

COME VA INDIVIDUATA LA MALATTIA CORONARICA NEL DIABETICO ASINTOMATICO?

F. Rigo, E. Grolla

Divisione di Cardiologia, Ospedale dell'Angelo di Mestre - Venezia

La malattia diabetica rappresenta una delle sfide più importanti della Medicina sia per la sua dimensione, si calcola infatti che in Europa vi siano più di 52 milioni di soggetti che ne sono affetti, che per la sua complessità fisiopatologica nonché per l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche¹. Nonostante sia stato rilevato un calo della mortalità per cardiopatia ischemica nella popolazione globale, questa rimane comunque la principale causa di morte nei pazienti diabetici. La mortalità complessiva per causa cardiovascolare è più che raddoppiata negli uomini diabetici e circa quattro volte superiore nelle donne diabetiche, rispetto alla popolazione generale maschile e femminile^{2,3}. L'incidenza di eventi coronarici fatali e non fatali nei soggetti diabetici è da 1.5 a 3-4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici di pari età¹⁻⁵. Rispetto ai non diabetici, i pazienti affetti da diabete mellito presentano un'arteriopatia coronarica maggiormente estesa, con coinvolgimento prevalente dei vasi distali, con circoli collaterali meno abbondanti^{3,5}.

L'arteria coronaria sinistra è quella più frequentemente ed estesamente coinvolta e tale coinvolgimento potrebbe in parte spiegare la peggiore prognosi di questi pazienti. Inoltre, i soggetti diabetici che sviluppano un infarto miocardico sono più prone a complicanze, quali reinfarto, insufficienza cardiaca congestizia cronica, shock cardiogeno, rottura del miocardio^{6,7}. I pazienti diabetici presentano un intervallo di tempo più lungo tra l'esordio dei sintomi e il ricovero in ospedale e quindi anche il trattamento ripercussivo risulta spesso ritardato. La presenza di neuropatia autonoma può essere responsabile di ischemia in forma silente, con il conseguente ritardo diagnostico che può complicare ulteriormente il quadro clinico e condizionare quindi l'outcome di questi pazienti. La prognosi nel soggetto diabetico è peggiore anche se in presenza di piccole aree infartuali, e questo probabilmente a causa di un frequente e concomitante coinvolgimento del microcircolo coronarico, associazione questa assai insidiosa, che può esitare nella "cardiomiopatia diabetica"⁵⁻⁹. Ne deriva

che, nei pazienti diabetici non è più sufficiente attuare la prevenzione cardiovascolare con il trattamento ottimale dei fattori di rischio, mediante le modifiche dello stile di vita e la terapia farmacologica, ma risulta necessario diagnosticare precocemente la presenza di malattia coronarica significativa subclinica, al fine di trattarla efficacemente con gli approcci terapeutici medici, interventistici e chirurgici a disposizione.

Nella popolazione diabetica è noto che la presenza di possibili equivalenti ischemici quali la dispnea, l'affaticabilità, un questionario di Rose positivo, un ECG diagnostico per ischemia sospetta o molto probabile, o riscontri ecocardiografici sospetti richiedono sempre un approfondimento diagnostico. Diverso è invece il discorso nei pazienti diabetici asintomatici.

Un protocollo di screening deve avere come obiettivo la riduzione della morbilità e mortalità di questi pazienti, deve essere accessibile, facilmente applicabile, ed avere costi sostenibili per il sistema sanitario, anche in rapporto ai benefici per le condizioni di salute del paziente. Deve quindi essere eseguito su una popolazione in cui la prevalenza di cardiopatia ischemica silente sia sufficientemente elevata, almeno il 20%¹⁰⁻¹⁷.

Per quanto riguarda lo screening della cardiopatia ischemica, in letteratura non vi sono dati provenienti da studi clinici randomizzati e prospettici, ma solo risultati di analisi retrospettive. Secondo le linee guida internazionali, al momento non vi sono evidenze sull'utilità di eseguire, di routine, uno screening per la cardiopatia ischemica su tutti i pazienti diabetici¹⁷. Sono stati tuttavia suggeriti diversi approcci (basati sia sulla valutazione dei fattori di rischio clinici, bioumorali e sull'identificazione di aterosclerosi subclinica) per identificare, tra questi pazienti, dei sottogruppi a maggior rischio di cardiopatia ischemica, in cui ricercare la presenza di malattia coronarica subclinica con test di diagnostica cardiologica non invasiva¹⁵⁻¹⁸ (tabb. I, II).

Tabella I - Stratificazione del rischio nei soggetti diabetici asintomatici da avviare ad accertamenti cardio-vascolari.

Diabetici asintomatici con:

Alterazioni ECG o ecocardiografiche

Macroangiopatia (sintomatica e asintomatica)

Rischio coronarico (UKPDS) > 30% a 10 anni

Rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 anni + 1 di:

- GFR < 30 ml/min
- Neuropatia autonoma cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità per cardiopatia ischemica in giovane età (maschi <55 aa; femmine <65 aa)

Rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 anni + 2 di:

- GFR < 60 ml/min
 - Micro-macroalbuminuria
 - Retinopatia laser trattata - proliferante
-

ADA Guidelines, Diabetes Care 1998; 21:1551

Tabella II - Elementi che suggeriscono l'indicazione a tests diagnostici nei soggetti diabetici.

