

Screening della cardiopatia ischemica nel diabete

Lo screening serve

Angelo Avogaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova

Nonostante le acquisizioni scientifiche e l'efficacia delle varie terapie, la mortalità per aterosclerosi coronarica rimane, soprattutto nelle donne, eccessivamente elevata (1). Si parla oggi molto di aggressività terapeutica ma questa, il più delle volte, non viene preceduta da una dovuta aggressività diagnostica: evidentemente si giunge alla diagnosi sempre troppo tardi o, perlomeno, si inizia a trattare in fasi troppo avanzate della malattia.

Non c'è dubbio che il diabete sia associato a un'aumentata incidenza di coronaropatia: Goraya et al. hanno dimostrato che dal 50 all'80% dei diabetici senza una diagnosi di coronaropatia in vita presentano lesioni coronariche significative post-mortem (2). L'estensione del danno arteriosclerotico è assolutamente quasi sovrapponibile a coloro che, in vita, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia senza avere diabete. Questo elegante lavoro riconferma che il diabete è un equivalente di rischio coronarico.

Purtroppo, da circa 30 anni è invalso il concetto che il paziente diabetico debba per forza presentare un'arteriosclerosi più avanzata, più estesa, più precoce come se queste caratteristiche fossero intrinsecamente ineluttabili nella malattia (3). Evidentemente ciò è dovuto in larga parte a una diagnosi tardiva di coronaropatia.

Un altro errore è quello di ritenere che il rapporto tra diabete e aterosclerosi sia un rapporto "soglia": al contrario l'EPIC-Norfolk Study ha chiaramente dimostrato che, anche per un aumento modesto di emoglobina glicata, si ha un incremento significativo del rischio di coronaropatia e di malattia cardiovascolare (4). Quindi, modesti incrementi della glicemia definiti oggi disglicemia portano con sé un sostanziale aumento del rischio di coronaropatia (5). Un ulteriore apporto al rischio di coronaropatia è dovuto alla presenza di complicanze microangiopatiche; un errore concettuale

è il considerare la microangiopatia diversa dalla macroangiopatia. Vi sono invece prove consistenti di come il danno microangiopatico influenzi e predica il danno macroangiopatico:

- 1) il paziente diabetico con retinopatia ha un rischio maggiore di mortalità per coronaropatia;
- 2) la presenza di retinopatia proliferante si associa a un aumento significativo della mortalità per malattia cardiovascolare;
- 3) un aumentato rapporto albuminuria/creatininuria aumenta il rischio di coronaropatia.

Oggi compito precipuo del diabetologo è quello di anticipare il più possibile la diagnosi di coronaropatia anche alla luce del fatto che una sostanziale proporzione di paziente diabetici con coronaropatia è totalmente asintomatica. Se, ad esempio, si considerano i pazienti diabetici senza danno aterosclerotico alle coronarie epicardiche, questi presentano già sostanziali alterazioni del letto coronarico ad agenti vasodilatatori come adenosina e dipiridamolo (6). Questi difetti del microcircolo sono già rilevabili in presenza di resistenza all'azione dell'insulina, in assenza di diabete.

Un'ulteriore nostra osservazione da cui si evince la fragilità della risposta contrattile nel paziente diabetico con assenza clinica e strumentale di coronaropatia è la seguente: quando i pazienti vengono sottoposti a sforzo isometrico per 3 minuti, si assiste a un calo paradossoso della frazione di eiezione. Pertanto nel diabetico, in presenza o in assenza di coronaropatia, vi è un'alterata risposta cardiaca contrattile allo stress (7, 8). Inoltre nel paziente diabetico, nella fase post-prandiale, vi è una significativa e paradossa riduzione della perfusione miocardica stimata mediante ecocontrastografia (9) a testimoniare che in questi pazienti vi è una diffusa e alterata risposta microcircolatoria a stimoli fisiologici quali il pasto.

Queste osservazioni ci debbono far riflettere su come, sino ad oggi, abbiamo considerato la coronaropatia nel paziente diabetico, ovvero come un evento ineluttabile la cui diagnosi veniva posta sempre in tempi troppo tardivi della sua storia clinica. La diagnostica per rilevare un'eventuale coronaropatia nel paziente diabetico va quindi istituita in tempi molto ma molto più precoci rispetto a quanto delineato dalle attuali linee guida; questo anche alla luce di quanto Bugiardini ha osservato nella popolazione generale: nei grandi trial, la percentuale di coloro che hanno avuto un infarto a coronarie sane raggiunge valori significativi negli uomini (~10%) ma soprattutto nelle donne (~20%). Quindi, anche in assenza di lesioni coronariche evidenti possiamo osservare un infarto miocardico acuto (10).

