

Article

Nuove linee guida ESC-EASD su diabete, pre-diabete e malattie cardiovascolari

Danilo Ruggeri
Direttore Responsabile

Le nuove linee guida sulle implicazioni cardiovascolari di diabete (DM) e pre-diabete (pre-DM) sono state appena presentate a Parigi durante il congresso della European Society of Cardiology (ESC).

Molte le novità contenute nel documento prodotto congiuntamente dagli esperti ESC insieme a quelli dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) in tema di prevenzione secondaria delle patologie cardiocircolatorie e

di terapia in corso di dismetabolismo glucidico. Presentiamo un sunto delle principali novità presenti nella versione 2019 delle linee guida.

I principali concetti rivisti dal documento 2019 riguardano diversi ambiti, come evidenziato nella tabella 1.

Diagnosi di diabete

Le linee guida ESC-EASD ricordano i parametri fondamentali da considerare per

porre diagnosi di diabete mellito, riassunti in tabella 2.

Valutazione del rischio cardiovascolare nel diabete e pre-diabete

Le nuove LG ESC-EASD 2019 sottolineano come in generale il DM conferisca un eccesso di rischio di outcome CV (malattia coronarica, ictus ischemico e morte vascolare) di due volte più elevato, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. La stratificazione del rischio Cv nei pazienti diabetici riveste dunque un ruolo importante per impostare trattamenti di intensità proporzionale al rischio del paziente. I pazienti diabetici possono essere distinti in soggetti a rischio molto alto, alto o moderato (tabella 3).

Per l'accertamento clinico del danno cardiovascolare il nuovo documento ESC-EASD evidenzia le seguenti raccomandazioni:

- La valutazione di routine della microalbuminuria dovrebbe essere effettuata per identificare i pazienti a rischio

Valutazione del rischio nel DM e pre-DM
Adattamento della classificazione del rischio CV (da moderato a molto alto) dalle linee guida ESC 2016 sulla prevenzione delle CVD nella pratica clinica al <u>setting</u> del DM.
Stile di vita
L'assunzione moderata di alcol non dovrebbe essere promossa come uno strumento di protezione dalle CVD
Controllo della PA
Vengono ora fornite raccomandazioni dettagliate per individualizzare i target pressori
Trattamenti ipoglicemizzanti (un cambio di paradigma alla luce dei recenti CVOT)
Per la prima volta sono disponibili da svariati CVOT chiare evidenze sui benefici CV dall'uso di SGLT2 inibitori e GLP1-RA nei pazienti con CVD o rischio CV molto elevato
Rivascolarizzazione
Le raccomandazioni sono state estese in base ai riscontri di diversi RCT e la scelta tra CABG e PCI dipende dalla complessità della CAD
Scompenso cardiaco
Le raccomandazioni di trattamento sono state aggiornate seguendo i risultati dei CVOT
AOP
Nuove evidenze su metodi diagnostici e terapeutici
IRC
Classificazione della IRC in base a eGFR e albuminuria per la stratificazione della gravità della malattia e la scelta del trattamento
DM: diabete mellito; pre-DM: alterata glicemia a digiuno (IFG) e alterata tolleranza al glucosio (IGT); CVD: malattie cardiovascolari; PA: pressione arteriosa; CVOT: trial di <u>outcome</u> cardiovascolari; RCT: trial clinico randomizzato; CABG: bypass coronarico; PCI: angioplastica percutanea; CAD: malattia coronarica; AOP: arteriopatia periferica; IRC: insufficienza renale cronica.

Tabella 1. Punti salienti esaminati nelle nuove linee guida ESC-EASD 2019

segue

di sviluppare disfunzione renale e/o malattia CV

- L'elettrocardiogramma (ECG) a riposo è indicato nei pazienti con DM e ipertensione o nel sospetto di una malattia CV
- Altri test come ecocardiogramma transtoracico (ETT), la determinazione del calcio nelle coronarie (CAC) e l'indice caviglia-braccio (ABI) possono essere considerati per la valutazione di una cardiopatia strutturale o come modificatori di rischio nei pazienti a rischio moderato-alto
- La valutazione routinaria di nuovi biomarker di rischio (come troponina ad alta sensibilità e peptide natriuretico atriale NT-proBNP) non è raccomandata per la stratificazione del rischio CV.

Prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete e pre-diabete

Le raccomandazioni principa-

li delle linee guida in tema di prevenzione riguardano primariamente la modifica dello stile di vita. In particolare, i messaggi chiave degli esperti sono:

- La riduzione dell'introito calorico è raccomandata per diminuire l'eccesso di peso corporeo nei pazienti con DM
- La dieta mediterranea ricca di olio di oliva e/o noci riduce l'incidenza di eventi CV maggiori
- Un'attività fisica moderata-intensa per ≥ 150 min/settimana è raccomandata per la prevenzione e il controllo del DM

Controllo glicemico

I messaggi chiave delle nuove linee guida ESC-EASD sul controllo dei valori di glucosio nel sangue sono i seguenti:

- Il controllo della concentrazione ematica di glucosio per

raggiungere un valore target di HbA1c quasi normale ($<7,0\%$) riduce nei pazienti con DM le complicanze microangiopatiche

- Un controllo glicemico più stretto avviato precocemente nel corso del DM in soggetti di età più giovane determina una riduzione degli outcome CV in un arco temporale di 20 anni
- Target glicemici meno stringenti dovrebbero essere considerati in pazienti anziani secondo un approccio personalizzato e in quelli con comorbilità gravi o con malattia CV avanzata

Controllo pressorio

In merito al controllo della pressione arteriosa gli esperti ESC-EASD sottolineano i seguenti aspetti.

- Il target della PAS (pressione arteriosa sistolica) per i pazienti con DM è fissato a 130 mmHg, e può essere inferio-

Diagnosi di diabete linee guida ADA 2019	
Valori raccomandati	
DM	
HbA1c	$\geq 6,5\%$ (<u>48 mmol/mol</u>)
FPG	$\geq 7,0$ <u>mmol/L</u> (<u>126 mg/dL</u>)
	o
2hPG	$> 11,1$ <u>mmol/L</u> (> 200 <u>mg/dL</u>)
RPG	Sintomi più $> 11,1$ <u>mmol/L</u> (> 200 <u>mg/dL</u>)
IGT	
FPG	$< 7,0$ mmol/L (< 126 mg/dL)
2hPG	$\geq 7,8$ to $< 11,0$ mmol/L (≥ 140 - 199 mg/dL)
IFG	
FPG	$5,6 - 6,9$ mmol/L ($100 - 125$ mg/dL)
2hPG	$< 7,8$ mmol/L (< 140 mg/dL)

ADA: American Diabetes Association; DM: diabete mellito; HbA1c: emoglobina glicosilata; FPG: glicemia a digiuno; 2hPG: glicemia plasmatica dopo 2 ore; RPG: glicemia casuale; IGT: alterata tolleranza al glucosio; IFG: alterata glicemia a digiuno.

Tabella 2. Valori di laboratorio per la diagnosi di diabete

segue

re a questa lettura se il livello pressorio è tollerato, ma non deve scendere al di sotto di 120 mmHg.

- Nei pazienti anziani (età > 65 anni) è raccomandato un valore di PAS compreso tra 130 e 139 mmHg.
- Il target della PAD (pressione arteriosa diastolica) deve essere < 80 mmHg ma non deve scendere al di sotto di 70 mmHg
- Il controllo ottimale dei valori pressori riduce le complicanze macro- e microangiopatiche
- Le evidenze supportano fortemente la terapia con ACE-inibitori o sartani (ARB) nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori
- Il controllo pressorio richiede spesso una terapia farmacologica di associazione tra un bloccante del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), un calcio-antagonista o un diuretico. La duplice terapia è indicata come trattamento di prima linea
- Non è raccomandata l'associazione tra ACE-inibitori e ARB.
- Nel pre-diabete il rischio di DM di nuova insorgenza è inferiore con RAAS inibitori che non con beta-bloccanti o diuretici
- I pazienti con DM in terapia di associazione dovrebbero essere incoraggiati all'automisurazione della PA

Controllo dei lipidi plasmatici

Le raccomandazioni ESC-EASD sul controllo del profilo lipidico plasmatico nei pazienti con DM sono riassunte nei seguenti messaggi chiave.

