

# Una epigastralgia resistente al trattamento!

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

**V**iene alla vostra osservazione un paziente di sesso maschile, di anni 53, affetto da diabete tipo 2 (DMT2). Il paziente è stato per alcuni anni un modesto fumatore (4, 5 sigarette al giorno) e in maniera discontinua. Non fuma più da circa 20 anni e pratica una moderata attività fisica.

## Anamnesi familiare

Madre affetta da diabete mellito dall'età di 65 anni. Una sorella deceduta a 50 anni per cause non precisate, due fratelli in buona salute.

## Anamnesi patologica remota

Tiroidectomia per gozzo nodulare il 25/03/2002 (riferita patologia benigna) e terapia in atto con L-T<sub>4</sub> 125 µg/die.

Appendicectomia a 20 anni.

Subito dopo l'intervento di tiroidectomia, per l'insorgenza di epigastralgia, è stato sottoposto a esofago-gastro-duodenoscopia che ha evidenziato un'ulcera gastrica positiva all'*Helicobacter*. Per tale motivo è stata avviata terapia specifica con risoluzione della sintomatologia.

Recentemente intervento endoscopico per iperplasia prostatica benigna.

## Anamnesi patologica prossima

DMT2 da circa 16 anni insorto con sintomatologia classica. Ha praticato terapia dietetica per circa 8 anni e successivamente, per il peggiorare del compenso glicemico, ha iniziato terapia con metformina (1.500 mg/die) che ha praticato fino ad ora.

## 1° Controllo

Peso: 68 kg, altezza: 168 cm, circonferenza vita: 92 cm, BMI: 24,4, PA: 120/70 mmHg.

Il paziente riferisce episodi di epigastralgia che, a suo giudizio, si accentuano durante i momenti di stress o fatica.

## Esami di laboratorio

- Glicemia a digiuno (valori medi di diverse curve): 118 (114–134) mg/dL
- Glicemia pre-prandiale (valori medi di diverse curve): 110 (90–140) mg/dL
- Glicemia post-prandiale (valori medi di diverse curve): 128 (95–160) mg/dL
- Emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) (media di diversi controlli): 6,7% (6,1–7,7%)
- Colesterolo totale: 168 mg/dL, HDL: 40 mg/dL, LDL: 104 mg/dL, trigliceridi 99 mg/dL
- Microalbuminuria: 30 mg/24 ore e 32 mg/24 ore.

## Valutazione delle complicanze croniche

Retinopatia: papilla a margini regolari; vasi normali per decorso e calibro. Polo posteriore e periferia esplorata indenni da segni apprezzabili di retinopatia diabetica.

Neuropatia: normale la sensibilità vibratoria e tattile, normale la risposta neurocardiovascolare riflessa.

Macroangiopatia: ispessimento medio-intimale lieve, iniziale aterosclerosi carotidea.

ECG: segni di ipertrofia ventricolare sinistra, turbe aspecifiche della ripolarizzazione.

## Terapia praticata

Metformina	500 mg x 3
ACE-inibitore	150 mg/die
Clopidogrel	75 mg/die
Rosuvastatina	10 mg/die
L-T <sub>4</sub>	150 µg/die

### 1° Quesito

*Alla luce di questi dati quale strategia diagnostico/terapeutica adattereste in questo paziente?*

- Proseguire con la stessa terapia procedendo secondo la routine
- Prescrivere ulteriori indagini di laboratorio
- Prescrivere ulteriori esami strumentali

Le attuali linee guida continuano a raccomandare che tutte le persone con diabete devono essere considerate ad alto rischio cardiovascolare e di conseguenza trattate. Questo potrebbe far concludere che una ulteriore stratificazione del rischio non ci dà una garanzia certa di individuare sempre i soggetti a rischio. I pazienti affetti da diabete non presentano però tutti lo stesso livello di rischio; alcuni sottogruppi sono a rischio molto basso, mentre altri sono a rischio molto elevato. Tali gruppi non si possono individuare sulla base dei livelli di HbA<sub>1c</sub>, della durata del diabete, dell'età, della familiarità o della presenza dei fattori di rischio tradizionali. Identificare i pazienti con un rischio 10, 20 o 30 volte aumentato diventa importante per giustificare le scelte terapeutiche.

