

## SINDROME CORONARICA ACUTA NEL DIABETE MELLITO: GESTIONE DELLA TERAPIA

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Il diabete mellito (DM) è uno dei principali fattori di rischio per infarto miocardico (IMA). Oggigiorno circa il 15-35% degli individui colpiti da sindrome coronarica acuta (SCA) è diabetico e un ulteriore 15% circa risulta affetto da diabete misconosciuto. Rispetto alla restante popolazione, i soggetti diabetici hanno un rischio triplicato di SCA, sono colpiti da eventi coronarici in età più giovane e hanno una mortalità doppia, sia a breve che a lungo termine. Anche il rischio di recidiva di SCA e di sviluppare uno scompenso cardiaco è maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici. Infine, i diabetici beneficiano in misura almeno equivalente, rispetto alla restante popolazione, delle principali misure terapeutiche consigliate dalle linee guida:

- nella SCA con sovra-slivellamento di ST, riperfusione coronarica mediante angioplastica primaria o fibrinolisi;
- nella SCA senza sovra-slivellamento ST (NSTEMI-SCA), approccio invasivo precoce, duplice terapia anti-aggregante piastrinica, utilizzo di inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa.

### Terapia anti-aggregante piastrinica

L'aggregazione piastrinica gioca un ruolo centrale nella trombosi coronarica responsabile della SCA. Il DM è una nota condizione pro-trombotica, la cui patogenesi è dovuta a iper-aggregabilità piastrinica, disfunzione endoteliale, incremento dei fattori della coagulazione e diminuzione della fibrinolisi. I diabetici sono esposti a una maggiore incidenza di eventi atero-trombotici, tra cui la trombosi dello stent coronarico.

La terapia anti-piastrinica si è rivelata efficace nel ridurre le complicanze trombotiche nei pazienti con SCA, sia a breve che a lungo termine. Le attuali linee-guida (LG) raccomandano una **duplice terapia anti-aggregante piastrinica, mediante ASA + bloccante del recettore ADP** (adenosin-difosfato) (clopidogrel oppure i più potenti prasugrel e ticagrelor):

- nei pazienti sottoposti ad angioplastica con posizionamento di *stent* metallico per almeno 1 mese;
- nei pazienti sottoposti ad angioplastica con posizionamento di *stent* medicato per 12 mesi;
- nei pazienti con IMA non trattati con *stenting* la doppia anti-aggregazione andrebbe condotta per un mese se ST sovra-slivellato e per un anno se ST non sovra-slivellato.

Inoltre, recenti studi hanno evidenziato benefici aggiuntivi, anche nei pazienti diabetici sottoposti ad angioplastica, derivanti dall'impiego di farmaci anti-piastrinici GPIIb/IIIa inibitori (abciximab, eptifibatide e tirofiban).

### Procedure di rivascolarizzazione

Le attuali LG per il management della SCA raccomandano **identiche modalità di trattamento per i pazienti diabetici e non diabetici**.

Nel NSTEMI-SCA è consigliato un approccio invasivo precoce (entro 24 ore) con rivascolarizzazione, in quanto riduce il tasso di mortalità e di recidiva di IM, in misura equivalente nei pazienti diabetici e nella restante popolazione.

Nei pazienti NSTEMI-SCA con malattia multi-vasale, il *by-pass* aorto-coronarico è superiore all'angioplastica percutanea, mentre quest'ultima (preferibilmente con posizionamento di *stent* medicato) è indicata quando l'interessamento coronarico è meno esteso (ad esempio nella malattia mono-vasale).

Nei pazienti con ST sovra-slivellato le procedure di riperfusione immediata (entro 60-90'), mediante angioplastica percutanea o fibrinolisi, risultano parimenti efficaci nei diabetici e nei non diabetici, così come l'angioplastica si è rivelata superiore rispetto alla fibrinolisi nei diabetici come nella restante popolazione. Tuttavia, quando l'angioplastica non può essere effettuata nella tempistica prevista dalle attuali LG, va praticata la fibrinolisi. Il rischio di emorragie oculari nei diabetici con retinopatia è trascurabile e non dovrebbe rappresentare un ostacolo all'impiego della fibrinolisi laddove indicata.

