

Screening della malattia aterosclerotica nel paziente con diabete: quali strumenti?

Pasquale **Perrone Filardi**, Christian **Basile**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli "Federico II"

Introduzione

La patologia cardiovascolare (CV) aterosclerotica rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nel paziente con diabete mellito (DM). Tuttavia, nonostante sia ormai dimostrata l'efficacia del controllo dei fattori di rischio CV nel rallentare lo sviluppo, non vi è un parere unanime tra le società scientifiche sulla validità dell'utilizzo di strumenti diagnostici di screening al fine di ridurre l'incidenza di eventi CV ischemici nel paziente diabetico (1).

Screening della malattia coronarica nel paziente diabetico

Lo screening della malattia aterosclerotica coronarica nel paziente asintomatico affetto da DM è un argomento ancora controverso. Secondo l'algoritmo proposto dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) in accordo con la Società Italiana di Cardiologia (SIC) e la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) la strategia dovrebbe consistere nel selezionare i pazienti con probabilità pre-test di cardiopatia ischemica silente suffi-

cientemente elevata, ottimizzando in questo modo il rapporto costo/beneficio (Figura 1). Per cardiopatia ischemica silente si intende la presenza di malattia aterosclerotica coronarica (stenosi >50% nei vasi epicardici) in assenza di sintomi riconducibili alla stessa.

Oltre all'esecuzione in tutti i pazienti affetti da DM di esami di primo livello come l'elettrocardiogramma (ECG) annuale e l'ecocardiografia (ECO) da eseguire secondo indicazione clinica, si raccomanda l'esecuzione di test funzionali nei pazienti con elevata probabilità di coronaropatia silente (Figura 2) indipendentemente da ECG ed ECO. La tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) o l'ECO sotto sforzo vengono considerate come indagini di prima scelta con uguale livello di raccomandazione, anche se va considerata la mancanza di esposizione radioattiva per l'ecocardiografia (2,3).

Anche le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) raccomandano l'esecuzione di un ECG e di un'ECO come test iniziali, ma sconsigliano di selezionare i pazienti sulla base dei

Criteria di definizione del paziente con alta probabilità pre-test di aterosclerosi coronarica asintomatica

Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata

Sintomatica

- Precedenti eventi aterotrombotici
- Interventi di rivascularizzazione

Non sintomatica

- Arteropatia periferica con ABI < 0,9
- Stenosi carotidea asintomatica > 50%
- Aneurisma aortico

Score di rischio coronarico (UKPDS) > 30% a 10 anni

Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti:

- Placche ateromasiche determinanti stenosi > 20% del lume vasale in qualsiasi distretto
- GFR < 30 mL/min per 1,73 m²
- Neuropatia autonoma cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di I grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età

Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 anni + almeno due dei seguenti:

- GFR < 60 mL/min per 1,73 m²
- Micro o macroalbuminuria
- Retinopatia laser-trattata/proliferante

Il paziente che soddisfa i criteri di almeno un riquadro ha elevata probabilità di coronaropatia silente.

ABI = indice caviglia-braccio; GFR = tasso di filtrazione glomerulare; UKPDS = UK Prospective Diabetes Study.

Modificato da ref. 2

Fig. 1

fattori di rischio e non raccomandano lo screening dei pazienti asintomatici a medio e alto rischio di patologia coronarica dal momento che questa attività di screening non si è tradotta in una riduzione di eventi CV anche quando i fattori di rischio erano trattati in maniera intensiva (4-6).

