

PERCORSI DI DIAGNOSTICA CARDIO-VASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO

Macroangiopatia e Ruolo delle Metodiche Ultrasoniche

*Antimo Aiello
Maria Amitrano
Giuseppe Armentano
Vincenzo Armentano
Antonio Ceriello
Antonino Di Benedetto
Iole Gaeta
Sandro Gentile
Silvia Soreca
Marialuisa Zedde*

con il contributo educativo incondizionato di



NEOPHARMED
GENTILI

*Segreteria Organizzativa
Delos Communication srl
P.co Comola Ricci, 98 - 80122 Napoli
Tel . 081 7142129 - Fax 081 7141472
e-mail: delos.communication@libero.it*



PERCORSI DI DIAGNOSTICA CARDIO-VASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO 2011



**PERCORSI DI DIAGNOSTICA
CARDIO-VASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO**

**Macroangiopatia
e
Ruolo delle Metodiche Ultrasoniche**



PERCORSI DI DIAGNOSTICA CARDIO-VASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO

Macroangiopatia e Ruolo delle Metodiche Ultrasoniche

*Antimo Aiello
Maria Amitrano
Giuseppe Armentano
Vincenzo Armentano
Antonio Ceriello
Antonino Di Benedetto
Iole Gaeta
Sandro Gentile
Silvia Soreca
Marialuisa Zedde*



IDELSON-GNOCCHI

GRUPPO ANGIOLOGIA AMD

Coordinatore: Giuseppe Armentano

Componenti: Antimo Aiello
Vincenzo Armentano
Antonino Di Benedetto
Sandro Gentile

Esperti: Maria Amitrano
Antonio Ceriello
Jole Gaeta
Silvia Soreca
Marialuisa Zedde

Questo volume sintetizza i contenuti dei Corsi di aggiornamento tenuti dal Gruppo Angiologia AMD nel 2010 e 2011

Tutti i diritti sono riservati

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA
E IN QUALSIASI ALTRA FORMA
(microfilms, compact disk, videocassetta ecc.)

Ogni violazione sarà perseguita
secondo le leggi civili e penali

© 2011 AMD - Associazione Medici Diabetologi - Roma

© 2011 CASA EDITRICE IDELSON-GNOCCHI srl - Editori dal 1908
Sorbona • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite

ITALIA - Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991
1316 King's Bay Drive, Crystal River FL 34429 - Tel. e Fax +1 352 794 6234 - Cell. +1 352 361 9585
<http://www.idelsongnocchi.it> E-mail: info@idelsongnocchi.it

AUTORI

Antimo Aiello

UO Diabetologia e Endocrinologia,
Campobasso



Maria Amitrano

Ospedale Moscato,
Avellino



Giuseppe Armentano

Centro Diabetologico DEA,
Rossano (CS)



Vincenzo Armentano

UOC Centro Diabetologico,
ASL Napoli 1



Jole Gaeta

Servizio di Diabetologia,
Procida (NA)



Marialuisa Zedde

SS Stroke Unit,
Arcispedale S. Maria Nuova,
Reggio Emilia



Silvia Soreca
UOC Cardiologia,
ASL Napoli 1



Antonio Ceriello
Insititut d'Investigacions
Biomèdiques August
Pi i Sunyer (IDIBAPS),
Barcelona, Spain



Sandro Gentile
Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale,
Seconda Università di Napoli



INDICE

<i>Prefazione alla seconda edizione</i>	IX
Diabete, Apparato Cardio-Vascolare e Incretine	1
<i>Inibitori del DPP-IV, analoghi del GLP-1 e rischio cardiovascolare</i>	1
Diabete e malattie cardiovascolari: implicazioni dei recenti studi clinici	2
Terapia basata sulle incretine: il sistema delle incretine	4
Benefici potenziali per il sistema cardiovascolare di una terapia basata sulle incretine	7
Dislipidemie	8
Ipertensione	8
La funzione endoteliale	8
Insufficienza cardiaca	8
Questioni irrisolte e prospettive future	12
Patologia CerebroVascolare Ischemica	19
<i>Definizioni</i>	19
<i>Epidemiologia</i>	21
<i>Ruolo del diabete</i>	22
<i>Storia Naturale</i>	23
<i>Ruolo degli Ultrasuoni</i>	24
Distretto extracranico	26
Ispessimento medio-intimale	27
Ateromatosi	29
Grading delle stenosi	31
Distretto intracranico	34

Percorsi Diagnostici	39
Cardiopatía e Diabete Mellito	51
<i>Epidemiologia</i>	51
<i>Percorsi Diagnostici</i>	52
<i>Test da sforzo</i>	66
Ateriopatía degli Arti Inferiori	71
<i>Definizioni</i>	71
<i>Stadiazione clinica</i>	71
<i>Epidemiologia</i>	72
<i>Storia Naturale</i>	75
<i>Diagnosi - Screening</i>	76
<i>ABI</i>	79
Corretta refertazione di un esame ultrasonografico vascolare	85
Appendice	
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2007	87
Abbreviazioni	92
Lecture consigliate	93

Prefazione alla seconda edizione

Nella storia naturale della malattia diabetica gli eventi cardio-vascolari rappresentano la principale causa di morbilità e di mortalità. L'elevato rischio che questi eventi si realizzino è determinato da lesioni strutturali che si realizzano a partire dall'endotelio vasale nel corso del tempo ed in modo asintomatico ma in modo prevedibile, sulla base di fattori di rischio noti, molti dei quali anche modificabili. Le fasce di rischio e le caratteristiche fenotipiche dei pazienti sono gli elementi su cui si fondano alberi decisionali in base ai quali è possibile strutturare percorsi diagnostici e linee di intervento preventivo o terapeutico. Altro elemento di riflessione deve essere che le lesioni endoteliali iniziali sono precocemente influenzate dal livello di controllo dell'iperglicemia fin dalle prime fasi della malattia e dal momento della diagnosi.

