

# Gestione multidisciplinare del paziente con sindrome coronarica acuta e diabete mellito: dalla terapia antitrombotica al trattamento dell'iperglicemia

Roberta Rossini<sup>1</sup>, Antonino Cimino<sup>2</sup>, Stefano De Servi<sup>3</sup>, Niccolò Grieco<sup>4</sup>, Corrado Lettieri<sup>5</sup>, Antonio Mafri<sup>6</sup>, Giuseppe Musumeci<sup>1</sup>, Gianluca Perseghin<sup>7</sup>, Carlo Sponzilli<sup>8</sup>, Roberto Trevisan<sup>9</sup>, Luigi Oltrona Visconti<sup>3</sup>, a nome della Sezione Lombarda dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE), dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID)

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

<sup>2</sup>U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

<sup>3</sup>IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

<sup>4</sup>AAT 118 Milano AREU Lombardia, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

<sup>5</sup>Divisione di Cardiologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova

<sup>6</sup>U.O.C. Cardiologia, A.O. Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

<sup>7</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano e Medicina Metabolica, Policlinico di Monza

<sup>8</sup>U.O. Cardiologia, A.O. Polo Universitario San Paolo, Milano

<sup>9</sup>U.S.C. Malattie Endocrine e Diabetologia, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Patients with diabetes mellitus (DM) and acute coronary syndromes (ACS) present a significantly higher risk of developing ischemic complications as compared to nondiabetic patients. Multiple mechanisms contribute to DM patients' enhanced prothrombotic status, including impaired fibrinolysis and coagulation, as well as endothelial and platelet dysfunction. Therefore, antithrombotic agents generally, and antiplatelet agents in particular, represent a logical secondary preventive strategy to reduce the risk of recurrent ischemic events in DM patients with ACS. However, DM patients often show attenuated responses to antiplatelet therapies for ACS patients.

DM patients benefit from early coronary angiography and revascularization. Although randomized clinical trials have demonstrated that surgical revascularization is associated with an improved prognosis compared to percutaneous coronary intervention, a tailored revascularization strategy should be provided for each patient. The type of revascularization should be decided on the basis of SYNTAX score, surgical risk profile, and feasibility of total arterial revascularization in case of surgery.

An accurate diagnosis and prompt treatment of hyperglycemia should also be provided for all patients.

The present multidisciplinary document provides practical recommendations regarding diagnosis of DM and the management of hyperglycemia, from the acute phase to discharge. It is aimed at favoring early detection of hyperglycemia and identification of diabetic patients so as to provide adequate glucose control.

**Key words.** Acute coronary syndrome; Antiplatelet therapy; Antithrombotic therapy; Diabetes mellitus; Hyperglycemia; Myocardial revascularization.

G Ital Cardiol 2014;15(6):378-392

## INTRODUZIONE

Il presente documento di consenso è frutto di una serie di incontri tenutisi a Milano tra settembre e dicembre 2013 da parte di

nove esperti identificati dalle sezioni Lombarde dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD).

Scopo del presente documento è quello di ottimizzare la gestione clinica, diagnostica e terapeutica del paziente con sindrome coronarica acuta (SCA) e diagnosi pregressa o sospetta di diabete mellito (DM). In particolare modo, sono state affrontate la gestione della terapia antischemica ed antitrombotica, le strategie ed i tempi di rivascolarizzazione, la gestione dell'iperglicemia nel paziente diabetico noto e l'interpretazione e gestione dell'iperglicemia nel paziente con SCA senza storia di DM nella fase acuta e fino alla dimissione ospedaliera.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 21.05.2014; nuova stesura 01.07.2014; accettato 07.07.2014.

Le riunioni che hanno portato alla stesura e all'approvazione del documento sono state possibili grazie ad un grant non condizionato di Eli Lilly Daiichi-Sankyo.

Per la corrispondenza:

**Dr.ssa Roberta Rossini** U.S.C. Cardiologia 1, Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS 1, 24127 Bergamo  
e-mail: roberta\_rossini@yahoo.it

Oltre a trattare le maggiori evidenze disponibili sull'argomento, il documento si propone di dare una serie di indicazioni operative sulla possibile ottimizzazione delle problematiche gestionali nei loro aspetti sia diabetologici sia cardiologici durante la fase di ricovero per SCA e di individuare una serie di indicatori di verifica delle azioni consigliate.

## LE EVIDENZE

### Epidemiologia del diabete

Secondo i dati dell'International Diabetes Federation, la prevalenza mondiale di DM fra i soggetti di età adulta (20-79 anni) è pari a 8.3%, con un numero totale di persone colpite di 382 milioni che, nel 2035, si attesteranno, in base alle previsioni, a 592 milioni con un tasso globale di prevalenza del 10.1%. È quindi previsto che l'incidenza di DM continui a crescere rapidamente e che l'impatto di questa malattia condizionerà sia l'organizzazione sanitaria sia quella sociale a livello globale<sup>1</sup>.

In Italia, secondo i dati ISTAT del 2010, erano affetti da DM il 4.9% degli italiani (5.2% donne e 4.5% uomini), pari a 2 960 000 individui su un numero complessivo di residenti di oltre 60 milioni. I valori standardizzati, che tengono in considerazione la composizione per età e sesso, indicano, negli ultimi anni, un incremento del tasso di prevalenza del 60% (dal 3.9% nel 2001 al 4.5% nel 2010)<sup>2,3</sup>. La prevalenza risulta più alta nelle persone senza alcun titolo di studio o con la sola licenza elementare (15%) e in quelle con notevoli difficoltà economiche percepite (9%).

L'aumento della prevalenza del diabete in Italia comporta rilevanti implicazioni sul rischio cardiovascolare.

### Diabete mellito e sindrome coronarica acuta

La diffusione "epidemica" di nuove forme di DM ha determinato un significativo aumento di morbilità e mortalità cardiovascolari associate a tale condizione<sup>4</sup>. È stato stimato, infatti, che circa il 60% dei pazienti affetti da DM sviluppa una patologia cardiovascolare. Peraltro, circa il 30% dei pazienti che presenta una SCA riferisce di essere affetto da DM<sup>5</sup>. La quota di patologie cardiovascolari associate a DM è destinata a crescere.

In oltre la metà dei casi, la mortalità nei pazienti affetti da DM è legata a cause cardiovascolari che sono associate ad una quota rilevante di comorbilità<sup>6</sup>. Per questo motivo si è reso necessario un intervento combinato da parte di cardiologi e diabetologi.

Precedenti studi hanno dimostrato che la mortalità nei pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) è significativamente più alta nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici sia a 30 giorni (8.5 vs 5.4%;  $p < 0.001$ )<sup>4,7</sup> che durante il primo anno dall'evento acuto (13.2% e 8.1%;  $p < 0.001$ ). Dati simili si osservano anche per i pazienti che presentano angina instabile o infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) sia nei primi 30 giorni (2.1% nei diabetici vs 1.1% nei non diabetici;  $p < 0.001$ ) che a 1 anno (7.2 vs 3.1%;  $p < 0.001$ )<sup>4</sup>. Inoltre, da numerosi trial e registri, è emerso che il DM, in particolare la forma insulino-dipendente (DMID), rappresenta un predittore indipendente di trombosi tardiva di stent medicati (DES)<sup>8-12</sup>.

## LA TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica riveste un ruolo chiave nella gestione del paziente con SCA e DM. In particolare, per il rischio trombotico considerevolmente aumentato nel paziente diabetico, una corretta gestione non può prescindere da una terapia anti-trombotica *ad hoc*.

### Diabete mellito e terapia antiaggregante: i tre Caveat

Nella gestione della terapia antiaggregante nel paziente con SCA è importante considerare che nel paziente diabetico:

1. le piastrine sono disfunzionanti;
2. la disfunzione piastrinica si associa ad un aumento del rischio aterotrombotico;
3. i nuovi farmaci antiaggreganti hanno mostrato una superiorità rispetto a clopidogrel nel ridurre gli eventi ischemici.

### Le piastrine nel paziente diabetico sono disfunzionanti

La disfunzione piastrinica nel paziente diabetico dipende da (a) un'aumentata reattività piastrinica e (b) una ridotta risposta alla terapia antiaggregante.

L'aumentata reattività piastrinica nel DM è determinata dall'alterazione di diversi processi, tra i quali un'aumentata espressione recettoriale e le alterazioni nei segnali intracellulari<sup>7</sup>. L'iperglicemia altera a livello delle piastrine l'omeostasi del calcio, determinando un aumento della secrezione di fattori proaggreganti. Inoltre, l'iperglicemia determina un aumento dell'espressione di glicoproteine (Ib e IIb/IIIa), P-selectina e dei segnali P2Y<sub>12</sub>, eventi chiave che sottendono al rischio aterotrombotico nel DM di tipo 1 e 2. Infine, i pazienti diabetici presentano un accelerato turnover piastrinico<sup>13</sup>.

Pertanto, i farmaci antitrombotici in generale, e quelli antiaggreganti in particolare, rappresentano un'importante strategia di prevenzione secondaria nel paziente con SCA e dopo angioplastica coronarica (PCI).

Nel 1994, l'Antiplatelet Trialists' Collaboration ha riconosciuto in modo definitivo che la terapia antiaggregante è protettiva nei pazienti ad alto rischio per SCA<sup>14</sup>. La terapia con aspirina si è rivelata in grado di ridurre di circa il 30% il rischio di infarto miocardico acuto ed ictus non fatali e di ridurre il rischio di morte per cause vascolari di circa il 15%. L'aspirina ad un dosaggio di 160-325 mg/die e di 75-150 mg/die ha dimostrato di ridurre in modo significativo il rischio di eventi vascolari rispettivamente del 26% e 32%. Tuttavia, nei pazienti diabetici la terapia antiaggregante riduce il rischio di eventi vascolari maggiori solo del 7% nonostante un profilo di rischio basale più elevato<sup>15</sup>.

Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che i livelli di inibizione di aggregazione piastrinica ottenuti da aspirina e clopidogrel risultano più bassi nei pazienti diabetici rispetto a quelli non diabetici<sup>6,7</sup>. I pazienti diabetici hanno mostrato un'aumentata aggregazione piastrinica, valutata con l'aggiometria a trasmissione di luce, rispetto ai pazienti non diabetici, in condizioni basali e fino a 24h dopo la somministrazione di carico di clopidogrel di 300 mg ( $p = 0.005$ )<sup>16</sup>. Anche l'attivazione piastrinica (valutate in base all'espressione di P-selectina ed al legame PAC-1, impiegando la citometria di flusso di sangue intero) risultano aumentate nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, dopo assunzione di aspirina e clopidogrel per oltre 1 mese ( $p < 0.05$  con tutti i test). I pazienti diabetici risultano, inoltre, più frequentemente non responder a clopidogrel rispetto ai controlli ( $p = 0.04$ ).

