

# Interrompere la terapia con ASA in previsione di un intervento chirurgico?

✘ Carlo, ingegnere in pensione, ha molti malanni ma è tutt'altro che un frequentatore assiduo dello studio del suo medico di famiglia. E' diabetico da oltre 30 anni, dislipidemico, iperteso e vasculopatico. Accusando dolore muscolare dopo marcia prolungata, ha eseguito un esame ecoDoppler che ha dimostrato la presenza di diffusa ateromasia, sia a livello dei tronchi sovra-aortici che delle arterie degli arti inferiori. Nel recente passato alcuni episodi di fibrillazione atriale per i quali, nonostante vi fosse l'indicazione, non ha mai voluto sottoporsi a terapia anticoagulante. La sua storia di vecchio, forte fumatore gli ha lasciato una BPCO di grado severo con frequenti riacutizzazioni. Presenta inoltre: ipertrofia prostatica benigna, insufficienza renale cronica (Stadio 3b), osteartrosi polidistrettuale, epiteloma basocellulare recidivante del volto. Assume metformina, glimepiride, amiodarone, telmisartan, amlodipina, omeprazolo, cardioaspirina, atorvastatina, silodisina ed una terapia inalatoria comprendente un anti-muscarinico, un beta2-stimolante ed un cortisonico.

Nonostante abbia ormai 77 anni e tante patologie si fa vedere raramente dal suo medico, anche perché si sente abbastanza bene, e ritiene di essere in grado di gestirsi da solo. Si limita a chiedere il rinnovo delle prescrizioni farmaceutiche alla segretaria e tende ad eludere i controlli periodici, che il suo medico e gli specialisti che ha consultato, gli hanno consigliato.

Insolitamente oggi ha chiesto di essere ricevuto dal medico ed ha atteso pazientemente il suo turno perché ha un problema che non riesce a risolvere da solo. Deve sottoporsi alla escissione di una lesione cutanea sospetta del volto e il chirurgo plastico gli ha chiesto di farsi rilasciare una dichiarazione scritta su come comportarsi con la terapia antiaggregante in previsione dell'intervento.

- non sospendere l'ASA ed affrontare l'intervento in terapia
- sospendere temporaneamente l'ASA il giorno prima dell'intervento
- sospendere temporaneamente l'ASA una settimana prima dell'intervento ed effettuare una terapia ponte con eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche
- sospendere temporaneamente l'ASA una settimana prima dell'intervento
- sospendere definitivamente l'ASA in quanto utilizzato in prevenzione primaria

Vota

✘ Loading ...

## Commenti

La questione relativa alla eventuale sospensione della terapia antitrombotica, nella prospettiva di una procedura invasiva o di un intervento chirurgico è molto complessa ed ampiamente dibattuta, anche perché non sostenuta da evidenze scientifiche solide ed incontrovertibili.

E' difficile, infatti, bilanciare il rischio ischemico o tromboembolico derivante dalla sospensione della terapia antiaggregante o anticoagulante con il rischio emorragico, connesso alla procedura invasiva o all'intervento chirurgico. D'altra parte bisogna considerare che la chirurgia oltre a determinare per ragioni evidenti un rischio emorragico è di per sé associata anche ad un aumento del rischio trombotico.

Per queste ragioni la decisione di continuare o sospendere la terapia antiaggregante molto spesso richiede una valutazione clinica effettuata caso per caso e condivisa da tutto il team medico e chirurgico interessato alla gestione del paziente candidato all'intervento.

Per quanto riguarda il rischio emorragico, gli **interventi di chirurgia cutanea sono considerati a rischio molto basso** e per questo la sospensione della terapia antitrombotica è generalmente sconsigliata.

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, la letteratura è ampiamente concorde sulla opportunità di sospendere l'ASA 7-10 giorni prima dell'intervento se utilizzato in prevenzione primaria, ovvero in pazienti che non hanno mai subito un evento cardiovascolare **[Figura 1]**.

Nei pazienti in prevenzione secondaria, al contrario, si consiglia di continuare la terapia antiaggregante con ASA, tranne che negli interventi a rischio emorragico molto elevato **[Figura 1]**.



## Figura 1

### Come collocare il nostro paziente in questo schema?

Se considerassimo in prevenzione secondaria solo i pazienti che hanno subito un evento cardiovascolare (ictus, infarto, sindrome coronarica acuta), dovremmo ritenere che Carlo sia in prevenzione primaria e che, pertanto, possa tranquillamente sospendere la terapia antiaggregante anche se l'intervento programmato è a basso rischio emorragico.

Dobbiamo però considerare che Carlo ha già una vasculopatia aterosclerotica documentata ed è comunque da considerare ad alto rischio cardiovascolare, essendo diabetico e affetto da insufficienza renale cronica. Secondo le **attuali linee guida** e la stessa **nota AIFA 13**, i pazienti con queste caratteristiche sono da considerare a rischio molto alto e sono assimilabili

ai pazienti che hanno già subito un evento cardiovascolare per cui la sospensione è da considerarsi particolarmente rischiosa, in quanto **associata ad un rischio triplicato** di eventi cardiovascolari.

Nei pazienti a basso rischio cardiovascolare, nei quali per la presenza di un rischio emorragico elevato, si decida la sospensione della terapia antiaggregante, il farmaco deve essere sospeso 7-10 giorni prima dell'intervento, perché il blocco piastrino determinato dall'ASA è irreversibile e pertanto è necessario un congruo periodo di sospensione per recuperare un livello sufficiente di attività piastrinica.

Una opzione alternativa consiste nel sospendere l'ASA e sostituirlo con una terapia "ponte" con **eparina** a basso peso molecolare, che può essere sospesa il giorno precedente l'intervento. Questa procedura, largamente adottata nei pazienti sottoposti a **terapia anticoagulante con anti-vitamina k**, è attualmente oggetto di **revisione critica**. Nel caso dei pazienti in terapia antiaggregante con ASA bisogna considerare che l'eparina è un anti-coagulante con una attività anti-piastrinica limitata, per cui il **suo utilizzo sembra essere del tutto non appropriato**.