Le armi di cui dispone il diabetologo sono molteplici e sono rappresentate oltre che dall'ovvia azione di prevenzione della malattia diabetica e delle sue complicanze, anche da un trattamento appropriato, tempestivo e indirizzato al raggiungimento dei target di compenso metabolico, fin dalle prime fasi della malattia. Gli strumenti su cui si fondano queste azioni sono l'uso appropriato degli strumenti terapeutici, a cominciare dai farmaci "innovativi" e per i quali si aprono interessanti scenari applicativi resi disponibili dalle più recenti ricerche sui loro effetti cardio-vascolari e dall'uso "competente" degli strumenti di diagnosi e follow-up in campo cardiovascolare.

Lo scopo di questo manuale pratico è quello di fare il punto su una visione sistemica dell'aterosclerosi, che si esprime clinicamente a livello cerebrale, delle coronarie, dei vasi epiaortici, del cuore e di ogni tratto dell'aorta e dei suoi rami principali e degli arti. Ad esempio, un coronaropatico ha elevata probabilità di avere contemporaneamente lesioni negli altri distretti dell'intero albero vascolare, indipendentemente dalla loro significatività emodinamica e dalla

loro espressività clinica. In questo ambito il diabetologo spesso sottostima l'espressività sistemica della malattia vascolare e concentra la propria attenzione ora su l'uno ora sull'altro dei distretti vascolari. Esiste il rischio che il diabetologo si rivolga in modo episodico ad altri specialisti e che tenda a "fare da sé", con il rischio di non considerare le linee guida. Altro problema riguarda l'uso improprio e, forse, l'abuso della diagnostica vascolare o ancora la scarsa considerazione del fatto che i referti degli esami strumentali possano non rispondere al requisito di una buona qualità, mancando di dati di valutazione irrinunciabili ed incorrendo nel rischio di essere troppo descrittivi e carenti di dati oggettivi necessari per una valutazione longitudinale.

Si pongono quindi una serie di interrogativi. Esistono metodiche BM predittive di patologie ancora asintomatiche? In quali pazienti vanno attuate? Quali sono gli esami obsoleti e quindi inutili? Quali esami richiedere e in quale tipologia di pazienti, sia nel paziente asintomatico che in presenza di quadri sintomatologici evidenti? Ed ancora, con quale periodicità vanno eseguiti? Quali esami sono esaustivi di una diagnosi che necessita di una strategia terapeutica medica o chirurgica, senza che si debba inondare i Servizi diagnostici di richieste ridondanti ed inutili? Tutti i diabetologi sono veramente in grado di dare il giusto significato ai referti degli esami strumentali? Sanno distinguere gli elementi che caratterizzano una refertazione corretta da una inadeguata? Conosciamo veramente le linee guida per una corretta diagnostica vascolare del paziente diabetico? Sono questi gli interrogativi che questo libretto vorrebbe risolvere.

L'obiettivo è chiaro a questo punto: fornire al diabetologo uno strumento pratico, che sia utile per una buona cura globale della persona con diabete, a partire dalla prevenzione degli eventi acuti, senza dimenticare il follow-up in prevenzione secondaria e senza la pretesa di diventare un Trattato. Il diabetologo resta diabetologo e non deve trasformarsi in un angiologo, in un angiologo o in altre figure specialistiche ancora. Il diabetologo deve però possedere la consapevolezza di che cosa va fatto, al momento giusto e nel modo più corretto, contribuendo così alla

descrizione di un percorso diagnostico terapeutico integrato in cui ciascuno svolge il proprio ruolo e con l'umiltà di riconoscere quando uno specialista esaurisce il proprio compito e comincia quello di un'altra figura "esperta" con cui intrattenere uno stretto rapporto.

Quindi il diabetologo deve ridiventare attore di una corretta pratica clinica contribuendo più efficacemente a ridurre mortalità e morbilità, razionalizzando la spesa sanitaria, riducendo le liste di attesa ingolfate da esami inutili o obsoleti, consentendo di razionalizzare, forse anche economizzare e ricollocare risorse in modo appropriato.

Questo volumetto rappresenta la sintesi dei numerosi corsi che il Gruppo di Lavoro AMD sulla Diagnostica Vascolare ha prodotto negli ultimi tre anni per oltre 450 Colleghi.

L'augurio del board di progetto è che il risultato sia utile a migliorare le competenze dei medici e la qualità della cura dei diabetici.

Napoli, aprile 2011

Sandro Gentile
Presidente AMD

Diabete, Apparato Cardiovascolare e Incretine

Inibitori del DPP-IV, analoghi del GLP-1 e rischio cardiovascolare

La diffusione del diabete mellito di tipo 2 è in continuo aumento. Si stima che circa il 7,8% della popolazione degli Stati Uniti, ovvero quasi 24 milioni di persone, hanno il diabete [1]. Inoltre, si prevede che circa uno ogni tre individui nati negli Stati Uniti nel 2000 svilupperà il diabete durante la sua vita [2]. È importante sottolineare che questo aumento del tasso di diffusione del diabete non è una prerogativa degli Stati Uniti, ma dati simili riguardano tutto il mondo. Si prevede che il numero totale di persone affette da diabete in tutto il mondo passerà da 171 milioni nel 2000 a 366 milioni nel 2030 [3].

L'aumento della diffusione del diabete ha enormi conseguenze sanitarie e finanziarie, dato l'impatto di questa malattia su mortalità e morbilità [1]. Il rischio di morte corretto per età tra le persone con diabete è circa doppio rispetto a quello di persone senza diabete, e l'aspettativa di vita è da 5 a 10 anni minore tra persone di mezza età con il diabete. Considerato il notevole onere per la salute, il fatto che i costi di trattamento della malattia siano elevati non può sorprendere, con un totale dei costi annui (diretti e indiretti) stimati per gli Stati Uniti in circa 174 miliardi di dollari. Un fattore importante che contribuisce all'aumentata morbilità e mortalità nei soggetti diabetici è lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD). In questa review, rivolgiamo la nostra attenzione alla pericolosa intersezione di diabete e malattie cardiovascolari e discutiamo il ruolo

potenziale delle terapie a base di incretine nella prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2.