**La disfunzione piastrinica nel paziente diabetico si associa ad un aumento del rischio aterotrombotico**

Studi clinici confermano che i pazienti diabetici spesso presentano risposte attenuate alla duplice terapia antiaggregante, che viene routinariamente somministrata ai pazienti con SCA. Sebbene il trial CURE fosse sottodimensionato per valutare la prognosi nei vari sottogruppi, oltre 30 sottoanalisi hanno dimostrato che la terapia con clopidogrel aggiunta a quella con aspirina e alla restante terapia standard determina un miglioramento prognostico in una serie di contesti clinici. In particolare, nei pazienti diabetici, l'aggiunta di clopidogrel all'aspirina si associava ad una riduzione non statisticamente significativa (17%) del rischio relativo dell'endpoint composito<sup>17</sup>. Nonostante questo dato, l'incidenza di eventi avversi rimaneva significativamente più alta sia nel braccio placebo che in quello clopidogrel (rispettivamente, 16.7% e 14.2%) rispetto ai pazienti non diabetici (rispettivamente, 9.9% e 7.9%). Come dimostrano questi dati, la combinazione di aspirina e clopidogrel potrebbe non essere sufficiente a determinare una significativa protezione rispetto a nuovi eventi ischemici nei pazienti diabetici.

I dati emersi dal trial OPTIMUS hanno dimostrato che una dose di mantenimento di clopidogrel più alta aumenta gli effetti antiaggreganti nei pazienti diabetici, che mostrano una risposta subottimale alla dose standard di 75 mg/die<sup>18</sup>. Tuttavia, il 60% dei pazienti dimostra una risposta subottimale anche assumendo 150 mg di clopidogrel.

Molti trial e registri riportano che il DM, in particolare il DMID, rappresenta un predittore indipendente di trombotosi di stent (ST) tardiva dopo impianto di DES. Ad esempio, Kuchulakanti et al.<sup>8</sup> hanno riportato che l'1.27% dei 2974 pazienti sottoposti ad impianto di DES ha sviluppato in seguito una ST. All'analisi univariata, DM e DMID erano associati ad un aumentato rischio di ST, con un odds ratio (OR) di 1.96 (p=0.07) e 2.31 (p=0.04), rispettivamente. All'analisi multivariata, il DMID raddoppiava il rischio di ST (OR 2.0), anche se questa differenza non risultava statisticamente significativa (p=0.12). Iakovou et al.<sup>9</sup> hanno dimostrato a 9 mesi un aumento di circa 4 volte del rischio di ST nei pazienti diabetici (hazard ratio [HR] 3.71;

p=0.001), nonostante trattamento con duplice terapia antiaggregante (aspirina ed una tienopiridina).

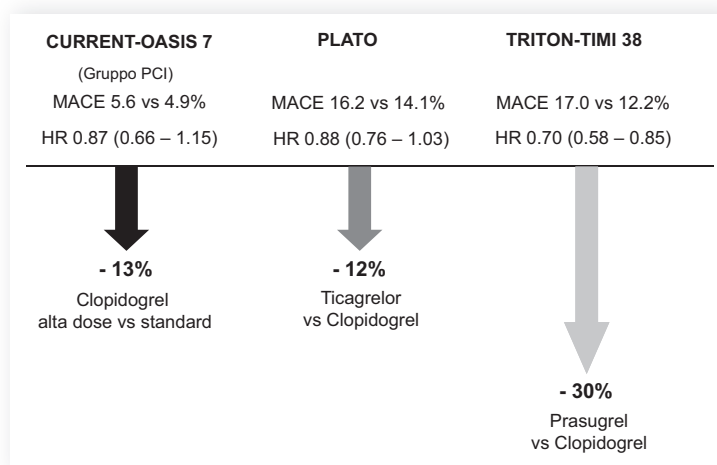
**Superiorità dei nuovi farmaci antiaggreganti orali rispetto a clopidogrel nel ridurre gli eventi ischemici**

Recenti trial hanno dimostrato che i nuovi antiaggreganti piastrinici orali sono superiori a clopidogrel nel ridurre il rischio trombotico nei pazienti diabetici con SCA (Figura 1)<sup>13</sup>.

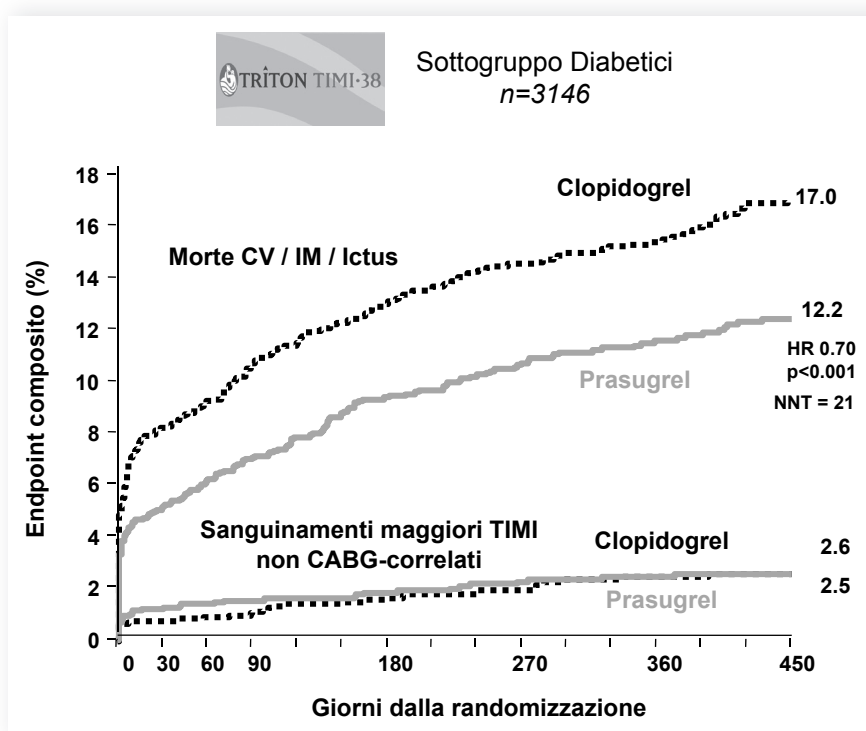
**Prasugrel.** Prasugrel fornisce una inibizione piastrinica più rapida e omogenea rispetto a clopidogrel riducendo il rischio di nuovi eventi ischemici<sup>19</sup>. Nei pazienti diabetici, prasugrel produce una inibizione piastrinica più efficace di clopidogrel, come evidenziato dallo studio OPTIMUS-3<sup>20</sup>.

Il trial clinico che ha dimostrato in modo inequivocabile la maggiore efficacia clinica di prasugrel rispetto a clopidogrel nei pazienti sottoposti a PCI è stato il TRITON-TIMI 38<sup>21</sup>. Questo studio ha dimostrato che prasugrel è superiore rispetto a clopidogrel nel ridurre l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus) nei pazienti diabetici (12.2 vs 17.0%; HR 0.70; p<0.001, p di interazione =0.09; Figura 2)<sup>12</sup>. Tale superiorità è legata soprattutto alla riduzione degli eventi infartuali (8.2 vs 13.2%; HR 0.60; p<0.001, p di interazione =0.02). Questo beneficio è stato osservato sia tra i soggetti affetti da DMID (14.3 vs 22.2%; HR 0.63; p=0.009) che tra quelli con diabete mellito non insulino-dipendente (DMNID) (11.5 vs 15.3%; HR 0.74; p=0.009), senza alcun incremento significativo delle emorragie maggiori secondo la classificazione TIMI. Pertanto, prasugrel ha prodotto un maggiore beneficio clinico netto nei pazienti con DM (14.6% e 19.2%, p=0.001) rispetto a quelli non diabetici (11.5% e 12.3%, p=0.16; p di interazione =0.05)<sup>12</sup>. Nei pazienti diabetici, prasugrel ha, in particolare, ridotto significativamente il rischio di ST (3.6 vs 2.0%; HR 0.52; p=0.007).

Nel complesso, il TRITON-TIMI 38 ha dimostrato che i pazienti diabetici beneficiano più dei soggetti normoglicemici della terapia antiaggregante intensiva con prasugrel rispetto a clopidogrel. I vantaggi clinici sono evidenti anche per i pazienti con DMNID, nonostante il massimo beneficio di prasugrel sia



**Figura 1.** Maggiore efficacia dei nuovi farmaci antiaggreganti ed in particolare per prasugrel rispetto a clopidogrel anche a dosaggio raddoppiato. HR, hazard ratio; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; PCI, angioplastica coronarica. Modificata da Ferreira e Angiolillo<sup>13</sup>.



**Figura 2.** Nel trial TRITON-TIMI 38 prasugrel è risultato superiore rispetto a clopidogrel nella riduzione dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus) nei pazienti diabetici. CABG, bypass aortocoronarico; CV, cardiovascolare; HR, hazard ratio; IM, infarto miocardico; NNT, number needed to treat. Modificata da Wiviott et al.<sup>12</sup>.

emerso nei pazienti con DMID. Questa dato clinico è in linea con i risultati degli studi di funzionalità piastrinica; infatti all'aumentare del rischio cardiovascolare si associa una maggiore reattività piastrinica ed aumenta il beneficio clinico di un farmaco più efficace nell'inibire le piastrine come prasugrel.

**Ticagrelor.** A differenza di clopidogrel e prasugrel, ticagrelor non è un profarmaco e quindi non richiede attivazione metabolica. L'inizio d'azione di ticagrelor dovrebbe avvenire entro 2h dalla somministrazione, producendo una maggiore e più omogenea inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto a clopidogrel<sup>22</sup>. Tuttavia, data la breve emivita plasmatica di ticagrelor, sono necessarie due somministrazioni al giorno<sup>23</sup>. Ticagrelor è un antagonista selettivo e reversibile del recettore P2Y<sub>12</sub>, che, invece di spostare ADP dal suo sito di legame, si lega in modo competitivo con 2MeSADP in un sito diverso da ADP.

I dati a disposizione sull'uso di ticagrelor nei pazienti diabetici sono meno numerosi rispetto a quelli su prasugrel e derivano per lo più dallo studio PLATO<sup>24</sup>. A differenza dello studio TRITON-TIMI 38, in cui i pazienti erano trattati solo dopo l'esecuzione della coronarografia, nel PLATO i pazienti con SCA potevano andare incontro a qualsiasi strategia terapeutica (invasiva o conservativa). Tra i 4662 pazienti con storia di DM arruolati nel PLATO, il vantaggio di ticagrelor nella riduzione dell'endpoint primario composito (HR 0.88; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.76-1.03), mortalità per ogni causa (HR 0.82; IC 95% 0.66-1.01) e ST (HR 0.65; IC 95% 0.36-1.17), in assenza di incremento dei sanguinamenti maggiori (HR 0.95; IC 95% 0.81-1.12), è risultato analogo a quello della popolazione globale senza alcuna interazione tra lo stato diabetico ed il

trattamento (Figura 3)<sup>25</sup>. Non vi era alcuna eterogeneità tra i pazienti diabetici che assumevano o meno insulina, e ticagrelor ha ridotto significativamente l'incidenza dell'endpoint primario, mortalità per ogni causa e ST nei pazienti con emoglobina glicata superiore alla mediana (rispettivamente, HR 0.80, IC 95% 0.70-0.91; HR 0.78, IC 95% 0.65-0.93; e HR 0.62, IC 95% 0.39-1.00) con una simile incidenza di sanguinamenti (HR 0.98; IC 95% 0.86-1.12).