Typical or atypical cardiac symptoms
 Resting ECG suggestive of ischemia or infarction
 Peripheral or carotid occlusive arterial disease
 Sedentary lifestyle, age >35 years, and plans to begin a vigorous exercise program
 Asymptomatic patients with ≥ 2 risk factors:
 - Hypercholesterolemia
 - Hypertension
 - Smoking
 - Family history of premature CAD
 - Micro/macroalbuminuria

ADA Guidelines, Diabetes Care 1998; 21:1551

Quando ed in quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente?

In quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente? Prima di tutto quelli con adeguata aspettativa e qualità di vita, che possano essere potenzialmente eleggibili per un'eventuale rivascolarizzazione. Per questo andrebbe fatta una stratificazione del rischio tra i pazienti diabetici. Va però anche detto che non essendoci dei trials randomizzati, le Società Scientifiche nazionali ed internazionali che finora hanno affrontato il tema dello screening della cardiopatia ischemica si sono dovute confrontare con l'assenza di dati provenienti da trials randomizzati prospettici ed hanno potuto utilizzare esclusivamente indicazioni suggerite da analisi retrospettive. La prima conseguenza è che le raccomandazioni proposte sono prevalentemente basate sull'opinione di esperti del gruppo di lavoro responsabile delle linee-guida¹⁵⁻¹⁷. Un secondo ed altrettanto importante effetto è che l'attenzione non si è potuta focalizzare sul reale beneficio che il paziente può trarre dalla diagnosi di cardiopatia ischemica silente in termini di riduzione della mortalità, di eventi coronarici maggiori e di qualità della vita ma sulla modalità di conduzione dello screening. Una prospettiva "diagnostica mirata" e non "paziente mirata" può risultare fuorviante rispetto all'obiettivo finale che è la prognosi del singolo paziente diabetico¹⁸. È tuttavia diffusamente accettato che i soggetti diabetici a maggior rischio di sviluppare una coronaropatia risultano essere quelli con¹⁷:

- *macroangiopatia sintomatica*, in distretti arteriosi non coronarici, intesa come precedenti eventi aterotrombotici o rivascolarizzazione, e *non sintomatica*, che costituisca un equivalente di malattia coronarica secondo l'ATP III (arteriopatia periferica con ABI <0.9; stenosi carotidea asintomatica >50%, aneurisma aortico);
- *score di rischio coronarico* >20% associato ad almeno una delle seguenti alterazioni:
 - a) presenza di placche ateromasiche determinanti stenosi 20% del lume vasale in qualsiasi distretto arterioso;
 - b) GFR <30 ml/min per 1.73 m²;
 - c) neuropatia autonoma cardiaca;
 - d) disfunzione erettile;

- e) familiarità di I° grado per cardiopatia ischemica in giovane età (maschi <55 anni; femmine <65 anni);
- *score di rischio coronarico* >20% associato ad almeno due delle seguenti alterazioni:
 - a) GFR <60 ml/min per 1.73 m²;
 - b) micro- o macro-albuminuria;
 - c) retinopatia laser-trattata/proliferante;
- *score di rischio coronarico* >30% associato a più alterazioni d'organo.

Va però ricordato che i classici fattori di rischio cardiovascolare possono fornire uno scarso potere predittivo positivo per un esame funzionale cardiaco alterato. Ciò può essere spiegato dal fatto che i fattori di rischio coronarici e gli scores di rischio cardiovascolare proiettano il rischio su una lunga traiettoria temporale, generalmente dieci anni, per cui la possibilità di identificare un'ischemia miocardica importante è certamente più ridotta nel breve periodo^{17,18}. Al contrario, la presenza di un'ateromasia significativa in altri distretti vascolari dimostra che l'albero arterioso del paziente ha già subito un'aggressione ateromasica e che, probabilmente, altre manifestazioni aterosclerotiche sono presenti anche a livello coronarico¹⁹⁻²³. Questo può spiegare la forte associazione osservata tra la presenza di difetti di perfusione coronarica e di vasculopatia periferica rispetto alla presenza di fattori di rischio biomorali²⁴ e la scelta di includere nello screening pazienti con aterosclerosi non coronarica sintomatica o asintomatica ma molto avanzata. A tale scopo, è quindi necessario valutare annualmente la presenza dei polsi periferici e di eventuali soffi vascolari, e potrebbe essere utile eseguire un eco-color-doppler dei tronchi sovra-aortici all'atto della diagnosi del diabete che, se negativo, andrà ripetuto non prima di 3-4 anni²⁴⁻²⁶.