Diabete e malattie cardiovascolari: Implicazioni dei recenti studi clinici

Diversi studi epidemiologici hanno stabilito come il diabete sia un fattore di rischio importante per lo sviluppo di tutte le manifestazioni delle malattie cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, ictus, malattie vascolari periferiche, e lo scompenso cardiaco [4-6, 7], e dati recenti suggeriscono che la percentuale di malattie cardiovascolari attribuibili al diabete è in aumento [5]. Si stima che le CVD siano responsabili del 65% di tutte le morti nei pazienti diabetici [1]. In una recente metanalisi comprendente quasi 700.000 persone provenienti da 102 studi potenziali, il diabete conferisce un rischio approssimativo raddoppiato per malattia coronarica e ictus, indipendentemente da altri fattori di rischio convenzionali [7]. Pertanto, al fine di ridurre l'onere sanitario del diabete, è necessario avere un approccio aggressivo nel prevenire e curare le malattie cardiovascolari.

L'eziologia dell'aterosclerosi accelerata e delle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete è probabilmente multifattoriale [8, 9]. Un certo numero di potenziali meccanismi sono stati implicati in questo processo, tra cui gli

effetti diretti e indiretti di iperglicemia e AGE, disturbi della funzione endoteliale, un livello di infiammazione subclinica più elevato e anomalie nella trombosi e nella fibrinolisi. Meccanismi aggiuntivi comprendono lo sviluppo di dislipidemia aterogena, modificazioni nelle adipochine, e un aumento dei livelli di acidi grassi liberi. Oltre a questi meccanismi, gli individui con diabete molto spesso raggruppano altri fattori di rischio strettamente legati alla resistenza all'insulina, tra i quali ipertensione e obesità centrale. Gli sforzi per abbassare il rischio cardiovascolare nei pazienti hanno incluso le strategie che affrontano alcune di queste alterazioni fisiopatologiche [4]. Tali strategie includono interventi sullo stile di vita per prevenire l'obesità e l'inat-

tività fisica, un adeguato controllo della pressione arteriosa, il trattamento della dislipidemia aterogena, e un appropriato trattamento con terapia antiaggregante [4].

L'importanza del controllo glicemico e il ruolo della terapia ipoglicemizzante nel ridurre esiti avversi nei pazienti diabetici sono aree di forte interesse. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato una correlazione tra uno scarso controllo della glicemia e un aumento del rischio di esiti avversi sia microvascolari che macrovascolari [7 , 10].

Queste osservazioni che collegano un peggior controllo glicemico ad un più elevato numero di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici ha dato recentemente spunto a diversi studi (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation [ADVANCE], and Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]), progettato per valutare la strategia di un controllo intensivo dei livelli di glucosio, livelli normali o quasi normali, al fine di migliorare gli esiti cardiovascolari [11-12, 13]. Anche se questi studi controllati randomizzati hanno dimostrato una riduzione di complicanze microvascolari, questi stessi studi non hanno potuto dimostrare miglioramenti nella mortalità totale o nella mortalità cardiovascolare nei soggetti randomizzati in strategie di più intenso controllo del glucosio. Contrariamente, nello studio ACCORD, c'è stato un aumento inatteso del tasso di mortalità in pazienti assegnati al gruppo di trattamento intensivo, rispetto ai pazienti che ricevono cure standard [13]. Una recente meta-analisi su studi clinici randomizzati che confrontavano esiti clinici in pazienti con diabete di tipo 2 che ricevevano un controllo intensivo della glicemia rispetto a quelli che ricevevano una terapia convenzionale per il controllo del glucosio ha dimostrato che il controllo intensivo del glucosio ha ridotto il rischio di infarto non fatale del miocardio, ma non riduce il rischio di morte cardiovascolare o la mortalità generale [14]. In modo rassicurante, questa meta-analisi non ha dimostrato l'aumento della mortalità osservato nei pazienti randomizzati verso un controllo intensivo della glicemia nello studio ACCORD.

Anche se diversi meccanismi possono aver contribuito ai risultati negativi di questi studi clinici, una importante possibilità è che le conseguenze negative dell'ipoglicemia ed i limiti delle attuali terapie anti-diabetiche abbiano compensato i potenziali benefici di un controllo più intensivo della glicemia. Nello studio ACCORD, i rischi di ipoglicemia grave sono stati tre volte superiori ei pazienti randomizzati per il controllo intensivo della glicemia [13]. Allo stesso modo, in aggiunta al rischio di ipoglicemia, l'aumento di peso associato a insulina, sulfaniluree, e tiazolidinedioni (TZD), possono compensare qualsiasi potenziale beneficio. Inoltre, il TZD rosiglitazone sono stati associati ad un aumentato volume di ritenzione e a un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca [15]. Infine, il rosiglitazone è stato collegato a un aumento del rischio di infarto del miocardio [16].

Questi recenti fallimenti del controllo glicemico intensivo nel ridurre gli eventi macrovascolari e la realizzazione di un danno potenziale con alcune delle attuali terapie diabetiche, come il rosiglitazone, ha portato a un cambiamento di paradigma per andare "oltre al controllo della glicemia", quando vengono sviluppate nuove terapie anti-diabetiche. Questo cambiamento di paradigma è stato sottolineato in recenti raccomandazioni per l'industria dalla US Food and Drug Administration (FDA), le nuove terapie anti-diabetiche per il trattamento del diabete di tipo 2 non dovrebbe risultare in un aumento inaccettabile del rischio cardiovascolare [17]. Terapie a base di incretine rappresentano trattamenti in fase di sviluppo che vengono attualmente usati e che verranno messi alla prova nel contesto attuale di accresciuta sicurezza cardiovascolare ed efficacia. Ci sono diversi vantaggi relativi a questa classe di farmaci che rappresentano una promessa potenziale, non ancora testata, nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Terapie basate sulle incretine: Il sistema delle incretine

I peptidi chiamati incretine sono un gruppo di proteine gastrointestinali secrete in risposta all'ingestione di alimenti che stimolano la produzione di insulina da parte delle

beta-cellule del pancreas [18, 19]. L'effetto "incretine" si riferisce alla osservazione del fatto che il glucosio innesca una risposta secretoria di insulina molto maggiore quando viene ingerito per via orale rispetto a quando viene somministrato per via endovenosa [20].