Alcuni studi prospettici hanno mostrato come il calcio coronarico valutato attraverso la TAC sia un predittore indipendente di malattia aterosclerotica superiore rispetto agli score di rischio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) e Framingham (7-9). Mediante il ricorso alla TAC è possibile non solo identificare le stenosi coronariche (angioTC coronarica) ma anche calcolare il punteggio del Calcio Score Coronarico (CAC) che consente di stimare il grado di aterosclerosi. Un punteggio di CAC pari a 0 è associato ad una prognosi favorevole mentre al crescere del punteggio aumenta il rischio relativo di mortalità (10), pertanto la sua valutazione può essere presa in considerazione nel paziente di età superiore a 40 anni anche se, nonostante la sua utilità nell'ottimizzare la valutazione del rischio, non ci sono studi che dimostrino una riduzione della mortalità nei pazienti valutati attraverso questa metodica (1). Le attuali linee guida della European Society of Cardiology (ESC) sulle cardiopatie nel paziente diabetico raccomandano la valutazione routinaria della microalbuminuria, risultando questa correlata ad un maggiore rischio di malattia CV, e l'esecuzione

di un ECG a riposo per l'identificazione di ischemia silente. Ulteriori test di imaging e funzionali possono essere presi in considerazione a seconda del rischio CV secondo le raccomandazioni riportate in Tabella 1. Lo screening mediante valutazione dello spessore intima-media all'ecocolordoppler dei tronchi sovra-ortici, invece, non è raccomandato. Anche l'ESC non raccomanda lo screening routinario dell'aterosclerosi coronarica nei pazienti asintomatici (10). In Tabella 2 vengono messe a confronto le raccomandazioni delle principali società scientifiche.

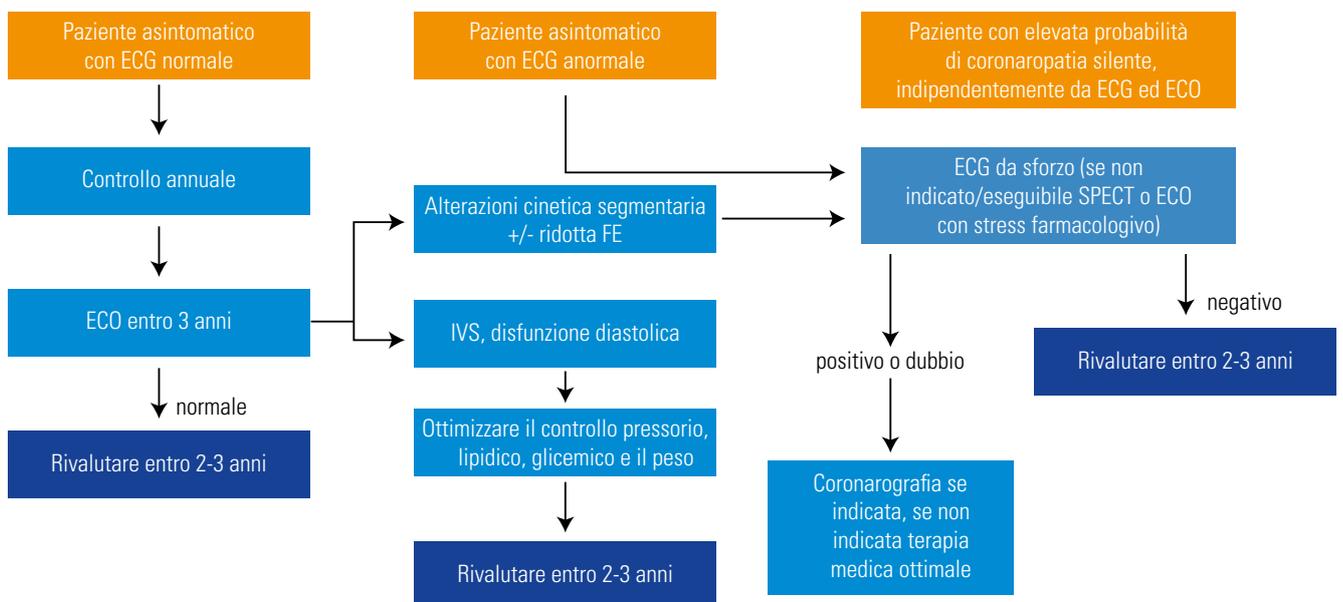
Screening dell'aterosclerosi periferica nel paziente diabetico

Aterosclerosi carotidea

Il diabete è associato ad un incremento del rischio di malattia aterosclerotica carotidea pur non essendo specificamente correlato né alla progressione né all'instabilità della placca (11) per cui non vi sono chiare indicazioni di screening differenti rispetto a quello della popolazione generale.