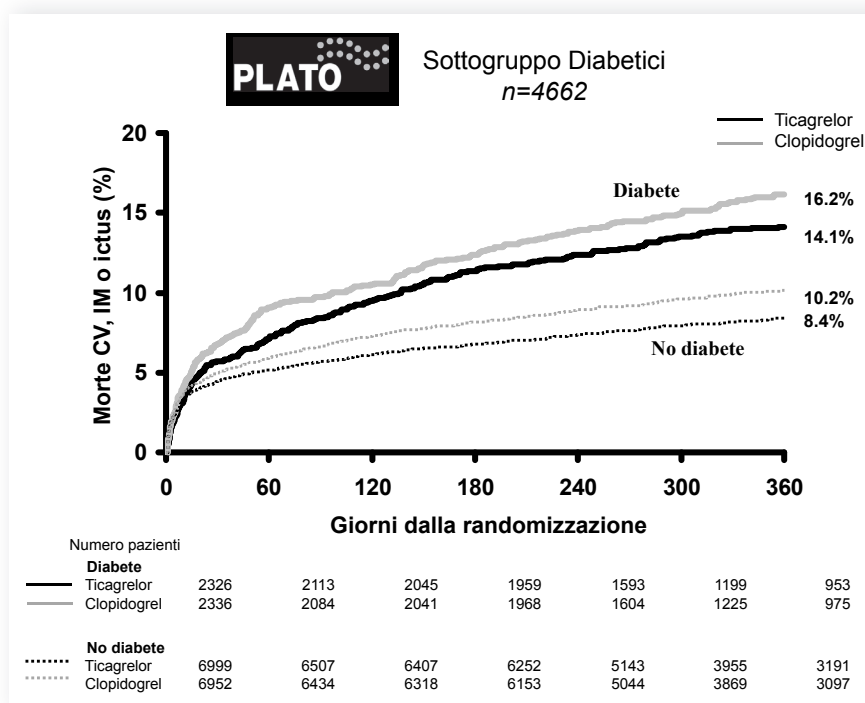
#### Diabete mellito e sindrome coronarica acuta: i tre Must

Gli obiettivi della gestione del paziente diabetico con SCA sono:

1. ottimizzare la terapia antiaggregante utilizzando il miglior farmaco disponibile;
2. anticipare la rivascularizzazione (considerare la strategia invasiva precoce);
3. individualizzare la strategia di rivascularizzazione considerando sia l'opzione chirurgica sia quella percutanea.

**Ottimizzare la terapia antiaggregante utilizzando il miglior farmaco disponibile (il paziente diabetico richiede l'impiego di una terapia antiaggregante ad hoc)**  
In considerazione dell'aumentata reattività piastrinica e della ridotta risposta alla terapia antiaggregante, è consigliato l'impiego dei nuovi inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> (prasugrel o ticagrelor) nel paziente diabetico con SCA, in accordo con quanto contenuto nelle linee guida europee<sup>6</sup>.

È stato dimostrato, inoltre, che gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (GPI) potrebbero ridurre la mortalità nei pazienti diabetici con SCA<sup>26</sup>. È importante sottolineare che l'interazione



**Figura 3.** Lo studio PLATO ha evidenziato nei 4662 pazienti diabetici una significativa riduzione dell'endpoint primario composto con ticagrelor vs clopidogrel. CV, cardiovascolare; IM, infarto miocardico. Modificata da James et al.<sup>25</sup>

statisticamente significativa che è emersa tra DM e sopravvivenza suggerisce che i GPI potrebbero garantire un importante beneficio nei pazienti diabetici. Anche la terapia con bivalirudina potrebbe rivestire un ruolo rilevante nei pazienti diabetici<sup>26</sup>. È emerso, infatti, che i pazienti diabetici con SCA si avvantaggerebbero della terapia con bivalirudina in modo più significativo rispetto ai pazienti non diabetici. Ciò nonostante, i diabetici rimangono sempre a rischio più elevato di nuovi eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti normoglicemici.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) per il paziente con NSTEMI o angina instabile, pubblicate nel 2011<sup>27</sup>, in merito alla terapia antiaggregante consigliano:

- in assenza di controindicazioni, l'aspirina deve essere somministrata in tutti i pazienti ad una dose di carico iniziale di 150-300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die, indipendentemente dalla strategia terapeutica (Classe IA);
- quanto prima possibile, alla terapia con aspirina deve essere aggiunta la somministrazione di un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> da proseguire per 12 mesi, a meno che non sussistano controindicazioni come un rischio emorragico eccessivo (Classe IA);
- la somministrazione di prasugrel (dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) è raccomandata nei pazienti che assumono per la prima volta un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>, specie se diabetici, con anatomia coronarica nota e candidati a PCI, a meno che non si riscontri un elevato rischio di emorragie potenzialmente fatali o non sussistano altre controindicazioni (Classe IB);
- la somministrazione di ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg x 2/die) è raccomandata in tutti i pazienti a

rischio moderato-alto di eventi ischemici (es. troponina elevata), indipendentemente dalla strategia terapeutica iniziale, inclusi i pazienti pretrattati con clopidogrel (Classe IB);

- la somministrazione di clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti che non possono assumere ticagrelor o prasugrel (Classe IA);
- la scelta dell'associazione di farmaci antiplastrinici per via orale, GPI e anticoagulanti deve avvenire in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici (Classe IC);
- nei pazienti già in trattamento con doppia antiaggregazione orale (DAPT), in presenza di un rischio emorragico basso, è raccomandata l'aggiunta di un GPI nel caso di PCI ad alto rischio (troponina elevata, riscontro di trombi) (Classe IB);
- l'uso routinario di GPI prima di eseguire l'angiografia non è raccomandato nel caso di strategie terapeutiche invasive e/o conservative (Classe IIIA).

Le linee guida ESC per il paziente con STEMI, pubblicate nel 2012<sup>28</sup>, in merito alla terapia antiaggregante consigliano l'immediata somministrazione di aspirina per via orale o endovenosa (Classe IB), con aggiunta di:

- prasugrel in pazienti clopidogrel-naive senza storia di pregresso ictus/attacco ischemico transitorio e di età <75 anni (Classe IB), o
- ticagrelor (Classe IB).

Clopidogrel viene riservato solo ai pazienti con controindicazioni a prasugrel (Classe IB).

Inoltre attribuiscono all'utilizzo di GPI una classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B per l'utilizzo routinario di questi farmaci. L'utilizzo in "bail-out" dei GPI nei soggetti con evidenza di voluminosa trombosi endocoronarica, basso flusso

o no-reflow ha invece ricevuto una raccomandazione di Classe IIa, livello di evidenza C.

Le linee guida congiunte ESC/EASD (European Association for the Study of Diabetes), pubblicate nel 2013<sup>6</sup>, in merito al trattamento antiaggregante orale nei pazienti con SCA raccomandano l'utilizzo di un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> in tutti i pazienti con DM e SCA per 1 anno. Nei pazienti con SCA sottoposti a PCI, viene raccomandato l'utilizzo di prasugrel o ticagrelor con una raccomandazione di Classe I, livello di evidenza A.

Le considerazioni che sono emerse nella comunità scientifica cardiologica successivamente alla pubblicazione di queste linee guida non hanno evidenziato nel sottogruppo dei pazienti diabetici, rispetto ad altri sottogruppi, aspetti particolarmente critici ma hanno valorizzato il forte messaggio di utilizzare in questi pazienti a rischio particolarmente elevato la miglior terapia antiaggregante orale, prasugrel o ticagrelor rispetto a clopidogrel, e un trattamento antitrombotico in infusione in sala di emodinamica con un GPI o con bivalirudina. Un aspetto più controverso riguarda invece la raccomandazione di somministrare precocemente la DAPT in mancanza di evidenze *ad hoc* sul preciso timing di pretrattamento, soprattutto nello STEMI, del paziente candidato a rivascolarizzazione con PCI.

Recentemente (dicembre 2013) è stato pubblicato un position paper sulla terapia antiaggregante nelle SCA condiviso da ANMCO e GISE<sup>29</sup>. Il documento ha affrontato 10 sottogruppi di pazienti tra i quali quello dei pazienti diabetici attribuendo un punteggio (da 0 a 3) ad ogni singolo antiaggregante (endovenoso od orale) all'interno di ogni sottogruppo. Tale punteggio valutava la qualità scientifica delle evidenze disponibili per la singola molecola, senza avere l'obiettivo di attribuire preferenze o dare indicazioni alla somministrazione di un tipo di farmaco o di categoria di farmaci, finalità proprie delle linee guida internazionali, a cui comunque il documento rimanda<sup>6,27,28</sup>.

Nel caso del DM, il documento, in considerazione dei dati di superiorità clinica in assenza di un incremento del rischio emorragico delle nuove tienopiridine, attribuisce un punteggio di 1 a clopidogrel, sempre in associazione ad aspirina, a cui viene attribuito un punteggio di 3. Inoltre in considerazione dei dati riportati dalle diverse sottoanalisi dei principali studi (TRITON-TIMI 38 e PLATO), il documento attribuisce un punteggio di 3 a prasugrel (nei pazienti clopidogrel-naive, in assenza di controindicazioni alla molecola, a coronarie note da sottoporre a PCI) e un punteggio di 2 a ticagrelor nei pazienti affetti da SCA con storia di DM destinati a qualsiasi strategia terapeutica. Infine, a fronte del consistente beneficio riportato in letteratura dai GPI nella popolazione diabetica, il documento attribuisce un punteggio di 3 a questa classe di farmaci, ribadendo la scarsità di dati sul rapporto efficacia/sicurezza dell'associazione tra GPI e nuovi inibitori orali del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>.

Queste raccomandazioni sono espressione di un'intenso dibattito svoltosi tra esperti riuniti da ANMCO e GISE, che hanno concordato un valore numerico da attribuire all'intensità della raccomandazione stessa, basandosi sulla forza delle evidenze provenienti, per quanto riguarda gli inibitori orali del recettore P2Y<sub>12</sub>, dai trial TRITON-TIMI 38 e PLATO. In questi studi le popolazioni dei diabetici erano numericamente ben rappresentate, le analisi *ad hoc* su di esse erano predefinite, i risultati di superiorità dei nuovi antiaggreganti rispetto a clopidogrel sono stati, oltre che molto convincenti in particolare per quanto riguarda prasugrel, in linea con quelli delle intere popolazioni arruolate.

