Interventi di rivascolarizzazione

Non sintomatica

- Arteriopatia periferica con ABI <0,9

Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni

Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti:

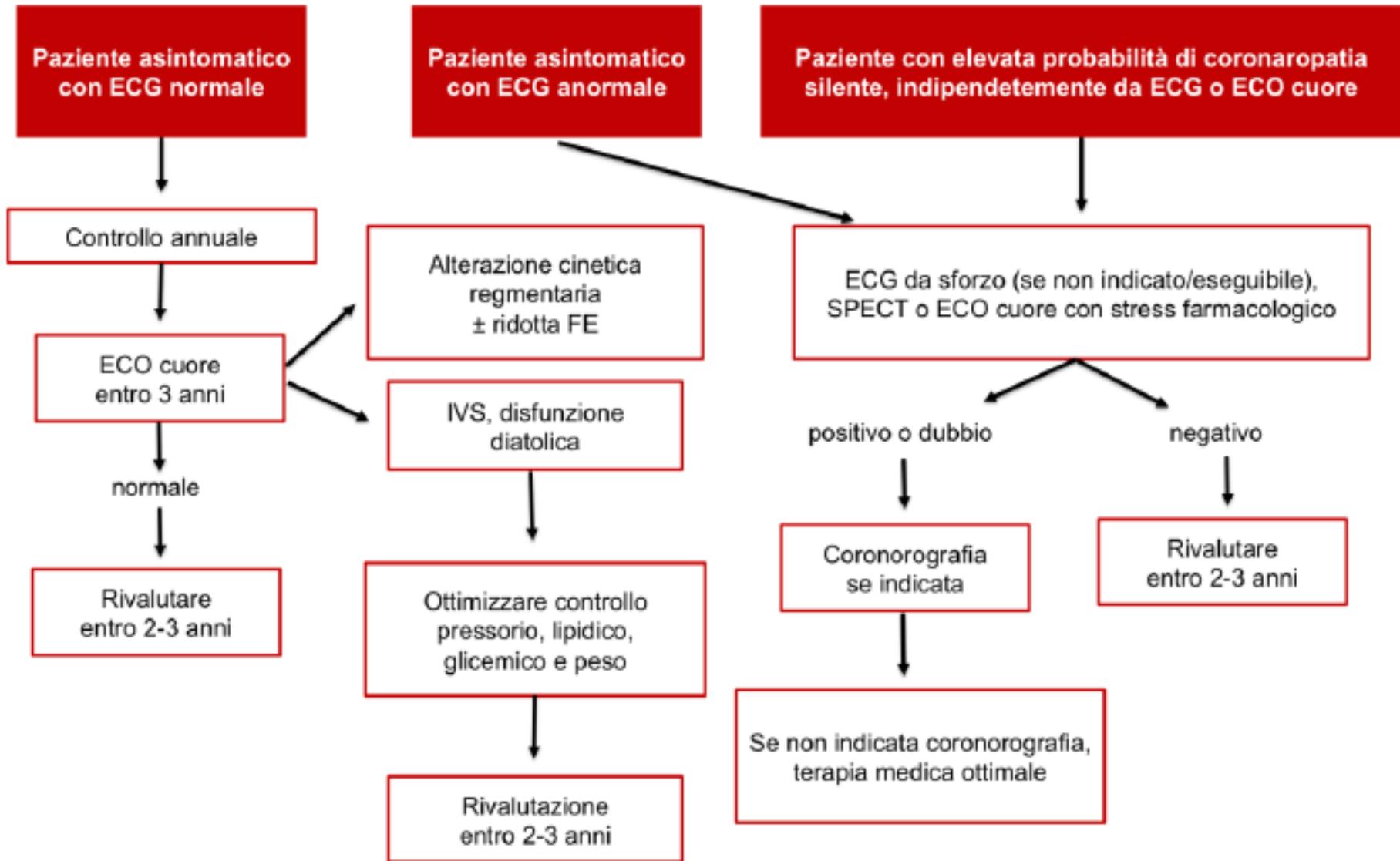
- Placche ateromasiche determinanti stenosi $\geq 20\%$
- GFR <30 ml/min per 1,73 m²
- Neuropatia autonoma cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di 1° grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi; <65 anni femmine)

Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno due dei seguenti:

- GFR <30 ml/min per 1,73 m²
- Micro- o macroalbuminuria
- Retinopatia laser-trattata/proliferante



Algoritmo per lo screening diagnostico della cardiopatia ischemica*.



Quando la coronarografia?

PAZIENTI A RISCHIO ELEVATO (MORTALITÀ ANNUA > 3%)

1. Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro < 35%.
2. Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke ≤ -11).
3. Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE < 35%).
4. Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test.
5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie.
6. Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
7. Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
8. Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di eco-stress a basse dosi di dobutamina (≤ 10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca < 120 b/m.
9. Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress.

Consensus SID-ANMCO-AMD-SIC 2010

ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes & cardiovascular diseases

developed in collaboration with EASD

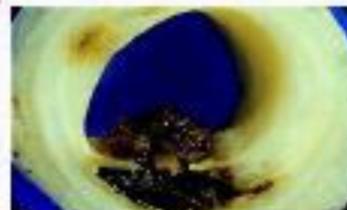
Optimal medical treatment for patients with stable coronary artery disease and diabetes