- Le statine riducono efficacemente gli eventi e la mortalità CV, con un limitato numero di effetti avversi. Dato l'elevato rischio CV dei pazienti con DM, un trattamento intensivo con una statina dovrebbe essere prescritto su base individualizzata
- Al momento le statine rappresentano lo stato dell'arte della terapia ipolipemizzante nei pazienti con DM
- Ezetimibe o un inibitore della pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), in aggiunta a una statina o da soli in caso di documentata intolleranza alle statine, contribuiscono a una ulteriore riduzione del colesterolo LDL, migliorando così gli outcome CV e riducendo la mortalità CV nei soggetti con DM
- I target di c-LDL variano in funzione del rischio CV dei pazienti con DM:
 - Rischio CV molto alto: target c-LDL < 55 mg/dl (1,4 mmol/l)
 - Rischio CV alto: target c-LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
 - Rischio CV moderato: target c-LDL < 100 mg/dl (2,5 mmol/l)

Prevenzione primaria

Nei pazienti con DM a rischio CV moderato non è raccomandato l'acido acetilsalicilico (ASA), che invece può essere considerato nei pazienti ad alto rischio CV.

Gestione del paziente con DM e malattia coronarica (CAD)

Il DMT2 e il pre-diabete sono condizioni comuni nei pazienti con malattia coronarica (CAD) rappresentata sia sindromi coronariche acute (SCA) sia croniche (SCC) e si associano a una prognosi peggiore; per questo gli esperti ESC-EASD hanno indicato le seguenti raccomandazioni.

- La glicemia dovrebbe essere sistematicamente valutata in tutti i pazienti con CAD.
- Un controllo glicemico stretto può avere un migliore outcome CV quando avviato precocemente nel corso del DM
- Empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin riducono gli eventi CV nei pazienti con DM e malattia CV o in quelli a rischio CV molto alto
- Liraglutide, semaglutide e dulaglutide riducono gli eventi CV nei pazienti con DM e malattia CV o in quelli a rischio CV molto alto
- Interventi più intensivi di prevenzione secondaria sono indicati nei pazienti con DM e CAD

Rischio molto alto	Pazienti con DM e presenza di malattia CV o danno in un organo target o 3 o più fattori maggiori di rischio o insorgenza precoce di DM T1 di lunga durata (>20 anni)
Rischio alto	Pazienti con DM di durata ≥ 10 anni senza danno in organi target più qualsiasi altro fattore di rischio addizionale
Rischio moderato	Pazienti giovani (DMT1 ed età < 35 anni o DMT2 ed età < 50 anni) con DM di durata < 10 anni, senza altri fattori di rischio

Tabella 3. Classificazione dei livelli di rischio CV nei diabetici

segue

- I farmaci antiplastrinici sono la pietra miliare della prevenzione CV secondaria
 - ASA (75-160 mg/die) è raccomandato nei pazienti con DM in prevenzione secondaria
 - Un inibitore del recettore P2Y12 ticagrelor o prasugrel è raccomandato nei pazienti con DM e SCA per 1 anno con ASA e nei soggetti sottoposti a PCI o CABG
 - L'uso concomitante di un inibitore di pompa protonica è raccomandato nei pazienti in DAPT o in monoterapia anticoagulante orale
- ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale
 - Clopidogrel è raccomandato come antiplastrinico alternativo in caso di intolleranza ad ASA
 - Il prolungamento della DAPT oltre 12 mesi fino a un massimo di 3 anni dovrebbe essere considerato in pazienti con DM che abbiano tollerato la DAPT senza complicanze emorragiche maggiori
 - La combinazione di ASA più ticagrelor a dose ridotta può essere considerata per un periodo ≤ 3 anni dopo IMA
- L'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico oltre all'ASA per la prevenzione secondaria a lungo termine dovrebbe essere considerata nei pazienti senza alto rischio emorragico
 - Nei pazienti ad alto rischio CV la combinazione di rivaroxaban a basso dosaggio (2,5 mg BID) e ASA (100 mg OD) può essere benefica per la CAD
 - Il trattamento antitrombotico per le procedure di rivascolarizzazione non differisce in base allo status diabetico
 - Nei pazienti con DM e CAD multivasale, caratteristiche