### **Anticipare la rivascolarizzazione (considerare la strategia invasiva precoce)**

La tempistica di intervento nel trattamento del NSTEMI, con coronarografia e successiva rivascolarizzazione, è stata per lungo tempo, ed ancora tale rimane, un problema aperto a cui molti studi hanno cercato di dare risposta. Se da una parte infatti sembrava attraente applicare il modello di interventistica precoce dello STEMI anche al NSTEMI, dall'altra invece, l'estrema eterogeneità di questa popolazione rendeva poco praticabile lo schema di un approccio invasivo precoce per tutti. La popolazione del NSTEMI comprende, infatti, notoriamente soggetti ad alto rischio, in cui procedure per prevenire infauste evoluzioni della malattia sono auspicabili, così come soggetti a basso rischio in cui le possibili complicanze delle procedure potrebbero peggiorare o aggravare una storia naturale di per sé favorevole. Si tratta pertanto di identificare i soggetti a maggior rischio, cioè quelli in cui una procedura avrebbe indubbiamente migliorato la prognosi.

Certamente un grande contributo alla pratica clinica e alla stesura delle linee guida<sup>27</sup> è venuto dalla pubblicazione dei dati del registro GRACE<sup>30</sup>. La possibilità infatti di identificare i pazienti a rischio più elevato e adattare la precocità dell'intervento al livello di rischio<sup>31</sup> ha consentito di ottimizzare l'outcome di questi pazienti. Va rilevato che purtroppo nella valutazione del GRACE score non è stato preso in considerazione il DM, universalmente riconosciuto come fattore di rischio preminente nel determinare deterioramento della prognosi in corso di SCA. Altre sono state le variabili considerate tra cui età, vasculopatia periferica, scompenso, ipertensione e alterazioni della ripolarizzazione. Questo dato non ha consentito pertanto di stabilire una diretta connessione tra il peso del diabete e il rischio di eventi cardiovascolari, finalizzato alla stesura di un punteggio di facile utilizzo. D'altra parte molti altri studi hanno sancito la relazione tra diabete e peggioramento della prognosi e soprattutto hanno documentato una tendenza al sottotrattamento di questi pazienti<sup>32</sup>. Non vi è dubbio che il paziente diabetico in ogni caso vada considerato a rischio aumentato e inserito in un programma di valutazione e trattamento precoce<sup>33</sup>.

La stratificazione prognostica del registro GRACE ha trovato riscontro e applicazione nello studio TIMACS<sup>34</sup> in cui i pazienti con GRACE score >140, sottoposti a procedura interventistica entro le 24h, mostravano una riduzione di mortalità, infarto o ictus del 38% rispetto a quelli trattati con un ritardo di >36h. Tale significativa differenza non veniva rilevata invece nei pazienti con GRACE score <140. Questo messaggio è stato poi recepito dalle linee guida europee che hanno adottato il cut-off di 140 secondo il GRACE score per definire il rischio elevato<sup>27</sup>. Da questo punto di vista le linee guida ESC hanno suddiviso i criteri di rischio elevato in "primari" (1-significativo aumento o decremento della troponina e 2-variazioni del tratto ST e dell'onda T – sia sintomatiche sia asintomatiche) e "secondari" (1-DM, 2-insufficienza renale, 3-frazione di eiezione ridotta <40%, 4-angina postinfartuale precoce, 5-PCI recente, 6-bypass aortocoronarico [CABG] in anamnesi, 7-punteggio intermedio [>108 - <140] o alto [>140] del GRACE score). L'indicazione nei pazienti con almeno un criterio di rischio elevato e dunque anche nei pazienti affetti da DM è quella di eseguire una PCI entro le 72h dalla diagnosi (Classe IA). Nei pazienti con GRACE score alto e un fattore di rischio cosiddetto primario l'indicazione è invece di procedere a PCI entro le 24h (Classe IA).

In conclusione, si può certamente affermare, in accordo con le linee guida, che un approccio invasivo precoce nel paziente con NSTEMI è indicato in presenza di marcatori di rischio elevato.

### **Individualizzare la strategia di rivascolarizzazione considerando sia l'opzione chirurgica sia quella percutanea**

I pazienti diabetici con malattia coronarica aterosclerotica sono a più elevato rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti non diabetici. È stato, infatti, stimato che i pazienti diabetici senza storia di malattia coronarica hanno una mortalità cardiovascolare a 5 anni sovrapponibile a quella dei pazienti non diabetici con un pregresso infarto miocardico<sup>35</sup>.

La coronaropatia nei pazienti diabetici presenta caratteristiche peculiari: maggiore estensione e complessità, più frequente associazione con disfunzione ventricolare sinistra e maggiore tendenza evolutiva. Questi fattori rendono ragione della maggior probabilità di eventi cardiaci avversi dopo rivascolarizzazione, sia chirurgica che percutanea, rispetto ai pazienti non diabetici<sup>36,37</sup>. In particolare, i pazienti diabetici sottoposti a CABG presentano più elevata mortalità e più frequenti complicanze (infezioni, ritardo di guarigione delle ferite chirurgiche)<sup>38</sup>, quelli sottoposti a PCI presentano più elevata mortalità, maggiore probabilità di restenosi e di ST e più frequente necessità di reinterventi di rivascolarizzazione<sup>39</sup>.

Storicamente i dati di confronto tra CABG e PCI nel contesto del diabete mellito erano limitati ad analisi di sottogruppi degli studi randomizzati e non prendevano in considerazione aspetti di tipo farmacologico inerenti sia all'ottimizzazione del controllo glicemico sia all'intensità e alla durata della terapia antiaggregante piastrinica ed ipocolesterolemizzante.

In generale, se si prende in considerazione l'endpoint mortalità a lungo termine i dati sono discordanti con alcuni studi che evidenziavano un beneficio della rivascolarizzazione chirurgica su quella percutanea (BARI)<sup>40</sup> ed altri che evidenziano una sostanziale equivalenza delle due strategie di rivascolarizzazione<sup>41-45</sup>.

Ciò che è emerso dalla maggior parte dei suddetti studi è invece una superiorità della rivascolarizzazione chirurgica su quella percutanea soprattutto in termini di necessità di ulteriori rivascolarizzazioni al follow-up a medio e lungo termine (ARTS)<sup>46</sup>. Con l'utilizzo dei DES il rischio di rivascolarizzazione della lesione target nei pazienti diabetici si è ridotto fino al 70% rispetto agli stent metallici<sup>47</sup>, ma il gap con la chirurgia relativamente a questo endpoint rimane significativo anche nell'era dei DES (ARTS-II)<sup>48</sup>.

Lo studio SYNTAX<sup>49</sup>, che ha confrontato l'utilizzo di DES e del CABG in pazienti diabetici e non diabetici con coronaropatia multivasale, ha dimostrato a 5 anni una superiorità del CABG sulla PCI in termini sia di eventi cardiovascolari maggiori che di necessità di ulteriori rivascolarizzazioni. Comunque, per i pazienti a minore complessità anatomica (SYNTAX score <22) è stata rilevata una non inferiorità della rivascolarizzazione percutanea rispetto a quella chirurgica<sup>50</sup>; conseguentemente la PCI può essere considerata un'accettabile alternativa al CABG nei pazienti diabetici a più bassa complessità anatomica.

Più recentemente lo studio FREEDOM<sup>51</sup> ha randomizzato in modo specifico pazienti con DM e coronaropatia multivasale a CABG o PCI con impianto di DES (prevalentemente di prima generazione). I pazienti sottoposti a CABG presentavano a 5 anni più bassa mortalità per ogni causa (10.9 vs 16.3%) e mi-

nore incidenza di infarto miocardico (6.0 vs 13.9%) rispetto a quelli trattati con PCI. Dal momento che il FREEDOM arruolava pazienti a basso rischio chirurgico e con conservata funzione ventricolare sinistra le conclusioni del trial potrebbero non essere applicabili "tout-court" a pazienti a più alto rischio chirurgico. È da considerare inoltre che nel trial il rischio di ictus è risultato più che raddoppiato nel braccio CABG rispetto al braccio PCI (5.2 vs 2.4%) e che la più elevata incidenza di ictus nei pazienti rivascolarizzati chirurgicamente è sovrapponibile anche in altri studi (SYNTAX e CARDia)<sup>49,52</sup>.

Inoltre dati molto recenti indicano che con l'utilizzo di DES di nuova generazione le differenze a favore della rivascolarizzazione chirurgica si sono molto attenuate o azzerate<sup>53</sup>. Sulla base di questi ultimi dati la scelta di eseguire PCI con DES di nuova generazione rispetto a chirurgia potrebbe quindi essere legittima non solo in casi di bassa complessità angiografica ma anche in quelli a complessità moderata soprattutto ad alto rischio operatorio o nel paziente molto giovane in cui la chirurgia può essere riservata ad una fase successiva della malattia coronarica.

Un altro elemento da tenere in considerazione nella scelta della modalità di rivascolarizzazione è la possibilità di utilizzare graft arteriosi multipli; è noto infatti che la pervietà dei graft arteriosi a distanza è significativamente superiore a quella dei condotti venosi ed in particolare nei pazienti diabetici l'utilizzo della doppia arteria mammaria sembra conferire un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza a lungo termine rispetto all'uso della sola arteria mammaria sinistra in associazione a condotti venosi, senza peraltro aumentare la mortalità e morbilità perioperatoria<sup>54</sup>.

In conclusione, la strategia di rivascolarizzazione nel paziente diabetico con SCA dovrebbe essere discussa dall'Heart Team, tenendo in considerazione non solo la severità e distribuzione della coronaropatia ma anche lo stato clinico ed il rischio chirurgico del paziente. In generale, nei pazienti a basso rischio chirurgico l'intervento di CABG sembra essere la strategia di rivascolarizzazione più appropriata nel paziente diabetico con coronaropatia multivasale. Nei pazienti a bassa complessità anatomica (SYNTAX score <22), soprattutto se ad elevato rischio chirurgico, la PCI, per le sue caratteristiche di minore invasività, potrebbe essere la strategia di rivascolarizzazione di scelta. Nei pazienti ad elevato rischio chirurgico (pazienti "fragili" o con importanti comorbilità) e con elevata complessità anatomica la scelta della rivascolarizzazione dovrebbe essere individualizzata, potendo prevedere un approccio chirurgico, percutaneo o ibrido (Tabella 1).

**Tabella 1.** Algoritmo di rivascolarizzazione nel paziente diabetico con coronaropatia multivasale (malattia trivasale o del tronco comune non protetto).