Principles for multifactorial management of people with diabetes

Life style modification

Glycaemic control

Antiplatelet therapy



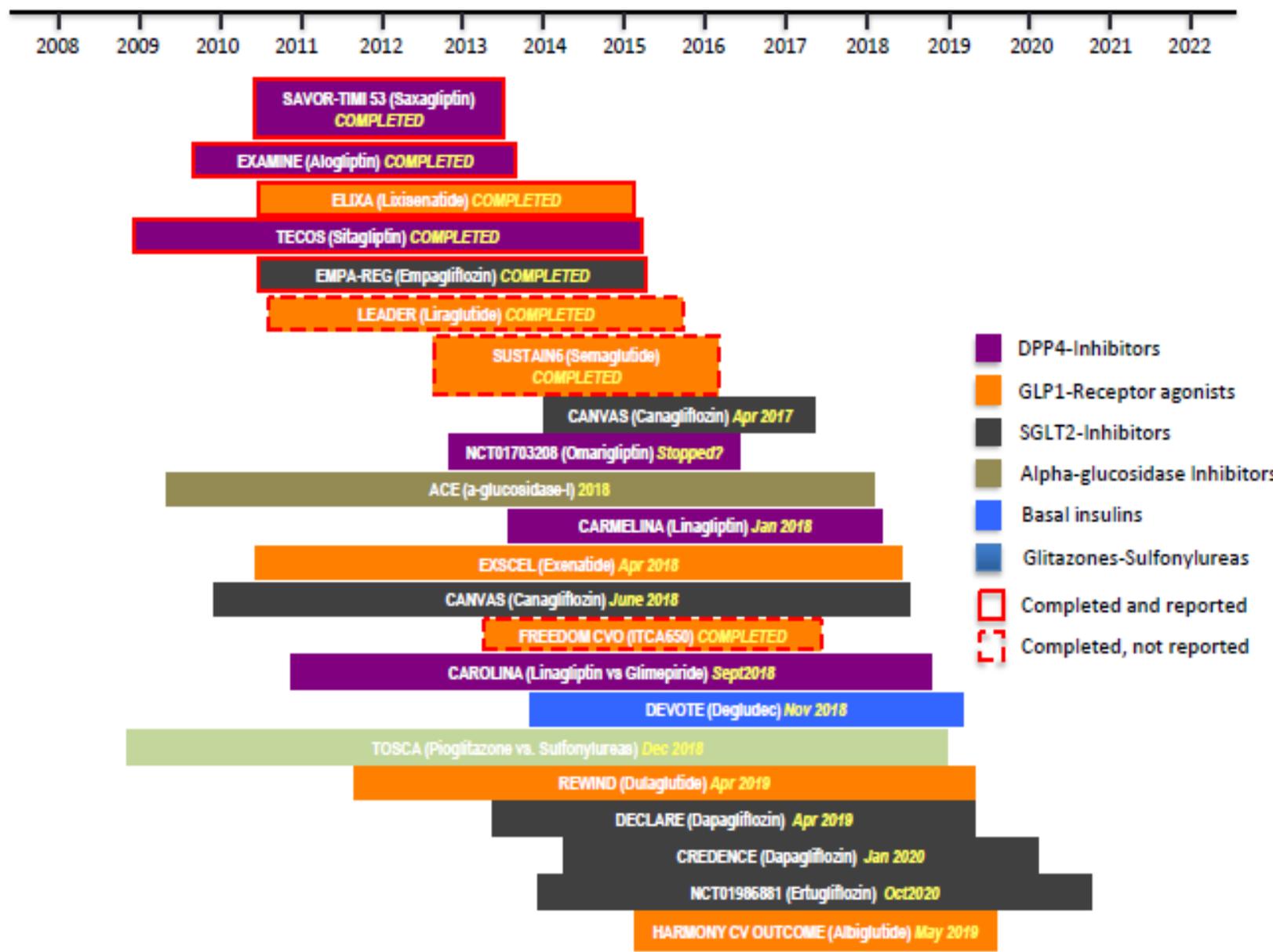
Blood pressure control

Lipid control

Management of patients with stable and unstable CAD

Recommendations	Class	Level
It is recommended that patients with CVD are investigated for disorders of glucose metabolism.	I	A
Beta-blockers should be considered to reduce mortality and morbidity in patients with DM and ACS.	IIa	B
ACE-I or ARBs are indicated in patients with DM and CAD to reduce the risk for cardiovascular events.	I	A
Statin therapy is indicated in patients with DM and CAD to reduce the risk for cardiovascular events.	I	A
Aspirin is indicated in patients with DM and CAD to reduce the risk for cardiovascular events.	I	A
Platelet P2Y ₁₂ receptor inhibition is recommended in patients with DM and ACS in addition to aspirin.	I	A
Insulin-based glycaemic control should be considered in ACS patients with significant hyperglycaemia (>10 mmol/L or >180 mg/dL) with the target adapted to possible co-morbidities.	IIa	C
Glycaemic control, that may be accomplished by different glucose-lowering agents, should be considered in patients with DM and ACS.	IIa	B

Cardiovascular Outcome Studies in T2DM



Adapted from Schernthaner G & Schernthaner Gh *Herz* 2016;41:208–216

CARDIOVASCULAR OUTCOME TRIAL DI EFFICACIA

Studio	risultati	p
UKPDS F-UP 20 aa	rischio di IMA - 15 % e MORTE TOT - 15 %	0.014 0.007
ACCORD	Interrotto per aumento della mortalità tot + 22 % e CV + 35 % nel braccio intensivo	0.032
ADVANCE	non efficacia, riduzione solo del 6 % dell'endpoint	
VADT F-UP 9.8 aa	- 17 % endpoint primario (morte , infarto , SC)	
PRO-active (con Pioglitazone)	- 28 % rischio IMA , - 37 % rischio SCA , - 40 % rischio ictus	

CARDIOVASCULAR OUTCOME TRIAL DI SICUREZZA

Trial agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 vs plac (ELIXA, LEADER e SUSTAIN-6): endpoint primario

Studio	% MACE	HR IC 95%	p
ELIXA F-UP 3.3	Lixisenatide: 13.4%, plac: 13.2%	1.02 0.89-1.17	< 0.00 d) NS
LEADER F-UP 3.8	Liraglutide: 13.0%, plac: 14.9%	0.87 0.78-0.97	< 0.001 d) 0.01
SUSTAIN-6 F-UP 2.8	Semaglutide: 6.6%, plac: 8.9%	0.74 0.58-0.95	< 0.001 d) 0.02

HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; MACE, eventi cardiaci avversi maggiori.
a) endpoint primario: MACE-4 (morte CV , infarto non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile).

b) endpoint primario: MACE-3 (morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale).

c) significatività statistica per non inferiorità d) per superiorità

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,

All the patients had
established
cardiovascular
disease

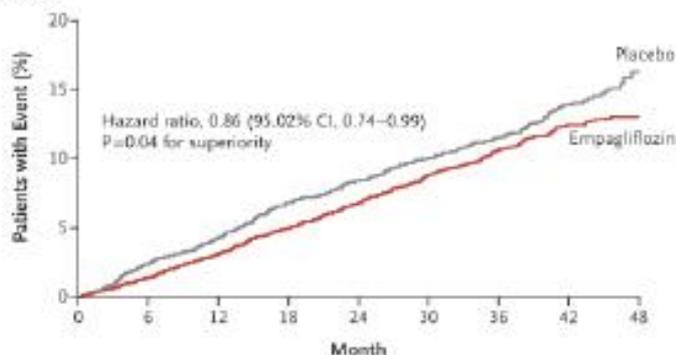
Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha valutato gli effetti del trattamento con Empagliflozin rispetto al placebo sugli eventi cardiovascolari in pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare .

Un totale di 7020 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Empagliflozin 10 o 25 mg/die o placebo in aggiunta alla preesistente terapia ipoglicemizzante.

Diabetes: controllo glicemico

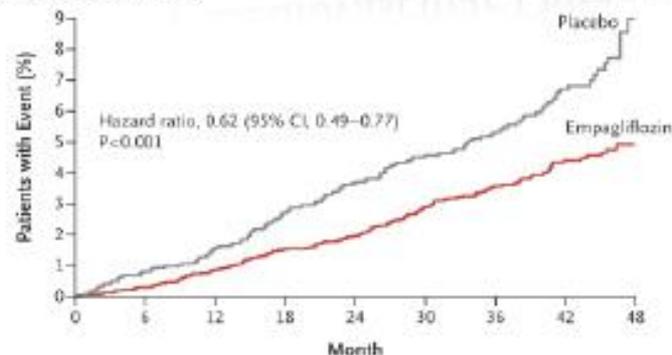
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

A Primary Outcome



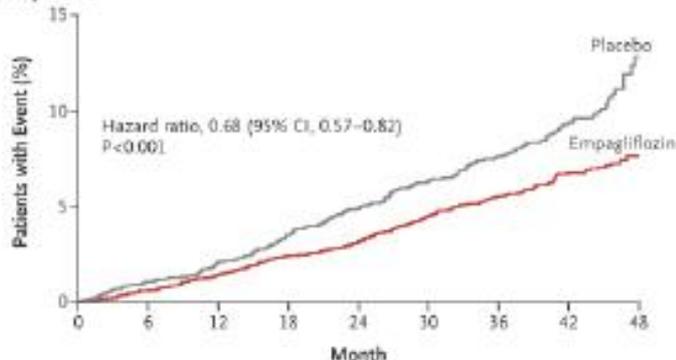
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

B Death from Cardiovascular Causes



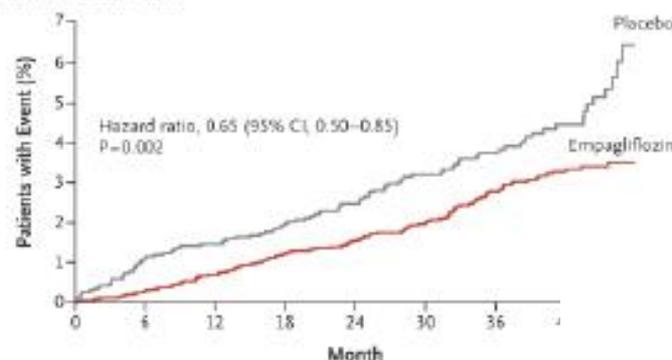
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

C Death from Any Cause



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

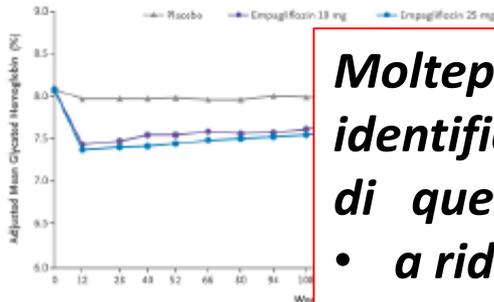
D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1617	361
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	741	166

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

and Mortality in Type 2 Diabetes



No. at Risk	0	12	36	60	108
Placebo	2204	2272	2188	2133	2063
Empagliflozin 10 mg	2206	2272	2218	2110	2158
Empagliflozin 25 mg	2206	2288	2212	2132	2150

Figure 3. Glycated Hemoglobin Levels

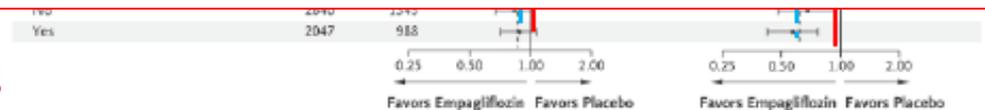
In conclusion, patients with high risk for cardiovascular events and mortality when treated with empagliflozin had significant reductions in the primary composite cardiovascular mortality and of death from any cause compared with the placebo group when the added to standard care.

Zinman B et al for the EMPEROR OUTCOME Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2117-27.