L'impiego di uno score di rischio coronarico consente non solo di considerare i classici fattori cardiovascolari come variabili continue, ma anche di integrare il loro valore prognostico. La scelta dello "UKPDS risk engine" è basata sul fatto che è stato calcolato su una popolazione affetta da diabete mellito tipo 2 ed è l'unico algoritmo che prenda in considerazione, nel calcolo del rischio, il controllo glicemico espresso come emoglobina glicata e la durata del diabete²⁷. Si ritiene inoltre necessario aumentare la possibilità di una presenza di coronaropatia associando allo score di rischio cardiovascolare, il riscontro di un danno subclinico macrovascolare, o microvascolare/neuropatico conclamato, o la coesistenza di una familiarità per coronaropatia precoce, a meno che lo score del rischio non sia estremamente elevato (>30%). In questo modo diventano potenzialmente eleggibili per lo screening pazienti con fattori di rischio coronarico non ben controllati, in accordo con il suggerimento dell'ADA²⁴⁻²⁶ (tab. II). La scelta degli elementi diagnostici della macroangiopatia subclinica e della microangiopatia è supportata dal fatto che risultano fattori di rischio indipendenti, il cui effetto, se associati, è moltiplicativo²⁶. Va comunque detto che, come tutti gli algoritmi di rischio coronarico/vascolare, anche quello più in uso e cioè l'"UKPDS risk engine" presenta dei limiti. Infatti, è stato dimostrato come applicare dogmaticamente questo risk score porti ad una sovrastima del rischio reale di sviluppare eventi cardiaci o vascolari e soprattutto come non sia sempre calibrato e funzionale nel discriminare i diversi sottotipi di pazienti diabetici, e quindi non sempre risulta appropriato nel personalizzare il rischio cardiovascolare²⁷.

Quali indagini diagnostiche si devono utilizzare per la ricerca della coronaropatia asintomatica?

L'obiettivo dello screening della cardiopatia ischemica asintomatica dovrebbe essere quello di identificare quei soggetti con ischemia miocardica realmente presente e tentare di darne una quantificazione^{24,26}. Ciò significa che non è sufficiente identificare un soggetto a rischio coronarico potenzialmente molto elevato utilizzando algoritmi clinico-biumorali o tecniche d'immagine morfologiche, anche le più avanzate, quali lo score del calcio coronarico o l'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata, ma è necessario documentare la presenza d'ischemia miocardica inducibile sotto stress utilizzando e privilegiando le metodiche funzionali²⁴⁻²⁶. Infatti, il riscontro anatomico di una stenosi coronarica non è di per sé un elemento sufficiente per porre l'indicazione alla rivascularizzazione in assenza di sintomi o dell'evidenza di un difetto di perfusione significativo²⁴. In quest'ottica, gli esami disponibili sono l'ECG da sforzo, l'ecocardiografia /l'ecocardiografica con test da sforzo o stressor farmacologico, la SPECT con test da sforzo o stressor farmacologico, la PET con test da sforzo o stressor farmacologico, lo stress con Cine RMN. L'approccio iniziale dello screening della cardiopatia ischemica deve procedere attraverso l'esecuzione iniziale di esami di I° livello, semplici e di costo limitato, per poi passare ad una diagnostica più raffinata, maggiormente complessa e costosa ma più accurata²⁶⁻³⁰.

Dopo aver escluso, con un'attenta anamnesi, la presenza di sintomi (anche equivalenti coronarici) e di segni di cardiopatia mediante un accurato esame obiettivo, ECG a riposo ed ecocardiogramma, è necessario ricorrere a test funzionali, semplici, poco costosi e facilmente accessibili, che mettano in evidenza la presenza di ischemia miocardica silente inducibile o una ridotta riserva coronarica²⁴. Infatti, il riscontro anatomico di una stenosi coronarica non è un elemento sufficiente per porre l'indicazione alla rivascularizzazione in assenza di sintomi o dell'evidenza di un difetto di perfusione significativo²⁴⁻³¹ (fig. 1).

ECG a riposo

Seppur caratterizzato da una sensibilità diagnostica estremamente bassa, il primo esame da eseguire è l'ECG a riposo, in quanto è l'esame più semplice, il più economico e facilmente ripetibile in presenza di sintomi. Consente di identificare l'eventuale presenza di una pregressa necrosi, di disturbi della conduzione come ad esempio un blocco di branca sinistro, spesso spia di una cardiomiopatia latente, di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare suggestive per ischemia miocardica. La presenza di un'onda Q o di alterazioni del tratto S-T sono risultate spesso significativamente associate al riscontro di SPECT di deficit di perfusione ventricolare sinistra, ad alto rischio, così come a pregresse necrosi miocardiche clinicamente silenti²⁶⁻³⁰.