Infine, una considerazione sull'utilizzo della terapia antiaggregante nel caso di Carlo. Il trattamento con ASA in prevenzione primaria è oggetto di valutazioni non univoche ma vi è un diffuso **consenso sulla sua utilità nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare** come Carlo. Inoltre, la presenza di malattia ateromastica conclamata o di rischio cardiovascolare elevato, rientrano nelle **indicazioni ufficiali del farmaco** e le recenti **linee guida europee sulle vasculopatie periferiche** confermano questa impostazione raccomandando l'utilizzo dell'ASA nei soggetti con aterosclerosi carotidea o con vasculopatia sintomatica degli arti inferiori.

## **Riferimenti bibliografici**

1. [Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. British Journal of Anesthesia 2013; 111:i3-i17](#)
2. [Van Veen JJ, Maria M. Management of peri-operative anti-thrombotic therapy. Anesthesia 2015; 70:58-67](#)
3. [Douketis JD, Spyropoulos AC, Frederick AS et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Chest 2012; 141\(2\): e326S-e350S](#)
4. [Yeung LY, Sarani B, Weinberg JA et al. Trauma Surf Acute Care Open 2016;1:1-7](#)
5. [Keeling D, Tait RC, Watson H. Peri-operative management of anticoagulation and anti platelet therapy. British Journal of Haematology 2016; 175:602-613](#)
6. [Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, Spahn DR. Perioperative Antiplatelet Therapy. Am Fam Physician 2010; 82:1484-1489](#)
7. [Chassot PC, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. Br J Anaesth 2007; 99:317-328.](#)



---

## Inibitori del PCSK9: abbassano drasticamente il colesterolo senza influire negativamente sul metabolismo glucidico

✘ E' stato ampiamente dimostrato che il [trattamento con statine](#) può determinare un deterioramento del metabolismo glicidico e aumentare il rischio di sviluppare il diabete, soprattutto nei pazienti con disglucemia, o determinare un peggioramento del controllo glicemico nei pazienti con diabete conclamato.

Gli [inibitori del PCSK9](#) sono in grado di ridurre in modo molto efficace le concentrazioni plasmatiche di LDL ed hanno recentemente dimostrato, se aggiunti alla terapia con statine, di poter ulteriormente ridurre l'[incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio](#).

Risulta, quindi, molto importante verificare se anche gli inibitori del PCSK9 esercitano un effetto negativo sul metabolismo glucidico.

A tale scopo un pool di ricercatori cinesi ha condotto una ampia meta-analisi comprendente 18 studi clinici e 26.123 pazienti, esenti da diabete mellito e sottoposti a trattamento con uno dei due inibitori del PCSK9 disponibili: alirocumab o evolocumab.

Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'incidenza di nuovi casi di diabete, nei pazienti trattati (RR 1.05, 95% CI 0.95-1.16), nessuna differenza nelle concentrazioni plasmatiche di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata, tra pazienti trattati e controlli. Analoghi risultati sono stati riscontrati in vari sottogruppi di pazienti, determinati in base al tipo di inibitore utilizzato, alle caratteristiche dei pazienti, alla durata e ai metodi dei trattamenti.

Infine, il rischio di sviluppare diabete associato al trattamento con inibitori del PCSK9, non è risultato influenzato dall'età dei pazienti, dal BMI, dalla proporzione di soggetti di sesso femminile, dalla variazione percentuale della concentrazione di colesterolo LDL.

Questi risultati sembrano quindi tranquillizzare medici e pazienti sull'assenza di un potenziale diabetogeno degli inibitori del PCSK9, nonostante la loro estrema efficacia nel ridurre le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL. Tuttavia, come gli stessi autori affermano, "data l'esperienza maturata con le statine, è auspicabile che in futuro sino prodotte ulteriori evidenze con trial clinici caratterizzati da un maggior numero di pazienti arruolati ed un follow-up di maggiore durata".

Fonte: [PCSK9 Monoclonal Antibodies Do Not Significantly Affect New-Onset Diabetes or Glucose Metabolism, Diabetes Obes Metab. 2018 Jan 27. doi: 10.1111/dom.13235. \[Epub ahead of print\]](#)

---

## Aspirina (ASA) riduce mortalità in pazienti con diabete e scompenso. ACC18

✘ I pazienti con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco possono trarre beneficio dall'assunzione quotidiana di basse dosi di Aspirina (acido acetilsalicilico, ASA) in termini di riduzione di rischio di morte o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Sono i dati di uno studio retrospettivo che verrà presentato a Orlando (USA), durante 67a sessione scientifica annuale dell'[American College of Cardiology \(ACC.18\)](#) che si tiene dal 10 al 12 marzo 2018.

I ricercatori hanno estratto i dati sanitari di oltre 12 mila pazienti appartenenti al database britannico [The Health Improvement Network \(THIN\)](#). I soggetti considerati avevano età pari o superiore a 55 anni, diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca, ma senza precedenti di infarto, ictus, arteriopatia periferica o fibrillazione atriale. A circa la metà di questi soggetti era stata prescritta un'ASA ogni giorno e all'altra metà no. Il follow up è stato mediamente di 5 anni. L'outcome primario composito considerava la mortalità per tutte le cause e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

I pazienti con diabete e scompenso che assumevano quotidianamente [ASA a basse dosi](#) mostravano una diminuzione del 10% dell'outcome primario, nessuna differenza in termini di eventi emorragici maggiori.

I dati hanno però segnalato anche un paradossale aumento del 50% di infarto o ictus non fatale. I ricercatori hanno osservato che l'elevata età media del campione considerato (70 anni) potrebbe essere il motivo di una maggiore probabilità di eventi cardiaci.

L'ASA, per la sua azione antiaggregante, è fortemente raccomandata per i pazienti che hanno precedentemente avuto un infarto o un ictus, ma le linee guida non sono chiare per quanto riguarda il suo impiego in soggetti che hanno fattori di rischio cardiovascolare (diabete) ma nessuna storia di infarto o ictus.