Subgroup	Empagliflozin no. in subgroup	Placebo no. in subgroup	Primary Outcome		Death from Cardiovascular Causes	
			Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
All patients	4687	2333	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Age						
<65 yr	2596	1297	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
≥65 yr	2091	1036	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Sex						
Male	3336	1680	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Female	1351	653	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Race						
White	3403	1678	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Asian	1006	511	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Black	237	120	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
Glycated hemoglobin						
<7.5%	4687	2333	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01
≥7.5%	4687	2333	0.85 (0.77, 0.94)	0.01	0.80 (0.72, 0.89)	0.01

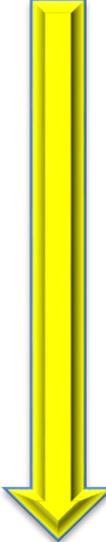
Molteplici meccanismi non ancora completamente identificati potrebbero avere concorso al raggiungimento di questo rilevante risultato:

- a riduzione della "stiffness" arteriosa
 - del consumo di ossigeno da parte del miocardio,
 - la riduzione dell'albuminuria
 - dei livelli plasmatici di acido urico,
 - la diminuzione della pressione arteriosa,
 - del peso corporeo e dell'adiposità viscerale
- sono noti effetti della terapia con Empagliflozin che potrebbero concorrere a ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da DM2.**



ANALISI DI SUPERIORITA'

Endpoint : Morte per causa CV , Infarto , Ictus

Studio con Empaglifozin		rischio 14 %
Liraglutide		rischio 13 %
Semaglutide		rischio 26 %

Documento di consenso
ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE:
La gestione clinica del paziente
con cardiopatia ischemica cronica

Carmine Riccio¹ (Coordinatore), Michele Massimo Gulizia² (Coordinatore), Furio Colivicchi³ (Coordinatore),
Andrea Di Lenarda⁴ (Coordinatore), Giuseppe Musumeci⁵, Pompilio Massimo Faggiano⁶,
Maurizio Giuseppe Abrignani⁷, Roberta Rossini⁵, Francesco Fattirolli⁸, Serafina Valente⁹,
Gian Francesco Mureddu¹⁰, Pier Luigi Temporelli¹¹, Zoran Olivari¹², Antonio Francesco Amico¹³,
Giancarlo Casolo¹⁴, Claudio Fresco¹⁵, Alberto Menozzi¹⁶, Federico Nardi¹⁷

G Ital Cardiol 2016;17(7-8):529-569

Cardiopatía ischemica cronica e DM

- ***È evidente un chiaro effetto positivo del trattamento intensivo della glicemia sulle complicanze CV nei diabetici giovani, con breve durata del diabete, no precedenti CV, prima di alterazioni vascolari croniche per cattivo controllo della glicemia (memoria metabolica)***
- ***Effetti di prevenzione CV più evidenti nei diabetici si realizzano se il controllo intensivo della glicemia si accompagna ad efficace controllo di altri fattori di rischio CV presenti (PA ed Ipercolesterolemia)***

Standard Italiani per la Cura del Diabete - 2016

- ***.....Considerando la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare***
- ***....Solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete***

Trattamento Terapeutico dei diabetici con malattia cardiovascolare

- *Nei diabetici con malattia CV è indicato trattamento con **Aspirina** e **Statina** e considerare **ACE inibitore** o **ARB** per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Se precedente infarto del miocardio il trattamento con **Beta bloccanti** andrebbe continuato per almeno 2 anni*

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- *Nei pazienti con pregressi eventi CV maggiori non sufficientemente controllati con **Metformina**, o con intolleranza o controindicazioni alla stessa, gli inibitori **SGLT-2** dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta*

(Livello della prova II Forza della raccomandazione B)

Trattamento Terapeutico dei diabetici con malattia cardiovascolare

- **L'uso di sulfaniluree** si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause. Tali effetti avversi sono più evidenti per glibenclamide. La glibenclamide non è quindi raccomandata per il trattamento delle persone con diabete.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)
- Nei diabetici classe funzionale NYHA 1 il rischio di scompenso cardiaco, secondario a ritenzione idrica, controindica l'uso dei **Tiazolidinedioni** (Pioglitazone) nei paz con o a rischio per insufficienza cardiaca
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)
- Nei pazienti con diabete di tipo 2 con insufficienza cardiaca congestizia stabile la Metformina può essere utilizzata se la funzione renale è normale, ma dovrebbe essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati con insufficienza cardiaca congestizia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Emoglobina glicata e prevenzione cardiovascolare

- *Vi è ampio dibattito sul target di HbA1c per la prevenzione CV*
- *Se uno stretto controllo della glicemia (HbA1c <6.5-7%) è auspicabile in giovani, con breve storia di diabete, senza importanti comorbidità, in assenza di precedenti CV , in determinati contesti psico-socio-economici, può essere pericoloso in anziani, con pluripatologie , lunga storia di diabete (trial UKPDS , ACCORD , ADVANCE , VADT , diabetici di vecchia data ; 40 % in prevenzione secondaria)*

TRATTAMENTO

Adattata da Ismail-Be
Ann .I.Med . 2011

Intensivo

Meno intensivo

Minimam. intensivo

ETA'

40 45 50 55 60 65 70 75 80

Durata del Diabete

0 5 10 15 20

Comorbidità

Nessuna Poche o lievi Multiple e severe

Complicanze vascolari

**Nessuna Malattia CV
Microvascolari Macrovascolari**

Rischio ipoglicemia

Basso Moderato Alto



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).



Raccomandazioni per il controllo della glicemia.