### Gestione dell'iperglicemia

**L'iperglicemia rappresenta un fattore prognostico negativo** in termini di sopravvivenza e di aumentata incidenza di complicanze nei pazienti ospedalizzati, indipendentemente dal *setting* clinico (area medica o chirurgica, intensiva o non intensiva) e dalla presenza o meno di diabete. Infine, studi clinici osservazionali e studi randomizzati hanno dimostrato che un buon controllo glicemico è associato a una minore incidenza di complicanze ospedaliere.

Nella SCA l'iperglicemia nelle prime 24-48 e livelli glicemici medi più elevati durante il ricovero sono associati a una maggiore mortalità a breve e a medio-lungo termine. Studi d'intervento hanno dimostrato una riduzione di mortalità nei pazienti infartuati con livelli glicemici ben controllati dalla terapia insulinica. **L'iperglicemia va quindi riconosciuta tempestivamente e trattata opportunamente in tutte le fasi del ricovero**, fino alla dimissione, al fine di garantire un'adeguata continuità di cura anche dopo il ricovero. Negli ultimi anni le Società Scientifiche, nazionali e internazionali, hanno emanato raccomandazioni pratiche per la gestione ottimale dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato, con disposizioni specifiche anche per il *setting* medico intensivo e non intensivo.

Nel **paziente critico** con iperglicemia, il trattamento insulinico intensivo riduce mortalità e morbilità, grazie al suo effetto ipoglicemizzante e ad altri effetti metabolici. Le LG concordano nel consigliare il trattamento insulinico se la glicemia è > 180 mg/dL e propongono un *target* glicemico compreso tra 140 e 180 mg/dL, con massima attenzione ad evitare le ipoglicemie. Il monitoraggio glicemico capillare va eseguito preferibilmente ogni 1-2 ore. La terapia insulinica ev è la scelta più appropriata nella fase critica.

Nella **fase post-critica o non intensiva**, quando il paziente si alimenta regolarmente per os, il *target* glicemico è < 140 mg/dL prima del pasto, < 180 mg/dL nel post-prandiale e la terapia insulinica sc è la scelta più appropriata. In caso di comorbilità severe e di elevato rischio di ipoglicemia, sono appropriati obiettivi glicemici meno stringenti (< 200 mg/dL). Il monitoraggio glicemico capillare va condotto al letto del malato, mediante misurazione pre-prandiale e al *bedtime*.

Allo scopo di evitare e prevenire le ipoglicemie, la terapia insulinica va rivalutata se glicemia < 100 mg/dL e la dose giornaliera va ridotta di almeno il 20% se glicemia < 70 mg/dL. Nella SCA a basso rischio (frazione di eiezione > 45%, assenza di aritmie ventricolari maggiori e di recidive ischemiche), la conversione della terapia insulinica ev in sc può essere attuata precocemente (dopo 24-48 ore). È consigliabile il ricorso a schemi programmati di terapia insulinica sc (tipo *basal-bolus*), affiancati da algoritmi di correzione. Nella terapia sc è consigliato l'impiego di analoghi dell'insulina; l'insulina regolare dovrebbe essere utilizzata solo per via ev. Quando si passa dalla terapia insulinica ev a quella sc, il **calcolo della dose insulinica giornaliera** si effettua nel modo seguente: dose ev delle ultime 12 ore x 2, di cui 50% come analogo basale e il restante 50% distribuito ai pasti come analogo rapido (20-30% a colazione e 30-40% a pranzo e cena). Nella transizione da somministrazione ev a sc la prima dose di analogo basale va somministrata 2 ore prima di sospendere l'infusione ev.

L'impiego di **altri farmaci ipoglicemizzanti** è spesso controindicato (sepsi, nutrizione artificiale, insufficienza renale, ecc) o non raccomandato nel paziente ospedalizzato. Nei pazienti con SCA la terapia insulinica può essere protratta efficacemente e in modo sicuro fino a tre mesi dopo la dimissione anche nei diabetici tipo 2 precedentemente non trattati con insulina. Nei diabetici tipo 2 ben controllati dalla terapia ipoglicemizzante orale o incretinica prima del ricovero, l'eventuale transizione dalla terapia insulinica a quella precedente il ricovero va effettuata preferibilmente uno-due giorni prima della dimissione.