Entrambe le condizioni (diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca) sono associate a un elevato rischio di eventi cardiaci, tra cui infarto e ictus. Questo studio ha il merito di gettare nuova luce sui potenziali rischi e benefici dell'ASA per le persone con presentano tali comorbilità.

Trattandosi di un'analisi retrospettiva, gli autori auspicano che ulteriori

studi clinici possano chiarire ulteriormente i rischi e i benefici dell'uso dell'ASA in questa popolazione di pazienti e potenzialmente indirizzare linee guida specifiche per il trattamento di pazienti con diabete e scompenso.

Fonte

[Aspirin Reduces Mortality in Type 2 Diabetes and Heart Failure: Results from the THIN Primary Care Database. Presented at ACC's Annual Scientific Session, March 10-12, Orlando \(USA\). Press release ACC.Feb 28, 2018](#)

---

## **Diabete. Empagliflozin diminuisce il volume plasmatico e riduce la mortalità cardiovascolare**

✘ In pazienti con diabete che assumono l'ipoglicemizzante **empagliflozin**, (gliflozina, SGLT2), la riduzione della mortalità cardiovascolare è dovuta all'effetto del farmaco sulla riduzione del volume plasmatico. È quanto emerge da una nuova analisi post-hoc dello studio [EMPA-REG OUTCOME](#), che ha coinvolto circa 7.000 pazienti e dimostrato la riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare, rispetto al placebo, nei soggetti con diabete che assumevano **empagliflozin**.

La nuova analisi mostra che circa la metà del beneficio sulla mortalità di **empagliflozin**, inibitore del cotrasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT-2i), può essere spiegato dai cambiamenti dell'ematocrito e dell'emoglobina (51,8% e 48,9% rispettivamente) e con minori contributi da variazioni di acido urico, glucosio plasmatico e HbA1c (massimo 29,3%).

Al contrario, i cambiamenti in alcuni tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, tra cui obesità, pressione sanguigna, lipidi e funzionalità renale, hanno svolto solo ruoli minori. Gli autori osservano che il cambiamento dell'ematocrito era di circa il 3% nel braccio **empagliflozin**, probabilmente come riflesso di una diminuzione del volume plasmatico.

Poiché il beneficio della mortalità con **empagliflozin** è stato osservato così presto nella sperimentazione e le curve degli eventi hanno iniziato a separarsi intorno ai 3 mesi, la mancanza di effetti del farmaco sui tradizionali fattori di rischio associati all'aterosclerosi non è stata del tutto sorprendente. Al contrario lo è stata la dimensione dell'effetto sull'ematocrito.

Clinicamente, secondo gli autori, questi dati potrebbero spingere in favore di **empagliflozin** da integrare a **metformina** per i pazienti con **diabete** e malattia cardiovascolare ( **insufficienza cardiaca o** malattia cardiaca

aterosclerotica).

Tuttavia, osservano gli autori, solo il 10% dei pazienti EMPA-REG soffriva di fatto di insufficienza cardiaca, quindi la maggior parte del beneficio sembrava verificarsi in quelli senza storia precedente della condizione. Conclusioni più definitive su questa popolazione sono attese dai risultati dagli studi in corso in pazienti con insufficienza cardiaca, con e senza diabete di tipo 2, tra i quali i trial EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved e Dapa-HF.

In un [editoriale pubblicato separatamente, sempre su Diabetes](#), si cerca di spiegare fino a che punto l'abbassamento del glucosio ha contribuito agli outcome di mortalità per tutte le cause (piuttosto che malattia CV) sia nell'EMPA-REG sia in un altro trial di riferimento, quale il [LEADER](#) (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – A Long Term Evaluation).

Gli autori dell'editoriale mostrano che sebbene con [liraglutide](#) quasi tutta la riduzione della morte per tutte le cause di 3,7 per 1.000/anno era attribuibile a "effetti antidiabetici" sulla base del cambiamento di HbA1c, una riduzione di 4,5 di 9,2/1.000 anni-persona nella morte per tutte le cause con **empagliflozin** si sarebbe potuta essere spiegata in base ai soli cambiamenti correlati al glucosio. L'autrice suppone che l'importante beneficio di empagliflozin sia dovuto al coinvolgimento di diversi meccanismi cardiovascolari.

In pazienti con diabete e malattia cardiovascolare (**insufficienza cardiaca** o malattia cardiaca aterosclerotica) potrebbe essere indicato **empagliflozin** o **liraglutide** (analogo del GLP-1). Inoltre, se il paziente volesse però **perdere più peso** e non ha problemi per farsi le iniezioni, potrebbe usare **liraglutide**, ma se ha una malattia cardiovascolare con **insufficienza cardiaca**, sulla base di quello che sappiamo, **empagliflozin** potrebbe essere una scelta migliore rispetto a liraglutide.

Fonte


[How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial](#). Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. Diabetes Care, 2018 Feb;41(2):356-363. doi: 10.2337/dc17-1096.

---

## [Diabete. Evitare errori nella misurazione della pressione? Basta usare un dispositivo validato](#)

✘ L'80% dei pazienti con **diabete** di tipo 2 sono **ipertesi**. Le [linee Guida ESH](#)

[\(European Society of Cardiology\)](#) e [EASD \(European Association for the Study of Diabetes\)](#) su diabete, pre-diabete e malattie cardiovascolari confermano la stretta correlazione tra diabete e ipertensione: “Diabete mellito e ipertensione arteriosa sono fattori di rischio per arteriosclerosi e malattie cardiovascolari. Il 70-80% dei diabetici muore per cause cerebro e cardiovascolari.”

Le [linee guida](#) riconoscono la necessità e difficoltà di misurare la Pressione Arteriosa in alcuni “pazienti difficili” (figura 1).  Tuttavia, i “pazienti difficili” sono la maggioranza delle persone che si misurano la pressione.

