

# The sound of silence: l'infarto miocardico silente nel paziente diabetico

Mauro Rigato<sup>1</sup>, Gian Paolo Fadini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, Azienda AULSS 2 della Marca Trevigiana;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2002a>

## PREMESSA

Il diabete è un fattore di rischio cardiovascolare (CV) maggiore, che conferisce un rischio di infarto miocardico da 2 a 4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici (1). Inoltre, le malattie CV rappresentano la principale causa di morte nel paziente diabetico, sia di tipo 1 sia di tipo 2 (2-3). Il legame tra diabete e patologia CV è così stretto che spesso l'esordio clinico delle due patologie coincide. Uno studio di registro americano ha evidenziato che in una coorte di 2853 pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto, il 18% presentava un diabete di nuovo riscontro, in precedenza misconosciuto, e il 38% una storia di diabete noto (4). Tali evidenze sottolineano l'importanza di una diagnosi precoce della malattia diabetica e delle complicanze croniche correlate, che purtroppo ad oggi risulta ancora troppo tardiva (5). La diagnosi di cardiopatia ischemica è complicata dal fatto che una percentuale non trascurabile di eventi coronarici acuti decorre in modo asintomatico, giungendo tardivamente alla diagnosi. Di conseguenza, è comune il riscontro di forme avanzate di coronaropatia, che presentano una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti non diabetici (6). Nei soggetti diabetici, la prevalenza dell'infarto silente all'ECG è pari al 4-10%, ma aumenta al 28-37% con l'utilizzo di metodiche diagnostiche di secondo livello quali RMN cardiaca o scintigrafia miocardica con stress farmacologico. In confronto, la prevalenza nella popolazione non diabetica

è di gran lunga inferiore e pari all'1-6% (7). Nello studio FIELD, circa 1/3 degli infarti di primo riscontro e i 2/3 di quelli in soggetti con pregresso evento, risultava di tipo silente (8). Nello studio RECORD, un'analisi retrospettiva degli ECG ha evidenziato che circa un terzo degli infarti miocardici era misconosciuto (9). Nella popolazione dello studio ARIC (n=9243, 8% diabetici), circa la metà degli infarti miocardici era silente, e la prevalenza di diabete era doppia tra i soggetti con infarto silente rispetto a quelli sintomatici (10). È importante precisare che l'infarto silente è definito dall'assenza di evidenza clinica di

## FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

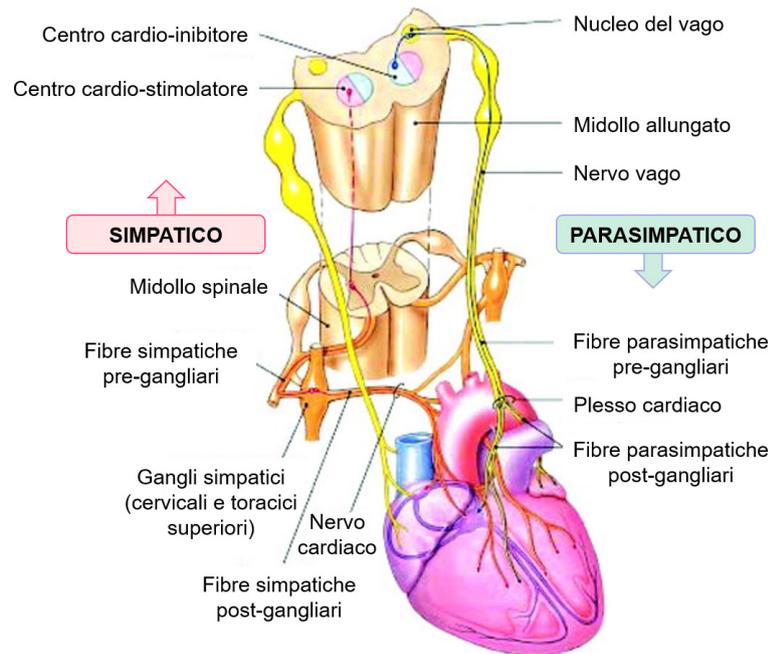
infarto miocardico più almeno uno dei seguenti criteri: onde Q di nuovo riscontro all'EKG; evidenza all'imaging di miocardio non vitale che risulta incapace di prendere il tracciante e non è in grado di contrarsi, in assenza di cause non ischemiche; evidenza autoptica di pregressa necrosi. Nel corso della presente trattazione, la definizione di cardiopatia ischemica silente sarà pertanto da riferire all'assenza di sintomi clinici in presenza di onde Q patologiche o di evidenza di miocardio non vitale ai test di ischemia inducibile. La presente rassegna si pone l'obiettivo di presentare le più recenti evidenze in merito alla fisiopatologia e alle modalità di screening e trattamento della cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico.

### DEFINIZIONE E PATOGENESI

L'ischemia miocardica silente è definita dalla presenza di segni strumentali di ischemia miocardica in assenza di dolore toracico o sintomatologia ischemica tipica. In passato, sono state individuate tre tipologie di ischemia silente (11). Il tipo 1 si caratterizza per la completa assenza di sintomi in soggetti senza storia nota di cardiopatia ischemica; il tipo 2 per l'assenza di sintomi in soggetti con pregresso infarto del miocardio; il tipo 3 per l'alternarsi di episodi anginosi e di ischemia asintomatica. Il dolore anginoso tipico è mediato da fibre afferenti che veicolano lo stimolo ai nuclei del midollo spinale, al talamo e alla corteccia cerebrale. La neurotrasmissione spinale coinvolge il rilascio di numeri mediatori quali l'adenosina, la bradichinina, la capsaicina, l'istamina, le prostaglandine, la sostanza P, il potassio e gli idrogenioni. Le fibre afferenti vagali mediano prevalentemente le forme atipiche di angina attraverso vie che passano per il nucleo del tratto solitario e i nuclei spinali cervicali (C1-C2). Inoltre, lo stato psicologico di un paziente può modificare la percezione del dolore anginoso attraverso vie che coinvolgono l'amigdala (Fig. 1) (12). La fisiopatologia dell'ischemia silente è pertanto complessa e può comprendere alterazioni a carico dei nocicettori cardiaci, delle fibre afferenti spinali e vagali e del sistema nervoso centrale. Nei pazienti diabetici, un ruolo primario è svolto dalla neuropatia autonoma cardiaca (CAN) (13). Questa complicanza rappresenta un'importante causa di comorbidità e mortalità, incrementando significativamente il rischio di eventi CV e morte improvvisa. La