Questo effetto può rappresentare fino al 50% - 70% della totale secrezione di insulina dopo l'ingestione di glucosio. Negli esseri umani, due molecole rappresentano le incretine principali: glucose-dependant insulintropic polypeptide (GIP, precedentemente chiamato gastric inhibitory polypeptide) e il glucagon-like peptide-1 (GLP-1). GIP è un peptide di 42 aminoacidi secreto dalle cellule K intestinali, soprattutto nell'intestino tenue, in risposta all'assunzione orale di carboidrati e lipidi [18, 19]. GIP aumenta la liberazione di insulina glucosio-stimolata attraverso i recettori accoppiati alla proteina G che si trovano per lo più sulle β -cellule nel pancreas [21]. Questo peptide viene rapidamente degradato (ha un'emivita nel plasma di 7 minuti) da parte dell'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) [18]. L'enzima DPP-IV è ubiquitario e si può trovare in diversi tessuti possono essere trovati in diversi tessuti, tra cui le cellule endoteliali, linfociti, sistema nervoso centrale, rene, polmone e pancreas. DPP-IV ha molti substrati, compresi neuropeptidi, citochine, e altri peptidi GI [18, 19]. Nonostante la sua emivita relativamente breve, GIP contribuisce in modo sostanziale l'effetto incretinico osservato negli adulti sani. Nei pazienti con diabete di tipo 2, GIP

viene normalmente secreto, ma i suoi effetti insulintropici sono notevolmente ridotti, limitando le sue potenzialità nel trattamento delle diabete [22]. GLP-1 è un derivato del prodotto di trascrizione del gene proglucagone [18, 19]. È secreto in larga misura dalle cellule L del digiuno distale, dell'ileo e del colon in due principali forme biologicamente attive, GLP-1 (7-36) amide (la forma principale negli esseri umani) e la glicina-extended GLP-1 (7-37). GLP-1 viene rilasciato a pochi minuti dall'assunzione del cibo, suggerendo che rilascio così rapido viene controllato più indirettamente dai sistemi di segnalazione neurali ed endocrini, piuttosto che dalla stimolazione diretta delle cellule L nel

tratto gastrointestinale. Come accade a GIP, GLP-1 viene rapidamente inattivato dalle DPP-IV; l'emivita del GLP-1 circolante è di 1 a 2 min.

Si ritiene che gli effetti di GLP-1 siano mediati principalmente attraverso i recettori GLP-1, che sono espressi nel pancreas endocrino (alfa e beta-cellule), nel tratto gastrointestinale, nello stomaco, nel cuore, nell'ipotalamo, nei reni e nei polmoni. Il legame di GLP-1 con il suo recettore porta all'attivazione dell'adenil ciclasi, causando un aumento intracellulare dei livelli di AMP ciclico [18]. Anche altre vie di segnalazione (MAP chinasi, fosfo-inositolo-fosfato [PIP3], e la proteina chinasi [PKB]) possono essere attivate [21]. GLP-1 modula i vari processi coinvolti nella l'omeostasi del glucosio [18, 20]. Attraverso l'azione a livello delle β -cellule pancreatiche, GLP-1 stimola la secrezione di insulina in maniera glucosio-dipendente, mitigando così il potenziale rischio di ipoglicemia. Oltre agli effetti sulla secrezione dell'insulina, GLP-1 promuove la trascrizione genica e la biosintesi glucosio-stimolata dell'insulina.

Altri effetti mediati da GLP-1 includono l'inibizione della secrezione di glucagone e l'inibizione della secrezione e mobilità a livello del tratto gastrointestinale, in particolare inibendo lo svuotamento gastrico. GLP-1 ha anche dimostrato di ridurre l'appetito e l'assunzione di alimenti ed è stato correlato alla perdita di peso. Infine, il GLP-1 può avere effetti trofici sulla beta-cellule pancreatiche [23], con concomitante riduzione della apoptosi cellulare [24]. In pazienti con diabete di tipo 2, la secrezione postprandiale di GLP-1 sembra essere diminuita [25], ma, soprattutto, gli effetti di GLP-1 esogeno sulla secrezione di insulina, sulla soppressione del glucagone, e sull'inibizione dello svuotamento gastrico rimangono inalterati. Alla luce di questi effetti sulla omeostasi del glucosio, sono state sviluppate terapie a base di GLP-1 come potenziale trattamento per i pazienti con diabete di tipo 2. Come descritto in precedenza, la breve emivita del GLP endogeno a causa della rapida degradazione da parte dell'enzima DPP-IV ha limitato il suo utilizzo nel trattamento cronico del diabete di tipo 2, dal momento che il peptide deve essere somministrato attra-

verso infusione continua endovenosa o sottocutanea. Per superare questo limite, sono stati sviluppati degli inibitori della DPP-IV e degli agonisti del recettore GLP-1 resistenti alla DPP-IV. Esempi di inibitori del DPP-IV che sono commercialmente disponibili includono sitagliptin, saxagliptin, e vildagliptin.

L'uso di questi agenti in genere determina un raddoppio della presenza di GLP-1 endogeno e sono stati associati ad una riduzione dello 0,7% - 1% dell'emoglobina glicosilata emoglobina (HbA1c). Questi farmaci sono somministrati per via orale, non influiscono sul peso, e sono generalmente ben tollerati. Gli agonisti del recettore del GLP-1 disponibili in commercio comprendono exenatide e liraglutide. L'uso di queste sostanze è stato associato ad una riduzione dello 0,8% - 1,1% del valore di HbA1c [26]. In contrasto con gli inibitori DPP-IV, questi farmaci possono essere somministrati a livelli farmacologici più elevati e possono portare a di attivazione maggiore del recettore. Inoltre, questi agenti sono stati associati ad una modesta perdita di peso (circa 3 kg in 6 mesi) [26].

Benefici potenziali per il sistema cardiovascolare di una terapia basata sulle incretine: al di là del controllo della glicemia

Le terapie a base di incretine hanno diverse caratteristiche che possono rendere questa classe di farmaci utili nella prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari rispetto agli altri trattamenti farmacologici del diabete. A confronto con sulfaniluree, TZD, e insulina, tutti associati ad un aumento di peso, gli inibitori di DPP-IV e gli agonisti dei recettori del GLP-1 sono o ininfluenti per quanto riguarda il peso o promuovono la perdita di peso, rispettivamente.