**I pazienti diabetici** sono “speciali” a causa della rigidità arteriosa provocata dal diabete di tipo 1 e tipo 2. La rigidità arteriosa è la ridotta distensibilità ed elasticità dei vasi arteriosi che comporta la perdita della funzione di “cuscinetto” delle arterie e l’aumento della pressione arteriosa. I risultati di numerosi studi clinici hanno documentato come la rigidità arteriosa sia associata a morbilità e mortalità cardiovascolare. Questa rigidità arteriosa potrebbe influire sull’onda oscillometrica e conseguentemente portare a **valori pressori inaccurati** delle misurazioni (Figura 2).



Figura 2

Per questo motivo il protocollo AAMI/ISO richiede **una validazione scientifica specifica** per questa popolazione di pazienti prima di poter loro raccomandare l’uso di [misuratori di pressione oscillometrici](#).

### **Gli errori dei misuratori della pressione oscillometrici sui target difficili**

L’automisurazione della pressione arteriosa è utile solo se il misuratore fornisce dati precisi. Risultati non corretti possono infatti indurre a comportamenti negligenti o ad inutile ansia. E’ risaputo che i misuratori della



Figura 3

pressione oscillometrici tendono a sovrastimare la pressione bassa e a sottostimare la pressione alta. (Figura 3)

Per misurare accuratamente la pressione in tutti i pazienti, anche diabetici, serve un algoritmo sofisticato e validato. I misuratori della pressione Microlife AFIB sono validati ISO, BHS, ESH anche per “pazienti difficili”, come i diabetici, garantendo misurazioni accurate nel più ampio range pressorio possibile. (Figura 4)





Figura 4

---

## Diabete e ipertensione. L'importanza di un dispositivo validato per misurare la pressione

✘ I pazienti con **diabete** presentano una **rigidità arteriosa**, causata dalla malattia, che potrebbe influire sull'onda oscillometrica e determinare la misurazione di **valori pressori inaccurati**. A tale proposito, le Società Scientifiche, raccomandano di misurare la pressione con **dispositivi specificatamente validati** per il paziente **diabetico**.

Con l'obiettivo di **validare** l'impiego del dispositivo **Microlife AFIB** per la misurazione della **pressione** (PA) in pazienti con **diabete** mellito, secondo il protocollo ANSI / AAMI / ISO 81060-2: 2013, è stato condotto **uno studio** su 85 soggetti di età compresa tra 56 e 88 anni, con diagnosi di diabete di tipo 2. Nei soggetti sono state eseguite le misurazioni della PA sulla parte superiore del braccio alternando l'utilizzo del dispositivo Microlife AFIB ([metodo oscillometrico](#)) e uno [sfigmomanometro standard](#) di riferimento al mercurio. Nell'analisi sono stati considerati 333 confronti.

I risultati mostrano che la differenza media tra la **misurazione** con il [dispositivo oscillometrico](#) e il controllo era  $-1,5 \pm 6,3$  mmHg per la pressione sistolica (SBP) e  $-1,3 \pm 5,2$  mmHg per la diastolica BP (DBP) secondo il criterio 1 del protocollo. Per la SBP, 209 delle 333 misurazioni rientravano nell'intervallo di 5 mmHg (62,8%), mentre i numeri corrispondenti per DBP erano 232 su 333 (69,7%).

Per il criterio 2, le differenze per il **dispositivo** Microlife AFIB e il controllo sono state  $-1,50 \pm 4,73$  mmHg per SBP e  $-1,30 \pm 4,55$  mmHg per DBP, quindi all'interno degli intervalli definiti dal protocollo. Gli autori concludono che il dispositivo Microlife BP A3 PC soddisfa i requisiti dei criteri 1 e 2 del [protocollo ANSI / AAMI / ISO 81060-2: 2013](#) e può anche

essere raccomandato per la **misurazione della PA nei pazienti con diabete.**

Fonte

[Validation of the Microlife BP A3 PC upper arm blood pressure monitor in patients with diabetes mellitus according to the ANSI/AAMI/ISO 81060-2: 2013 protocol.](#) Blood Press Monit. 2018 Feb;23(1):52-57.

---

## **Arteriopatia diabetica. Empagliflozin riduce rischio di mortalità cardiovascolare e danno renale**

✘ In adulti con **diabete** di tipo 2 e arteriopatia periferica, l'antidiabetico **empagliflozin** (gliflozina, SGLT2) riduce il rischio di mortalità per cause cardiovascolari rispetto a placebo, quando aggiunto a trattamenti terapeutici standard. Sono questi risultati di un'analisi post-hoc dello studio cardine [EMPA-REG OUTCOME](#) resi noti in una presentazione orale al Congresso 2017 dell'American Heart Association (AHA) ad Anaheim, California, e contemporaneamente pubblicati nell'edizione online di Circulation.

L'[arteriopatia periferica](#) è una delle complicanze più comuni associate al diabete di tipo 2: interessa circa il **30% dei pazienti con più di 50 anni** e aumenta il rischio di mortalità per cause cardiovascolari. C'è una necessità urgente di opzioni terapeutiche che migliorino gli esiti cardiovascolari in questi soggetti. L'ostruzione, dovuta all'**arteriopatia**, riduce considerevolmente l'afflusso di sangue, con conseguente danno agli arti e possibile danno ad organi vitali come cuore, reni e cervello. Se non viene adeguatamente gestita, l'arteriopatia periferica può portare all'amputazione degli arti o di parte di essi, e può comportare ricovero, disabilità e mortalità.