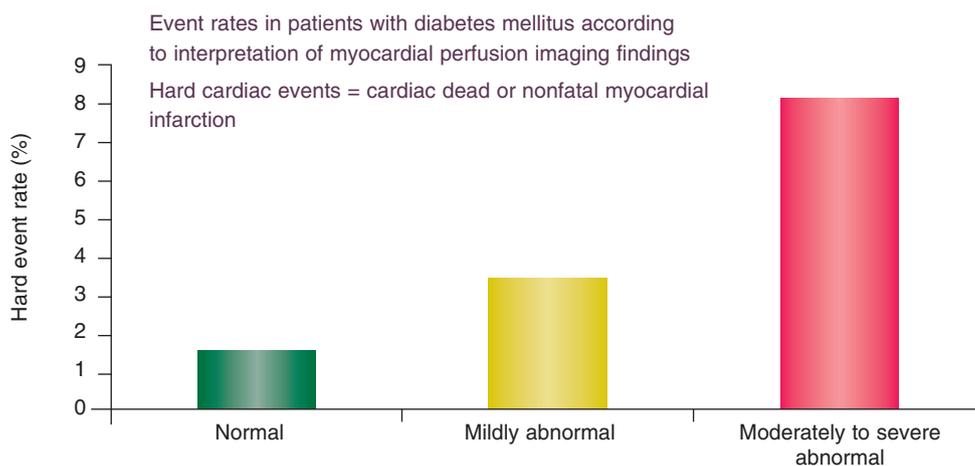
Le linee guida dell'*American Diabetes Association* (ADA) ci indicano che per diagnosticare una coronaropatia, dobbiamo rilevare nel nostro paziente diabetico una sintomatologia cardiaca tipica e atipica, un ECG a riposo suggestivo per ischemia e infarto, arteriopatia obliterante, o arteriosclerosi ai tronchi sovraortici (11). È intuitivo comprendere come queste indicazioni fanno pervenire a una diagnosi di coronaropatia con grave ritardo. L'ADA afferma, inoltre, che siamo tenuti a sottoporre a uno studio perfusionale coloro che hanno avuto un infarto miocardico all'ECG. Questo approccio non è chiaramente in grado di anticipare la precocità della lesione coronarica e attualmente non consente di fornire la dovuta efficacia al nostro eventuale trattamento terapeutico.

L'ADA indica, inoltre, che l'ECG dovrebbe essere registrato in ogni paziente con diabete tipo 2 alla diagnosi e rivalutato periodicamente in relazione al quadro clinico, ma comunque almeno una volta l'anno. Infatti, i test diagnostici, anche in base alla prevalenza della coronaropatia nel paziente diabetico, presentano un basso valore positivo predittivo; inoltre, la presenza di alterazioni all'ECG indica una coronaropatia già in fase avanzata.

A sostegno di questi limiti lo studio DIAD, in cui si valuta l'efficacia di rilevare una coronaropatia nel paziente diabetico asintomatico, ha dimostrato che in pazienti diabetici tipo 2 asintomatici di età compresa tra i 50 e i 75 anni e con durata media di malattia di 8 anni, oltre il 20% presenta difetti di perfusione e un'ischemia silente (12).

Anche alla luce delle acquisizioni dello studio DIAD, è necessario sottoporre i pazienti diabetici a uno studio scintigrafico di perfusione con prove farmacodinamiche. I risultati dei test scintigrafici di perfusione (MPI) sono indipendenti dal tipo di stress usato con una accuratezza diagnostica che varia dall'85 al 90%. Dal MPI si possono inoltre acquisire ulteriori informazioni importanti quali la frazione di eiezione o la motilità di parete. Kang e collaboratori hanno dimostrato anche come il MPI possa avere una notevole rilevanza prognostica (13). Infatti, i pazienti che presentavano anomalie da moderate a severe, presentavano l'incidenza più elevata (>7% per anno) di eventi cardiaci maggiori (Figura 1). I dati in letteratura riportano un'incidenza

Figura 1 **Predizione di eventi cardiaci maggiori in funzione di difetti perfusori allo studio scintigrafico**