Inoltre, le terapie a base di incretine non sono state legate a ritenzione di liquidi e/o peggioramento dell'insufficienza cardiaca, un problema che è stato segnalato con TZD [15]. Inoltre, un crescente numero di articoli, ha dimostrato una più diretta associazione tra le terapie a base di incretine e la modulazione sia dei fattori di rischio cardiovascolare che degli stati di malattia cardiovascolare.

Dislipidemia

Gli studi clinici con gli antagonisti del recettore GLP-1 [26] e con gli inibitori del DPPIV [27] hanno dimostrato modesti miglioramenti nel panel dei lipidi. Questi miglioramenti hanno incluso modeste riduzioni dei livelli di colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), colesterolo, trigliceridi e apolipoproteina B. È importante notare, che queste riduzioni sono state di limitata entità, e non tutti gli studi hanno dimostrato un significativo beneficio [28]. Parte della associazione tra miglioramenti dei parametri lipidici e terapia a base di incretine, potrebbe essere relativa alla perdita di peso associata all'uso di queste sostanze [29].

Ipertensione

Gli agonisti della GLP-1 sono stati implicati nella riduzione della pressione arteriosa sistolica [30, 31]. In una meta-analisi di sei studi, exenatide era associata ad una riduzione da 2 a 4 mmHg della pressione sistolica (SBP) rispetto alla terapia con placebo o con insulina [31]. In questa meta-analisi, la riduzione della pressione sistolica era maggiore nei soggetti con alta pressione basale e non è risultata significativa nei pazienti con la pressione del sangue basale ad un livello normale. Allo stesso modo, liraglutide è stata associata ad una riduzione da 2 a 3 mmHg della SBP rispetto a glimepiride [30]. Anche se la perdita di peso può contribuire a queste riduzioni di SBP, la meta-analisi eseguita sugli studi con exenatide ha dimostrato solo una debole correlazione tra la riduzione della pressione sistolica e la perdita di peso [31]. Allo stesso modo, le riduzioni della SBP sembrano verificarsi prima dell'insorgenza di una significativa perdita di peso [30]. Altre potenziali spiegazioni per una riduzione della SBP includono l'aumentata escrezione di sodio [32] o un miglioramento della funzione endoteliale [33].

La funzione endoteliale

Disfunzione endoteliale vascolare è fortemente associata al diabete e all'insulino-resistenza e rappresenta manifestazione precoce di aterosclerosi. Diversi studi hanno dimo-

strato i potenziali benefici delle terapie a base di incretine sulla funzione endoteliale. In uno studio con un numero limitato di pazienti con diabete di tipo 2 è stato dimostrato che GLP-1 è in grado di migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente [33]. Oltre che alla reattività vascolare, GLP-1 è stata associata ad una riduzione dei marker di infiammazione e delle molecole di adesione, fattori che possono influenzare negativamente la funzione endoteliale. Ad esempio, il trattamento con l'agonista del recettore -per il GLP-1 exendin-4 ha ridotto l'accumulo di monociti / macrofagi nella parete arteriosa dei topi, inibendo la risposta infiammatoria nei macrofagi [34]. Exendin-4 sembra regolare questa risposta infiammatoria attraverso il pathway del cAMP/PKA, che successivamente inibisce citochine pro-infiammatorie come fattore di necrosi tumorale- α e la chemoattractant protein-1 dei monociti [34]. È stato anche dimostrato che liraglutide è in grado di inibire il fattore di necrosi tumorale- α o l'induzione mediata dall'iperglicemia dell'inibitore tipo-1 dell'attivatore del plasminogeno, della molecola di adesione intercellulare 1, della molecola di adesione delle cellule vascolari-1, dell'espressione dell'mRNA e dell'espressione proteica in linee cellulari di cellule endoteliali vascolari umane [35].

I dati preliminari suggeriscono inoltre i potenziali vantaggi degli inibitori del DPP-IV sulla funzione endoteliale. L'inibizione del DPP-IV da parte della Vildagliptin ha dimostrato di ridurre la senescenza endoteliale in un modello di ratto diabetico attraverso l'attivazione della proteina chinasi A e attraverso l'induzione di geni antiossidanti [36].

Inoltre, uno studio non randomizzato di 32 pazienti con diabete di tipo 2 è stato dimostrato che l'uso dell'inibitore della DPP-IV sitagliptin per 4 settimane era associato ad un aumento delle cellule progenitrici endoteliali circolanti (EPC), un risultato che si ritiene sia collegato all'up-regolazione del fattore 1α derivato dalle cellule dello stroma attraverso l'inibizione della DPP-IV [37]. Dati i potenziali effetti protettivi a livello vascolare delle EPC e la loro ridotta presenza nei pazienti diabetici [38], tali effetti si possono tradurre in risultati positivi.

Malattia coronarica/infarto miocardico

Come descritto in precedenza, le GLP-1 possono influenzare lo sviluppo dell'aterosclerosi, migliorando molti dei fattori di rischio cardiovascolare associati allo sviluppo di malattia coronarica (CAD). Inoltre, le terapie basate sui GLP-1 possono avere effetti positivi nel contesto di ischemia e infarto del miocardio. Le GLP-1 ha dimostrato di essere cardioprotettive in un modello murino di danno da ischemia miocardica e ri-perfusione / attraverso diverse chinasi protettive [39].

Allo stesso modo, sia exenatide [40] che liraglutide [41], hanno dimostrato di ridurre la dimensione infartuale nei modelli di infarto miocardico acuto di modelli suini e murini, rispettivamente. Oltre alla riduzione delle dimensioni dell'infarto, il trattamento con exenatide prima della legatura dell'arteria coronarica e della successiva ri-perfusione ha impedito il deterioramento della funzionalità cardiaca sistolica e diastolica ed è stato associato con una riduzione dei marcatori nucleari di stress ossidativo e con un'aumentata espressione del chinasi fosforilata Akt, che ha funzioni protettive [40]. Nello studio on liraglutide, 7 giorni di pre-trattamento con liraglutide hanno modulato l'espressione e l'attività dei geni cardioprotettivi e ha portato a un miglioramento della sopravvivenza dei cardiomiociti [41]. Da sottolineare il fatto che, in questo studio, liraglutide ha conferito cardioprotezione e vantaggi legati alla sopravvivenza al di là della metformina, nonostante le due molecole si siano dimostrate equivalenti nel controllo glicemico [41].