SYNTAX score	Basso rischio chirurgico	Alto rischio chirurgico
Basso (≤22)	CABG, PCI	PCI
Intermedio (23-32)	CABG, PCI	<u>CABG, PCI</u>
Alto (≥33)	CABG	CABG, PCI, procedure ibride

*In corsivo:* prima opzione terapeutica. **In neretto:** opzione terapeutica alternativa in casi selezionati. Sottolineato: opzione terapeutica da discutere.

CABG, bypass aortocoronarico; PCI, angioplastica coronarica.

Pertanto i punti chiave della rivascularizzazione del paziente diabetico con malattia coronarica multivasale sono:

- valutazione da parte dell'Heart Team e trattamento individualizzato;
- in caso di impianto di stent, utilizzare DES a meno che non sussistano controindicazioni ad una DAPT prolungata;
- in caso di opzione cardiocirurgica, se possibile, eseguire una rivascularizzazione estensivamente arteriosa;
- considerare una rivascularizzazione ibrida in particolari sottogruppi di pazienti ad elevato rischio chirurgico ed elevata complessità anatomica.

## IL TRATTAMENTO DELL'IPERGLICEMIA NEL PAZIENTE CON SINDROME CORONARICA ACUTA

### Breve revisione della letteratura

Non vi è consenso circa la definizione di iperglicemia acuta nei pazienti con SCA. In molti studi livelli di glicemia compresi tra 180 e 198 mg/dl sono stati usati per definire l'iperglicemia acuta. Una metanalisi del 2000 di 15 studi ha dimostrato che, in pazienti ricoverati per SCA, livelli di glicemia compresi tra 180 e 198 mg/dl comportavano un aumento di 1.7 volte del rischio di morte<sup>55</sup>. Più recentemente uno studio giapponese ha osservato una relazione lineare tra i valori di glicemia all'ingresso in unità coronarica e la mortalità intraospedaliera sia nei diabetici che nei non diabetici<sup>56</sup>. Inoltre si è osservato che il rischio correlato all'iperglicemia comporta un rischio maggiore nei soggetti senza diabete noto al momento della diagnosi di SCA.

Anche se è ancora controverso se l'iperglicemia sia causa o conseguenza della disfunzione miocardica, le evidenze sperimentali hanno da tempo confermato come l'iperglicemia peggiori il danno miocardico attraverso molteplici meccanismi. In primo luogo, l'iperglicemia attiva dei processi infiammatori. È suggerito che tale effetto sia mediato dallo stress ossidativo<sup>57</sup>. Inoltre l'iperglicemia porta a disfunzione endoteliale<sup>58</sup>, aumento della coagulabilità del sangue<sup>59</sup> e ad un'iperattivazione piastrinica, con aumentata aggregabilità<sup>60</sup>.

A questo proposito è importante però ricordare che anche l'ipoglicemia può attivare le vie infiammatorie e può portare a effetti deleteri emodinamici e metabolici a livello miocardico, con riduzione della riserva coronarica, prolungamento del QT e aumento del rischio aritmico<sup>61</sup>. Questo può spiegare, almeno in parte, i risultati contrastanti ottenuti nei trial di trattamento dell'iperglicemia in corso di SCA.

Nonostante l'evidenza che l'iperglicemia acuta svolge un ruolo prognostico sfavorevole nel paziente con SCA, i risultati dei trial di intervento hanno offerto finora dati contrastanti.

Lo studio seminale che ha suggerito la possibilità che la correzione dell'iperglicemia nella SCA potesse avere degli effetti benefici è stato il DIGAMI<sup>62</sup>. Lo studio condotto su 620 pazienti con infarto miocardico acuto e glicemia >200 mg/dl all'ingresso ha dimostrato che un'infusione insulinica in grado di ridurre l'iperglicemia portava a una riduzione del 29% del rischio di mortalità a lungo termine. Il maggiore beneficio veniva osservato nei pazienti col minor rischio cardiovascolare di base.

Lo studio DIGAMI 2 ha tentato di confermare tali dati con un disegno sperimentale più complesso<sup>63</sup>. Purtroppo gli sperimentatori non sono riusciti né a reclutare il numero di pazienti stabili, né a differenziare il gruppo di trattamento intensivo

dal gruppo di controllo in termini di miglior controllo glicemico. È ovvio perciò che non ci siano state differenze tra i gruppi in presenza di un controllo glicemico simile.

Nessun altro studio di adeguata numerosità è stato eseguito in pazienti con SCA. Sono stati invece recentemente pubblicati numerosi studi su pazienti critici, ricoverati in unità di terapia intensiva, che hanno a loro volta dato risultati contrastanti. Nel 2001 Van den Berghe et al.<sup>64</sup> hanno dimostrato come una terapia insulinica intensiva endovena, che aveva l'obiettivo di raggiungere una glicemia compresa tra 80 e 110 mg/dl, riducesse del 34% la mortalità in pazienti critici ricoverati presso una terapia intensiva post-chirurgica (riduzione del rischio assoluto 3.4%; number needed to treat 29) e come il beneficio fosse amplificato tra i pazienti che richiedevano una permanenza in terapia intensiva >5 giorni (riduzione del rischio assoluto 9.6%; riduzione del rischio relativo -48%; number needed to treat 10). È stata osservata anche una riduzione delle sepsi del 46% ed un minor ricorso alla dialisi del 41% e all'emotrasfusione del 50%.

Il secondo trial dello stesso gruppo svolto in terapia intensiva medica ha fallito nel replicare i risultati ottenuti in terapia intensiva chirurgica<sup>65</sup>. Nello studio in terapia intensiva medica, 1200 pazienti che avevano la necessità di terapia intensiva medica per almeno 3 giorni sono stati randomizzati a trattamento intensivo per raggiungere un target glicemico di 80-110 mg/dl o a terapia insulinica convenzionale in caso di valori glicemici >215 mg/dl per raggiungere un target glicemico di 180-200 mg/dl. Nell'analisi *intention-to-treat*, nonostante la riduzione della glicemia, non sono state evidenziate differenze significative nella mortalità intraospedaliera (40% nel gruppo convenzionale vs 37.3% nel gruppo intensivo). Nel gruppo intensivo è stato osservato un aumento di 6 volte degli eventi ipoglicemici gravi (definiti come glicemia <40 mg/dl) (18.7 vs 3.1%) e l'ipoglicemia è stata identificata come un fattore di rischio indipendente di mortalità.

Nel 2008 è stata pubblicata una metanalisi di 29 studi randomizzati dove non è emersa una riduzione significativa della mortalità con il trattamento insulinico intensivo<sup>66</sup>. L'anno successivo è stato pubblicato lo studio NICE-SUGAR che ha randomizzato 3054 pazienti al braccio di trattamento intensivo (81-108 mg/dl) vs 3050 pazienti in trattamento convenzionale (glicemia 144-180 mg/dl)<sup>67</sup>. Tale studio ha dimostrato un aumento significativo della mortalità a 90 giorni nel gruppo intensivo (27.5 vs 24.9%; OR 1.14; IC 95% 1.02-1.28). I due gruppi di trattamento hanno mostrato una buona separazione glicemica con una differenza media assoluta di 29 mg/dl nei livelli glicemici globali (118 vs 145 mg/dl). Il tasso di ipoglicemia grave era significativamente più elevato nel gruppo intensivo (6.8 vs 0.5%,  $p < 0.001$ ).

L'analisi di questi trial negativi ha quindi definitivamente confermato come l'ipoglicemia possa essere la causa dell'effetto neutro o negativo del controllo intensivo della glicemia nei pazienti critici. Inoltre emergono dati sempre più convincenti che anche la variabilità glicemica nei pazienti critici ospedalizzati contribuisce ad una prognosi peggiore.

I protocolli disponibili in letteratura per ottenere il controllo desiderato della glicemia sono numerosi e si diversificano sostanzialmente per la scelta dell'obiettivo glicemico e per le modalità di calcolo e ricalcolo con diversi algoritmi della velocità d'infusione endovenosa di insulina necessari per perseguire l'obiettivo. Sulla base dei dati in letteratura sopra descritti è consenso generale che la nostra attenzione debba essere fo-



calizzata sulla scelta di un obiettivo glicemico prudente e che non ambisca alla normalizzazione della glicemia. Lo scopo sarà di ridurre i valori glicemici troppo elevati che si associano a maggior rischio di mortalità e morbilità ma nello stesso tempo di non ricondurli alla assoluta normalità (la quale dovrà essere eventualmente perseguita quando le condizioni del paziente si saranno pienamente stabilizzate) allo scopo di ridurre il rischio di ipoglicemia. Questa è una scelta fatta a dispetto del fatto che non possiamo escludere che un valore di glicemia target più vicino alla normalità, se ottenuto in assenza di ipoglicemia, possa associarsi a miglior prognosi; questa "visione" è infatti possibile, ciononostante le modalità necessarie per perseguire target glicemici più ambiziosi e quindi più vicini alla soglia dell'ipoglicemia, aumentano di molto il rischio di ipoglicemia stessa. I protocolli disponibili in letteratura si possono differenziare anche per altri aspetti metodologici altrettanto importanti ma ancora largamente sconosciuti. Per esempio è verosimile che la variabile velocità con la quale la glicemia si riduce avvicinandosi ai valori target durante la somministrazione di insulina possa avere un ruolo nello spiegare effetti emodinamici e metabolici negativi per il miocardio (se la caduta è troppo rapida) che si potrebbero innescare a dispetto di trovarsi ampiamente nel range glicemico di normalità. Dall'altro lato gli studi eseguiti hanno avuto prevalentemente una visione glucocentrica focalizzando l'attenzione sui livelli glicemici ma prendendo poco in considerazione in modo analitico il livello di insulinemia raggiunto durante il trattamento. Non si può escludere infatti che anche i diversi livelli di insulina ottenuti con le infusioni possano avere un ruolo emodinamico e/o metabolico tale da influenzare l'outcome dei pazienti. In particolare non sono disponibili studi che abbiano tenuto in considerazione ad esempio i livelli degli acidi grassi liberi, l'altro combustibile energetico per il miocardio, la cui disponibilità è rapidamente ridotta dalla somministrazione anche di basse dosi di insulina per il potente effetto antilipolitico. È per questo motivo che la proposta di protocollo di gestione della glicemia è più focalizzato sugli aspetti organizzativi che su quelli fisiopatologici. Il protocollo è tra i più semplici in termini di attuazione tra quelli disponibili in letteratura. Si ritiene infatti che il rischio di sviluppare ipoglicemia possa dipendere anche dalla difficoltà di dover applicare algoritmi troppo complessi di calcolo di somministrazione o dalla difficoltà di dover monitorare frequentemente e in condizioni non sempre agevoli i livelli glicemici.