All'avvio dello studio, il **21% degli oltre 7.000** partecipanti erano affetti da arteriopatia periferica. L'analisi di questa popolazione di pazienti ha rivelato che, rispetto a placebo, empagliflozin, quando aggiunto ai trattamenti standard:

- ha ridotto il rischio di mortalità per cause cardiovascolari del 43%;
- ha ridotto la mortalità per qualsiasi causa del 38% e i ricoveri per scompenso cardiaco del 44%;
- ha ridotto il rischio per l'endpoint composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto non-fatale o ictus non-fatale del 16%;
- ha ridotto l'insorgenza o il peggioramento di nefropatia del 46%;
- globalmente gli effetti cardiovascolari e renali osservati in pazienti con arteriopatia periferica sono stati in linea con i risultati precedentemente riferiti per la popolazione complessiva dello studio **EMPA-REG OUTCOME.**

Complessivamente gli **effetti collaterali**, anche gravi, sono risultati sovrapponibili nei gruppi in terapia con empagliflozin e con placebo in soggetti con o senza arteriopatia periferica. Nei soggetti con arteriopatia periferica ci sono state amputazioni agli arti inferiori nel 5,5% di quelli trattati con **empagliflozin** e nel 6,3% di quelli che hanno ricevuto placebo. Nei soggetti senza **arteriopatia** periferica si sono avute amputazioni agli arti inferiori nello 0,9% di quelli trattati con empagliflozin e nello 0,7% di quelli che hanno ricevuto placebo.

I risultati pubblicati e presentati al Congresso AHA dimostrano che empagliflozin ha ridotto il rischio di mortalità per cause cardiovascolari e di patologia renale in questa popolazione ad alto rischio, composta da soggetti con diabete di tipo 2 e arteriopatia periferica.

Fonte

[Empagliflozin Reduces Mortality and Hospitalization for Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes and Peripheral Artery Disease: A Sub-Analysis of the EMPA-REG OUTCOME](#)

[trial](#).CirculationAHA.117.032031 Circulation. 2017;CIRCULATIONAHA.117.032031originally published November 13, 2017

---

## **Molti i fattori di rischio di ictus che sono aumentati in 10 anni.**

✘ Secondo uno studio pubblicato in Neurology, in dieci anni, la prevalenza di **fattori di rischio** cardiovascolare, come il diabete, l'ipertensione, la dislipidemia e il fumo, è **notevolmente aumentata** nei pazienti che hanno avuto un **ictus** ischemico acuto.

Tra il 2004 e il 2014, tra i pazienti che hanno avuto un ictus, nel 92,5% dei casi i soggetti avevano almeno un fattore di rischio per la malattia cardiovascolare. L'**ipertensione** era il più importante fattore di rischio (79%), seguito da dislipidemia (47%), diabete (34%), fumo (15%) e abuso di droghe (2%).

La prevalenza della malattia coronarica, della stenosi carotide e dell'insufficienza renale cronica erano rispettivamente del 27%, del 13% e del 12%. La prevalenza dei fattori di rischio variava in funzione dell'età (l'ipertensione era più frequente negli anziani che nei giovani), della razza (il diabete era più frequente tra gli ispanici) ed il genere (l'abuso di droghe era più frequente tra gli uomini).

Nell'arco dei 10 anni presi in considerazione si è osservato una

aumento della prevalenza di tutti i fattori di rischio. In particolare, l'ipertensione è aumentata **dell'1.4% all'anno**, il **diabete del 2%**, la **dislipidemia del 7%**, il **fumo del 5%**, l'**uso di droghe del 7%**.

Nello stesso periodo si può osservare un incremento della prevalenza di stenosi carotidea, malattia coronarica e insufficienza renale cronica rispettivamente del 13%, 6% e 1% all'anno. Inoltre, la modifica della valutazione dei fattori di rischio, negli ultimi 10 anni, come includere la valutazione dell'emoglobina glicata  $A1c > 6,5\%$  per la definizione del diabete, potrebbero avere avuto un impatto sull'analisi della tendenza dei ricercatori.

Sebbene l'epidemia dell'obesità e il preoccupante persistere dell'inattività fisica possano essere parzialmente responsabili dei casi di **ictus**, i ricercatori suggeriscono che la crescente prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti con ictus è multifattoriale.

Fonte

[Increasing prevalence of vascular risk factors in patients with stroke: A call to action. \*Neurology\*. 2017 Oct 11. pii: 10.1212/WNL.0000000000004617. doi: 10.1212/WNL.0000000000004617](#)

---

## [Il diabete gestazionale predispone le donne a un più alto rischio cardiovascolare](#)

✘ Il **diabete gestazionale** aumenta, di poco, il rischio cardiovascolare, ma in queste donne, uno **stile di vita** adeguato potrebbe ridurre questo rischio.

Lo rivela uno studio che ha interessato 89.479 donne arruolate nel [Nurses' Health Study II](#), nel 1989. Nessuna aveva malattie cardiovascolari all'inizio dello studio, ma 5.292 donne, pari al 6%, avevano sviluppato **diabete gestazionale** e 1.161 avevano avuto un evento cardiovascolare.

Le donne che avevano sofferto di **diabete** in gravidanza avevano un rischio maggiore del 60% di soffrire di un evento cardiovascolare, rispetto alle coetanee che non avevano sofferto del disturbo metabolico. Il rischio assoluto, invece, era "abbastanza basso (0,5 eventi 10000 persone/anno), probabilmente a causa della giovane età della coorte considerata", come sottolineato dagli stessi autori. Il dato interessante è che, aderendo a uno [stile di vita sano e mantenendo un peso nella norma](#), il rischio sarebbe risultato inferiore, anche se ancora statisticamente significativo.

In un'analisi separata, le **donne** con diabete gestazionale e diabete di tipo 2 o solo con **diabete** di tipo 2, hanno registrato **un rischio tre volte superiore di malattie cardiovascolari** rispetto alle donne senza diabete.

Lo studio suggerisce che il **diabete gestazionale** potrebbe aumentare il rischio di **aterosclerosi**, anche senza compromettere la tolleranza al glucosio. Le donne con diabete gestazionale, e che non sono andate poi incontro a sviluppo di diabete, "avrebbero avuto uno spessore maggiore a livello dell'intima della carotide molti anni dopo", come riportato [dai due esperti in un editoriale che accompagnava lo studio](#). Questi dati dimostrano comunque "che l'aumento del rischio di **eventi cardiovascolari** tra le donne che hanno sofferto di diabete gestazionale va oltre le solite definizioni cliniche della disfunzione metabolica".