Ecocardiografia basale

Un esame positivo o dubbio come l'ECG a riposo necessita di un approfondimento diagnostico con una tecnica di imaging che come esame di prima linea è rappresentato da un'ecocardiografia basale. Il riscontro di alterazioni morfologiche-funzionali, di anomalie della cinetica segmentaria o di una de-

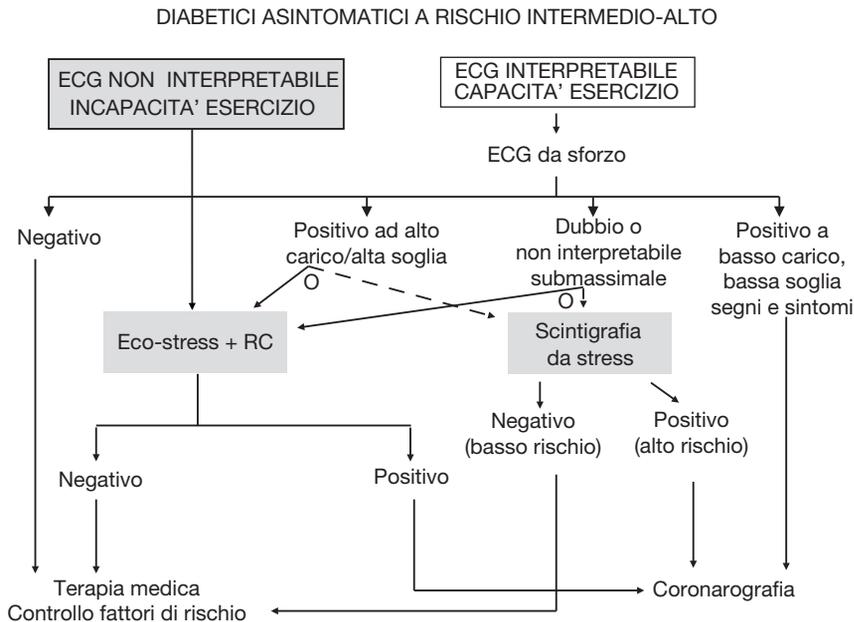


Fig. 1. Algoritmo diagnostico in pazienti con sospetto di malattia coronarica. Dopo la valutazione della probabilità a priori in pazienti sintomatici, l'ECG da sforzo costituisce l'esame di partenza. In pazienti con test ergometrico dubbio è necessario un test di imaging di conferma a scelta tra scintigrafia miocardica o eco-stress. Quest'ultimo potrebbe essere preferito nei casi di TE positivo ad alto carico/alta soglia per la specificità particolarmente elevata. In soggetti con test ergometrico dubbio o non interpretabile, un test ad elevata sensibilità come la scintigrafia perfusionale potrebbe invece essere considerato test di prima scelta per l'elevata sensibilità. Le linee tratteggiate, tuttavia, indicano gli esami che possono essere considerati sostanzialmente equivalenti. L'ecocardiogramma costituisce l'esame di partenza nei pazienti sintomatici ma a bassa probabilità di cardiopatia coronarica o che presentino alterazioni elettrocardiografiche basali di dubbia interpretazione, sospette per ipertrofia miocardica (voltaggi ai limiti, strain atipico). In presenza d'ipertrofia, l'esame successivo è l'eco-stress, che ha dimostrato maggiore specificità rispetto alla scintigrafia di perfusione. Se l'ipertrofia non è confermata, può essere eseguito un ECG da sforzo e ripreso l'algoritmo precedentemente descritto. I due esami sono posti su un piano paritetico, alternativo e non sequenziale (salvo casi particolari) con preferenza per l'eco-stress in presenza di IVS e per la scintigrafia in caso di test ergometrico non interpretabile. La coronarografia viene eseguita immediatamente in caso di positività multipla od a bassa soglia, mentre viene differita dopo rivalutazione con terapia medica piena, in caso di deficit circoscritti o soglia elevata, considerate le peculiarità fisiopatologiche del circolo coronarico nell'ipertensione arteriosa. Il principio fondamentale al quale l'algoritmo è ispirato è quello di ridurre al minimo gli esami, ponendo, per quanto possibile, sullo stesso piano i test con criteri diagnostici simili.

pressione della funzione ventricolare sinistra, oltre che fornire utili indicazioni terapeutiche farmacologiche di prevenzione dello scompenso, di protezione dall'ischemia e aiutare le indicazioni relative alla terapia antidiabetica, fornisce il presupposto per la prosecuzione delle indagini mediante un test di stimolo funzionale²¹⁻³². Il riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra e/o di segni di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro dovranno indurre a migliorare ulteriormente il controllo pressorio, glicemico, lipidico e lo stile di vita²⁵.

