Paziente diabetico e particolare terapia antiaggregante

Alessandro Filippi
Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG

Antonio M., 78 anni, è iperteso da 7; la pressione e ben controllata (valori medi 134/86) con amlodipina. È sedentario, non fuma e ha un *body max index* di 29 e negli ultimi sei mesi la lieve iperglicemia si è trasformata in diabete. Ha recentemente eseguito i seguenti esami: creatininemia 1,3 mg/dl, glucosio 142 mg/dl, HbA_{1c} 7,5%, colesterolo totale 252, colesterolo-HDL 52 mg/dl, trigliceridi 260 mg/dl, es. urine: normale.
È stato messo in terapia con metformina e inviato dal diabetologo per ottenere l'esenzione dal pagamento ticket. Alla visita di controllo il paziente ha portato in visione la risposta dello specialista che consiglia di aggiungere un ACE-inibitore e ASA.

Domanda

La prescrizione di ASA è corretta?

Risposta

Mentre l'utilizzo dell'aspirina nell'ambito della prevenzione secondaria è ben stabilito, per quanto riguarda l'indicazione per la prevenzione primaria la situazione è più controversa. È indispensabile quindi valutare il rapporto tra rischio emorragico e possibilità di evitare eventi cardiovascolari (CV). Per quanto riguarda gli eventi emorragici è necessario distinguere quelli minori da quelli maggiori e, tra questi, quelli che per pericolosità e per danno residuo o per rischio di morte sono paragonabili a un evento CV.
Esaminiamo prima brevemente il rischio emorragico.
Un recentissimo studio pubblicato su JAMA [1] e basato sulla popolazione italiana, mostra che i diabetici che utilizzano ASA nell'ambito dell'usuale pratica clinica presentano un rischio relativo di emorragie maggiori (ricovero per emorragia gastroenterica o emorragia cerebrale) di 3,6 casi/1000 soggetti/anno (95% IC 3,48-3,72), con un rischio relativo rispetto ai controlli di 1,55 (95% IC 1,48-1,63). Per altro, sempre lo stesso studio mostra che anche indipendentemente dall'uso di ASA, i diabetici presentano un rischio relativo di emorragie superiore: rischio relativo 1,36 (95% IC 1,28-1,44). Dati simili sono stati riportati da una metanalisi di trial d'intervento [2], dove l'incremento annuale attribuibile all'ASA è risultato dello 0,13% (95% IC 0,08-0,20) per le emorragie maggiori, 0,12% (95%IC 0,07-0,19) per emorragie gastrointestinali e 0,03% (95% IC 0,01-0,08) per le emorragie intracraniche.
Per quanto riguarda il rischio di eventi CV è noto che i diabetici presentano una probabilità di patologia aterosclerotica/trombotica più elevata rispetto a soggetti privi di questa malattia. Il diabete mellito è, tra l'altro, caratterizzato da una maggiore attivazione piastrinica ed elevati livelli/attività dei fattori della coagulazione [3 4]. In una recente metanalisi [5] che ha analizzato oltre 100.000 pazienti con follow-up di 6 anni, l'aspirina ha mostrato una riduzione degli eventi CV del 10% (95% IC 0,85-0,96), senza riduzione della mortalità CV e totale; nella metanalisi si osservava, per altro, una significativa eterogenicità negli studi.
Bisogna comunque notare che dati recenti indicano che sottogruppi di diabetici – quali i pazienti di età più avanzata e i soggetti con danno renale di media entità – possono trarre maggiori benefici dall'ASA. Questo è un aspetto importante, dato che gli studi considerano solitamente il diabete come un'unica entità, mentre nella realtà c'è un continuum clinico di rischio. Un paziente con diabete da 20 anni, con terapia insulinica, neuropatia diabetica e nefropatia

OBIETTIVI

- **Identificare i pazienti diabetici meritevoli di terapia preventiva CV con ASA**
- **Identificare i pazienti diabetici in terapia con ASA meritevoli di profilassi con PPI**

CORRISPONDENZA

ALESSANDRO FILIPPI
filippi.alessandro@simg.it

ha un rischio CV ben diverso da quello di un diabetico da 2 anni ben controllato con sola terapia dietetica [6].
Le attuali linee guida americane [7] hanno assunto quindi una posizione conservativa: ASA è raccomandata solo nei pazienti con rischio CV > 10% a dieci anni, è sconsigliata per rischio < 5%, mentre la decisione viene lasciata ad una valutazione globale individuale nei pazienti con rischio intermedio (calcolo del rischio con algoritmo Framigham).
Una posizione analoga è espressa da autorevoli esperti italiani [8] che consigliano l'uso di ASA in prevenzione primaria solo in presenza di rischio globale CV ≥ 20% a dieci anni secondo l'algoritmo del rischio del Progetto Cuore, questo anche per i pazienti diabetici.