Fonte

[Association of History of Gestational Diabetes With Long-term Cardiovascular Disease Risk in a Large Prospective Cohort of US Women](#). *JAMA Intern Med*. Published online October 16, 2017. doi:10.1001/jamainternmed.2017.2790

---

## [Ecco perché le gliflozine \(SGLT2\), usate nel diabete, riducono lo scompenso](#)

✘ Tra i vari agenti ipoglicemizzanti impiegati nel **diabete**, solo per gli inibitori dell'SGLT2 (gliflozine) è stata riportata una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, soprattutto nella [riduzione del rischio di sviluppo o di progressione dello scompenso /insufficienza cardiaca](#).

Una 'special communication' pubblicata di su JAMA Cardiology propone un possibile meccanismo d'azione degli [inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio \(SGLT2\)](#) a partire dai dati del trial [EMPA-REG Outcomes](#) in cui il trattamento a lungo termine con [empagliflozin](#) ha impedito eventi da scompenso cardiaco fatali e non fatali ma non ha ridotto il rischio di infarto miocardico o ictus nei pazienti con diabete.

Gli autori dello studio affermano che l'effetto benefico degli [inibitori dell'SGLT2 sull'insufficienza cardiaca](#) non può essere spiegato dalle loro azioni sul controllo glicemico o come diuretici osmotici. Nei reni l'SGLT2 interagisce in modo funzionale con lo **scambiatore sodio-idrogeno**, che è responsabile della maggior parte della reuptake tubulare di sodio dopo la filtrazione.

L'attività dello **scambiatore sodio-idrogeno** è notevolmente aumentata nei

pazienti con **scompenso cardiaco** e può essere responsabile della resistenza sia ai diuretici sia ai peptidi natriuretici endogeni.

A livello cardiaco [empagliflozin](#) sembra inibire lo scambio sodio-idrogeno, che può a sua volta portare a una **riduzione di danno cardiaco**, ipertrofia, fibrosi, rimodellamento e disfunzione sistolica.

In breve, l'effetto cardioprotettivo dell'SGLT2 sullo scambio sodio-idrogeno si esplicherebbe a livelli diversi sul cuore stesso e sul rene. In quest'ultimo, il blocco dello scambiatore sodio-idrogeno porterebbe a un'aumentata escrezione renale, una riduzione del peso corporeo, [una ridotta pressione arteriosa](#) e a emoconcentrazione. Questi fattori, nel complesso, riducono lo stress della parete cardiaca e il danno cardiaco, già direttamente esercitato sul cuore dagli stessi farmaci.

Del resto, fanno notare gli autori, anche i benefici dello spironolattone in pazienti con **insufficienza cardiaca** con frazione di eiezione ridotta o conservata possono anche essere imputabili alle azioni del farmaco per inibire il meccanismo di **scambio di sodio-idrogeno** e vi può essere una interazione farmacologica di effetti con gli inibitori dell'SGLT2 in quanto i loro effetti si sovrappongono.

Questa ipotesi ha importanti implicazioni per la progettazione e l'analisi di **studi su larga scala** che coinvolgono pazienti diabetici o non diabetici con scompenso cronico. Probabilmente, questi studi, non spiegheranno i meccanismi che portano i pazienti con intolleranza al glucosio all'insufficienza cardiaca, né verificheranno il ruolo della glicemia nello sviluppo della disfunzione cardiaca. Se avranno successo, ci forniranno più insegnamenti sulla fisiopatologia dello scompenso cardiaco rispetto a quella del diabete.

Fonte

[Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action](#). JAMA Cardiol, 2017;2(9):1025-9.

---

## [Aspirina \(ASA\) in diabete per prevenzione cardiovascolare: rivedere il dosaggio?](#)

✘ L'efficacia di aspirina (ASA) in pazienti con diabete di tipo due come prevenzione del rischio cardiovascolare non è stato molto indagato e, [i pochi dati disponibili](#), non permettono di arrivare a una conclusione

definitiva. In questo contesto si inserisce uno studio presentato al Congresso europeo di diabetologia (#EASD2017, European association for the study of diabetes) che ha valutato l'effetto antiplastrinico dell'aspirina (ASA) 75 mg /die in pazienti con diabete di tipo 2 rispetto a soggetti sani. I ricercatori hanno misurato, per 6 giorni, l'aggregazione piastrinica e la conta delle piastrine immature nei campioni di sangue provenienti da 21 pazienti con diabete di tipo 2 e 21 controlli (tutti Asa-naïve) abbinati per età e genere. I pazienti avevano un'età media di 62 anni e il 67% era di sesso maschile. I soggetti diabetici avevano una durata media di malattia di 9 anni e avevano maggiori probabilità di assumere farmaci antipertensivi (76% vs 33%;  $P = 0,01$ ) e ipolipemizzanti (52% vs 5%;  $P < 0,001$ ). Inoltre avevano una frequenza cardiaca più elevata (68 vs 59 bpm,  $P = 0,01$ ) rispetto ai controlli. Più di 1 su 10 partecipanti (14%) era fumatore. Al basale, i pazienti con diabete 2 avevano livelli più elevati di aggregazione piastrinica rispetto ai controlli ( $P = 0,03$ ).

Un'ora dopo la prima dose di ASA, l'aggregazione si è ridotta in entrambi i gruppi. Dopo una settimana di aspirina a basso dosaggio giornaliero, quando è stato raggiunto uno steady state, i livelli di aggregazione piastrinica un'ora dopo l'assunzione di ASA sono risultati molto inferiori rispetto a quanto rilevato dopo la prima dose di ASA in entrambi i gruppi. Tuttavia, rispetto ai controlli, i pazienti con diabete avevano un numero maggiore di piastrine immature, evidenziando che avevano un più alto turnover piastrinico e un maggior numero di trombociti prodotti ex novo che non erano inibiti dall'ASA, pur non essendo la differenza statisticamente significativa ( $P = 0,09$ ).