ECG da sforzo

L'esame più semplice ed economico disponibile per ricercare l'ischemia inducibile nel paziente diabetico asintomatico è l'ECG in corso di test da sforzo. Ciò presuppone che il paziente sia in grado di sviluppare uno sforzo sufficiente per raggiungere la frequenza cardiaca diagnostica necessaria e non presenti alterazioni all'ECG basale (blocco di branca sinistro o ritardo della conduzione intraventricolare con $QRS > 0.12$ s, pre-eccitazione ventricolare, pacemaker, sottoslivellamento del tratto S-T > 1 mm in condizioni basali) che non consentano la sua interpretazione durante sforzo. La percentuale di pazienti non eleggibile o che non è in grado di eseguire un test diagnostico si aggira attorno al 30%. Tali soggetti necessitano di passare ad una tecnica di imaging con stress farmacologico. In presenza di uno score di Duke > 11 il paziente è sicuro candidato alla coronarografia²⁴. In presenza di alterazioni di minor gravità, la decisione di passare alla coronarografia andrà valutata caso per caso. La sensibilità e specificità dell'ECG da sforzo rispetto al riscontro coronarografico di stenosi significative nella popolazione generale appare essere attorno al 68% e 77%, rispettivamente²⁷; nella popolazione diabetica i dati sono assai limitati e suggeriscono una sensibilità del 71% e una specificità dell'84%²⁸. In un recente lavoro, condotto su popolazione generale di 18.964 soggetti senza coronaropatia nota riscontrabile al test ergometrico, i parametri che maggiormente hanno fornito indicazioni prognostiche sono stati: la frequenza cardiaca, la deviazione assiale sinistra, il sottoslivellamento di S-T e l'allungamento del QT²⁹. Il valore prognostico del test da sforzo va quindi al di là del semplice comportamento elettrocardiografico di per sé, ma va piuttosto quantificato sulla base della capacità funzionale nel suo complesso^{29,30}.

Miocardioscintigrafia

La SPECT è l'indagine di diagnostica funzionale maggiormente studiata in letteratura, con una buona sensibilità e specificità rispetto alla coronarografia. Il riscontro di un'alterazione funzionale alla SPECT fornisce un valore predittivo aggiuntivo anche ai dati coronarografici^{22,32-39}. L'approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di una coronarografia avverrà solo in presenza di una SPECT positiva per ischemia ampia, considerata almeno $> 20\%$ ²⁴. È importante ricordare che se un'ischemia inducibile severa si associa molto frequentemente alla presenza di coronaropatia importante, una coronaropatia trivasale con una riduzione bilanciata del flusso può dare un risultato normale alla SPECT come pure la presenza di circoli collaterali²⁶. D'altra parte, la presenza di disfunzione endoteliale o di danno microangiopatico possono determinare la positività dell'esame in assenza di una grave coronaropatia sottostante. Pertanto, anche se una SPECT positiva dopo stress supporta l'esistenza di miocardio ischemico, la sua positività può non essere necessariamente dovuta ad un'alterazione significativa delle coronarie epicardiche²⁶. Va altresì ricordato come l'unico studio randomizzato condotto su ampia casistica di soggetti diabetici (DIAD)^{21,22} non ha dimostrato che uno screening basato sullo studio di perfusione con miocardioscintigrafia fosse prognosticamente più efficace rispetto al non stratificare con alcuna diagnostica strumentale i soggetti diabetici. Sicuramente importante, come marker prognostico, risulta essere la percentuale di muscolo cardiaco potenzialmente ischemico, come dimostrato da vari studi effettuati anche in soggetti diabetici³²⁻⁴⁴.

Ecostress

La diagnostica strumentale funzionale di primo livello si basa quindi sull'ECG da sforzo, se fattibile ed in assenza di controindicazioni. In particolare, in caso di ECG basale non interpretabile, di incapacità a svolgere l'esercizio fisico o in caso di esito dubbio del test ergometrico od in presenza di disturbi di conduzione tipo blocco di branca sinistro, andrà preferita l'esecuzione di un ecostress farmacologico con Dobutamina o Dipiridamolo⁴⁰. Elhendy e coll.⁴⁵ hanno valutato il ruolo prognostico dell'ecocardiografia da stress in 563 pazienti con diabete e CAD nota o sospetta. Nel follow-up di 5 anni è stato registrato un basso numero di eventi nei soggetti con test negativo, mentre 1/3 dei soggetti con alterazioni ecocardiografiche da sforzo compatibili con un interessamento multivasale è andato incontro a morte cardiaca o infarto non fatale, risultando pertanto ad elevato rischio di eventi cardiaci. In questo studio, i soggetti con esame patologico, rispetto ai soggetti con esame negativo, presentavano un numero di eventi pari a 2% vs 0% al primo anno, pari a 12% vs 2% al secondo anno e pari al 23% vs 8% al terzo anno. In un altro studio, che ha valutato 131 soggetti diabetici tipo 2, con prova da sforzo positiva, l'ecocardiogramma da stress con dobutamina o dipiridamolo ha mostrato un valore predittivo simile a quello osservato nel paziente non diabetico⁴⁶. Tutti questi studi concludono che l'ecocardiogramma da stress ha potere prognostico incrementale se paragonato alla sola valutazione dei singoli fattori di rischio cardiovascolare. D'altro canto, la presenza di un ecocardiogramma da stress normale nei pazienti diabetici non è altrettanto rassicurante come nei pazienti non-diabetici⁴⁷. Per esempio, l'hard event rate associato ad uno studio normale varia tra 1.5% e 6% nei pazienti diabetici, mentre nei non diabetici la variazione è fra 0.6% e 2.7%⁴⁸.