Raccomandazioni	Classe	Livello di evidenza
SGLT2 inibitori		
Empagliflozin, canagliflozin o dapagliflozin sono raccomandati nei pazienti con DMT2 e malattia CV o a rischio CV molto alto/alto per ridurre gli eventi CV	I	A
Empagliflozin è raccomandato nei pazienti con DMT2 e malattia CV per ridurre il rischio di morte	I	B
GLP1-RA		
Liraglutide, semaglutide o dulaglutide sono raccomandati nei pazienti con DMT2 e malattia CV o a rischio CV molto alto/alto per ridurre gli eventi CV	I	A
Liraglutide è raccomandato nei pazienti con DMT2 o a rischio CV molto alto/alto per ridurre il rischio di morte	I	B
Biguanidi		
La metformina dovrebbe essere considerata nei pazienti con DMT2 sovrappeso senza malattia CV e a moderato rischio CV	IIa	C
Insulina		
L'insulina dovrebbe essere considerata in pazienti con SCA e iperglicemia significativa (> 180 mg/dl o > 10 mmol/l), con un target glicemico adattato in base alle comorbidità	IIa	C
Tiazolidinedioni		
I tiazolidinedion non sono raccomandati nei pazienti con SC	III	A
DPP4		
Saxagliptin non è raccomandato nei pazienti con DMT2 e rischio elevato di SC	III	B
<i>DMT2: diabete mellito tipo 2; CV: cardiovascolare; SCA: sindromi coronariche acute; DM: diabete mellito; Sc: scompenso cardiaco; SGLT2: cotrasportatore 2 sodio-glucosio; GLP1-RA: agonista recettoriale del peptide 1 glucagon-like; DPP4: dipeptidil peptidasi 4.</i>		

Tabella 4. Terapie ipoglicemizzanti

segue

anatomiche coronariche idonee per la rivascolarizzazione e basso rischio di mortalità chirurgica, il bypass coronarico (CABG) è superiore all'angioplastica percutanea (PCI)

Terapie ipoglicemizzanti

Il documento congiunto tra la società europea cardiologica e quella diabetologica introduce significative novità in tema di trattamento del dismetabolismo glucidico, come riassunto nella tabella 4.

Scompenso cardiaco e diabete

Le linee guida 2019 ESC-EASD sottolineano che i pazienti con pre-diabete e diabete mellito hanno un rischio aumentato di sviluppare SC. Gli esperti quindi hanno indicato i seguenti punti.

- I pazienti con DM sono a maggiore rischio di SC sia a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) sia a frazione di eiezione conservata (HFpEF)
- La coesistenza di DM e SC conferisce un più elevato ri-

schio di ricovero per SC, di mortalità per tutte le cause e mortalità CV.

- Il trattamento di prima linea del DM con SC dovrebbe includere metformina e SGLT2 inibitori; al contrario saxagliptin, pioglitazone e rosiglitazone non sono raccomandati nei pazienti con DM e SC

Per quanto riguarda il trattamento dello SC nei pazienti con DM le linee guida danno le raccomandazioni sintetizzate in tabella 5.

Raccomandazioni	Classe	Livello di evidenza
ACE-i e beta-bloccanti sono indicati nei pazienti sintomatici con HFrEF e DM per ridurre il rischio di ospedalizzazione da SC e morte	I	A
Gli MRA sono indicati nei pazienti con HFrEF e DM che rimangono sintomatici nonostante trattamento con ACE-i e beta-bloccanti, per ridurre il rischio di ospedalizzazione da SC e morte	I	A
I device (ICD, CRT o CRT-D) sono raccomandati nei pazienti con DM come nella popolazione generale con SC	I	A
I sartani sono indicati nei pazienti con HFrEF e DM che non tollerano ACE-i per ridurre il rischio di ospedalizzazione da SC e morte	I	B
Sacubitril/valsartan è indicato al posto di ACE-i per ridurre il rischio di ospedalizzazione da SC e morte nei pazienti con HFrEF e DM che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con ACE-i, beta-bloccanti e MRA	I	B
I diuretici sono raccomandati nei pazienti con HFpEF, HFmrEF e HFrEF con segni o sintomi di ritenzione idrica per migliorare la sintomatologia	I	B
La rivascolarizzazione con CAGG è raccomandata nei pazienti con HFrEF e DM con malattia di due o tre vasi coronarici inclusa una stenosi significativa della LAD	I	B
Ivabradina dovrebbe essere considerata per ridurre il rischio di ospedalizzazione da SC e morte nei pazienti con HFrEF e DM in ritmo sinusale con frequenza cardiaca a riposo ≥ 70 bpm che rimangono sintomatici nonostante trattamento con beta-bloccanti (a dose massima tollerata), ACE-i/sartani e MRA	IIa	B
Aliskiren (inibitore diretto della renina) non è raccomandato nei pazienti con HFrEF dato il rischio più elevato di ipotensione causa di peggioramento della funzionalità renale, iperkaliemia e ictus	III	B
<i>ACE-i: ACE inibitori; HFrEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (<40%); HFpEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata ($\geq 50\%$); HFmrEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta (40-49%); ICD: defibrillatore cardiaco impiantabile; CRT: terapia di resincronizzazione cardiaca; CRT-D: terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore impiantabile; LAD: coronaria discendente anteriore sinistra; MRA: antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi.</i>		