Lo studio, osservano gli autori, indica come i pazienti con diabete potrebbero trarre vantaggio dall'assunzione di ASA 75mg due bolte al giorno (bid) perché "le piastrine nelle persone con diabete di tipo 2 sono caratterizzate da una maggiore aggregazione e da un aumento dei tassi di turnover.

I ricercatori ricordano inoltre che lo stesso fenomeno di un effetto ridotto dell'ASA si osserva anche nei pazienti con diabete e malattie cardiovascolari note: verificare l'effetto del dosaggio bid in questo gruppo di pazienti in prevenzione secondaria, sarebbe molto utile.

Chiaramente, il dato non permette di consigliare ai pazienti con diabete questa posologia, in quanto sono necessari trial clinici su larga scala prima di poter trarre conclusioni definitive.

Fonte

[1132 – Antiplatelet effect of aspirin during 24 hours in patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease](#). European Association for the Study of Diabetes 2017 Annual Meeting; September 13, 2017. Poster 1132.

---

## **29 settembre 2017. Giornata mondiale del cuore. Tutte le iniziative**

✘ Sono molte le iniziative messe a punto in occasione [Giornata Mondiale per](#)

[il Cuore](#) che si celebra il 29 settembre. La campagna mondiale è promossa e coordinata, a livello nazionale, dalla [Fondazione Italiana per il Cuore](#), membro nazionale della [World Heart Federation](#), in collaborazione con [Conacuore](#) (130 associazioni di pazienti) e la [Federazione Italiana di Cardiologia \(FIC\)](#), partner storici di questa iniziativa, e con il patrocinio di numerosi enti e delle Società Scientifiche nazionali.

Le malattie cardiovascolari, prima causa di morte e di invalidità e tra le principali voci di costi diretti e indiretti, non si manifestano in modo improvviso solo nell'età adulta, ma molte di esse si [possono prevenire](#).

L'aterosclerosi, ad esempio, alla base dell'infarto e dell'ictus, insorgono per fattori di rischio – come la cattiva alimentazione, la sedentarietà, il fumo, l'abuso di alcol – che agiscono in età molto precoci, e si sviluppano in modo silente, o apparentemente senza sintomi, per lungo tempo, nella vita di una persona. Inoltre, anche diabete, obesità, molti tumori e le malattie croniche respiratorie riconoscono gli stessi fattori di rischio.

Ogni anno sono previste numerose iniziative educative e di sensibilizzazione aperte a tutti, organizzate spontaneamente dalle numerose associazioni, pazienti, ASL, centri ospedalieri, enti, scuole etc. L'anno scorso sono state organizzate oltre 80 attività che hanno visto la partecipazione di migliaia di persone.

Ecco come tenersi informati:

- [Opuscolo GMC 2017](#)
- [Comitato di Presidenza](#)
- [Organizzatori e Partner](#)
- [Patrocinio Società Scientifiche](#)
- [Patrocinio Enti e Società Sportive](#)
- [Sponsor](#)
- [EVENTI IN ITALIA \(ultimo aggiornamento 25 set\)](#)

---

## [\*\*Ipertensione nel paziente con diabete. Nuovo Position statement ADA\*\*](#)

L'associazione dei diabetologi americani, [American Diabetes Association \(ADA\)](#) ha pubblicato un aggiornamento del Position Statement sulla gestione dell'ipertensione nel paziente diabetico.

Segnaliamo alcune delle affermazioni a nostro avviso di maggiore interesse.

**Metodo di misurazione.** La misura oscillometrica semi-automatica è considerata la metodica di riferimento per la diagnosi ed il follow-up del paziente iperteso con diabete. Non è ben chiaro cosa si intenda per misura "semi-automatica" ma vi è un chiaro riferimento anche alla misurazione



“automatica” utilizzata in due importanti trial clinici, [lo studio ACCORD](#) nei pazienti diabetici e lo [studio SPRINT](#).

**Misure ripetute in diversi contesti.** Si raccomanda che la diagnosi di ipertensione sia fondata su misure ripetute eseguite [sia in ambulatorio che fuori dell'ambulatorio](#) e questo anche per poter diagnosticare correttamente i casi di [ipertensione da camice bianco](#) o di [ipertensione mascherata](#).

**Ipotensione ortostatica.** Si raccomanda una particolare [attenzione a questo fenomeno](#) che è particolarmente frequente nel paziente con diabete come espressione di [neuropatia autonoma](#) o di deplezione di volume ed è associato a un rischio aumentato di mortalità e di scompenso cardiaco.

**Target pressorio.** Si conferma il target di 140/90 mmHg con la opzione di scendere a valori più bassi, inferiori a 130/80 mmHg, in pazienti selezionati ad alto rischio cardiovascolare se tali valori possono essere conseguiti senza esporre il paziente agli effetti collaterali della terapia.

**Terapia farmacologica.** I farmaci di scelta, che hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari nei diabetici ipertesi, sono: ace-inibitori, sartani, diuretici tiazidici, calcio-antagonisti diidropiridinici. Per raggiungere gli obiettivi del trattamento spesso sono necessarie due o più classi di farmaci ma deve essere evitata l'associazione di ace-inibitori e sartani. Nei pazienti con valori pressori iniziali  $\geq 160/100$  mmHg è raccomandato un trattamento iniziale con due farmaci possibilmente associati nella stessa compressa per migliorare l'aderenza. Nei [pazienti con microalbuminuria](#) sono indicati ace-inibitori o sartani. La somministrazione di questi farmaci non è invece utile in pazienti normotesi al solo scopo di prevenire la nefropatia diabetica.

**Ipertensione resistente.** Nei pazienti con [ipertensione resistente](#) l'aggiunta di un anti-aldosteronico alla terapia con ace-inibitore, sartano, diuretico o calcio-antagonista può essere utile. Questa classe di farmaci riduce anche l'albuminuria e ha anche altri effetti cardiovascolari positivi ma aumenta il rischio di ipercaliemia, soprattutto quando aggiunto ad ace-inibitori e sartani.