La sensibilità e specificità dell'ecocardiografia sotto stress farmacologico nella popolazione generale è attorno all'80% ed 84%, rispettivamente; nella popolazione diabetica le evidenze sono limitate e suggeriscono una sensibilità dell'81-82% e specificità del 54-85%⁴⁷.

Calcium score (TAC) e spessore arterioso intima-media

Nel 2010, le linee guida della Società americana hanno inserito come rimborsabili, in prevenzione primaria per soggetti diabetici di età >40 anni: il calcium score (CS) con TAC coronarica diretta e la misurazione dello spessore arterioso carotideo dell'intima-media (C-IMT) con ecografia vascolare³⁰.

Tali diagnostiche, in ragione dei costi (CS) e dell'affidabilità/riproducibilità (C-IMT) sono state proposte con una raccomandazione IIa con livello di evidenza B^{30,41}.

Perché è utile ricercare la cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico?

È necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente nei pazienti diabetici per identificare i soggetti con alto rischio di morte cardiaca (>3% annuo) (tab. II), in quanto possono trarre beneficio dalla rivascularizzazione coronarica (III B).

- In presenza di rischio intermedio (mortalità annua tra 1 e 3%) c'è indicazione a rivascolarizzazione solo nel caso di malattia dei tre vasi (non coinvolgente il tronco comune) (III B).
- In tutte le altre situazioni, l'indicazione alla rivascolarizzazione coronarica è dubbia o considerata inappropriata (III B).
- Non è necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente con il solo obiettivo di potenziare ulteriormente il trattamento dei fattori di rischio (III B).
- Non è chiaro se il riscontro di cardiopatia ischemica silente possa migliorare l'aderenza alle linee guida relative al trattamento da parte del medico e l'aderenza alla terapia da parte del paziente (III C) ³⁴⁻⁴⁰.

Considerazioni finali

Nella gestione dei soggetti diabetici asintomatici occorre molta cautela ed il primo approccio deve essere teso a stratificare il rischio reale in termini di eventi e, soprattutto, la diagnostica deve essere sostenibile in termini di costi/benefici ed appropriata, partendo dai tests più semplici e meno costosi e passando solo nei casi selezionati a tests a più alto impatto. Le linee guida congiunte delle Società Cardiologiche e Cardiochirurgiche Americane ritengono appropriata la rivascolarizzazione coronarica nei soggetti asintomatici solo in presenza di stress test indicativi di alto rischio ed in terapia farmacologica massimale ⁴⁰. I pazienti sono considerati ad alto rischio (mortalità annua >3%) in presenza dei criteri riportati nella tabella I. In presenza di rischio intermedio, che comporta una mortalità annua tra 1 e 3%, vi è indicazione a rivascolarizzazione solo nel caso di malattia dei tre vasi (non coinvolgente il tronco comune). In tutte le altre situazioni l'indicazione alla rivascolarizzazione coronarica è dubbia o considerata inappropriata. L'unico studio disponibile effettuato nella popolazione diabetica asintomatica che ha valutato il beneficio della rivascolarizzazione in soggetti sottoposti a test per la ricerca di ischemia inducibile mediante SPECT è di tipo osservazionale e retrospettivo, condotto alla Mayo Clinic ⁴⁹. Degli 826 soggetti diabetici asintomatici senza coronaropatia nota, reclutati dal 1986 al 2000, che avevano presentato un'alterazione alla SPECT, il 32% presentava un esito definibile ad alto rischio, inteso come un summed stress score ≥ 47 su uno score massimo di 56 e dopo un follow-up di 5.7 anni. Solamente i pazienti con uno score alla SPECT ad alto rischio beneficiavano, in termini di sopravvivenza, della rivascolarizzazione coronarica, ma solo se effettuata mediante CABG. I pazienti ad alto rischio trattati con terapia medica o PTCA avevano una sopravvivenza simile, come pure i soggetti con SPECT a rischio più basso. Inoltre, confermano, seppur ancora retrospettivamente, i risultati ottenuti in una popolazione generale costituita da 10.627 soggetti sottoposti a SPECT, nella quale solo i soggetti con una percentuale di miocardio ischemico >10% beneficiavano della rivascolarizzazione, mentre in presenza di ischemia coronarica di entità inferiore risultava vantaggiosa la sola terapia medica ⁵⁰⁻⁵².