Tabella 5. Terapie per lo scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito

segue

Arteriopatia periferica degli arti inferiori (Lower Extremity Artery Disease, LEAD)

La LEAD è una frequente complicanza vascolare del DM: un terzo dei pazienti ricoverati

per arteriopatia degli arti inferiori ha DM.

Da un punto di vista clinico, i pazienti diabetici possono avere forme atipiche di LEAD che non soddisfano i criteri classici

della claudicatio intermittens.

Le linee guida ESC-EASD indicano le raccomandazioni per la diagnosi e la terapia della LEAD nel DM riassunte nelle tabelle 6 e 7.

Raccomandazioni	Classe	Livello di evidenza
Diagnosi di LEAD		
Lo screening per LEAD è indicato su base annuale mediante valutazione clinica e misurazione dell'ABI	I	C
Un valore di ABI < 0,90 è diagnostico di LEAD indipendentemente dalla sintomatologia. In presenza di sintomi, è indicato un approfondimento diagnostico incluso l'impiego di Eco-duplex	I	C
In caso di <u>ABI elevato</u> (>1,40), sono indicati altri test non invasivi tra cui il TBI	I	C
L' Eco-duplex è indicato come metodica di <u>imaging</u> di prima linea per valutare l'anatomia e l'emodinamica delle arterie degli arti inferiori	I	C
L' <u>angio-TAC</u> o l' <u>angio-RMN</u> sono indicate nei casi di LEAD in cui venga considerata la rivascolarizzazione	I	C
In caso di sintomi indicativi di <u>claudicatio intermittens</u> con ABI normale dovrebbero essere considerati il <u>treadmill test</u> e la misurazione dell'ABI dopo esercizio fisico	IIa	C
Nei pazienti con DM e CLTI con lesioni sotto al ginocchio l'angiografia è indicata prima della rivascolarizzazione	IIa	C
<i>LEAD: arteriopatia degli arti inferiori; DM: diabete mellito; ABI: indice caviglia braccio; CLTI: ischemia minacciosa cronica degli arti; TBI: indice alluce braccio;</i>		

Tabella 6. Raccomandazioni per la diagnosi di LEAD nei pazienti diabetici

Raccomandazioni	Classe	Livello di evidenza
Gestione della LEAD		
Nei pazienti con DM e <u>LEAD sintomatica</u> è raccomandata la terapia <u>antipiastrinica</u>	I	A
Nei pazienti con DM e <u>LEAD considerato</u> il rischio CV molto alto è raccomandato un valore target di c-LDL < 55 mg/dl o una riduzione di c-LDL almeno del 50%	I	B
Nei pazienti con DM e CLTI è raccomandata la valutazione del rischio di amputazione; a questo scopo è utile lo score <u>Wifi</u>	I	B
In caso di CLTI la rivascolarizzazione è indicata quando fattibile per il salvataggio dell'arto	I	C
Nei pazienti con DM e CLTI un controllo glicemico ottimale deve essere considerato per migliorare gli <u>outcome vascolari</u> a livello del piede	IIa	C
Nei pazienti con DM e LEAD cronica sintomatica senza elevato rischio emorragico la combinazione di <u>rivaroxaban</u> a basso dosaggio (2,5 mg BID) e ASA (100 mg OD) dovrebbe essere considerata	IIa	C
<i>Wifi: wound, ischemia, foot infections (infezioni e ischemia di ferite del piede)</i>		

Tabella 7. Raccomandazioni per il management della LEAD nei pazienti diabetici

segue

Fonte:

Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 169 doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