Da questa revisione della letteratura, quindi, non solo appare ancora incerto il ruolo del trattamento intensivo dell'iperglicemia nel paziente critico, ma anche la assoluta scarsità di dati nel paziente con SCA. In particolare non ci sono assolutamente dati sui target glicemici da raggiungere, né sulla durata del trattamento. Per tale motivo allo stadio di conoscenza attuale, si consiglia di mantenere la glicemia nei pazienti critici compresa tra 140 e 180 mg/dl con la raccomandazione di evitare le ipoglicemie.

## SINDROME CORONARICA ACUTA E IPERGLICEMIA: GLI SCOPI DEL PROTOCOLLO

Lo scopo di questo protocollo è di proporre delle linee di indirizzo per la gestione del paziente con SCA e iperglicemia/diabete al momento del ricovero. Al momento del ricovero e durante la degenza è necessario definire un piano di cura diabetologico

ottimale personalizzato, volto principalmente a ridurre i rischi correlati, sia durante la fase acuta che nel periodo successivo all'iperglicemia<sup>68</sup>, alle possibili ipoglicemie iatrogene<sup>68,69</sup>. Rimane ad oggi non definito il ruolo della variabilità glicemica<sup>70</sup>. Alla dimissione del paziente è poi necessario garantire la continuità assistenziale con particolare riguardo ad una dimissione protetta che permetta una programmata presa in carico da parte del medico di medicina generale e/o delle strutture diabetologiche.

## LE FASI CLINICHE OPERATIVE DEL PROTOCOLLO

La gestione clinica del paziente passa tradizionalmente attraverso tre fasi:

- acuta, dalla diagnosi al trattamento intensivo; questa fase può essere identificata temporalmente nelle prime 24-48h e varia a seconda delle condizioni di gravità del paziente durante il ricovero;
- di transizione e trasferimento in ambiente non intensivo;
- di stabilizzazione e dimissione.

Le procedure consigliate, la tempistica e la responsabilità dell'applicazione del protocollo, nonché del monitoraggio e dell'erogazione della terapia saranno distinte proprio secondo queste fasi con specifici compiti da eseguire secondo il seguente schema:

- durante la fase acuta:
  - rapido rilievo di eventuale iperglicemia,
  - indicazione alla terapia anti-iperglicemica insulinica,
  - monitoraggio della glicemia,
- fase di transizione:
  - diagnosi differenziale tra iperglicemia da stress e DM,
  - monitoraggio della glicemia,
  - indicazione all'introduzione della terapia insulinica se non ancora introdotta,
  - indicazione alla prosecuzione della terapia insulinica se già introdotta,
- fase di dimissione:
  - impostare la terapia alla dimissione,
  - impostare il programma educativo,
  - programmare le visite di controllo presso il servizio di diabetologia.

## GLI OBIETTIVI SPECIFICI (Tabella 2)

Lo scopo di queste procedure, durante le tre fasi, è quello di individuare precocemente nei pazienti con SCA alterazioni significative della glicemia, di stabilire una corretta diagnosi ed un appropriato approccio terapeutico, ma anche di individuare i percorsi assistenziali da proporre in fase di dimissione. Gli obiettivi specifici sono riassunti qui di seguito.

### Obiettivo 1 - Diagnosi: distinzione tra diabete noto, diabete non noto, iperglicemia da stress

- In tutti i pazienti che hanno un ricovero con diagnosi di SCA deve essere ottenuto il prima possibile un valore di glicemia; il cardiologo che prende in carico il paziente è responsabile dell'esecuzione della prima glicemia e dell'interpretazione del risultato.
- Nei pazienti con DM noto la diagnosi deve essere chiaramente identificata e registrata al momento del ricovero in-

**Tabella 2.** Protocollo operativo per ottimizzare la gestione del profilo metabolico del paziente con sindrome coronarica acuta e diabete/iperglicemia nelle varie fasi del ricovero ospedaliero.

	Fase iniziale	Fase intermedia	Dimissione
Iperglicemia/diabete	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapido rilievo di eventuale iperglicemia</li> <li>• Indicazione alla terapia insulinica</li> <li>• Monitoraggio della glicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosi differenziale tra iperglicemia da stress e diabete</li> <li>• Monitoraggio della glicemia</li> <li>• Indicazione all'introduzione (prosecuzione) della terapia insulinica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impostare la terapia ipoglicemizante</li> <li>• Impostare il programma educativo</li> <li>• Programmare le visite di controllo</li> </ul>

dicando anche durata della malattia e terapia in atto; il cardiologo che prende in carico il paziente è responsabile dell'anamnesi diabetologica.

- c) Nei pazienti con glicemia persistente  $\geq 126$  mg/dl e nei pazienti con diabete noto è necessario ottenere la determinazione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>):
- per un valore di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$  (o 48 mmol/mol) si pone diagnosi di diabete,
  - per un valore di HbA<sub>1c</sub>  $< 6.5\%$  si pone diagnosi di iperglicemia da stress (valori glicemici elevati in presenza di un'anamnesi patologica muta per il diabete).

Si puntualizza che, in assenza di condizioni acute, sono necessarie due determinazioni separate con valori di glicemia  $\geq 126$  mg/dl o due valori di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$  per porre diagnosi di diabete<sup>70</sup>. Il cardiologo del reparto di destinazione (unità coronarica, degenza) è responsabile della richiesta o raccolta (se già richiesta) dell'HbA<sub>1c</sub>.

**Risultato:** Si identificheranno tre categorie di pazienti: paziente con diabete noto, paziente con diabete non diagnosticato, paziente non diabetico con iperglicemia da stress, e si stabilirà per ognuna delle tre categorie il grado di compenso glicemico<sup>71</sup>.

**Obiettivo 2 - Target glicemico**

L'obiettivo per i pazienti con iperglicemia/diabete in fase iniziale di SCA e in caso di persistenza di condizioni critiche è mantenere valori glicemici tra 140 e 180 mg/dl<sup>71</sup>. Superata la fase acuta, potranno essere perseguiti obiettivi più stringenti, con livelli inferiori di glicemia (Tabella 3).

**Obiettivo 3 - Monitoraggio della glicemia**

Il monitoraggio della glicemia può essere eseguito mediante determinazione con glucometro, la cui taratura va regolarmente verificata con apposita procedura. Il cardiologo del reparto è responsabile della raccolta delle determinazioni con glucometro. Si rimanda alle Appendici degli Obiettivi 3-6 per i protocolli operativi.

**Risultato:** Si identificheranno quindi tre modalità di controllo della glicemia mediante glucometro: paziente con terapia in-

sulinica infusione (come da specifico protocollo), paziente con terapia insulinica s.c., paziente in terapia anti-iperglicemica per os o dopo sospensione di terapia anti-iperglicemica<sup>72</sup>.

**Obiettivo 4 - Stabilire l'indicazione alla terapia insulinica infusione in fase acuta**

**Premessa:** nei pazienti critici/acuti va sempre sospesa la terapia ipoglicemizante orale; ci si deve accertare se e quando il paziente abbia assunto la sua terapia, soprattutto se sia rimasto successivamente a digiuno. La metformina, in particolare nei pazienti con insufficienza renale significativa o rapidamente in- gravescente, anche in caso di reazioni avverse al mezzo di contrasto, può determinare casi di acidosi lattica.

Nei pazienti con glicemia persistente  $> 180$  mg/dl in fase acuta si cominci la terapia insulinica infusione. Nei pazienti con diabete noto già in terapia insulinica si consideri la somministrazione di insulina infusione indipendentemente dalla glicemia. Sono stati proposti numerosi protocolli. Uno è quello proposto da AMD/SID/OSDI Regione Emilia-Romagna del 2009<sup>73</sup> (vedi Appendice A, Obiettivo 4). Ogni centro può, comunque, continuare ad utilizzare il protocollo infusione di insulina già implementato nella propria pratica clinica.

È importante sottolineare che l'utilizzo della terapia estemporanea con un bolo di insulina s.c. costituisce una strategia di gestione dell'iperglicemia da scoraggiare in condizioni di stabilità clinica. Nel caso in cui il paziente venga avviato rapidamente ad una procedura invasiva o che comunque non sia possibile avviare con sicurezza un protocollo infusione di insulina si potrebbe provvedere ad una correzione estemporanea della glicemia con somministrazione s.c. di insulina. In assenza di dati robusti a supporto di una precisa linea di condotta terapeutica e nell'ottica di minimizzare il rischio di ipoglicemia il board suggerisce di somministrare 3 UI di insulina pronta se glicemia  $> 200$  mg/dl, 5 UI se  $> 240$  mg/dl, 8 UI se  $> 280$  mg/dl. Si raccomanda un controllo della glicemia ogni 90-120 min e il passaggio alla terapia insulinica infusione appena le condizioni cliniche e operative lo consentono.

**Risultato:** Nel paziente con SCA è fortemente raccomandata la valutazione della terapia domiciliare ipoglicemizante (che deve essere sospesa in tutti i casi) per prevenire la possibile insorgenza di episodi ipoglicemici significativi, considerato il loro valore prognostico negativo. Nei pazienti iperglicemici (glicemia  $\geq 180$  mg/dl), con o senza DM noto, è fortemente raccomandato in fase acuta l'uso di insulina, preferibilmente per via infusione e.v. continua per raggiungere valori  $\leq 180$  mg/dl.

**Gestione dell'ipoglicemia**

Si parla di ipoglicemia quando si riscontrano dei livelli di glucosio nel sangue  $< 70$  mg/dl.

**Tabella 3.** Obiettivi glicemici nel paziente ospedalizzato in relazione alle condizioni cliniche.

Situazione	Obiettivo glicemico
Paziente critico	$\geq 140$ e $< 180$ mg/dl
Paziente non critico (acuto)	90-130 mg/dl a digiuno $< 140$ mg/dl pre-prandiale $< 180$ mg/dl post-prandiale

**Risultato:** Un solo obiettivo terapeutico uguale per tutti.

Il trattamento va differenziato in funzione dello stato di coscienza, del fatto che il paziente si possa alimentare e del valore di glicemia. Se il paziente non presenta alterazioni dello stato di coscienza ed è in grado di alimentarsi, l'ipoglicemia va corretta con l'assunzione di zuccheri semplici, preferibilmente in soluzione liquida.

Il paziente deve essere trattato con soluzione glucosata al 33% e.v. in presenza di una o più delle seguenti condizioni: alterazioni dello stato di coscienza, impossibilità a deglutire, valori <30 mg/dl.

Per quanto riguarda i glucometri, si raccomanda di scegliere unicamente strumenti o metodi plasma-calibrati e di escludere metodi sangue-calibrati. È opportuno che durante tutta la degenza venga usata la stessa tipologia di strumento. Sono da preferire i glucometri provvisti di adeguato software per la gestione dei dati glicemici (in tal modo è possibile in un secondo momento lo scarico e l'elaborazione dei dati ai fini della valutazione clinica).