Ad ogni modo, nonostante le evidenze siano più labili rispetto a quelle per il CAC score, la valutazione ecografica delle placche carotidee può essere considerata come un modificatore di rischio nel paziente a rischio intermedio quando il CAC score non può essere stimato (12).

Algoritmo suggerito per la ricerca di aterosclerosi coronarica asintomatica nel paziente affetto da diabete mellito di tipo 2



ECG = elettrocardiogramma; ECO = ecocardiografia; FE = frazione di eiezione; IVS = spessore del setto interventricolare; SPECT = tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli

Modificato da ref. 2

Fig. 2

Raccomandazioni per l'uso di esami di laboratorio, elettrocardiogramma e test di imaging per la valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti asintomatici affetti da diabete mellito

RACCOMANDAZIONE	CLASSE	LIVELLO DI EVIDENZA
La valutazione routinaria di microalbuminuria è indicata per identificare pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale o alto rischio di CVD futura	I	B
Un ECG a riposo è indicato in pazienti con DM con ipertensione o sospetta CVD	I	C
La valutazione mediante ecografia delle placche carotidee o femorali dovrebbe essere considerato un modificatore di rischio nella valutazione di rischio nei pazienti con DM	IIa	B
Il CAC score mediante TAC potrebbe essere considerato un modificatore di rischio nella valutazione del rischio cardiovascolare di pazienti asintomatici con DM a rischio moderato	IIb	B
L'angiogramma coronarico o l'imaging funzionale (scintigrafia miocardica, RMN da stress, ecostress) può essere considerata nei pazienti asintomatici con DM come screening per CVD	IIb	B
L'ABI può essere considerato un modificatore del rischio nell'ambito della valutazione del rischio cardiovascolare	IIb	B
L'individuazione di placche aterosclerotiche carotidee tramite TC o RMN potrebbe essere considerata un modificatore di rischio in pazienti con DM a rischio cardiovascolare moderato o alto	IIb	B
L'ecoTSA per la misura dello spessore intima-media non è raccomandato come screening per il rischio cardiovascolare	III	A
La valutazione routinaria dei biomarker non è raccomandata per la stratificazione del rischio cardiovascolare	III	B
Lo sviluppo di uno score di rischio per la popolazione generale non è raccomandato per la valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente con DM	III	C

ABI = indice caviglia-braccio; CAC = calcio coronarico; CVD = malattia cardiovascolare; DM = diabete mellito; ECG = elettrocardiogramma; ecoTSA = ecocolordoppler tronchi sovraortici; RMN = risonanza magnetica nucleare; TAC = tomografia assiale computerizzata; TC: tomografia computerizzata.

Modificata da ref. 10

Tab. 1

Arteriopatia obliterante degli arti inferiori

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori nei pazienti affetti da DM ha una prognosi peggiore rispetto a quella dei pazienti non diabetici, esitando in amputazione 5 volte più frequentemente (11). Dati epidemiologici dimostrano che la vasculopatia periferica, associata o meno alla neuropatia, è presente nel 50% dei pazienti diabetici con lesioni a carico degli arti inferiori (13). La presenza di malattia aterosclerotica periferica, inoltre, è stata associata ad un rischio più elevato di coronaropatia e recenti studi hanno evidenziato che la sua progressione correla con un aumento di eventi CV (14). L'ADA sottolinea che lo screening iniziale della malattia aterosclerotica periferica (PAD) dovrebbe partire da un'anamnesi di claudicatio o affaticamento muscolare ed una valutazione dei polsi tibiale posteriore e pedidio (15). A tal proposito, un docu-

mento di consenso sulla PAD della SID con la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) sconsiglia di applicare le classificazioni della PAD in uso nei soggetti non diabetici per la minore rappresentazione della sintomatologia tipica della vasculopatia periferica e sottolinea la maggiore affidabilità del polso tibiale posteriore rispetto al pedidio (non apprezzabile nel 30% dei pazienti anche in assenza di patologia vascolare) (14). La survey di Apelqvist et al. sull'ulcera diabetica in pazienti con vasculopatia ischemica mostra come, se non si fosse andati oltre queste comuni manovre semeiologiche, l'arteriopatia periferica sarebbe stata erroneamente esclusa nel 50% dei pazienti (16). Nei pazienti con segni o sintomi di PAD bisognerebbe valutare l'Ankle-Brachial index (ABI). L'ADA raccomanda di misurare l'ABI nei pazienti diabetici di età superiore a 50 anni (o di età inferiore se con fattori di rischio per