Fonte

[Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association](#). Diabetes Care 2017;40:1273–1284

---

**[A prescindere dalla glicemia,](#)**

# empagliflozin riduce la mortalità in pazienti con diabete

✘ In pazienti con **diabete** di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata, **empagliflozin** in aggiunta ad antidiabetici di prima o seconda linea (metformina o sulfanilurea) riduce del **38% il rischio di mortalità** cardiovascolare indipendentemente dal **controllo glicemico** all'inizio dello studio.

Sono i nuovi risultati *post-hoc* dello [studio cardine EMPA-REG OUTCOME](#) presentati da Boehringer Ingelheim ed Eli Lilly and Company in occasione della 53<sup>a</sup> edizione del Congresso Annuale dell'[Associazione Europea per lo Studio del Diabete \(EASD\)](#) in corso a Lisbona.

I pazienti con **diabete e con malattia cardiovascolare** – coronaropatia, arteriopatia periferica o storia di infarto del miocardio o ictus- sono stati divisi in quattro gruppi in base ai livelli di glicemia all'inizio dello studio: livelli di **emoglobina** glicata HbA1c <7,0%, da 7,0% a <8,0%, da 8,0% a <9,0% e <sup>3</sup>9,0%. In tutti i quattro gruppi che hanno ricevuto **empagliflozin** è stata dimostrata una riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare rispetto a placebo.

Questi risultati sono omogenei rispetto alla riduzione del rischio riscontrata nella popolazione complessiva dello studio (38%) e **indipendenti dal miglioramento del controllo glicemico**, a seguito dell'introduzione della terapia (misurata come riduzione del livello di HbA1c di  $\geq 0,5\%$  alla settimana 12).

[Ulteriori analisi post-hoc](#) hanno dimostrato che, quando **empagliflozin** è stato aggiunto a metformina o sulfanilurea, la riduzione della mortalità cardiovascolare vs placebo è stata omogenea rispetto a quella riscontrata nella popolazione complessiva dello studio. Queste analisi dimostrano, inoltre, che la percentuale di pazienti con eventi avversi ipoglicemici è stata simile nei gruppi in terapia con empagliflozin, rispetto a placebo.

I risultati dello [studio cardine EMPA-REG OUTCOME](#), che ha coinvolto 7.020 pazienti, pubblicati sul New England Journal of Medicine nel 2015, avevano dimostrato che empagliflozin, quando aggiunto a terapia standard (farmaci ipoglicemizzanti e farmaci di protezione cardiovascolare), riduce il rischio relativo di mortalità cardiovascolare del 38% vs placebo in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Il profilo complessivo di sicurezza di empagliflozin è stato omogeneo rispetto a quello riscontrato in precedenti studi clinici e indicato nel foglio illustrativo del farmaco.

La malattia cardiovascolare è la principale causa di mortalità in soggetti con **diabete** di tipo 2. I risultati presentati a EASD forniscono ulteriori evidenze del beneficio che **empagliflozin**, inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) per somministrazione orale, può offrire a

pazienti con diverso controllo glicemico.

Fonte

[Does baseline HbA1c or change in HbA1c predict the reduction in cardiovascular \(CV\) death with empagliflozin?](#) Results from EMPA-REG OUTCOME. Poster No. [916] at 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Sept 11-15, Lisbon, Portugal.

---

## [Dislipidemie. I PCSK9 inibitori non aumentano rischio di diabete nel breve termine. #esc2017](#)

✘ La terapia ipolipidemizzante con gli [inibitori di PCSK9](#) non aumenta, a breve, il rischio di **diabete** di tipo 2. Lo afferma una revisione sistematica presentata al Congresso annuale dell'[European Society of Cardiology \(#esc2017\)](#), che si è concluso il 30 agosto a Barcellona.

Come è noto, le mutazioni del gene **PCSK9** sono associate allo sviluppo di **diabete** di tipo 2. È stato quindi ipotizzato che il trattamento con inibitori di PCSK9 favorisca l'insorgenza del diabete di tipo 2. Per valutare tale ipotesi, i ricercatori brasiliani hanno preso in esame tutti gli studi sui PCSK9 vs placebo nei pazienti con **ipercolesterolemia** primaria. Outcome primario erano i tassi di emoglobina glicata (HbA1c) e di glicemia a digiuno oppure una nuova diagnosi di diabete di tipo 2.

Il team ha poi selezionato 20 trial randomizzati riguardanti in totale 68.123 pazienti di età media 60 anni, con 103 mg/dL di **glicemia** a digiuno media e HbA1c del 5,89%. I dati complessivi mostrano che gli inibitori **di PCSK9** aumentano la glicemia a digiuno di circa il 2% annuo e dello 0,05% annuo i livelli di HbA1c. Il rischio relativo vs placebo di insorgenza di diabete di tipo 2 nei pazienti trattati con inibitori di PCSK9 è risultato di 1,04 (95%, CI 0,96-1,13).

I ricercatori concludono che questi piccoli cambiamenti nella glicemia a digiuno e nell'emoglobina glicata **non sono sufficienti** ad aumentare l'incidenza di **diabete** di tipo 2 nel breve termine nella popolazione dei pazienti trattati con inibitori di **PCSK9**. Anche se, nel lungo termine, questi farmaci dovessero rivelarsi diabetogeni in modo lieve o moderato, gli autori non ritengono necessario modificare le [linee guida per la prescrizione di inibitori di PCSK9](#), dato il loro sostanziale contributo nella riduzione e rischio cardiovascolare.

A tale proposito, un altro studio ha suggerito una [funzione antinfiammatoria degli inibitori del PCSK9](#) con meccanismo immunomodulatorio.

Fonte

[Meta-analysis suggests PCSK9 inhibitors do not increase short-term risk of type 2 diabetes](#). ESC 2017 press release 2017