Gli effetti delle terapie a base di incretine negli esseri umani con pregressa CAD sono stati limitati. In uno studio non-randomizzato di 10 pazienti con infarto miocardico acuto e con una disfunzione sistolica grave del ventricolo sinistro (LV) (frazione di eiezione del LV < 40%), una infusione continua per 72 ore di GLP-1 (1.5 pmol/kg/min) iniziata poco dopo un efficace intervento coronarico percutaneo è stato associato a miglioramenti significativi in termini di frazione di eiezione del LV (dal 29% al 39%) e in termini di movimento della parete sia globale che parziale rispetto agli 11 pazienti di controllo [42].

Allo stesso modo, in un altro studio randomizzato, in doppio cieco, con placebo che coinvolgeva 20 pazienti con malattia coronarica e una funzione ventricolare sinistra preservata che dovevano essere sottoposti a bypass coronarico (CABG), una infusione continua di GLP-1 (1.5 pmol/kg/min) iniziata 12 h prima della procedura di CABG e continuata per 48 ore dopo l'intervento è stata associata ad migliore controllo glicemico rispetto ai pazienti trattati unicamente con insulina [43]. Infine, uno studio più recente su soggetti umani ha suggerito anche un potenziale beneficio derivante dall'uso dell'inibitore DPP-IV sitagliptin [44]. In uno studio pilota su 14 pazienti con CAD e funzione ventricolare sinistra preservata che erano in attesa di rivascolarizzazione, la sitagliptin ha migliorato la performance LV sia globale che parziale in risposta agli stress test con dobutamina e ha mitigato il danno post-ischemico rispetto ai placebo.

Insufficienza cardiaca

Terapie a base di GLP-1 hanno mostrato potenzialità promettenti in modelli animali di insufficienza cardiaca e in un numero limitato di studi umani. Recettori per GLP-1 sono presenti nel cuore, e una potenziale funzione fisiologica di questo recettore è stata dimostrata in un modello murino perturbazione dove l'eliminazione a livello genetico del recettore GLP-1 ha dimostrato di essere associata a un fenotipo con caratteristiche di insufficienza cardiaca diastolica, tra cui un aumentato spessore della parete LV, una camera LV di dimensioni inferiori, e un aumento della pressione LV diastolica [45]. Un'infusione continua di GLP-1 per 48 ore è stata associata a miglioramenti nei livelli di assorbimento glicemico nel miocardio e a miglioramenti nell'emodinamica LV e sistemica in cani coscienti con cardiomiopatia dilatativa [46].

Da notare, in questo studio sulla cardiomiopatia dilatativa nei cani, il beneficio a livello cardiaco e sull'emodinamica è stato visto sia usando il GLP-1 (7-36) amide sia con il metabolita GLP-1 (9-36) (generato dalla scissione di GLP-1 (7-36) da parte del DPP-IV) [46]. Un successivo studio, in

un modello canino simile di insufficienza cardiaca, ha dimostrato che l'infusione per 48 ore di GLP-1 (7-36) ha stimolato l'assorbimento del glucosio da parte del miocardio attraverso un meccanismo mediato da una p38 α MAP kinase e dipendente dall'ossido nitrico e che l'aumentato assorbimento aumentato non è dipendente dall'adenilciclasi o dall'Akt [47].

Infine, quando somministrata in modo continuativo per un periodo di 3 mesi in ratti spontaneamente ipertesi, i ratti portati all'infarto, la proteina GLP-1 (7-36) è stata associata a miglioramento della sopravvivenza e collegata ad un miglioramento della funzionalità ventricolare sinistra, ad un aumentato assorbimento del glucosio da parte del miocardio, e ha ridotto l'apoptosi nei miociti [48 •]. Il limitato numero di studi disponibile su soggetti umani ha tuttavia dimostrato una potenziale promessa per quanto riguarda i pazienti con scompenso cardiaco. Come descritto in precedenza, l'infusione continua per 72 ore di GLP-1 nei pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico acuto complicato da una grave disfunzione ventricolare sinistra è stata associata a significativi miglioramenti nella frazione di espulsione del LV [42]. Allo stesso modo, in uno studio non randomizzato di 12 pazienti con NYHA classe III-IV HF, l'infusione continua di GLP-1 (2.5 pmol/kg/min) per 12 settimane ha migliorato la frazione di eiezione del LV (21% - 27%), la VO₂ max, e di 6 minuti di cammino rispetto a nove pazienti HF in terapia standard [49]. Le conclusioni di questi studi sulle popolazioni HF sono stati limitati a causa delle scarse dimensioni della popolazione e della natura in gran parte non-randomizzata degli studi.

Questioni irrisolte e prospettive future

Nonostante la crescente mole di letteratura per quanto riguarda i potenziali benefici della terapia a base di incretine nella prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari, esistono alcune limitazioni che meritano studi futuri. Aspetto ancora più rilevante, non sono ancora stati eseguiti studi clinici di grandi dimensioni, randomizzato, a doppio cieco per valutare l'impatto delle terapie a base di

incretine nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Ad oggi, studi umani per valutare gli effetti sul sistema cardiovascolare sono stati di dimensioni limitate, per lo più non in doppio cieco, e si sono concentrati su endpoints surrogati. Spunti recenti derivati dagli studi sul controllo glicemico [13], sulla terapia diabetica [16], e su altri marcatori surrogati dimostrano la necessità per gli studi clinici di vaste dimensioni di valutare sia la sicurezza che l'efficacia dei trattamenti diabetici e di definire il rapporto rischio-beneficio. Per fortuna, alcuni di questi studi con terapie a base di incretine sono in corso o sono in fase di progettazione. Inoltre, studi meccanicistici devono ancora essere completati per confrontare le differenze di potenziale fra le diverse disponibili terapie (GLP-1 nativo, analoghi del GLP-1, e inibitori del DPP-IV). Ad esempio, alcune delle azioni cardioprotettive e delle azioni vasodilatatorie del GLP-1 sembrano essere mediate sia da GLP-1 (7-36) che dal suo metabolita GLP-1 (9-36), che si forma quando il GLP-1 (7-36) è degradata dall'enzima DPP-IV [50]. Le implicazioni di queste scoperte sui potenziali effetti degli analoghi dei recettori del GLP-1 e degli inibitori della DPP-IV richiedono studi futuri. Infine, data la natura ubiquitaria della DPP-IV, studi di ampie dimensioni devono essere eseguiti per verificare che non si abbiano effetti avversi fuori target; ad oggi, il profilo di sicurezza appare accettabile.