PAD) e di ripetere il test, se normale, ogni 5 anni (15). Il limite di questa metodica è rappresentato dalle estese calcificazioni di parete che potrebbero rendere il test falsamente normale ma che sono tuttavia tipicamente assenti a livello delle dita consentendo di arginare il problema ricorrendo alla misurazione della pressione sistolica all'alluce (toe/brachial index –TBI)

(14). Queste metodiche di screening possono contribuire ad identificare i pazienti affetti da malattia aterosclerotica periferica e selezionare quelli da sottoporre ad esami di imaging non invasivi ed invasivi e test atti a valutare il potenziale riparativo delle lesioni ulcerative.

Confronto tra linee guida sullo screening dell'aterosclerosi coronarica del paziente affetto da diabete mellito

Società	Raccomandazione primaria	Raccomandazione secondaria	Ulteriori raccomandazioni
American College of Cardiology – Imaging Council	Pazienti asintomatici con DM2 dovrebbero essere valutati mediante CAC	Lo stress funzionale dovrebbe essere utilizzato in pazienti sintomatici e pazienti con CAC > 400	AngioTC coronarica non è raccomandata come strumento di screening. Tuttavia, nei pazienti senza arteriosclerosi coronarica alla TC, il tasso di eventi a breve e medio termine è molto basso
American College of Cardiology/American Heart Association 2019	Lo screening per aterosclerosi subclinica potrebbe essere utile in pazienti selezionati per migliorare la classificazione del rischio	Il CAC potrebbe essere utilizzato per riclassificare il rischio nei pazienti a rischio borderline di eventi a 10 anni (5%-7,5% e 7,5% - 20%). Raccomandazione classe IIa	Se CAC=0, è ragionevole mantenere la terapia con statine e rivalutare in 5-10 anni, se non ci sono altri fattori di rischio
American Diabetes Association (ADA)	I pazienti asintomatici con DM2 non dovrebbero essere sottoposti a screening, dato che non migliora l'outcome se tutti i fattori di rischio sono trattati in maniera ottimale	Screening della malattia arteriosclerotica coronarica in presenza di sintomi tipici o atipici o in presenza di anomalie carotide, TIA, stroke, claudicatio, PAD o anomalie elettrocardiografiche	L'ECG da sforzo con o senza ECO potrebbe essere utilizzato come test iniziale per lo screening della CAD; In pazienti > 40 anni, lo screening con CAC può essere preso in considerazione; tuttavia, nonostante una migliore stratificazione del rischio, non c'è evidenza di un miglioramento dell'outcome
Diabetes Canada	Nessuna raccomandazione specifica per il paziente asintomatico	Screening della malattia arteriosclerotica coronarica in presenza di sintomi tipici o atipici o in presenza di anomalie carotide, TIA, stroke, claudicatio, PAD o anomalie elettrocardiografiche	L'ECG da sforzo dovrebbe essere utilizzato per primo per diagnosticare la CAD; per i pazienti per i quali è controindicato, lo stress farmacologico con imaging, CAC, AngioTC coronarica rappresentano valide alternative; nei pazienti senza lesioni arteriosclerotiche alla TC, la sopravvivenza in assenza di eventi a 5 anni è eccellente
European Association for the Study of Diabetes	I pazienti asintomatici con DM2 potrebbero beneficiare di screening, ma non è raccomandato dall'ADA	CAC è superiore ai fattori di rischio nel predire eventi a breve termine e ischemia miocardica; un basso ABI, alto IMT o alto PWV aggiungono informazioni prognostiche	Lo screening dovrebbe essere praticato nei pazienti ad alto rischio, come i pazienti con alto CAC score, PAD o proteinuria o quelli che iniziano un programma di esercizio importante
European Society of Cardiology	Nessuno screening nei pazienti asintomatici	CAC può essere utilizzato per migliorare la stratificazione del rischio nei pazienti a rischio intermedio di malattia (5%-10%); raccomandazione di classe IIb per CAC, ABI e imaging della placca carotidea	I pazienti con placche carotide e aterosclerosi all'angioTC coronarica sono a rischio molto alto. IMT non deve essere utilizzata per la stima del rischio