#### **Obiettivo 5 - Modificare la strategia terapeutica in fase di transizione/ricovero**

In questa fase è raccomandata la consulenza diabetologica. Alla ripresa dell'alimentazione si attua lo schema di transizione alla terapia s.c.

#### **Obiettivo 6 - Stabilire la strategia diagnostica e terapeutica alla dimissione**

La scelta della terapia alla dimissione dipenderà da diversi fattori quali la storia pregressa di malattia, la terapia precedente, l'età, il grado di compenso, la presenza di comorbidità (insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, obesità, broncopneumopatia cronica ostruttiva, osteoporosi, funzione cardiaca) o complicanze, le capacità cognitive del paziente, il rischio di ipoglicemia, l'ambiente ove vive.

È importante fornire al paziente tutti gli strumenti necessari ad un adeguato controllo della glicemia.

Nel caso non si sia riscontrata indicazione alla terapia antiiperglicemica durante il ricovero ma siano state riscontrate alterazioni persistenti della glicemia, sarà compito del diabetologo stabilire indicazione e raccomandare procedure diagnostiche specifiche ma comunque differibili alla gestione ambulatoriale del paziente.

Il diabetologo consulente della struttura, con il suo team, è responsabile della definizione della strategia terapeutica alla dimissione nonché della "somministrazione" degli strumenti necessari<sup>74</sup>.

#### **Obiettivo 7 - Stabilire il calendario dei controlli presso il servizio di diabetologia**

Al momento della dimissione, tutti i soggetti con diabete noto o di nuova diagnosi vanno inviati al servizio di diabetologia di riferimento, entro un arco di tempo variabile a seconda della terapia ipoglicemizzante in corso (insulina, ipoglicemizzanti orali) e dell'eventuale rischio di ipoglicemia.

Il timing delle visite diabetologiche successive al primo controllo post-dimissione dipenderà dal grado di controllo glicemico, dal tipo di terapia e dal raggiungimento-mantenimento del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. Il diabetologo che rivaluti il paziente deve verificare lo stile di vita, la compliance ai farmaci ed il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Il diabetologo consulente della struttura è responsabile della pianificazione dei controlli ambulatoriali.

Si sottolinea che la calendarizzazione proposta dal board non ha evidenza scientifica a supporto e si basa solo sull'esperienza personale.

#### **LA VERIFICA DEGLI OBIETTIVI: GLI INDICATORI**

Gli indicatori proposti per la verifica del raggiungimento degli obiettivi possono essere:

- indicatori cardio-diabetologici:
  - registrazione della glicemia all'ingresso pazienti con SCA/totale pazienti accettati con SCA,
  - numero di controlli glicemici effettuati e registrati/numero di controlli previsti dal protocollo,
  - percentuale di pazienti iperglicemici trattati in fase acuta con insulina,
  - visite diabetologiche pre-dimissione richieste ad almeno 48h dalla dimissione/totale visite diabetologiche pre-dimissione richieste,
  - numero di lettere di dimissione con indicazione della terapia antidiabetica/totale lettere di dimissione di soggetti con diagnosi di diabete sulla scheda di dimissione ospedaliera,
  - numero di interventi assistenziali/educativi in dimissione eseguiti dal team diabetologico/totale pazienti con diagnosi di diabete;
- indicatori cardiologici:
  - registrazione della terapia antiaggregante assunta dai pazienti e verifica della quota di utilizzo dei nuovi inibitori P2Y<sub>12</sub>,
  - calcolo della distanza di tempo intercorso tra l'arrivo del paziente in ospedale (o tra il momento della diagnosi) e l'esecuzione della coronarografia/angioplastica,
  - calcolo della quota di pazienti trattati con rivascolarizzazione chirurgica tra tutti i pazienti rivascolarizzati.

Le indicazioni sopra discusse e gli obiettivi specifici elencati si esprimeranno in un protocollo operativo che sarà oggetto, in un momento successivo alla divulgazione del documento, a una verifica della sua attuazione tramite una raccolta dati sistematica che verrà organizzata in una serie di Cardiologie della Lombardia dalle Società Scientifiche Cardiologiche e Diabetologiche ANMCO, GISE, AMD e SID.

#### **Appendice A Obiettivo 3 - Monitoraggio della glicemia**

- a) In fase acuta se glicemia >126 e <180 mg/dl eseguire controllo con glucometro dopo 2h; il cardiologo che prende in carico il paziente è responsabile della sua determinazione.
- b) In fase acuta e di transizione con glicemia persistente >180 mg/dl va impostato schema di terapia insulinica infusionale (vedi il protocollo specifico di infusione) con relativi controlli programmati. Le attuali indicazioni della letteratura non riportano come obbligatorie eventuali correzioni per ridurre la glicemia in questa condizione.
- c) Quando il paziente comincia la nutrizione *per os* o nel caso inizi subito la nutrizione *per os* dopo la procedura interventistica:
  - terapia insulinica "basal-bolus" (preferibile sempre dopo SCA) (ovvero somministrazione di analogo lento per il controllo della glicemia di base e somministrazione di analogo a rapida azione per il controllo dei picchi iperglicemici legati al pasto): controllo della glicemia prima

e dopo colazione, pranzo e cena e nella notte (ogni 2-3h secondo organizzazione locale).

L'avvio dello schema programmato deve seguire il seguente criterio: dose totale iniziale = 0.2-0.5 UI x kg di peso. La scelta della dose insulinica iniziale dipende dalle caratteristiche del paziente (indice di massa corporea e condizioni cliniche associate, in particolare grado dello scompenso glicemico e fattori che aumentano il fabbisogno di insulina, quali iperpiressia, nutrizione artificiale, terapia steroidea, ecc.). In caso di rischio elevato di ipoglicemia, iniziare con la dose/kg più bassa. Per esempio, se il peso è 80 kg e il paziente è obeso (resistenza insulinica maggiore): 0.5 x 80 = 40 UI.

- Dose di analogo lento (insulina glargine o detemir) = 50% della dose totale giornaliera iniziale = 20 UI; iniziare con il 30% in meno se non ha mai fatto terapia insulinica = 13-14 UI.
- Dose di analogo rapido = 50% della dose giornaliera iniziale ai pasti = 20 UI (4+8+8).
- Per calcolare correttamente la dose di insulina rapida da somministrare ai pasti è importante tenere conto del contenuto di carboidrati nella dieta. Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione. Il calcolo del fattore di correzione per il singolo paziente può essere effettuato applicando la "regola del 1700": fattore di correzione (FC) = 1700 diviso per la dose totale giornaliera (DTG) di insulina (per es., se DTG = 56 unità: FC = 1700/56 = 30) → mediamente 1 UI di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl;
- terapia con ipoglicemizzanti *per os* o nessuna terapia anti-iperglicemica (eventuale sospensione di quella domiciliare): controllo della glicemia prima e dopo colazione, pranzo e cena e richiedere il parere del diabetologo prima di iniziare (o riprendere) terapia orale dopo SCA.

#### Appendice B Obiettivo 4 - Stabilire l'indicazione alla terapia insulinica infusionale in fase acuta

- a) Preparazione dell'infusione: insulina rapida: 50 UI (0.5 ml) + fisiologica 49.5 ml in pompa-siringa da 50 ml (concentrazione finale 1 ml = 1 UI).
- b) Priming: prima di iniziare l'infusione, iniettare la soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi).
- c) Bolo e velocità iniziale di insulina:
  - se glicemia >500 mg/dl: velocità di infusione 5 ml/h + bolo iniziale di 10 UI e.v.,
  - se glicemia 400-500 mg/dl: velocità di infusione 4 ml/h + bolo 8 UI e.v.,
  - se glicemia 300-400 mg/dl: velocità di infusione 3 ml/h + bolo 5 UI e.v.,
  - se glicemia 250-300 mg/dl: velocità di infusione 2 ml/h,
  - se glicemia 180-250 mg/dl: velocità di infusione 1.5 ml/h.

Quando la glicemia è scesa a 250 mg/dl infondere glucosio 5% 500 ml + KCl 20 mEq (1 fl) a velocità variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione fino alla ripresa dell'alimentazione *per os*.

- d) Controllo con glucometro 1h dopo il bolo e/o inizio infusione insulinica; poi ogni 2h per le prime 12h. Quindi ogni 4h se glicemia stabile.

- e) Modificare la velocità di infusione dell'insulina secondo il seguente schema:

Glicemia (mg/dl)	Velocità infusione insulina regolare (UI/h)	
	Algoritmo 1	Algoritmo 2
140-179	1.5	2
180-208	2	3.0
210-239	2	4
240-269	3	5
270-299	3	6
300-329	4	7
330-359	4	8
≥360	6	12

Si usi sempre Algoritmo 1 a meno che non si abbiano pazienti nei quali non sia stato conseguito un calo della glicemia di almeno 60 mg/dl entro la prima ora o ancora nel caso di pazienti con diabete noto che assumono dose insulinica giornaliera >80 UI; in questi casi si opti per Algoritmo 2.

Si ribadisce la possibilità per ogni centro di utilizzare altri algoritmi infusionali validati.

#### Appendice C Obiettivo 4 - Gestione dell'ipoglicemia

- Se il paziente è obnubilato/soporoso: somministrare in 1-3 min 25 g di glucosio e.v. (75 ml soluzione glucosata 33%).
- Se il paziente è vigile ma non può alimentarsi: somministrare 15 g di glucosio e.v. (50 ml soluzione glucosata 33%).
- Ricontrollare la glicemia dopo 15 min e se necessario ripetere il trattamento fino a quando la glicemia è >100 mg/dl.
- Al raggiungimento dell'euglicemia o lieve iperglicemia può essere utilizzata soluzione glucosata al 10% o al 5% se vi sono motivi clinici per ritenere possibile il ripetersi di ipoglicemia (es. nel caso di ipoglicemia da sulfanilurea).

Le strategie terapeutiche successive dovranno essere definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia ed alla capacità di assunzione di carboidrati *per os*. La durata del trattamento dovrà essere prolungata ed eventualmente richiedere il ricovero ordinario nel caso di ipoglicemia da sulfanilurea a lunga emivita.

- Se il paziente non presenta alterazioni dello stato di coscienza ed è in grado di alimentarsi l'ipoglicemia va corretta con l'assunzione di zuccheri semplici, preferibilmente in soluzione liquida. Vanno somministrati 15 g di zuccheri semplici *per os*; la glicemia va ricontrollata dopo 15 min. Se la glicemia è <100 mg/dl, ripetere la somministrazione di 15 g di zuccheri semplici e ricontrollare la glicemia dopo altri 15 min, fino ad avere una glicemia >100 mg/dl. Per la correzione dell'ipoglicemia **non** utilizzare alimenti che contengano nutrienti diversi dagli zuccheri semplici.