Mod. da: Kang et al. *Am Heart J*, 1999

di eventi cardiaci in pazienti asintomatici che varia dall'8% fino al 55%; ovviamente questa enorme differenza è spiegata dalla notevole eterogeneità delle popolazioni studiate e anche dalle diverse realtà sanitarie. Vi è inoltre una notevole diversità della prognosi quando si osservano gli eventi incidenti in pazienti diabetici che non hanno avuto o che hanno già avuto un evento cardiaco. A tal riguardo abbiamo recentemente dimostrato che in pazienti diabetici con studio perfusorio positivo, uno scarso controllo dei fattori di rischio corrisponde, a parità di alterazioni nella perfusione, a una maggior estensione del danno coronarico (14). Screenare serve pertanto per vari motivi:

- 1) per anticipare l'estensione del danno coronarico in un paziente ad alto rischio come il diabetico;
- 2) perché la diagnosi clinica del paziente diabetico avviene in uno stato avanzato del danno biologico da iperglicemia;
- 3) per permettere ad un intervento terapeutico aggressivo di ridurre i fattori di rischio e limitare così l'estensione della malattia aterosclerotica. Deluca e colleghi hanno recentemente dimostrato che in pazienti con età media di 63 anni e con 0 o 1 fattori di rischio, un'ischemia cardiaca silente era rilevabile con una scintigrafia da sforzo, nel 27% dei

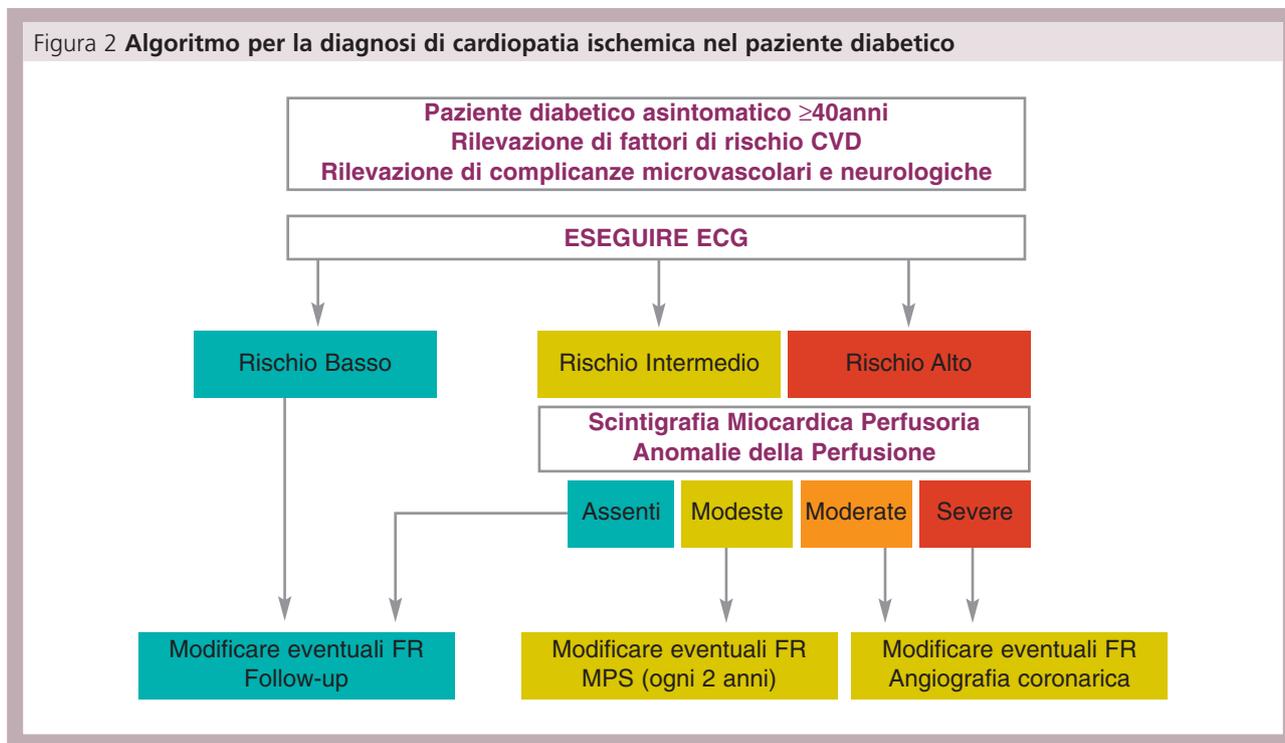
pazienti diabetici e nel 16% dei soggetti non diabetici (15). Tra coloro che presentavano da 2 a 3 fattori di rischio, un'ischemia cardiaca silente era rilevabile nel 40% di pazienti diabetici e nel 29% di soggetti non diabetici.