Il rischio ipoglicemico è aumentato in ospedale e il timore dell'**ipoglicemia** è un importante ostacolo al raggiungimento del *target* glicemico durante il ricovero. Vari fattori predispongono il paziente ospedalizzato all'ipoglicemia: età avanzata, scompenso cardiaco, sepsi, insufficienza renale ed epatica, ventilazione meccanica, malnutrizione, neoplasie, uso di farmaci ipoglicemizzanti. Ulteriori fattori concorrono al rischio di ipoglicemia in ospedale: variazioni impreviste di apporto calorico (per esami o procedure, vomito), non accompagnate da adeguamento del regime insulinico, interruzione del monitoraggio glicemico, mancato aggiustamento terapeutico in relazione alla riduzione di eventuali terapie steroidee. Pertanto è di fondamentale importanza la

capacità di riconoscere precocemente i sintomi/segni ipoglicemici, al fine di adottare tempestivamente le misure necessarie per correggere le ipoglicemie nel paziente ospedalizzato. Le LG raccomandano la predisposizione di protocolli condivisi e forniscono precise istruzioni per la gestione infermieristica degli eventi ipoglicemici.

### Dimissione ospedaliera

Parimenti importante è la predisposizione della dimissione, nella quale il *team* diabetologico ricopre un ruolo centrale. Il documento *TRIALOGUE PLUS*, recentemente pubblicato dalle società scientifiche AMD, ANMCO, FADOI e SID, esplicita in modo articolato e puntuale tutte le principali raccomandazioni da osservare all'atto della dimissione del paziente con SCA o altro evento cardiovascolare recente.

Tutti i pazienti con iperglicemia, nota o meno, devono essere educati al **riconoscimento delle ipoglicemie** e alle azioni da intraprendere per la loro correzione.

Prima della dimissione, il paziente deve anche essere istruito all'**auto-controllo glicemico** domiciliare e alla **auto-somministrazione di insulina** sc, prevedendo un percorso clinico-assistenziale condiviso tra il reparto di dimissione e il servizio di diabetologia, finalizzato a garantire un'adeguata continuità di cura.

*TRIALOGUE PLUS* raccomanda la **correzione di tutti i fattori di rischio** cardiovascolare in modo sistematico e continuativo, tramite appropriato intervento sullo stile di vita e, quando necessario, con un'adeguata terapia farmacologica. Secondo *TRIALOGUE PLUS* nel paziente con SCA, indipendentemente dai livelli circolanti di LDL-colesterolo, la terapia con statina va intrapresa già in fase acuta e proseguita per almeno sei mesi ad alte dosi. In caso di intolleranza alla statina, è da valutare l'impiego di altri farmaci ipolipemizzanti, in associazione o in alternativa alla statina. Nel paziente diabetico con insufficienza renale la terapia combinata, statina + ezetimibe, è di prima scelta, come recepito dalla nuova nota 13 dell'AIFA. Nel trattamento dell'ipertensione, possono essere utilizzati tutti i farmaci anti-ipertensivi purché il controllo pressorio sia ottimale; tuttavia, nel paziente diabetico con pregresso evento coronarico è fortemente raccomandato l'impiego di  $\beta$ -bloccante, ACE-inibitore o, se non tollerato, sartano.

### Bibliografia

1. Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* [2011, 17 \(Suppl 2\): 1-53](#).
2. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito [2009-2010](#).
3. Umpierrez GE, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non critical-care setting: an Endocrine Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 16-38](#).
4. *TRIALOGUE*. La gestione dell'iperglicemia in area medica: istruzioni per l'uso. [AMD SID FADOI 2012](#).
5. ADA. Standard of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* [2013, 36 \(suppl 1\): S11-66](#).
6. *TRIALOGUE PLUS*. Gestione del rischio cardiovascolare del paziente iperglicemico/diabetico alla dimissione da una struttura ospedaliera. [AMD ANMCO FADOI e SID 2013](#).
7. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes. *Can J Diabetes* [2013, 37 \(suppl 1\): S1-S212](#).
8. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT, et al. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive care unit. *Eur Heart J* [2013, doi: 10.1177/2048872613489304](#).