prevalenza di CAN varia in funzione dei criteri diagnostici utilizzati e del tipo di popolazione studiata. Lo studio DCCT ha riportato una prevalenza del 2.5% in pazienti con diabete di tipo 1 non complicati. Tuttavia, tale valore aumenta al 90% in pazienti con diabete di tipo 1 di lunga durata e potenzialmente candidati al trapianto di pancreas (14). Più recentemente, nello studio di Ziegler et al. la prevalenza di CAN era del 25.3% e del 35.4% nei pazienti diabetici di tipo 1 e tipo 2, rispettivamente (15). L'iperglicemia contribuisce allo sviluppo e alla progressione della neuropatia attraverso molteplici meccanismi, che da un lato compromettono la perfusione delle fibre nervose e dall'altro incrementano l'espressione di geni coinvolti nella morte neuronale. La compromissione delle fibre autonome avviene con caratteristiche simili a quelle osservate per le fibre somatiche nella neuropatia periferica. Il danno neuronale inizia infatti a livello distale e progredisce in senso caudo-craniale, interessando primariamente le fibre nervose più lunghe. Il nervo vago, il più lungo dell'intero sistema vegetativo, media circa il 75% dell'intera attività parasimpatica del nostro organismo e rappresenta il primo bersaglio della neuropatia autonoma. Si ricorda che il sistema parasimpatico innerva prevalentemente il miocardio atriale e i nodi seno-atriale e atrio-ventricolare, mentre il sistema ortosimpatico innerva l'intero tessuto di conduzione e il miocardio contrattile sia a livello atriale che ventricolare (Fig. 1). Pertanto, il segno più precoce della disfunzione parasimpatica e del conseguente incremento del tono ortosimpatico, è rappresentato da un aumento della frequenza cardiaca a riposo con perdita della fisiologica variabilità del ritmo cardiaco (13). È stato dimostrato che il relativo eccesso di attività ortosimpatica si accompagna ad un incremento dello stress ossidativo mitocondriale, ad un'alterazione del metabolismo energetico del miocardio, ad anomalie regionali della perfusione coronarica e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (16-20). La progressione del danno neuropatico interessa in seguito le fibre afferenti vagali e quelle ortosimpatiche afferenti ed efferenti. La compromissione delle fibre afferenti spinali e vagali è responsabile della perdita della sensibilità dolorifica viscerale e quindi dell'assenza di sintomatologia anginosa. Parallelamente, la riduzione della risposta adrenergica ortosimpatica abolisce i sintomi di allarme classicamente associati all'infarto acuto, quali tachicardia, pallore e sudorazione fredda. In questa fase è comu-

**Figura 1** ♦ Innervazione cardiaca e fisiopatologia della neuropatia autonoma cardiaca (CAN). Mod. da Brian Olshansky et al. (87)



ne il riscontro di altre manifestazioni disautonomiche, quali l'ipotensione ortostatica, la disfunzione erettile, la gastroparesi e l'ipoglicemia asintomatica. La stretta relazione tra CAN e cardiopatia ischemica silente è stata confermata da numerosi studi. La meta-analisi di Vinik et al. ha evidenziato che i pazienti diabetici con CAN presentavano una prevalenza doppia di cardiopatia ischemica (1.96; 95% CI [1.53-2.51]) e un rischio di mortalità raddoppiato (2.14; 95% CI [1.83-2.51]) rispetto ai soggetti senza CAN (21). Analogamente, nello studio DIAD la diagnosi di CAN incrementava di circa 6 volte il rischio di ischemia silente nel gruppo di pazienti diabetici di tipo 2 sottoposti a scintigrafia miocardica con stress all'adenosina (22). Lo studio EURODIAB ha dimostrato come la CAN rappresentasse il più potente predittore indipendente di mortalità in una coorte di 2787 pazienti diabetici di tipo 1, superando l'effetto dei tradizionali fattori di rischio CV (23). Tali evidenze sono state confermate dall'Hoorn Study in una coorte di pazienti diabetici anziani durante il follow-up di 9 anni (24). Una meta-analisi di 15 studi che ha incluso 2900 pazienti diabetici, ha riportato un significativo incremento della mortalità nei pazienti affetti da CAN (RR 3.45; 95% CI 2.66-4.47) che aumentava in modo proporzionale al numero dei test di neuropatia alterati (25). L'assenza della tipica sintomatologia anginosa nei

pazienti affetti da CAN, contribuisce a ritardare significativamente la diagnosi e il tempestivo trattamento del quadro ischemico coronarico. Di conseguenza, è importante istruire il paziente ad ascoltare i segnali indiretti dell'infarto silente che comprendono la dispnea, l'intolleranza allo sforzo e la comparsa di segni di congestione periferica.