In conclusione le terapie a base di incretine dimostrano alcuni potenziali vantaggi rispetto ad altri trattamenti farmacoterapici per i pazienti diabetici, tra i quali minori rischi di ipoglicemia e un ridotto aumento di peso. Oltre ai benefici effetti sulla omeostasi del glucosio, una crescente mole di dati suggerisce potenziali benefici di questa classe di farmaci nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari, una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete. Mentre cerchiamo di diminuire l'impatto della malattia cardiovascolare in questa popolazione, studi futuri sono necessari per valutare la sicurezza per il sistema cardiovascolare e l'efficacia di questi farmaci in pazienti con diabete di tipo 2.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet, 2007. Available at http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf. Accessed September 2010.
2. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290:1884–1890.
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–1053.
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115:114–126.
5. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 115:1544–1550.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241:2035–2038.
7. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215–2222.
8. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care* 2010; 33:442–449.
9. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371:1800–1809.
10. Selvin E, Coresh J, Golden SH, et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910–1916.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545–2559.
14. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151:394–403.
15. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and

- cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 370:1129-1136.
16. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Metaanalysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170:1191-1201.
 17. Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Diabetes Mellitus-Evaluation Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes 2008. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed September 2010.
 18. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34 Suppl 2:S65-S72.
 19. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med* 2009; 122:S3-S10.
 20. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-498.
 21. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-2157.
 22. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45:1111-1119.
 23. Egan JM, Bulotta A, Hui H, et al. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19:115-123.
 24. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia* 2004; 47:806-815.
 25. Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50:609-613.
 26. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374:39-47.
 27. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30:217-223.
 28. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in

- metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1092–1100.
29. Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33:1759–1765.
 30. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32:84–90.
 31. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2010; 23:334–339.
 32. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3055–3061.
 33. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E1209–1215.
 34. Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 2010; 59:1030–1037.
 35. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, et al. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 2009; 201:59–66.
 36. Oeseburg H, de Boer RA, Buikema H, et al. Glucagon-like peptide 1 prevents reactive oxygen species-induced endothelial cell senescence through the activation of protein kinase A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:1407–1414.
 37. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1alpha. *Diabetes Care* 2010; 33:1607–1609.
 38. Fadini GP, de Kreutzenberg S, Agostini C, et al. Low CD34+ cell count and metabolic syndrome synergistically increase the risk of adverse outcomes. *Atherosclerosis* 2009; 207:213–219.
 39. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54:146–151.
 40. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, et al. Exenatide redu-

- ces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:501–510.
41. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58:975–983.
 42. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109:962–965.
 43. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100:824–829.
 44. Read PA, Khan FZ, Heck PM, et al. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:195–201.
 45. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003; 144:2242–2252.
 46. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, et al. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H2401–2408.
 47. Bhashyam S, Fields AV, Patterson B, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2010; 3:512–521.
 48. Poornima I, Brown SB, Bhashyam S, et al. Chronic glucagon like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail* 2008; 1:153–160.
 49. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12:694–699.
 50. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340–2350.

Patologia CerebroVascolare Ischemica

Definizioni

La patologia cerebrale presente nel diabete è di natura esclusivamente ischemica, mentre non vi sono evidenze di una relazione fra diabete e patologia emorragica. Nell'ischemia cerebrale si può avere una riduzione dell'apporto di sangue ossigenato all'intero encefalo oppure ad una porzione limitata, comunque per un tempo sufficiente a provocare un danno cellulare. La prima condizione, quella di ipoperfusione diffusa, è conseguenza di condizioni sistemiche (es. arresto cardiaco) e va oltre gli scopi di questa trattazione. La seconda condizione, l'ischemia focale, è determinata da un processo steno-occlusivo a livello di un singolo vaso ed interessa il tessuto cerebrale a valle di tale vaso. Quest'ultima situazione è l'oggetto di questo capitolo.

Nell'ambito della patologia cerebrovascolare ischemica occorre distinguere fra ictus e TIA (Transient Ischemic Attack). Di recente è stata proposta una modifica alla definizione di TIA. Ciò impone una conseguente precisazione della definizione di ictus in quanto la definizione dell'uno influenza quella dell'altro. Inoltre saranno esposte in ordine cronologico le differenti definizioni esistenti di TIA con i loro principali vantaggi e limiti.

ICTUS: è un deficit neurologico focale, associato alla disfunzione di una specifica area cerebrale, con una sintomatologia di durata maggiore delle 24 ore (definizione della WHO)

TIA:

1. deficit neurologico o oculare focale, derivante dalla disfunzione di una precisa ed identificabile area cerebrale, di presunta origine vascolare e di durata inferiore alle 24 ore (definizione della WHO)
2. deficit neurologico o oculare focale, relativo alla disfunzione di un'unica specifica area cerebrale o oculare, di verosimile origine ischemica e di durata inferiore a 1 ora (TIA Working Group 2002)
3. deficit neurologico focale, relativo alla disfunzione di un'unica specifica area cerebrale, oculare o del midollo spinale, di verosimile origine vascolare, senza evidenza di danno tissutale permanente e di qualsiasi durata (AHA guidelines 2009)

La definizione della WHO è relativa ad un periodo in cui non era disponibile alcuna metodica di imaging a livello cerebrale, nè alcun trattamento specifico per tali condizioni. Tuttavia ha il vantaggio di essere semplice, di non richiedere approfondimenti strumentali e di fissare un comodo cut off temporale.