Il Signor Antonio presenta un rischio CV molto elevato (calcolato con algoritmo Progetto Cuore utilizzando come età 68 anni il rischio a dieci anni è quasi 33%, quindi è approssimativamente doppio a 78 anni), oltre a ciò ha un danno renale moderato (MDRD 53 ml/min/1,7 m2). L'uso di ASA, 100 mg/die, viene confermato.

Domande

Il dosaggio di ASA scelto è corretto?
Bisogna associare PPI?

Risposte

Nei pazienti diabetici è stato descritto un maggior turnover delle piastrine ed è pertanto stato suggerito l'utilizzo di dosi più elevate o multiple di ASA per migliorare l'effetto antipiastrinico [9]. È stata inoltre evidenziata una variabilità individuale nella risposta all'effetto antipiastrinico rispetto a dosi standard di 150 e 300 mg/die. La risposta a 300 mg/die è maggiore rispetto al dosaggio di 150 mg/die nei pazienti con "resistenza" all'aspirina. Questo fenomeno sembra essere associato agli usuali fattori di rischio aterotrombotico (diabete, iperlipemia, obesità) [10]. Sebbene dati sperimentali suggeriscano la possibilità di utilizzare soprattutto la polisomministrazione di ASA per superare l'incompleta inibizione della sintesi di trombossano, mancano attualmente studi clinici che abbiano valutato questa strategia [11].
Come già riportato, l'ASA aumenta il rischio di sanguinamento GE, ma l'uso di PPI fornisce una buona protezione: odd ratio 0,34 (95%IC 0,21-0,57) [12]. La nota 1 prevede pertanto la rimborsabilità dei PPI nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento che usano ASA. Ovviamente i PPI non riducono il rischio di sanguinamento in altra sede.

Il sig. Antonio è un soggetto ad alto rischio di emorragia GE a causa dell'età. L'utilizzo di PPI è quindi indicata. Per quanto riguarda la dose di ASA, la scelta di una dose "bassa" è indicata in assenza di prove solide della superiorità di dosi più elevate/polisomminstrazione, mentre contemporaneamente vi sono evidenza di minor rischio emorragico con dosi "basse" *vs.* "alte".
Si conferma quindi il dosaggio di 100 mg/die e si prescrivono PPI.

Bibliografia

1 De Berardis, G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al. *Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes*. JAMA 2012;307:2286-94.

2 McQuaid KR, Laine L. *Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials*. Am J Med 2006;119:624-38.

3 Ferreiro JL, Gomez-Hospital JA, Angiolillo DJ. *Platelet abnormalities in diabetes mellitus*. Diab Vasc Dis Res 2010;7:251-9.

4 Alzahrani SH, Ajjan RA. *Coagulation and fibrinolysis in diabetes*. Diab Vasc Dis Res 2010;7: 260-73.

5 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. *Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Intern Med 2012;172:209-16.

6 Ajjan RA. *Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin*. Diab Vasc Dis Res 2012;9:243-4.

7 Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. *Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation*. Circulation 2010;121:2694-701.

8 De Caterina R, Orlando D, Berti V, et al. *Aspirin in primary prevention of cardiovascular diseases: how to balance risks and benefits*. G Ital Cardiol (Rome) 2012;13:494-502.

9 Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. *Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease*. Circ Cardiovasc Interv 2011;4:180-7.

10 Salama MM, Mohamed Morad AR, et al. *Resistance to low-dose aspirin therapy among patients with acute coronary syndrome in relation to associated risk factors*. J Clin Pharm Ther 2012;37:630-6.

11 Linden MD, Tran HA. *Overcoming aspirin treatment failure in diabetes*. Crit Rev Clin Lab Sci 2012 Oct 24 [Epub ahead of print].

12 Lanas A, Wu P, Medin J, et al. *Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:762-8.