Raccomandazione	Classe	Livello di evidenza	Note
Il controllo della glicemia deve essere individualizzato.	I	C	Oltre all'età valutare anche le condizioni cliniche generali e psico-sociali del paziente.
Un target di HbA _{1c} <7% (53 mmol/mol) può essere considerato utile per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari.	Ila	C	Target meno stringenti sono raccomandati nei pazienti anziani, con pregressi eventi, fragili. Evitare l'ipoglicemia.
Nel DMT1 è raccomandato lo schema insulinico <i>basal/bolus</i> .	I	A	In casi selezionati si può impiegare la somministrazione sottocutanea continua di insulina con microinfusori.
La metformina è il farmaco di prima scelta nel DMT2.	Ila	B	Rischio di acidosi lattica nei pazienti con insufficienza renale (GFR <50 ml/min).

DMT1, diabete mellito di tipo 1; DMT2, diabete mellito di tipo 2; GFR, filtrato glomerulare; HbA_{1c}, emoglobina glicata.

Treatment targets for multifactorial management of people with diabetes

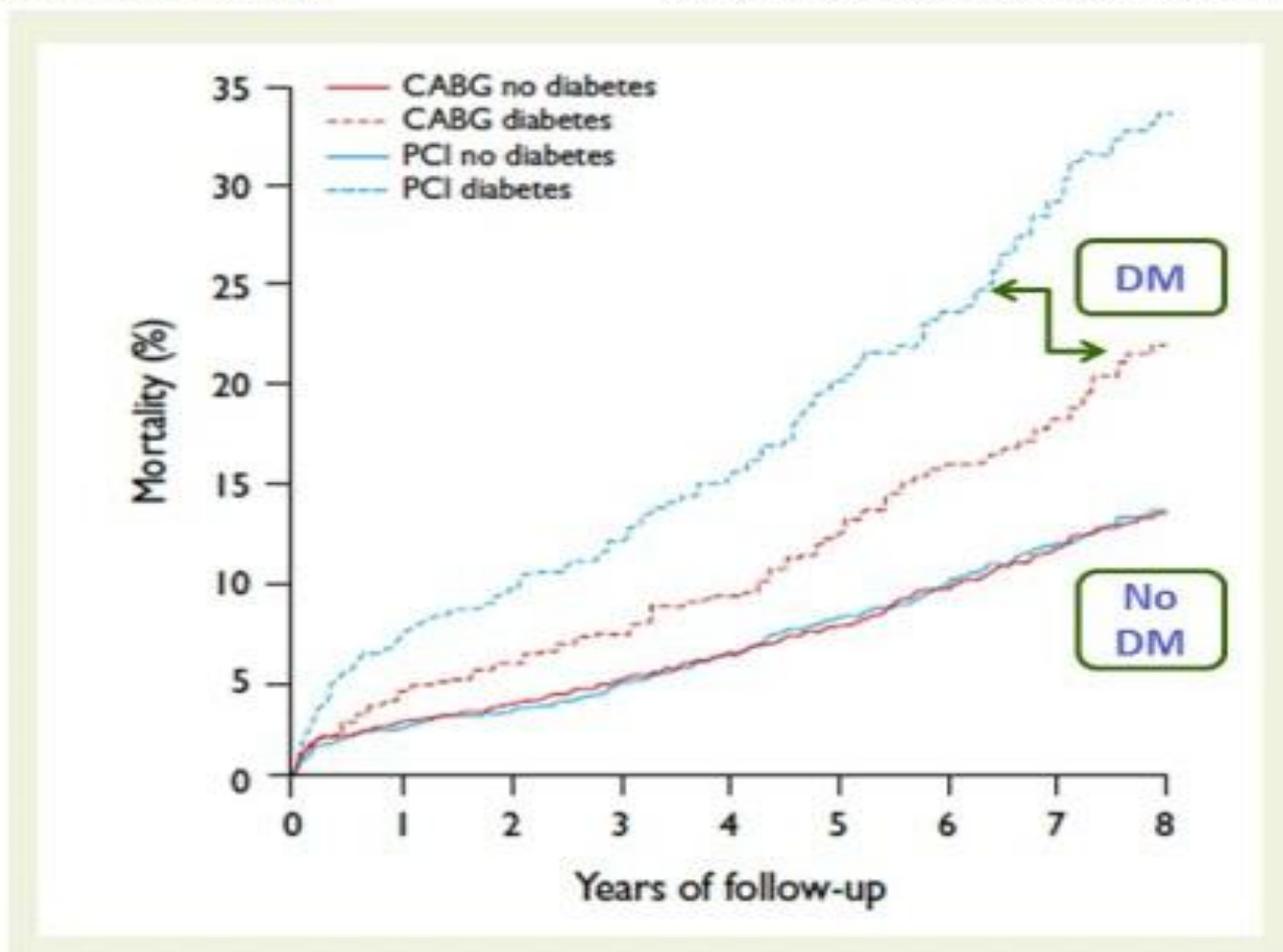
Blood pressure (mmHg) In case of nephropathy	<140/85 Systolic <130
Glycaemic control HbA _{1c} (%)	Generally <7.0 (53 mmol/mol) On an individual basis <6.5-6.9% (48-52 mmol/mol)
Lipid profile mmol/l (mg/dL) LDL-Cholesterol	Very high risk patients <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or reduced by at least 50% High risk patients <2.5 mmol/L (<100 mg/dL)
Platelet stabilization	Patients with CVD and DM ASA 75-160 mg/day
Smoking	Cessation obligatory; passive smoking - none
Physical activity	Moderate to vigorous ≥ 150 min/week
Weight	Aim for weight stabilization in the overweight or obese DM patients based on calorie balance, and weight reduction in subjects with IGT to prevent development of T2DM
Dietary habits Fat intake (% of dietary energy) Total Saturated Monounsaturated fatty acids Dietary fibre intake	<35% <10% >10% >40 g/day (or 20 g/1000 Kcal/day)

CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HbA_{1c} = glycated haemoglobin A_{1c};
 IGT = Impaired glucose tolerance; LDL = low density lipoprotein; T2DM = type 2 diabetes mellitus;
 ??? Diabetes Control and Complication Trial standard.