#### MICROANGIOPATIA E CORONAROPATIA SILENTE

Le complicanze micro e macrovascolari del diabete condividono alcuni meccanismi fisiopatologici comuni, principalmente correlati all'incremento dello stress ossidativo a livello endoteliale in corso di iperglicemia cronica (26). Numerosi studi hanno evidenziato come la retinopatia diabetica sia in grado di predire la mortalità CV e per tutte le cause indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (27-29). Inoltre, la gravità del danno retinico correla con la severità dell'interessamento coronarico. Uno studio coreano ha dimostrato come il riscontro di retinopatia proliferante, rispetto a quello di forme non proliferanti, triplica il rischio di patologia coronarica mono o bivasale e aumenta di 17 volte il rischio di patologia trivasale diagnosticata all'angio TC coronarica (30). Inoltre, la retinopatia è risultata essere un predittore di ischemia

silente in una coorte di pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici sottoposti a scintigrafia miocardica con stimolo farmacologico (31).

La nefropatia diabetica, sia incipiente sia conclamata, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per patologia CV. Lo studio multicentrico italiano Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) ha evidenziato come l'albuminuria e il declino del filtrato glomerulare rappresentino due fattori di rischio indipendenti di eventi cardiovascolari (32). In questo studio, la più comune forma di nefropatia (56.6%) era quella caratterizzata dalla decurtazione del filtrato glomerulare <60 ml/min in assenza di albuminuria. In questi pazienti il rischio di eventi CV acuti (OR 1.66; CI 95% [1.45-1.89]) era superiore a quello dei soggetti albuminurici con normale funzione glomerulare (OR 1.22; CI 95% [1.09-1.34]) ma inferiore a quello dei pazienti con compromissione del filtrato e albuminuria (OR 2.27, CI 95% [1.98-2.61]). Simili risultati sono stati evidenziati dallo studio ADVANCE relativamente agli eventi e alla mortalità CV e dallo studio di Afkarian et al. relativamente alla mortalità per tutte le cause (33-34). In quest'ultimo studio, a fronte di un tasso di mortalità a 10 anni pari al 4% nei soggetti senza nefropatia, questo sale al 17% nei soggetti con sola albuminuria, al 24% in quelli con solo declino della funzione glomerulare e raggiunge il 47% nei pazienti con insufficienza renale e albuminuria. La microalbuminuria, definita come un rapporto albumina/creatinina urinarie (ACR) tra 30-300 mg/g, rappresenta un noto predittore di rischio CV sia nei pazienti diabetici che non diabetici (35-37). Lo studio di Reinhard et al. ha dimostrato come il 50% dei pazienti diabetici senza storia di eventi CV, in trattamento intensivo multifattoriale ma con positività per microalbuminuria, presentassero un quadro di aterosclerosi significativa in almeno un distretto vascolare con più frequente interessamento coronarico (38). Inoltre, in pazienti con cardiopatia ischemica conclamata, la presenza di microalbuminuria correla con la severità del quadro angiografico (39). Più recentemente, uno studio su pazienti diabetici di tipo 2, senza storia di pregresso evento CV, ha evidenziato come la presenza di microalbuminuria incrementasse di circa 10 volte il rischio di ischemia cardiaca silente alla scintigrafia miocardica con stress farmacologico (40).

Abbiamo già discusso in precedenza il ruolo della CAN quale predittore di ischemia miocardica silente (41). Tuttavia, nonostante l'importanza clinica e prognostica,

questa complicanza rimane frequentemente negletta. Lo screening della CAN prevede generalmente una batteria di quattro test. Tre di questi esplorano le variazioni della frequenza cardiaca durante le seguenti manovre: Valsalva, passaggio dal clino all'ortostatismo (lying to standing) e inspirio profondo (deep breathing). Il quarto test valuta le variazioni della pressione arteriosa nel passaggio dal clino all'ortostatismo (42). La perdita della fisiologica variabilità della frequenza cardiaca in risposta alle manovre e/o l'ipotensione ortostatica suggeriscono una diagnosi di CAN. Se da un lato le manifestazioni cardiovascolari della neuropatia autonoma comprendono l'ischemia silente, la tachicardia fissa, l'affaticamento, l'ipotensione ortostatica, dall'altro spesso concomita un interessamento a carico del tubo digerente e del sistema genito-urinario.

La disfunzione erettile (DE) riveste un ruolo di marcatore di ischemia silente (43). Lo studio di Gazzaruso et al. ha dimostrato come la DE fosse il più potente predittore di ischemia silente in una coorte di 127 pazienti diabetici non complicati sottoposti a test da sforzo al cicloergometro o a ecostress con stimolo farmacologico (44).

Sulla scorta di tali evidenze, il riscontro di una complicanza microangiopatica quale la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia o la disfunzione erettile, rappresenta un importante segnale di disfunzione vascolare sistemica e deve orientare alla ricerca di un quadro di aterosclerosi coronarica asintomatica.

## CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE E SCOMPENSO CARDIACO

Lo studio Framingham ha dimostrato che il rischio di scompenso cardiaco è raddoppiato nei maschi e quintuplicato nelle femmine con diabete rispetto ai soggetti non diabetici (45). Evidenze simili sono state osservate in un'analisi post-hoc dello studio CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction), e nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) (46-47). Nel paziente diabetico, la cardiopatia ischemica è la principale causa di scompenso cardiaco che a sua volta può rappresentare la prima manifestazione clinica di un'ischemia coronarica misconosciuta. Solo pochi studi, in prevalenza su soggetti non diabetici, hanno valutato il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in soggetti con ischemia cardiaca silente. In particolare,

**Tabella 1** ♦ Criteri per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di ischemia silente

STANDARD ITALIANI DI CURA AMD-SID 2018	
<p><b>Macroangiopatia non coronarica avanzata/ molto avanzata:</b></p> <p><b>Sintomatica</b> Precedenti eventi aterotrombotici Precedenti interventi di rivascularizzazione</p> <p><b>Asintomatica</b> Arteriopatia periferica (ABI &lt;0.90) Vasculopatia carotidea &gt;50% Aneurisma aortico</p>	<p><b>Score di rischio coronarico UKPDS &gt;20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti:</b></p> <p>Placche ateromasiche con stenosi <math>\geq 20\%</math> eGFR &lt;30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> Neuropatia autonoma cardiaca (CAN) Disfunzione erettile Familiarità di primo grado per cardiopatia ischemica in giovane età (&lt;55 anni nei maschi e &lt;65 anni nelle femmine)</p>
<p>Score di rischio coronarico UKPDS &gt;30% a 10 anni</p>	<p><b>Score di rischio coronarico UKPDS &gt;20% a 10 anni + almeno due dei seguenti:</b></p> <p>eGFR &lt;30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> Micro o macroalbuminuria Retinopatia laser trattata/proliferante</p>
LINEE GUIDA ESC/EASD 2019	
<p><b>Rischio molto alto</b> Pazienti con DM e patologia CV conclamata o altro segno di danno d'organo (proteinuria, eGFR &lt;30 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>, IVS, retinopatia) o tre o più fattori di rischio CV maggiore (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità) o DM di tipo 1 di lunga durata (&gt;20 anni)</p>	
<p><b>Rischio alto</b> Pazienti con DM di durata <math>\geq 10</math> anni senza segni di danno d'organo più un altro fattore di rischio CV</p>	

gli studi Rotterdam, Heart Framingham e ARIC hanno evidenziato come l'ischemia silente sia associata ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio CV (10, 45, 48). In precedenza, abbiamo ricordato come la CAN sia associata ad alterazioni del metabolismo energetico cardiaco e alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. In una coorte di 293 pazienti con diabete di tipo 2, Valensi et al. hanno recentemente dimostrato come i soggetti affetti sia da CAN sia da ischemia silente presentassero un più basso valore di frazione di eiezione ventricolare e come la CAN fosse associata ad una diminuzione del tempo di perfusione in diastole correlata verosimilmente all'incremento della frequenza cardiaca (49). L'insieme di tali alterazioni potrebbe contribuire al progressivo sviluppo di insufficienza cardiaca, ma sono necessari ulteriori studi a lungo termine.

## SCREENING DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA SILENTE

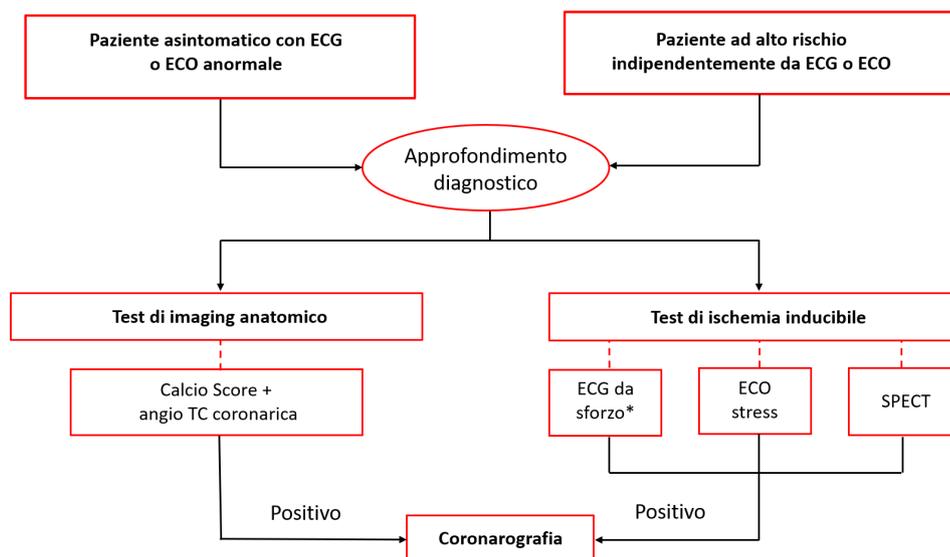
Lo screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico è stato a lungo oggetto di dibattito. Lo studio DIAD è uno dei pochi trial randomizzati che ha valutato l'efficacia dello screening CV in pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici e con normale ECG basale. I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze significative nell'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti randomizzati a scintigrafia miocardica con stress all'adenosina rispetto ai controlli in solo follow-up (50). Analogamente, lo screening con angio TC coronarica non si è dimostrato efficace nel ridurre il numero di eventi e la mortalità per tutte le cause in una coorte di pazienti diabetici ad alto rischio, trattati a target per tutti i fattori di rischio CV (51). Infine, in un'ampia coorte di pazienti diabetici di tipo 2 asintomatici, lo studio di Scognamiglio et al. non ha evidenziato una correlazione