### 2° Quesito

*Come considerare il nostro paziente in rapporto al rischio cardiovascolare?*

Il problema principale che si pone al medico nella sua attività individuale di prevenzione è l'identificazione dei soggetti più a rischio per tentare di incidere su costoro modificandone il profilo di rischio. Le linee guida attuali evidenziano come criterio per l'azione preventiva il concetto di "rischio cardiovascolare globale" che rappresenta la probabilità di andare incontro a un evento coronarico o cerebrovascolare in un certo periodo di tempo. Il rischio cardiovascolare globale è un indicatore che compendia le interazioni potenzianti dei principali fattori di rischio coronarico. Da un punto di vista epidemiologico il rischio può essere espresso come: "rischio assoluto" (che rappresenta la probabilità osservata o calcolata di un evento fatale o non fatale in un soggetto o in una popolazione, generalmente espresso in % per 10 anni) o "rischio relativo" che valuta il rapporto tra incidenza nei soggetti esposti rispetto ai non esposti. I vantaggi di questo tipo di valutazione sono quelli di identi-

ficare i pazienti ad alto rischio che meritano una maggiore attenzione e interventi immediati di riduzione del rischio, graduare l'intensità degli interventi di prevenzione sulla base del rischio teorico stimato, motivare i pazienti a una maggiore aderenza alle terapie suggerite. Ci sono diverse possibilità per stimare il rischio cardiovascolare assoluto del paziente. Esistono numerosi algoritmi e tabelle che forniscono una stima più o meno affidabile del rischio del paziente. L'uso di questi algoritmi richiede la conoscenza dei livelli dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali per fornire una stima teorica del rischio cardiovascolare assoluto. È ovvio che si tratta di una stima teorica che può essere perfezionata dall'impiego di indagini strumentali che forniscono informazioni sullo stato morfofunzionale delle arterie e degli organi bersaglio. Non dimentichiamo infine il buon senso clinico che deve sempre indirizzare le scelte del medico. Quest'ultimo infatti è un prerequisito essenziale perché si possa inquadrare da un punto di vista diagnostico e prognostico e curare con efficacia qualunque patologia. Il buon senso clinico deve chiaramente essere frutto di una esperienza adeguata e deve essere sempre supportato da evidenze cliniche; queste ultime possono essere dedotte in modo spesso esaustivo facendo un'anamnesi e un esame obiettivo accurati.

In Italia, come per gran parte dell'Europa, per la determinazione del rischio assoluto individuale si impiegano comunemente le carte del rischio coronarico derivanti dall'algoritmo di Framingham o le carte europee con il *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) o le carte italiane del Progetto Cuore. Recentemente sono state pubblicate anche le carte di rischio dell'UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e del *National Cholesterol Education Program – Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII).

I pazienti ad alto rischio sono coloro che hanno un rischio assoluto di eventi non fatali nei prossimi 10 anni che supera il 20% oppure che supererà tale percentuale. Un problema importante connesso alle carte di rischio è quello che le diverse carte producono una stima diversa per lo stesso paziente.

Se calcoliamo il rischio per il nostro paziente in base alle carte italiane otteniamo un valore di rischio a 10 anni <5% (Figura 1).

Se si utilizza il sistema dell'UKPDS, il rischio a 10 anni risulta del 14%, considerato comunque un rischio moderato (Figura 2).

Figura 1 Calcolo del rischio in base alle carte del Progetto Cuore

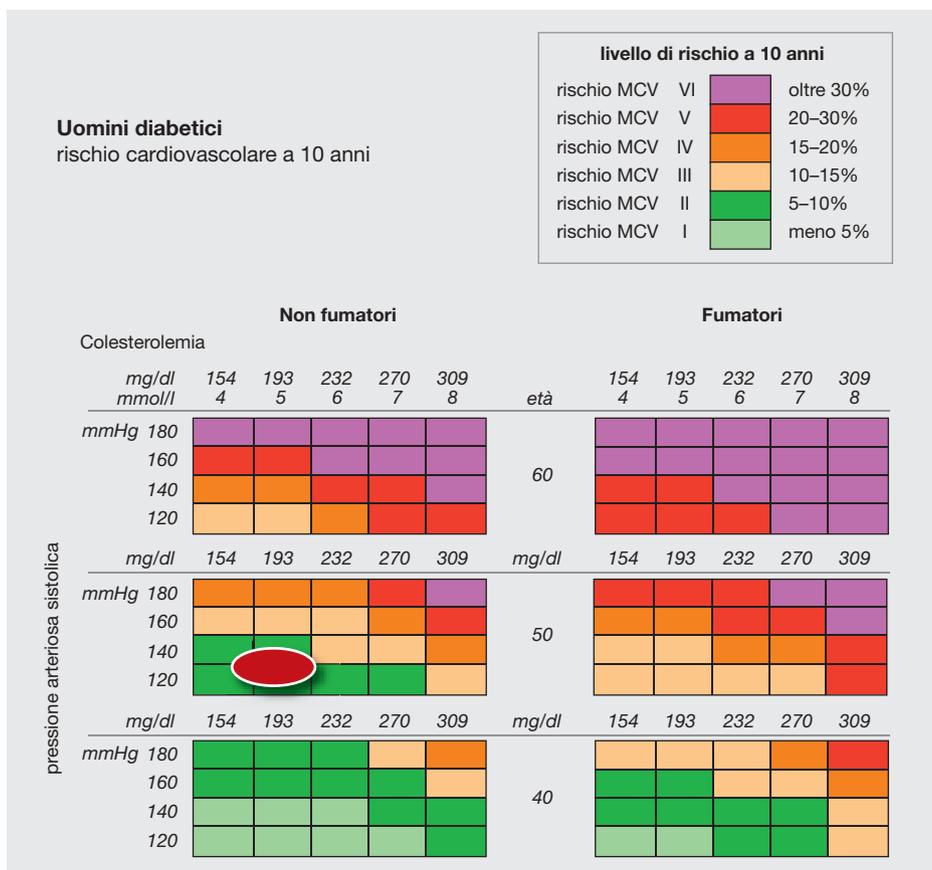
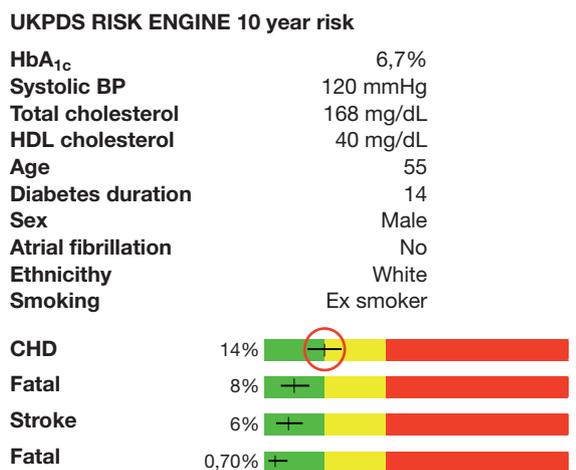