Pertanto lo screening serve per:

- 1) salvare vite umane;
- 2) risparmiare. A questo proposito è utile ricordare che un ECG costa € 30, un ecocardiogramma € 110, una scintigrafia € 310 a fronte di una spesa per un'angioplastica coronarica pari a € 7.700 e per un bypass pari a € 21.000.

C'è un ulteriore motivo per cui screenare: non solo per trattare chi ne ha effettivamente bisogno ma anche per razionalizzare l'intervento farmaceutico. È noto, infatti, che l'aderenza al trattamento nei pazienti diabetici è estremamente bassa e il sapere della presenza/assenza di malattia è un'importante motivazione per il paziente a proseguire una determinata terapia. Quale protocollo quindi consigliare al paziente diabetico? Un recente algoritmo proposto da Bax e colleghi sembra essere perlomeno il più ragionevole (Figura 2) (16). Esso si basa sull'età del paziente, sulla presenza di fattori di rischio e sull'ECG. Se l'insieme di questi parametri identificano la presenza di un paziente ad

Figura 2 Algoritmo per la diagnosi di cardiopatia ischemica nel paziente diabetico



Mod. da: Bax et al. JACC, 2006

alto rischio si passa a uno studio di perfusione; in base al risultato di quest'ultimo esame si potrà poi sottoporre il paziente a uno studio angiografico.

Conclusioni

La mortalità complessiva per causa cardiovascolare è più che raddoppiata nei maschi diabetici e circa quadruplicata nelle donne diabetiche rispetto alla popolazione generale. La concomitanza di una nefropatia determina una maggiore prevalenza di coronaropatia, indipendentemente dall'età. L'arteriopatia coronarica nel diabetico, confrontata ai controlli di pari età, presenta una maggiore diffusione, un coinvolgimento soprattutto a carico dei vasi distali, un circolo collaterale più abbondante e un maggior numero di infarti miocardici, indipendentemente dalla durata o dalla gravità della malattia diabetica, dato confermato anche dagli studi autoptici. La co-presenza di una neuropatia autonoma e di una specifica miocardiopatia diabetica è responsabile della maggior morbilità e mortalità per causa cardiaca nel soggetto diabetico. La correzione dei vari fattori di rischio è un dovere in tutti i pazienti diabetici con cardiopatia ischemica. Misure di carattere generale comprendono una dieta adeguata, un'attività fisica, la cessazione del fumo, la correzione del peso, della pressione arteriosa e dell'assetto lipidico. Queste misure, anche se sembrano ovvie, raggiungono il loro obiettivo solo nel 10% dei pazienti. Sicuramente la misura cardine è il mantenimento di una glicemia quanto più possibile controllata per due motivi. L'iperglicemia aggrava tutti gli altri fattori di rischio con un effetto decisamente sinergico; inoltre non esiste un valore soglia sotto il quale ci possiamo sentire sicuri di riuscire ad impedire l'insorgenza e la progressione della malattia aterosclerotica nei nostri pazienti.

Bibliografia

- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 281: 1291-7129, 1999.
- Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 40: 946-953, 2002.
- Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, Syvanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 86: 1080-1085, 2000.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420, 2004.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421-426, 2001.
- Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 111: 2291-2298, 2005 (Epub 2005 Apr 25).
- Scognamiglio R, Negut C, Piccolotto R, et al. Effects of oral amino acid supplementation on myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J* 147: 1106-1112, 2004.
- Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, et al. Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications. *Am J Cardiol* 93: 17A-20, 2004.
- Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 112: 179-184, 2005 (Epub 2005 Jul 5).
- Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 293: 477-484, 2005.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 21: 1551-1559, 1998.
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27: 1954-1961, 2004. Erratum in: *Diabetes Care* 2005 Feb; 28 (2): 504.
- Kang X, Berman DS, Lewin H, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 137: 949-957, 1999.
- Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47: 65-71, 2006 (Epub 2005 Dec 9).
- Deluca AJ, Kaplan S, Aronow WS, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 98: 1045-1046, 2006 (Epub 2006 Aug 28).
- Bax JJ, Bonow RO, Tschope D, et al. Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 48: 754-760, 2006 (Epub 2006 Jul 24).