La mortalità nei pazienti assegnati ad una procedura di rivascularizzazione miocardica

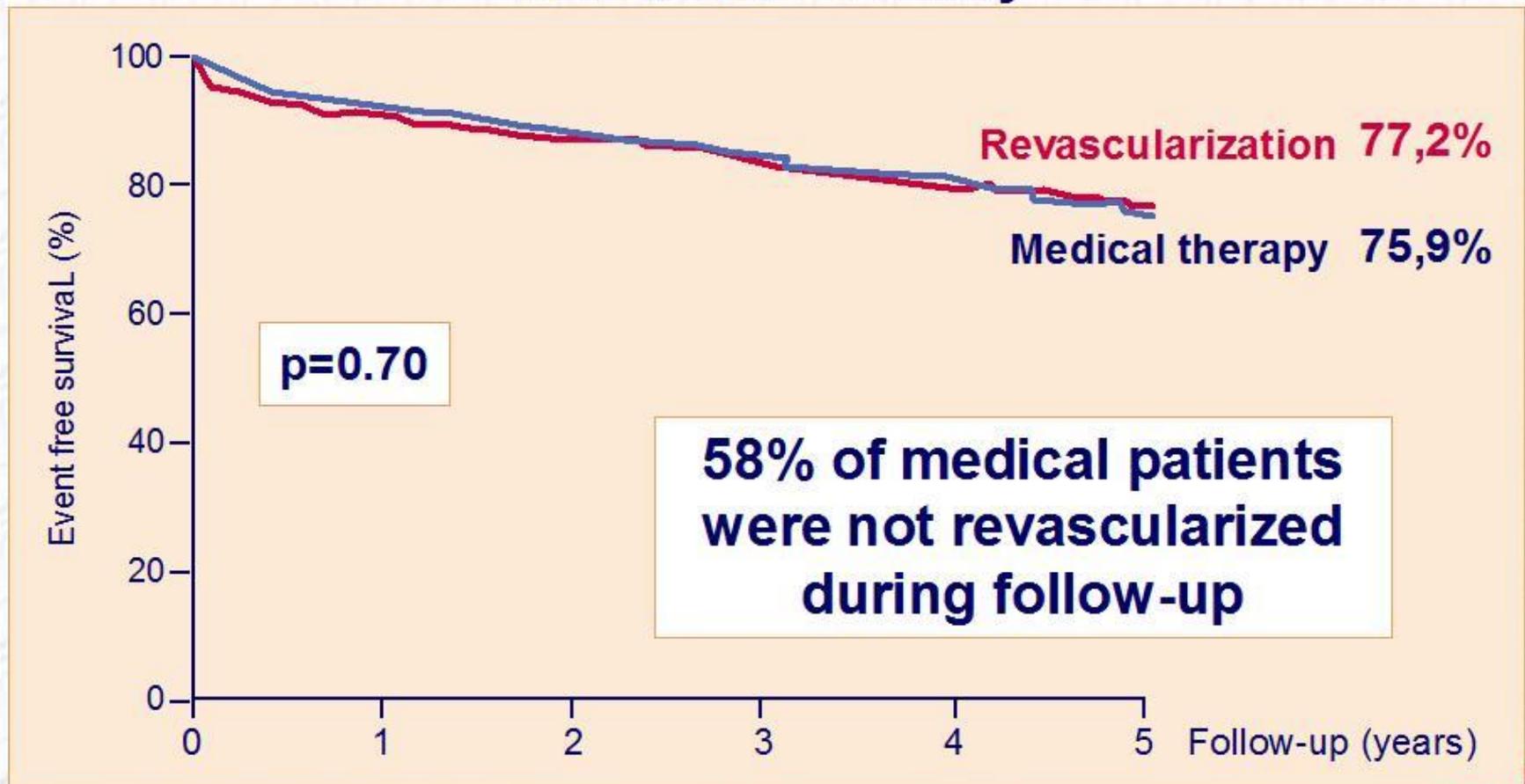
Mortality in patients assigned to coronary artery bypass graft or percutaneous coronary intervention by diabetes status in an analysis of 10 randomized trials

Hlatky, Lancet 2009; 73:1190–1197



Myocardial revascularization vs. medical therapy in people with diabetes

The BARI 2 D study *endpoint combinato IMA e ictus*



BARI 2D Study group *New Engl J Med* 2009; 360: 2503

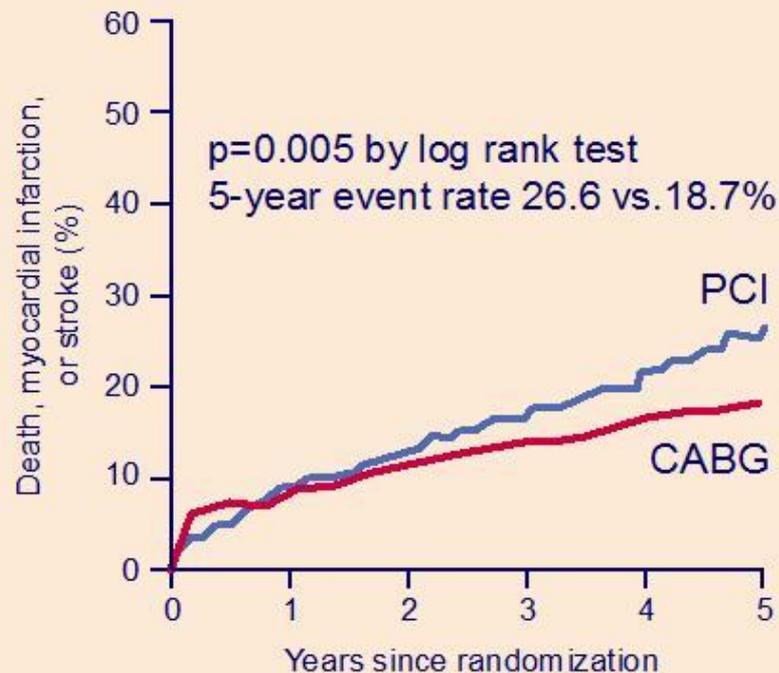
Full text: *European Heart Journal* 2013;34(39):3035-3087