tra il profilo di rischio CV basale e la prevalenza di cardiopatia ischemica diagnosticata mediante ecocardiografia con stress farmacologico (52). Sulla base di tali evidenze, le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) non raccomandano l'adozione di programmi di screening CV universale, e ritengono controversa quella basata sulla stratificazione del rischio (53). Gli autori americani giustificano tale approccio considerando che tutti i pazienti diabetici sono ad alto rischio CV e pertanto meritevoli di un trattamento multifattoriale intensivo. Gli Standard Italiani di Cura del Diabete Mellito AMD-SID e le Linee Guida dell'European Society of Cardiology (ESC) sviluppate in collaborazione con l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) suggeriscono l'adozione di programmi di screening mirati ai soli pazienti asintomatici con rischio CV elevato (54-55). Secondo gli Standard di Cura Italiani, l'identificazione dei pazienti ad alto rischio CV si basa sul riscontro di alterazioni ECG a riposo (blocco di branca sinistro, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, onda Q o alterazioni del tratto ST) o sulla presenza dei fattori di rischio o delle condizioni cliniche elencate nella tabella 1A. Le linee guida ESC/EASD operano una diversa classificazione del rischio, individuando come pazienti ad alto rischio quelli con durata di diabete di tipo 2 superiore a 10 anni senza segni di danno d'organo ma con almeno un altro fattore di rischio CV. Sono identificati come ad altissimo rischio i soggetti con diabete e nota patologia CV o quelli con segni di altro danno d'organo, o più di tre fattori di rischio CV, o diabetici di tipo 1 con durata di malattia superiore a 20 anni (Tab. 1B).

Gli Standard di Cura Italiani suggeriscono di indirizzare i soggetti ad alto rischio CV all'esecuzione di un ECG da sforzo. Tuttavia, nel paziente diabetico, tale metodica presenta una bassa sensibilità diagnostica (47%) a fronte di una buona specificità (81%). Il valore predittivo positivo (VPP) è pari a 85% e quello predittivo negativo (VPN) a 41% (56). In altre parole, la probabilità che un paziente con test positivo presenti una coronaropatia è elevata, ma un test negativo esclude una malattia coronarica in meno del 50% dei casi. Il ricorso ad un test di imaging consente di incrementare il valore diagnostico e prognostico del solo ECG da sforzo (57-58). Da un punto di vista metodologico, i test di imaging si distinguono in anatomici e funzionali. Tra i primi si annoverano l'ecocardiografia, la valutazione del calcium score coronarico (CAC) e l'angio

TC coronarica. L'ecocardiografia consente una valutazione delle alterazioni strutturali del miocardio. In particolare, l'ipertrofia ventricolare sinistra, la decurtazione della frazione di eiezione e la disfunzione diastolica sono associati ad una peggiore prognosi nei pazienti asintomatici con diabete di tipo 2 (59-61). La tomografia computerizzata stima il contenuto di calcio nelle coronarie, espresso dal valore del calcium score. Mentre un valore di CAC pari a 0 si associa a una prognosi favorevole, ogni incremento (da 0-99 a 100-399 e  $\geq 400$  Agatston) determina un aumento del 25-30% del rischio relativo di morte. Pertanto nei soggetti con CAC  $\geq 400$  lo studio deve essere completato con l'angio TC coronarica che prevede l'infusione di mezzo di contrasto e consente una stima del grado di stenosi coronarica. A differenza dei test di imaging anatomico, quelli funzionali permettono lo studio dell'ischemia miocardica in condizioni di stress fisico o farmacologico. I test di più comune utilizzo comprendono l'ecocardiografia con stress e la scintigrafia miocardica di perfusione. L'ecocardiografia con stress farmacologico (adenosina o dipiridamolo) è dotata di una buona sensibilità (82%) e bassa specificità (54%) con VPP e VPN pari a 84% e 50%, rispettivamente (62). Infine, la scintigrafia miocardica presenta sia un'elevata sensibilità (88%) che un'alta specificità (74%), ed è attualmente considerato il test più accurato per la diagnosi di ischemia silente nel diabetico (63). Pochi studi hanno effettuato un confronto diretto tra le varie metodiche. Lo studio di Jacqueminet et al. ha randomizzato 204 pazienti diabetici ad alto rischio CV allo screening con scintigrafia miocardica con tallio 201 o con eco-stress alla dobutamina. Le due metodiche hanno evidenziato una simile efficacia diagnostica per quanto riguarda l'ischemia inducibile. Inoltre, l'incidenza di infarto miocardico e mortalità cardiovascolare durante i 2.5 anni di follow-up è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (64). Penfornis et al. hanno sottoposto una coorte di 56 pazienti diabetici asintomatici a ecocardiografia con stimolo alla dobutamina e, in seguito, a scintigrafia miocardica appaiata all'ECG da sforzo. La scintigrafia ha presentato il più alto VPP (75%), l'ecocardiografia con stress un valore intermedio (69%) e l'ECG da sforzo il valore più basso (60%). L'ecocardiografia da stress presentava inoltre il più basso numero di falsi negativi (65). Più recentemente, un'analisi post hoc dello studio PROMISE, ristretta ai soli 1908 pazienti diabetici con angina stabile, ha dimostrato come i soggetti indirizza-

**Figura 2** ♦ **Algoritmo diagnostico della cardiopatia ischemia silente.** \*Basso valore predittivo negativo. Mod. da Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD-SID 2018. (54)



ti allo studio con angio TC coronarica presentassero un endpoint composito di mortalità CV e infarto significativamente ridotto rispetto ai pazienti studiati con eco-stress (66). La positività di un test di ischemia inducibile o il riscontro di stenosi critiche all'angio TC coronarica impongono l'esecuzione della coronarografia (Fig. 2).