ABI = indice caviglia-braccio; CAC = calcio coronarico; CAD = aterosclerosi coronarica; DM2, diabete mellito di tipo 2; ECG = elettrocardiogramma; ECO = ecocardiografia; IMT, spessore intima-media; PAD, arteriopatia periferica; PWV = pulse wave velocity; TC = tomografia computerizzata; TIA = attacco ischemico transitorio.

Tab. 2

Conclusioni

Le complicanze CV rappresentano una delle problematiche principali nella popolazione di pazienti affetti da DM. Attraverso l'integrazione della valutazione clinica, dei test di imaging funzionali e/o anatomici è possibile ottenere una più accurata stratificazione del rischio CV. La opportunità di screening nei pazienti asintomatici resta un argomento controverso e molte

società scientifiche, data la scarsità di evidenze in merito, raccomandano solo in casi selezionati l'esecuzione di tecniche di imaging per lo screening della malattia CV asintomatica.

Nuovi studi sarebbero necessari per definire percorsi standardizzati, facilmente adattabili al singolo paziente e costo-efficienti per la prevenzione delle complicanze CV in questa coorte di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 07;: PMID: 34964815.
- Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijff JD, Van der Wall E, Kaufmann PA, Knuuti J, Schroeder S, Zellweger MJ. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(16):1986-93
- SID Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi: PierMarco Piatti (coordinatore), Angelo Avogaro, Giovanni Anfossi, Diego Ardigo, Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro, Angela Albarosa Rivellesse, Mariella Trovati, Sabina Zambon, Ivana Zavaroni AMD: Adolfo Arcangeli, Sandro Gentile ANMCO: Maddalena Lettino, Antonio Mafri, Massimo Uguccioni ARCA: Alfio Bianchi, Vincenzo Cavallaro, Igor Monducci SIC: Christian Cadeddu, Giuseppe De Luca SISA: Enzo Manzato. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. *Il Diabete* vol 22 n 4, 2010
- 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* 119: 1056–1065, 2009.
- Wackers FJT, 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* 2004;27:1954–1961 177.
- 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* 2006;47:65–71
- Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
- Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al. PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251
- Raggi P. Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Controversies and Guidelines. *Can J Diabetes*. 2020 Feb;44(1):86-92. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.08.009. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31594760.
- Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozlu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
- L. Prompers, N. Schaper, J. Apelqvist, M. Edmonds, E. Jude, D. Mauricio, L. Uccioli, V. Urbancic, K. Bakker, P. Holstein, A. Jirkovska, A. Piaggese, G. Ragnarson-Tennvall, H. Reike, M. Spraul, K. Van Acker, J. Van Baal, F. Van Merode, I. Ferreira, M. Huijberts: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIALE Study Diabetologia* (2008) 51:747-755
- Associazione medici diabetologi, Società italiana di chirurgia vascolare ed endovascolare, Società italiana di diabetologia, Società italiana di radiologia medica ed interventistica. Documento di consenso – Trattamento arteriopatia periferica nel diabetico. Dicembre 2012.
- Andrew J.M. Boulton, David G. Armstrong, Stephen F. Albert et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. *Diabetes care*, volume 31, number 8, august 2008
- Jan Apelqvist, MD, PhD, a Targ Elgzyri, MD, a Jan Larsson, MD, PhD, b Magnus Löndahl, MD, PhD, a Per Nyberg, MD, PhD, and Johan Thörne, MD, PhD: Factors related to outcome of neuroischemic/ ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1582-8.