L'utilizzo di tests funzionali capaci di quantificare il deficit di perfusione miocardica hanno l'indubbio vantaggio di poter stratificare prognosticamente meglio il rischio di eventi coronarici, in quanto sono in grado di valutare sia la disfunzione coronarica epicardica che quella microcircolatoria ^{53,54}. Testare infatti la riserva di flusso coronarico, se da un lato non permette di identifica-

re con precisione la sede dell'ostacolo che limita la perfusione, dall'altro, investigando entrambi i distretti, può fornire importanti informazioni prognostiche che superano di gran lunga i limiti diagnostici⁵⁴. Uno studio su una larga popolazione di soggetti diabetici, sintomatici e non, ha permesso di stabilire come una riserva coronarica conservata in un soggetto diabetico ne stratifichi il rischio al pari di un soggetto non diabetico, e come, al contrario una ridotta riserva coronarica ponga il soggetto diabetico ad un rischio almeno due/tre volte maggiore rispetto ad un soggetto non diabetico⁵³ (fig. 2). Tale approccio prognostico, effettuato con una diagnostica ad ultrasuoni a basso costo e priva di radiazioni, potrebbe essere sostenibile in tale contesto e fare la differenza nella stratificazione personalizzata del rischio cardiovascolare nei diabetici⁵³.

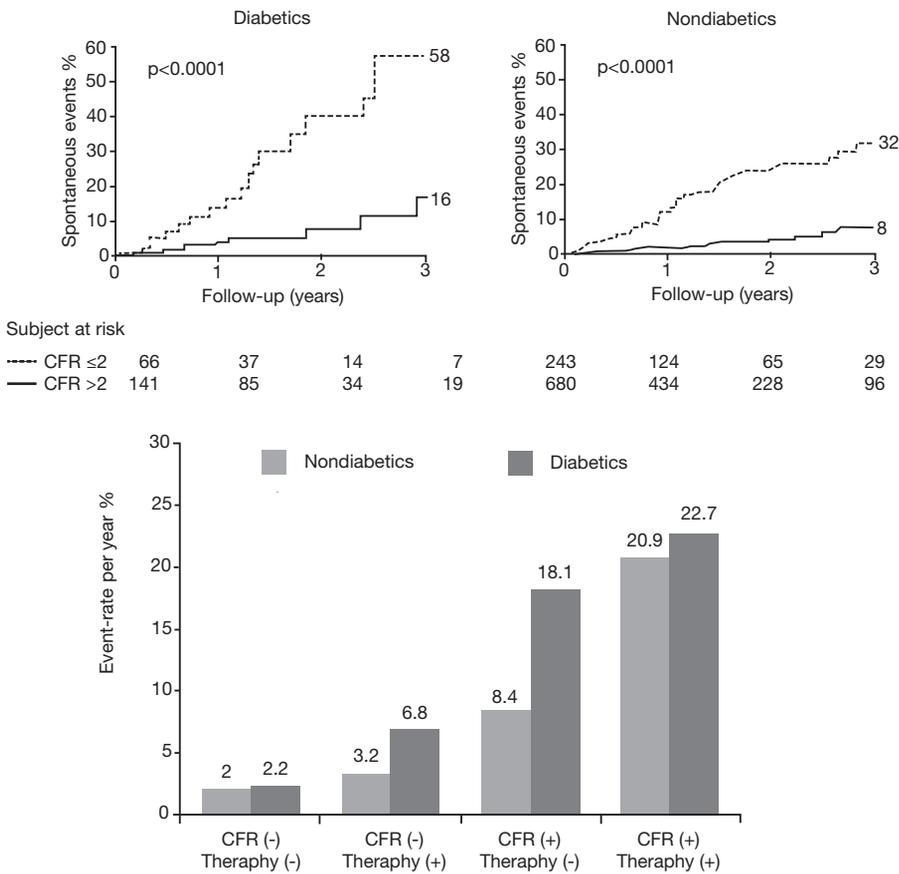


Fig. 2. Coronary flow reserve provides independent prognostic information in diabetic and nondiabetic patient with know or suspected coronary artery disease and negative dipyridamole stress echocardiography. In particular, a norma CFR off therapy is associated with better and similar survival in the 2 population. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1354-61

Da ultimo, va comunque ricordato come i soggetti diabetici asintomatici debbano essere selezionati sulla scorta di esami diagnostici semplici, ripetibili ed a basso costo, come sottolineato dalle linee guida delle Società Americana ed Europea di Cardiologia (tab. III, fig. 3).

Tabella III - Raccomandazioni AHA 2010 nei soggetti diabetici asintomatici.

CLASSE I	CLASSE IIa	CLASSE IIb	CLASSE III
	ECG a riposo	Ecocardiogramma	Angio TAC coronarica
	Calcium scoring	Test da sforzo Ecostream Scintigrafia miocardica stress/rest	RM coronarica

2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults³⁰.