## TRATTAMENTO

Dal momento che un'elevata percentuale di pazienti diabetici potrebbe essere affetta da una forma silente di cardiopatia ischemica, la strategia terapeutica vincente è data dal trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio CV. Numerosi sono i trials clinici a favore di tale approccio. Lo studio BARI 2D ha randomizzato 2368 pazienti con diabete di tipo 2 e coronaropatia stabile a rivascolarizzazione coronarica precoce associata a terapia medica intensiva o a sola terapia medica intensiva (67). La randomizzazione è stata inoltre stratificata in base al tipo di rivascolarizzazione considerata più idonea, percutanea (PCI) o chirurgica (CABG). Gli endpoint primari erano rappresentati dall'incidenza di morte per tutte le cause e da un 3P-MACE (composito di morte, infarto miocardico e ictus). Nel corso dei 5 anni di follow-up, l'incidenza di mortalità è risultata sovrapponibile tra il gruppo randomizzato a sola terapia medica o a rivascolarizzazione, indipendentemente dalla procedura utilizzata (PCI o CABG). L'incidenza del 3P-MACE non differiva tra i sog-

getti in terapia medica e quelli randomizzati a PCI, mentre risultava significativamente inferiore in quelli randomizzati a CABG. Lo studio COURAGE ha randomizzato 2287 pazienti con diabete di tipo 2 e cardiopatia ischemica stabile a PCI in aggiunta a terapia medica ottimale o a sola terapia medica intensiva (68). Analogamente al BARI 2D, non si sono evidenziate differenze significative nell'incidenza di mortalità, 3P-MACE, infarto miocardico e ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta tra i soggetti allocati al trattamento con PCI e quelli randomizzati a sola terapia medica intensiva, nel corso del 4.6 anni di follow-up. La bontà del trattamento multifattoriale nel paziente diabetico è stata originariamente dimostrata dallo studio STENO 2 (69). Questo studio ha randomizzato 192 pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, quindi ad elevato rischio di ischemia silente, a un trattamento multifattoriale intensivo o a terapia convenzionale. Gli obiettivi del trattamento intensivo erano i seguenti: HbA<sub>1c</sub> <6.5% (48 mmol/mol), colesterolo totale <175 mg/dl, pressione sistolica <130 mmHg e diastolica <80 mmHg. Inoltre tutti i soggetti del braccio intensivo erano trattati con ace-inibitore e con basse dosi di aspirina in prevenzione primaria. Il trattamento multifattoriale era in grado di dimezzare in modo significativo il rischio di morte per tutte le cause e di eventi cardiovascolari, nel corso dei 13.3 anni di follow-up. Più recentemente, il follow-up a 21 anni dello stesso studio ha evidenziato come i soggetti originariamente allocati al gruppo

di trattamento intensivo sopravvivevano in media 7.9 anni in più rispetto a quelli in terapia convenzionale, ritardando di circa 8.1 anni l'insorgenza del primo evento CV (70). In un'ampia coorte svedese di 271.174 pazienti con diabete di tipo 2, Rawshani et al. hanno dimostrato come il controllo contemporaneo di cinque fattori di rischio CV (HbA1c, colesterolo LDL, albuminuria, pressione arteriosa e fumo) sia in grado di annullare l'eccesso di rischio per mortalità da tutte le cause, infarto miocardico, ictus ma non per scompenso cardiaco rispetto ai controlli non diabetici appaiati per classi di età (71). Una sottoanalisi dello studio TECOS ha confermato l'efficacia del trattamento multifattoriale anche in un'ampia coorte di pazienti in prevenzione secondaria (72). Pertanto, nel paziente diabetico, è fondamentale il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico, lipidico e pressorio e la completa astensione dal fumo.

Le indicazioni del consensus ADA/EASD del 2018 sottolineavano l'importanza di individualizzare il target glicemico, raccomandando l'utilizzo di terapie ipoglicemizzanti con comprovato beneficio CV nei pazienti in prevenzione secondaria non adeguatamente controllati dalla sola metformina (73). Le evidenze a sostegno di tali raccomandazioni sono emerse dagli studi di sicurezza CV (CVOT), in soggetti per lo più in prevenzione secondaria, nei quali l'utilizzo di molecole della classe dei GLP-1 RA ed SGLT-2 inibitori si associava ad una riduzione significativa del rischio di eventi CV e scompenso cardiaco, rispettivamente. In particolare, l'utilizzo di liraglutide (LEADER), albiglutide (HARMONY), semaglutide (SUSTAIN 6) si associava ad una riduzione significativa dell'endpoint primario 3P-MACE (74-76). La sola liraglutide ha dimostrato di ridurre in modo significativo sia la mortalità CV sia per tutte le cause. Exenatide LAR (EXCEL) era associata ad una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause, e del 3P-MACE ai limiti della significatività statistica (77). Dall'altra parte gli studi EMPA-REG OUTCOME e CANVAS hanno dimostrato come l'utilizzo di empagliflozin e canagliflozin fosse associato ad una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e 3P-MACE. Empagliflozin era inoltre associato ad una riduzione significativa della mortalità CV e per tutte le cause (78-79).

Le raccomandazioni del consensus ADA/EASD sono state in seguito aggiornate nel 2019 alla luce dei risultati degli studi REWIND (dulaglutide) e DECLARE (dapagliflo-

zin) in popolazioni di soggetti in prevalente prevenzione primaria (80). Dulaglutide si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di eventi ma non quello di mortalità (81). Dapagliflozin ha confermato l'effetto di classe sulla riduzione del rischio di scompenso cardiaco ma non è stato in grado di ridurre l'endpoint primario 3P-MACE (82). Sulla scorta di tali evidenze, gli autori hanno esteso la raccomandazione all'utilizzo di tali molecole non solo nei soggetti in prevenzione secondaria ma anche in quelli senza pregresso evento ma con alto rischio di eventi CV o scompenso cardiaco, indipendentemente dal valore di HbA1c. Infine, le recenti linee guida dell'ESC hanno cominciato a scardinare il dogma della metformina come terapia di prima linea nel trattamento del diabete di tipo 2, suggerendo di considerare i GLP-1 RA e gli SGLT-2 inibitori quali opzioni di prima scelta nei soggetti a rischio CV alto o molto alto (83).