Nota: 15 g di glucosio equivalgono a:

- 3 bustine (o zollette) di zucchero,
- un tè con 3 cucchiaini di zucchero,
- un brik di succo di frutta,
- mezza lattina di Coca-Cola,
- 3 caramelle di zucchero morbide (quelle dure richiedono più tempo per l'assorbimento e sono pertanto sconsigliate, al pari del cioccolato).

#### Appendice D Obiettivo 5 - Modificare la strategia terapeutica in fase di transizione/ricovero

Alla ripresa dell'alimentazione si attua lo schema di transizione alla terapia sottocute.

- a) Si calcola la dose di insulina e.v. infusa nelle ultime 12h e la si moltiplica per 2 per ottenere il fabbisogno di UI/die.
- b) Il 50% del fabbisogno insulinico viene somministrato s.c. sotto forma di analogo lento serale.
- c) Il restante 50% del fabbisogno insulinico viene somministrato ai pasti come analogo rapido secondo lo schema "basal-bolus".
- d) Quando si inizia la terapia insulinica s.c. la sospensione dell'infusione e.v. avverrà 2h dopo la prima somministrazione.
- e) Se il paziente ha ricevuto una infusione di insulina della durata <12h, calcolare la dose sulla base del prodotto 0.2-0.3 UI x kg di peso corporeo con uguale modalità di suddivisione tra analogo lento e rapido ai pasti.
- f) Nei pazienti diabetici già trattati con insulina nei quali, in virtù di valori di glicemia <180 mg/dl si è deciso di non instaurare la terapia insulinica infusione, considerare attentamente di reinstaurare la terapia insulinica s.c.
- g) Se il paziente non è diabetico e/o è diabetico in terapia domiciliare con ipoglicemizzanti orali ma non ha ricevuto una infusione di insulina, calcolare la dose di insulina s.c. necessaria per ottenere obiettivi terapeutici più stringenti sulla base del prodotto 0.2-0.3 UI x kg di peso corporeo con uguale modalità di suddivisione tra analogo lento e rapido ai pasti.
- h) L'iniezione s.c. di insulina dovrebbe essere fatta nell'addome (ad eccezione del raggio di 2 pollici attorno all'ombelico), nel braccio postero-superiore, nella coscia anteriore e laterale, o nelle natiche. Evitare le zone con lipoipertrofia, cicatrici, smagliature, edemi ed altre modificazioni della pelle. L'insulina è assorbita più velocemente dopo somministrazione a livello addominale, poi nel braccio postero-superiore, poi nella coscia anteriore e laterale, e più lentamente nelle natiche. Per essere iniettata s.c. l'insulina dovrebbe essere somministrata stringendo delicatamente una plica della cute e iniettando a 90 gradi, a meno che non si usi un ago di 5 o 6 mm, nel qual caso non è necessario generare la plica cutanea.

#### Appendice E Obiettivo 6 - Stabilire la strategia diagnostica e terapeutica alla dimissione

È importante fornire al paziente tutti gli strumenti necessari ad un adeguato controllo della glicemia:

- accertarsi dell'esenzione per malattia;
- verificare il possesso del glucometro e le capacità relative all'automonitoraggio con eventuale addestramento;
- preparare il piano di richiesta fornitura per i presidi;
- verificare la capacità di autosomministrazione della terapia insulinica, nel caso con eventuale addestramento;
- definire il programma nutrizionale.

#### BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, sixth edition. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. ISTAT. Annuario statistico italiano 2010. [www3.istat.it/dati/catalogo/20101119\\_00](http://www3.istat.it/dati/catalogo/20101119_00) [ultimo accesso 11 luglio 2014].
3. Bruno G, Carta Q, Runzo C, et al. Incidenza e prevalenza di diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete* 2004;27(Suppl 1):295-9.

4. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298:765-75.
5. Amin AP, Marso SP. Acute coronary syndrome in the patient with diabetes: is the management different? *Curr Cardiol Rep* 2010;12:321-9.
6. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC

#### Appendice F Obiettivo 7 - Stabilire il calendario dei controlli presso il servizio di diabetologia

- a) Nel paziente dimesso con sola terapia insulinica o in caso di diabete di nuova diagnosi è raccomandato un controllo diabetologico entro 2 settimane dalla dimissione.
- b) Nel paziente dimesso con terapia combinata (analogo basale dell'insulina + ipoglicemizzanti orali) è raccomandato un controllo diabetologico entro 1 mese dalla dimissione.
- c) Nel paziente dimesso con terapia a base di ipoglicemizzanti orali è raccomandato un controllo diabetologico entro 3 mesi dalla dimissione.

#### RIASSUNTO

I pazienti con sindromi coronariche acute e storia di diabete mellito o con iperglicemia presentano un rischio significativamente più elevato di sviluppare complicanze ischemiche rispetto ai pazienti non diabetici. Meccanismi multipli contribuiscono ad aumentare lo stato protrombotico dei pazienti diabetici, in particolare la disfunzione del sistema coagulativo e fibrinolitico, l'alterazione della funzione endoteliale e l'iperreattività piastrinica. In questi pazienti gioca quindi un ruolo strategico per ridurre gli eventi ischemici l'ottimizzazione della terapia antitrombotica, e di quella antiaggregante in particolare, considerando che i diabetici spesso mostrano una ridotta risposta alla terapia antiaggregante, specie a quella con farmaci di prima generazione.

I diabetici traggono beneficio da una strategia invasiva basata su una precoce angiografia coronarica e rivascularizzazione. Sebbene diversi studi randomizzati abbiano dimostrato che la rivascularizzazione chirurgica è associata ad una prognosi migliore rispetto a quella percutanea, una strategia di rivascularizzazione su misura dovrebbe essere garantita per ogni paziente. Il tipo di rivascularizzazione dovrebbe essere deciso sulla base della complessità del quadro coronarico (SYNTAX score), del profilo di rischio chirurgico e della possibilità di rivascularizzazione arteriosa totale in caso di intervento chirurgico.

Occorre inoltre prevedere una diagnosi accurata e un trattamento tempestivo dell'iperglicemia per tutti i pazienti.

Il presente documento, multidisciplinare ed intersocietario, fornisce raccomandazioni pratiche per una corretta e precoce diagnosi di diabete mellito e per la gestione dell'iperglicemia dalla fase acuta fino alla dimissione del paziente. Si rivolge a individuare tempestivamente l'iperglicemia, ad identificare i pazienti diabetici e a fornire un adeguato controllo glicemico. Inoltre, si propone di dare una serie di indicazioni operative sulla possibile ottimizzazione delle problematiche gestionali nei loro aspetti sia diabetologici sia cardiologici durante la fase di ricovero per sindrome coronarica acuta e di individuare una serie di indicatori di verifica delle azioni consigliate.

**Parole chiave.** Diabete mellito; Iperglicemia; Rivascularizzazione miocardica; Sindrome coronarica acuta; Terapia antiaggregante; Terapia antitrombotica.

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). *Eur Heart J* 2013;34: 3035-87.

7. Angiolillo DJ, Roffi M, Fernandez-Ortiz A. Tackling the thrombotic burden in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:697-710.
8. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
9. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
10. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al.; eCypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006;113:1434-41.
11. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:501-8.
12. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
13. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;123:798-813.
14. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
15. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
16. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-5.
17. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
18. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation* 2007;115:708-16.
19. Norgard NB, Abu-Fadel M. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:873-82.
20. Angiolillo DJ, Badimon J, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs high dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 trial. *Eur Heart J* 2011;32:838-46.
21. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
22. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
23. Siddique A, Butt M, Shantsila E, Lip GY. New antiplatelet drugs: beyond aspirin and clopidogrel. *Int J Clin Pract* 2009;63:776-89.
24. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
25. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-16.
26. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-71.
27. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
28. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
29. De Luca L, Bolognese L, Valgimigli M, et al.; Gruppo di Lavoro dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO); Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE). Documento ANMCO/SICI-GISE sulla terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute. *G Ital Cardiol* 2013;14:839-66.
30. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091-4.
31. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, et al.; GRACE Investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82.
32. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;103:772-8.
33. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al.; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
34. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al.; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.
35. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54.
36. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5170.
37. Silber S, Serruys PW, Leon MB, et al. Clinical outcome of patients with and without diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with the resolute zotarolimus-eluting stent: 2-year results from the prospectively pooled analysis of the international global RESOLUTE program. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:357-68.
38. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418-23.
39. Mak KH, Faxon DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2003;24:1087-103.

- 40.** BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-6.
- 41.** Gum PA, O'Keefe JH Jr, Borkon AM, et al. Bypass surgery versus coronary angioplasty for revascularization of treated diabetic patients. *Circulation* 1997;96(9 Suppl): II7-10.
- 42.** King SB 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1116-21.
- 43.** Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al.; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008-15.
- 44.** Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551-6.
- 45.** Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:10-9.
- 46.** Serruys PW, Unger F, Sousa EJ, et al.; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-24.
- 47.** Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1331.
- 48.** Kukreja N, Serruys PW, De Bruyne B, et al.; ARTS-II Investigators. Sirolimus-eluting stents, bare metal stents or coronary artery bypass grafting for patients with multivessel disease including involvement of the proximal left anterior descending artery: analysis of the Arterial Revascularization Therapies study part 2 (ARTS-II). *Heart* 2009;95:1061-6.
- 49.** Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629-38.
- 50.** Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2140-6.
- 51.** Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al.; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375-84.
- 52.** Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432-40.
- 53.** Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv* 2014 Jun 17 [Epub ahead of print].
- 54.** Dorman MJ1, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts. *Circulation* 2012;126:2935-42.
- 55.** Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773-8.
- 56.** Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al.; Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150:814-20.
- 57.** Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-72.
- 58.** Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22:36-52.
- 59.** Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15:44-54.
- 60.** Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.
- 61.** Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010;53:1552-61.
- 62.** Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 57-65.
- 63.** Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26:650-61.
- 64.** Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345: 1359-67.
- 65.** Van den Berghe G, Eilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- 66.** Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
- 67.** Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360: 1283-97.
- 68.** Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;117:1018-27.
- 69.** Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al.; TIMI Study Group. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:178-80.
- 70.** Mellbin LG, Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Vestberg D, Lind M. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2013;34:374-9.
- 71.** Associazione Medici Diabetologi-Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Torino: Infomedica, 2010. <http://www.siditalia.it/linee-guida.html>.
- 72.** Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: managing hyperglycaemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-73.
- 73.** Associazione Medici Diabetologi. Protocolli di trattamento insulinico intensivo nei pazienti critici di area medica e chirurgica. La proposta operativa di AMD-SID-OSDI della Regione Emilia Romagna. <http://aemmedi.sezioniregionali.it/emiliaromagna/tavolarotonda.asp?IDArticle=747> [ultimo accesso 14 luglio 2014].
- 74.** Healy SJ, Black D, Harris C, Lorenz A, Dungan KM. Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. *Diabetes Care* 2013;36: 2960-7.