Summary: ESC web site & *Diabetologia* 2013;56(12)

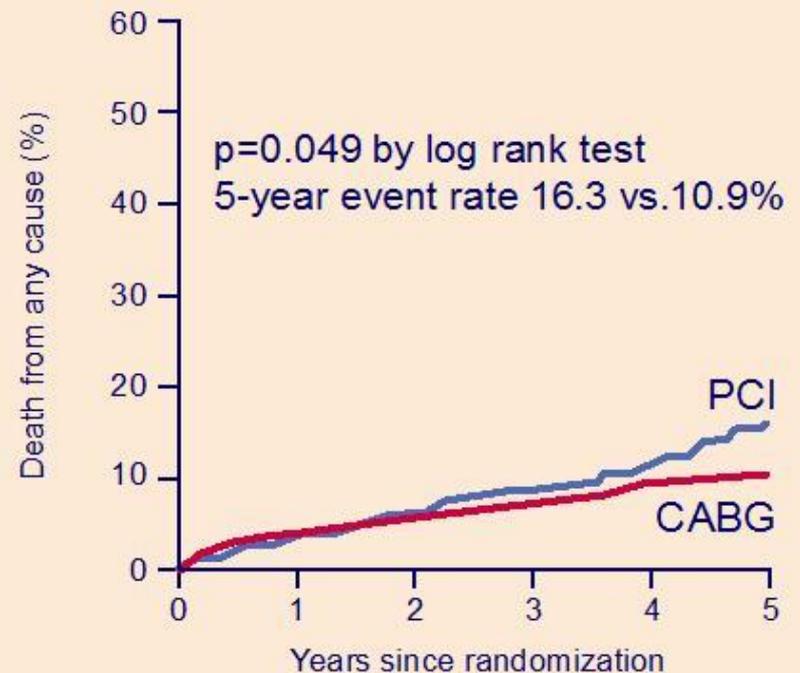
CABG vs. PCI in people with diabetes

The FREEDOM trial

Primary Outcome



Death



Farkouh et al *New Engl J Med* 2012; 367: 2375

Revascularization in people with diabetes

Recommendations	Class	Level
Optimal medical treatment should be considered as preferred treatment in patients with stable CAD and DM unless there are large areas of ischaemia or significant left main or proximal LAD lesion.	IIa	B
CABG is recommended in patients with DM and multivessel or complex (SYNTAX Score >22) CAD to improve survival free from major cardiovascular events.	I	A
PCI for symptom control may be considered as an alternative to CABG in patients with DM and less complex multivessel CAD (SYNTAX score ≤22) in need of revascularization.	IIb	B
Primary PCI is recommended over fibrinolysis in DM patients presenting with STEMI if performed within recommended time limits.	I	B
In DM patients subjected to PCI, DES rather than BMS are recommended to reduce risk of target vessel revascularization.	I	A
Renal function should be carefully monitored after coronary angiography/PCI in all patients on metformin.	I	C
If renal function deteriorates in patients on metformin undergoing coronary angiography/PCI it is recommended to withhold treatment for 48 h or until renal function has returned to its initial level.	I	C

- Conclusioni -

- **Le malattie CV sono la causa principale di mortalità e morbilità nei diabetici con aumento dei costi diretti e indiretti ;**
- **Solo un approccio globale , non limitato al controllo glicemico, ma esteso al rischio CV, può consentirci di ridurre significativamente l'impatto delle complicanze macroangiopatiche su mortalità e morbilità ;**
- **Un intervento intensivo, multifattoriale teso all'ottimizzazione dei fattori di rischio CV deve essere implementato nei pazienti con DM2 ;**
- **Ancor più che in passato, cardiologi e diabetologi debbono trovare un linguaggio comune (LLGG, Documenti di Consenso) e fare un grande sforzo di condivisione degli algoritmi diagnostici e terapeutici, rendendo queste specialità molto più integrate a tutto beneficio dell'organizzazione e del paziente ;**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

Diabete ed ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare: terapia antiaggregante

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-160 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un inibitore del recettore di P2Y12 (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) è indicato in pazienti con diabete e SCA e in coloro che sono andati incontro a procedure di rivascolarizzazione trans vascolare per almeno 1 anno dopo l'evento.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso/moderato.