Figura 2 Calcolo del rischio in base al sistema UKPDS



### 3° Quesito

*Come identificare i diabetici asintomatici a rischio cardiovascolare più elevato?*

Secondo l'UKPDS vi sono 5 principali fattori di rischio per patologia cardiovascolare nel paziente diabetico: aumento delle LDL, riduzione dell'HDL, ipertensione, iperglicemia e fumo. Altri fattori considerati importanti sono: la familiarità per coronaropatia precoce, la microalbuminuria, la durata del diabete (>10 anni) o l'HbA<sub>1c</sub> >8%, la presenza di neuropatia, la sindrome metabolica e la presenza di disfunzione erettile che è espressione di una condizione di aterosclerosi nei vasi di piccolo diametro. Per il nostro paziente, alla luce dei dati anamnestici e di laboratorio, la familiarità per coronaropatie precoci è negativa, i livelli di LDL e HDL si mantengono nella norma in seguito al trattamento

con statine, la pressione arteriosa si presenta ben compensata in seguito al trattamento, l'HbA<sub>1c</sub> nei vari controlli eseguiti oscilla tra 6,1 e 7%, la microalbuminuria è negativa, la neuropatia è assente, non si evidenzia una condizione di Sindrome Metabolica e non è riferita disfunzione erettile.

Secondo le linee guida dell'*American Diabetes Association (Standards of medical care in diabetes)* le indicazioni per una valutazione cardiologica nei pazienti diabetici sono:

- la presenza di sintomi tipici o atipici di cardiopatia ischemica;
- un ECG di base indicativo di ischemia o infarto;
- il riscontro di una malattia vascolare periferica o carotidea;
- la sedentarietà o quando si voglia iniziare un programma di intensa attività fisica;
- 2 o più dei seguenti fattori di rischio:
  - colesterolo totale >240 mg/dL, LDL >160 mg/dL o HDL <35 mg/dL
  - pressione arteriosa >140/90 mmHg
  - fumo
  - familiarità positiva per coronaropatia precoce
  - micro/macroalbuminuria.

#### 4° Quesito

*Quali sono i test più appropriati per identificare una ischemia silente nel diabetico?*

*Qual è il valore prognostico di un test positivo in un paziente asintomatico?*

I test più appropriati per identificare una ischemia silente in questi soggetti dovrebbero essere l'ECG, l'ecocardiografia e un test da sforzo (*American Diabetes Association Guidelines, European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes*).

Nei pazienti diabetici sintomatici il potere predittivo del test da sforzo è buono, mentre nei soggetti asintomatici è modesto.

Un maggior valore predittivo presentano invece i "test di imaging" (scintigrafia, *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)). Nei pazienti asintomatici sono state osservate alterazioni scintigrafiche nel 22% dei soggetti con più di 2 fattori di rischio e nel 22% dei pazienti con meno di 2 fattori di rischio. Più di 1 diabetico ogni 5 ha una scintigrafia miocardica positiva.