Il target pressorio raccomandato è quello di una PAS <130 mmHg e di una PAD <80 mmHg. In soggetti di età più avanzata possono essere considerati obiettivi di PAS meno stringenti, tra 130-139 mmHg (84). L'utilizzo di un ace-inibitore o di un sartano è da ritenersi la prima opzione terapeutica, sebbene nella maggior parte dei casi sia necessaria una terapia di associazione (con calcio antagonista o diuretico) per il raggiungimento del target. È importante ricordare come anche l'utilizzo di alcune classi di farmaci ipoglicemizzanti si associ a una riduzione dei valori pressori. I GLP1-RA determinano una lieve riduzione di PAS (1.2 mmHg) e PAD (0.6 mmHg). Più sostenuto è l'effetto ipotensivo degli SGLT-2 inibitori (PAS/PAD -2.46/-1.46 mmHg) che deve essere tenuto in considerazione nella gestione della terapia anti-ipertensiva.

Sebbene il diabete sia classicamente associato ad una forma aterogena di dislipidemia con elevati valori di trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL e LDL piccole e dense, il principale target terapeutico è rappresentato dai livelli di LDL colesterolo. Le più recenti linee guida ESC raccomandano un target <100 mg/dl nei soggetti a rischio moderato, <70 mg/dl in quelli ad alto rischio e <55 mg/dl nei soggetti ad altissimo rischio (Tab. 1B) (83). Le statine rappresentano il trattamento di prima scelta. Una meta-analisi che ha incluso 18686 pazienti diabetici ha dimostrato che la riduzione di 40 mg/dl di LDL colesterolo si associa a una riduzione del 9% della mortalità per tutte le cause e del 21% nell'incidenza di eventi CV maggiori (85).

Infine, è importante enfatizzare l'abolizione del fumo. Una meta-analisi americana pubblicata da Pan et al. hanno dimostrato che nei pazienti diabetici il fumo attivo si associa all'aumento del 50% della mortalità CV e per tutte le cause (86). Sia gli Standard di Cura Italiani per il Diabete sia gli Standard di Cura Americani affermano chiaramente che un paziente diabetico deve interrompere il fumo.

## CONCLUSIONI

L'infarto miocardico silente è comune nel paziente diabetico, rappresentando fino al 60% dei casi. La neuropatia autonoma rappresenta il principale movente fisiopatologico. È importante educare i pazienti a riconoscere le modalità atipiche con cui un infarto del miocardico può manifestarsi, che comprendono la dispnea, il facile affaticamento e la comparsa di congestione periferica. I pazienti ad alto rischio CV dovrebbero inoltre essere indirizzati ad uno screening cardiologico di secondo livello con stress di ischemia inducibile o a valutazione del calcio score con eventuale angio TC coronarica. I soggetti con test di ischemia inducibile positivo o stenosi critiche all'angio TC sono candidati alla coronarografia. Tuttavia, è fondamentale ricordare che nei pazienti diabetici con ischemia silente, il trattamento multifattoriale intensivo ha dimostrato di ridurre il rischio di morte e di eventi CV in misura sovrapponibile all'angioplastica coronarica.

## BIBLIOGRAFIA

- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(2): 105-13, 2015.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339(4): 229-34, 1998.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258): 405-12, 2000.
- Arnold SV, Stolker JM, Lipska KJ, Jones PG, Spertus JA, McGuire DK, et al. Recognition of incident diabetes mellitus during an acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 8(3): 260-7, 2015.
- Porta M, Curletto G, Cipullo D, Longrais RR de la, Trento M, Passera P, et al. Estimating the Delay Between Onset and Diagnosis of Type 2 Diabetes From the Time Course of Retinopathy Prevalence. *Diabetes Care* 37(6): 1668-74, 2014.
- Davis TME, Fortun P, Mulder J, Davis WA, Bruce DG. Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 47(3): 395-9, 2004.
- Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 104(3): 178-88, 2011.
- Burgess DC, Hunt D, Li L, Zannino D, Williamson E, Davis TME, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 31(1): 92-9, 2010.
- MacDonald MR, Petrie MC, Home PD, Komajda M, Jones NP, Beck-Nielsen H, et al. Incidence and Prevalence of Unrecognized Myocardial Infarction in People With Diabetes: A substudy of the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD) study. *Diabetes Care* 34(6): 1394-6, 2011.
- Qureshi WT, Zhang Z-M, Chang PP, Rosamond WD, Kitzman DW, Wagenknecht LE, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol* 71(1): 1-8, 2018.
- Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation* 108(10): 1263-77, 2003.
- Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Compr Physiol* 5(2): 929-60, 2015.
- Pop-Busui R. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care* 33(2): 434-41, 2010.
- The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 41(4): 416-23, 1998.
- Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction

- assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 9(9): 806-14, 1992.
16. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 44(12): 2368-74, 2004.
  17. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HBW, Jensen GB, et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 21(6): 524-30, 2004.
  18. Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility: illuminating the "Dark Side" of beta-adrenergic receptor activation? *Circulation* 103(6): 782-3, 2001.
  19. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S. alpha- and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation* 100(3): 305-11, 1999.
  20. Paulson DJ, Light KE. Elevation of serum and ventricular norepinephrine content in the diabetic rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 33(3): 559-62, 1981.
  21. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 26(5): 1553-79, 2003.
  22. Baxter CG, Boon NA, Walker JD, DIAD study. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 28(3): 756-7, 2005.
  23. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care* 31(7): 1360-6, 2008.
  24. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 24(10): 1793-8, 2001.
  25. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26(6): 1895-901, 2003.
  26. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54(6): 1615-25, 2005.
  27. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 30(2): 292-9, 2007.
  28. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 19(12): 1445-8, 1996.
  29. Rong J, Yu C-Q, Yang P, Chen J. Association of retinopathy with coronary atherosclerosis determined by coronary 64-slice multidetector computed tomography angiography in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 10(2): 161-8, 2013.
  30. Um T, Lee DH, Kang J-W, Kim EY, Yoon YH. The Degree of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Correlates with the Presence and Severity of Coronary Heart Disease. *J Korean Med Sci* 31(8): 1292, 2016.
  31. Hernández C, Candell-Riera J, Ciudin A, Francisco G, Aguadé-Bruix S, Simó R. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. *Cardiovasc Diabetol* 10: 9, 2011.
  32. for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group, Penno G, Solini A, Orsi E, Bonora E, Fondelli C, et al. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia* [Internet]. 2018 Jul 21 [cited 2018 Sep 13]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4691-2>
  33. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 20(8): 1813-21, 2009.
  34. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 24(2): 302-8, 2013.

35. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes* 5(4): 444-70, 2014.
36. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, et al. Diabetes Mellitus, Microalbuminuria, and Subclinical Cardiac Disease: Identification and Monitoring of Individuals at Risk of Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 6(7): e005539, 2017.
37. Mok Y, Ballew Shoshana H, Sang Y, Grams ME, Coresh J, Evans M, et al. Albuminuria as a Predictor of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 8(8): e010546, 2019.
38. Reinhard H, Wiinberg N, Hansen PR, Kjær A, Petersen CL, Winther K, et al. NT-proBNP levels, atherosclerosis and vascular function in asymptomatic type 2 diabetic patients with microalbuminuria: peripheral reactive hyperaemia index but not NT-proBNP is an independent predictor of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 10: 71, 2011.
39. Khan KN, Khan MH, Haque MZ. Correlation between microalbuminuria with complexity of coronary artery disease in diabetic patients. *Mymensingh Med J MMJ* 22(2): 353-7, 2013.
40. Emami T, Naeimeh Z, Salehifard A, Azizmohammadi Z, Iranpour D, Kalantarhormozi M, et al. Significance of Microalbuminuria in Predicting Silent Myocardial Ischemia in Patients with Type 2 Diabetes Using Myocardial Perfusion Imaging. *Mol Imaging Radionucl Ther* 28(2): 62-8, 2019.
41. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 66(4): 313-5, 1991.
42. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JM, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1(6106): 145-7, 1978.
43. Meena BL, Kochar DK, Agarwal TD, Choudhary R, Kochar A. Association between erectile dysfunction and cardiovascular risk in individuals with type-2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Int J Diabetes Dev Ctries* 29(4): 150-4, 2009.
44. Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, et al. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110(1): 22-6, 2004.
45. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 4(4): 583-91, 1986.
46. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 31(5): 545-9, 2017.
47. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med* 327(10): 685-91, 1992.
48. Leening MJG, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, et al. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *Heart* 96(18): 1458-62, 2010.
49. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz* 44(3): 210-7, 2019.
50. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, 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* 301(15): 1547-55, 2009.
51. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 312(21): 2234-43, 2014.
52. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47(1): 65-71, 2006.
53. American Diabetes Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2019: Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S103-23, 2019.
54. Associazione Medici Diabetologi (AMD)-Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. 2018.
55. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes,

- pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 41(2): 255-323, 2019.
56. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 119(5): 1576-81, 2001.
  57. Cosson E, Paycha F, Paries J, Cattan S, Ramadan A, Meddah D, et al. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 21(4): 342-8, 2004.
  58. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 103(21): 2566-71, 2001.
  59. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 70(14): 1704-16, 2017.
  60. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 26; 55(4): 300-5, 2010.
  61. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 104(10): 1398-401, 2009.
  62. Hennessy TG, Codd MB, Kane G, McCarthy C, McCann HA, Sugrue DD. Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 8(3-4): 171-4, 1997.
  63. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, 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(5): 949-57, 1999.
  64. Jacqueminet S, Barthélémy O, Feuvre CL. Screening of Silent Myocardial Ischemia in Type 2 Diabetic Patients: A randomized trial comparing isotopic and echocardiographic stress tests. *Diabetes Care* 33(6): e79-e79, 2010.
  65. Penfornis A, Zimmermann C, Boumal D, Sabbah A, Meneveau N, Gaultier-Bourgeois S, et al. Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 18(11): 900-5, 2001.
  66. Sharma M, Nazareth I, Petersen I. Trends in incidence, prevalence and prescribing in type 2 diabetes mellitus between 2000 and 2013 in primary care: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 6(1): e010210, 2016.
  67. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360(24): 2503-15, 2009.
  68. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 356(15): 1503-16, 2007.
  69. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6): 580-91, 2008.
  70. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* (11): 2298-307, 2016.
  71. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 379(7): 633-44, 2018.
  72. Pagidipati NJ, Navar AM, Pieper KS, Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 136(13): 1193-203, 2017.
  73. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12): 2669-701, 2018.
  74. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4): 311-22, 2016.

75. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 392(10157): 1519-29, 2018.
76. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(19): 1834-44, 2016.
77. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377(13): 1228-39, 2017.
78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22): 2117-28, 2015.
79. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377(7): 644-57, 2017.
80. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43(2): 487-93, 2020.
81. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 394(10193): 121-30, 2019.
82. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380(4): 347-57, 2019.
83. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 41(2): 255-323, 2020.
84. American Diabetes Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2019: Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S103-23, 2019.
85. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl* 380(9841): 581-90, 2012.
86. Pan A, Wang Y, Talaie M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(12): 958-67, 2015.
87. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci W S. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure. *Circulation* 118(8): 863-71, 2008.