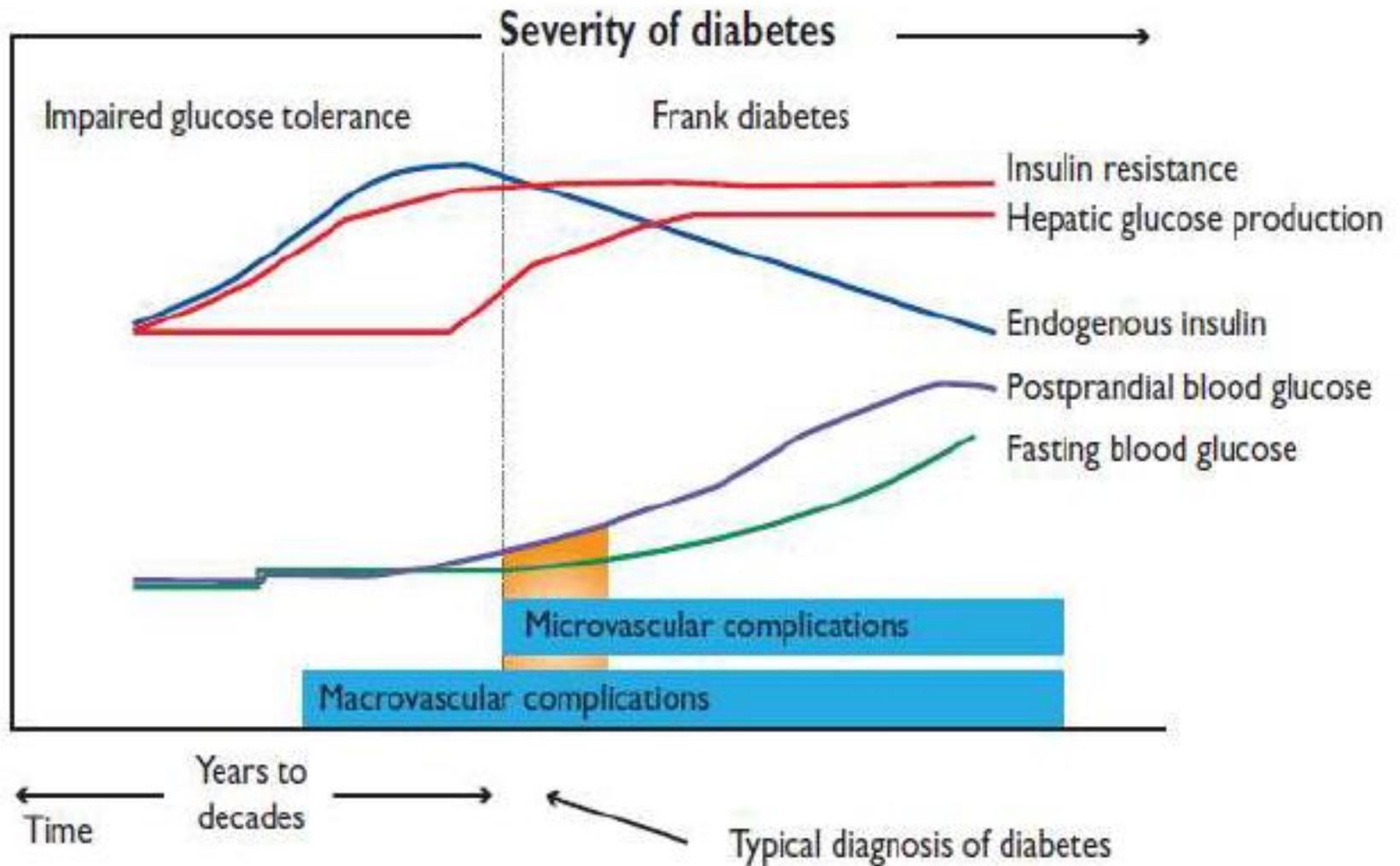
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B) oppure in seconda scelta della ticlopidina (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico può essere considerata nei diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria con elevato rischio cardiovascolare (con multipli fattori di rischio).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

Glycaemic continuum and CV disease



Altri farmaci per la cardiopatia ischemica stabile nel diabetico

Other drugs

- Trimetazidine (metabolic shift)
- Ivabradine (Ischemic and HF pts)
- Ranolazine (TERISA study)

Non esistendo algoritmi diagnostici della cardiopatia ischemica asintomatica adeguatamente valutati in studi controllati, ogni suggerimento al riguardo si basa sull'opinione di esperti maturata da inferenze di studi che stratificano il rischio coronarico e di *consensus*.

1.2 Quando e in quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente?

Raccomandazioni

- Lo screening deve essere effettuato solo in pazienti con ragionevole aspettativa e qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- La probabilità della cardiopatia ischemica silente nella popolazione testata deve essere sufficientemente elevata al fine di ottimizzare il rapporto costo-beneficio dello screening (Livello di prova VI, forza della raccomandazione B).
- Le seguenti condizioni cliniche identificano un paziente con probabilità sufficientemente elevata di essere affetto da coronaropatia silente:
 - » la presenza in distretti arteriosi non coronarici di macroangiopatia sintomatica - intesa come precedenti eventi aterotrombotici o rivascolarizzazione - e non sintomatica che costituisca un equivalente di malattia coronarica secondo l'Adult Treatment Panel (ATP) III (arteriopatia periferica con ABI <0,9, stenosi carotidea asintomatica >50%, aneurisma aortico), oppure
 - » uno score di rischio coronarico > al 20% (UKPDS engine) associato ad almeno una delle seguenti alterazioni:

Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico

- presenza di placche ateromasiche determinanti stenosi $\geq 20\%$ del lume vasale in qualsiasi distretto arterioso esplorato
 - glomerular filtration rate (GFR) <30 mL/min per 1,73 m²
 - neuropatia autonoma cardiaca
 - disfunzione erettile
 - familiarità positiva di I grado per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi <65 anni femmine)
- oppure
- » uno score di rischio coronarico > al 20% (UKPDS engine) associato ad almeno due delle seguenti alterazioni:
 - GFR <60 mL/min per 1,73 m²
 - micro o macroalbuminuria
 - retinopatia laser-trattata/proliferante
- oppure
- » uno score di rischio coronarico > al 20% (UKPDS

Consensus SID-ANMCO-AMD-SIC 2010

Principles for diagnosis and management

CVD



T2DM

Cardiovascular disease (CVD) and Diabetes mellitus (DM)

Perché l'Identificazione precoce di una coronaropatia stabile nel diabetico ?

- ***Aumento dell'incidenza e accelerazione del corso della patologia aterosclerotica***
- ***2-4x rischio di CAD e stroke***
- ***2-4x mortalità per eventi CV***
- ***Fino al 65% della mortalità nel diabetico***
- ***è riconducibile ad aterosclerosi***
- ***45% cardiopatia ischemica***
- ***10% stroke***
- ***10% Altre forme di cardiopatia (es cardiomiopatia diabetica)***