#### 5° Quesito

*Quali sono i benefici terapeutici di una diagnosi precoce di ischemia silente?*

La diagnostica cardiologica nel diabetico ha come obiettivi non solo quello di individuare la presenza di patologia cardiovascolare, ma soprattutto quello di valutare il rischio di eventi del paziente.

Una diagnosi precoce di ischemia silente consente di iniziare precocemente una terapia medica che può offrire benefici certi sull'evoluzione degli eventi cardiovascolari. Non altrettanto certo è il giovamento di una eventuale rivascolarizzazione, salvo la presenza di sintomi marcati o una ischemia estesa.

Ritornando al nostro paziente, data la persistenza della epigastralgia che si accentua in momenti di stress o fatica, si sono richiesti un approfondimento diagnostico della patologia gastrica attraverso una gastroscopia (che il paziente ha rifiutato) e una consulenza cardiologica.

#### 2° Controllo

Il cardiologo ha richiesto i seguenti esami:

- ECG: segni di lieve ipertrofia ventricolare sinistra, turbe specifiche della ripolarizzazione
- Ecocardiografia: ventricolo sinistro normale per cinesi e cavità, lieve ipertrofia parietale. Frazione di eiezione: 58%.

#### Monitoraggio dinamico della pressione arteriosa:

- periodo diurno PA >140 mmHg = 5,9%
- periodo notturno PA >120 mmHg = 50%
- paziente *non dipper*.

Viene riconfermata la terapia con metformina e prescritti omeprazolo 20 mg/die e ASA 100 mg/die.

#### 3° Controllo

Il paziente torna dopo tre mesi. Il suo controllo metabolico è buono (HbA<sub>1c</sub> = 6,2%).

Riferisce la persistenza della sintomatologia dolorosa. Per questo motivo il cardiologo decide di approfondire la valutazione cardiologica.

Vengono prescritte:

- prova da sforzo: esame massimale positivo per segni di ischemia miocardica e negativo per sintomi
- coronarografia: stenosi critica dell'arteria intraventricolare anteriore (IVA) al tratto prossimale coinvolgente l'ostio del primo ramo diagonale.

Alla luce di questi risultati viene sottoposto ad angioplastica coronarica.

Al successivo controllo il paziente torna in condizioni di soggettivo benessere e non riferisce più la sintomatologia dolorosa epigastrica.

### 6° Quesito

*Alla luce di questi nuovi dati, continuereste la terapia con la metformina?*

Gli obiettivi del trattamento farmacologico del paziente diabetico con patologie cardiovascolari associate sono: il controllo metabolico nella fase acuta della malattia cardiovascolare e nel successivo follow-up e l'impostazione di una terapia farmacologica che porti a un controllo stretto della glicemia e che sia efficace nel ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare nel breve e nel lungo termine. La metformina è un farmaco di largo impiego per il controllo metabolico del paziente diabetico coronaropatico in quanto non determina aumento del peso corporeo (come avviene invece con altri ipoglicemizzanti orali) e non si accompagna a ipoglicemia che è coinvolta nell'aumento della mortalità per patologie cardiovascolari dei pazienti diabetici.

Per quanto riguarda l'insulina, questa viene preferita nelle fase acuta dell'infarto e per un certo periodo di tempo dopo l'evento acuto. Nel prosieguo l'approccio terapeutico va deciso, fatte salve le controindicazioni specifiche ai singoli farmaci (insufficienza renale, insufficienza respiratoria, insufficienza epatica), in relazione al raggiungimento degli obiettivi glicemici, alla riduzione del rischio di ipoglicemia e alla riduzione del profilo di rischio cardiovascolare (peso corporeo, lipidi, pressione).

### Conclusione

Un terzo dei casi di ischemia acuta del miocardio (IMA) sono silenti e questa percentuale è ancora più elevata nei pazienti diabetici nei quali un IMA si può presentare con sintomi atipici (un dolore in sede epigastrica, in sede mandibolare, al giugulo). Se avessimo tenuto conto dei soli fattori tradizionali di rischio cardiovascolare, il nostro paziente sarebbe risultato a "basso rischio" e non si sarebbero eseguiti i controlli che hanno consentito di identificare il pregresso evento cardiovascolare. Nel caso quindi di riscontro di sintomi considerati "atipici" (dolore toracico atraumatico, dolore in sede epigastrica) diventa importante un approfondimento della condizione cardiovascolare per una identificazione precoce del rischio attraverso l'anamnesi, un accurato esame obiettivo e alcuni esami di laboratorio (marcatori biochimici di danno miocardico) e strumentali.

### Lettere consigliate

1. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, et al. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes: Clinical application of American Diabetes Association Guidelines. *Diabetes Care* 29: 692-694, 2006.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 31: S12, 2008.
3. Guidelines Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 29: C3-C74, 2007.
4. King SB, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 117: 261-295, 2008.
5. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 30: 2729-2736, 2007.