European Heart Journal (2010) 31, 2501-2555
doi:10.1093/eurheartj/ehq277

ESC/EACTS GUIDELINES



Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Asymptomatic (screening)

Anatomical test	
Invasive angiography	IIIA
MDTC angiography	IIIB ^c
MRI angiography	IIIB
Functional test	
Stress echo	IIIA
Nuclear imaging	IIIA
Stress MRI	IIIB
PET perfusion	IIIB

Fig. 3. Raccomandazioni ESC 2011 nei soggetti asintomatici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 1:8-13
- 2) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73-78
- 3) Natarajan S, Liao Y, Sinha D, et al. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165: 430-435

- 4) *Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ.* Stress testing in patients with diabetes mellitus: diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113:583-592
- 5) *Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5):946-53
- 6) *Herlitz J, Karlson BW, Edvardsson N, et al.* Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction. *Cardiology* 1992; 80:237-245
- 7) *Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al.* Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21:69-75
- 8) *Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U.* Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997; 133:290-6
- 9) *Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, et al.* Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108:31-7
- 10) *Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al. for the BLITZ Investigators.* Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. *Eur Heart J* 2003; 24:1616-29
- 11) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus. Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-19
- 12) *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-125
- 13) *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.* 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1565-76
- 14) *Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.* Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393
- 15) *American Diabetes Association.* Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-59
- 16) *Ryden L, Standl E, Bertnik M, et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the Study of diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136
- 17) Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito. Linee Guida SIC – AMD 2007; 61-64
- 18) *Hachamovitch R, Di Carli MF.* Methods and Limitations of Assessing New Noninvasive Tests Part II: Outcomes-Based Validation and Reliability Assessment of Noninvasive Testing. *Circulation* 2008; 117:2793-2801
- 19) The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15
- 20) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. for the COURAGE Trial Research Group.* Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
- 21) *Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, et al. for the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators.* Resolution of Asymptomatic Myocardial Ischemia in Patients With Type 2 Diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Study. *Diabetes Care* 2007; 30:2892-98
- 22) *Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.* Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes. The

- DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301:1547-55
- 23) *Wackers FJT*. Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2006; 13:609-615
 - 24) *Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al*. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:43-49
 - 25) Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215, September 2002
 - 26) *Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al*. ADA Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2729-36
 - 27) *Van Dieren S, Peelen LM et al*. External validation UKPDS study risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54:264-270
 - 28) *Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF*. Chronic Kidney Disease. Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116:85-97
 - 29) *Aronow WS, Ahn C*. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. *Am J Cardiol* 1994; 74:64-65
 - 30) *Greenland P, Alpert JS, Shaw LJ*. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of Cardiovascular risk in Asymptomatic Adults: Executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2182-99
 - 31) *Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al*. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007; 30:1241-47
 - 32) *Giri S, Shaw LJ, Murthy DR et al*. Impact of Diabetes on the Risk Stratification Using Stress Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Symptoms Suggestive of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2002; 105:32-40
 - 33) *Valensi P, Pariés J, Brulport-Cerisier V, et al*. Predictive Value of Silent Myocardial Ischemia for Cardiac Events in Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2005; 28:2722-27
 - 34) ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009. Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 2009; 119:1330-52
 - 35) 2009 Focused update ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119(14):1977-2016
 - 36) *Leslee J. Shaw, Narula J*. Risk Assessment and Predictive Value of Coronary Artery Disease Testing. *J Nucl Med* 2009; 50:1296-1306
 - 37) *Djaberi R, Beishuizen ED, Pereira AM, et al*. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008; 51:1581-93
 - 38) *Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al*. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:649-654
 - 39) *Gorodeski EZ, Ishwaran H, Blackstone EH, et al*. Quantitative electrocardiographic measures and long-term mortality in exercise test patients with clinically normal resting Electrocardiogram. *Am Heart J* 2009; 158(1):61-70.e1
 - 40) ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1531-40
- 41) *Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al.* Ionizing Radiation in Cardiac Imaging A Science Advisory From the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009; 119:1056-1965
 - 42) *Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, et al.* Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: validation of models based on these tests. *Circulation* 1992; 85:237-248
 - 43) *Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, et al.* Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 665-670
 - 44) *Gimelli A, Rossi G, Landi P, et al.* Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease. *J Nucl Med* 2009; 50:546-553
 - 45) *Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, et al.* Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1551-57
 - 46) *D'Andrea A, Severino S, Caso P, et al.* Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic patients. *Eur J Echocardiography* 2003; 4:202-208
 - 47) *Cosson E, Paycha F, Paries J, et al.* Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med* 2004; 21:342-348
 - 48) *McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al.* Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:144-149
 - 49) *Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, et al.* Improved Survival in Asymptomatic Diabetic Patients With High-Risk Spect Imaging Treated With Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 2005; 112[suppl 1]:I-311-I-316
 - 50) *Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al.* Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation* 2003; 107:2900-06
 - 51) *O'Malley PG, Feuerstein IM, Taylor AJ.* Impact of Electron Beam Tomography, With or Without Case Management, on Motivation, Behavioral Change, and Cardiovascular Risk Profile. *JAMA* 2003; 289:2215-23
 - 52) *Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al.* Community-Based Provision of Statin and Aspirin After the Detection of Coronary Artery Calcium Within a Community-Based Screening Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1337-41
 - 53) *Cortigiani L, Rigo F, et al.* Coronary flow reserve in diabetics and non diabetics with negative Dipyridamole stress-echo. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1353-61
 - 54) *Rigo F, Sicari R et al.* The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during Dipyridamole stress-echo. *Eur Heart J* 2008; 29:79-88