La definizione del TIA Working Group è frutto dell'evoluzione delle tecnologie di imaging e dei trattamenti nonché di una migliore comprensione della fisiopatologia tissutale. Infatti l'utilizzo delle metodiche di risonanza magnetica ha consentito di documentare come la maggior parte dei deficit neurologici transitori fosse in realtà associata alla presenza di una lesione tissutale irreversibile e come vi fosse una correlazione fra la durata della sintomatologia e la probabilità di danno tissutale. Per tale ragione è stato proposto un cut-off temporale di 1 ora, sebbene in circa il 30% dei pazienti con deficit inferiore a 1 ora vi sia l'evidenza di una lesione cerebrale alla RMN con modalità DWI eseguita precocemente. Tale definizione riporta l'attenzione sulla fisiopatologia tissutale alla quale peraltro viene attribuita ancora più importanza nella proposta della AHA. Nella definizione della AHA infatti, non compare alcuna soglia temporale, mentre diventa fondamentale l'esclusione di un danno tissutale permanente con le metodiche di neuroima-

ging, prevalentemente RMN. In tale contesto, dunque, la diagnosi diventa strettamente dipendente dall'imaging, piuttosto che dalla clinica.

Va inoltre segnalato che nei dati di letteratura vi è discordanza tra i vari operatori relativamente alla diagnosi di TIA effettuata su base anamnestica: circa la metà dei pazienti afferiti nel dipartimento di emergenza con diagnosi di sospetto TIA, quando valutati in ambiente neurologico, risulta essere affetto da un'altra patologia. È pertanto importante anche il setting in cui il paziente viene valutato e la "confidenza" clinica e diagnostica di chi esegue la prima valutazione.

Epidemiologia

ICTUS

PREVALENZA

La prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo in studi di popolazione valori tra 4,61 e 7,33 % in soggetti di età superiore a 65 anni.

Per quanto riguarda l'Italia sono disponibili i dati dello studio Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA), effettuato su pazienti anziani con età compresa fra 65 e 84 anni nei quali il tasso di prevalenza è pari a 6,5% (IC95: 5,8-7,2); superiore nei maschi (7,4%; IC95: 6,3-8,5) rispetto alle femmine (5,9%; IC95: 4,9-6,9).

INCIDENZA

I tassi grezzi di incidenza, sulla popolazione totale di diverse nazioni a livello mondiale, variano da 1,3 a 4,1 per 10000 abitanti.

L'incidenza, come la prevalenza, aumenta esponenzialmente con l'aumentare dell'età, raggiungendo il massimo negli ultra ottantacinquenni. Eccetto che in quest'ultima fascia d'età, l'incidenza è più alta nei maschi che nelle femmine. Risulta pertanto che il 75% degli ictus colpisce l'età

geriatrica (dai 65 anni in poi). Negli anziani di 85 anni ed oltre l'incidenza è tra 20‰ e 35‰ circa, con alta preponderanza di ictus ischemici e prognosi peggiore in termini di mortalità rispetto ai soggetti più giovani.

I dati internazionali depongono per un aumento progressivo dei tassi di incidenza età specifici per ciascuna decade di vita, risultando compresi tra 0,1 e 0,3 per 10000 per anno nei soggetti di età inferiore ai 45 anni e tra 12,0 e 20,0 per 10000 per anno nei soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni.

TIA

In considerazione della variabilità dei settings, non si hanno dati epidemiologici affidabili sui TIA, essendoci una percentuale di casi non riferiti dal paziente, come anche una parte di casi sotto-diagnosticati o diagnosticati in maniera errata in ambito non neurologico.

Ruolo del Diabete

L'ictus è la seconda causa di morte nel mondo occidentale e la prima causa di disabilità permanente con costi sociali elevatissimi. Diventa quindi fondamentale ai fini di una efficace prevenzione l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, come quelli affetti da diabete mellito.

Il diabete agisce in due modi sul rischio cerebrovascolare:

incrementa il rischio di eventi cerebrovascolari ad eziologia aterotrombotica e microangiopatica

peggiora la prognosi funzionale e quoad vitam dell'evento acuto (in maniera analoga influisce il grado di iperglicemia durante l'evento)

Il rischio di ictus del paziente diabetico è circa 1.5 volte maggiore rispetto ai non diabetici di pari età e sesso. Il rapporto M:F tende alla parità e l'età di insorgenza del primo

evento è anticipata di una decade, essendo situata fra i 50 e i 60 anni.

Storia Naturale

Il paziente con un primo evento cerebrovascolare ha un profilo di rischio più elevato, sia in termini di recidiva di ictus che di eventi vascolari in altri distretti arteriosi, in particolare del circolo coronarico. Possiamo affermare che l'aver avuto un precedente evento cerebrovascolare rappresenta il più rilevante fattore di rischio vascolare non modificabile. Infatti il paziente che ha avuto un ictus ha un rischio di 2-3 volte superiore, rispetto a chi non l'ha avuto, di avere un evento coronarico e un rischio di 9 volte superiore di avere un ulteriore ictus. Mentre un paziente con un pregresso infarto miocardico ha un rischio di 5-7 volte superiore di avere una recidiva di infarto miocardico e di 3-4 volte superiore di avere un ictus cerebrale.

Il TIA rappresenta quindi una importante occasione per realizzare strategie di prevenzione in particolare nei confronti dell'ictus. Non tutti i TIA condividono lo stesso profilo di rischio. Quelli caratterizzati da durata > 1 ora, presenza di diabete e sintomi motori, configurano una categoria a maggiore rischio. Nell'ambito degli esami strumentali effettuati nel management in acuto, la presenza di positività lesionale alla RMN cerebrale con modalità di DWI e la presenza di lesione vascolare (es. stenosi carotidea e/o intracranica), costituiscono ulteriori elementi di rischio. Infatti tali riscontri consentono di inquadrare l'evento come ateromasico, caratterizzato da un più elevato tasso di recidiva.

Dal punto di vista clinico è importante stratificare il rischio di recidiva nei pazienti con TIA, in quanto decisivo nel setting e nel timing gestionale del brevissimo periodo. A tal fine è stato formulato uno score di rischio clinico, lo

score ABCD2, utilizzabile in un setting di "primary care". Il calcolo dello score è illustrato nella successiva figura:

	Punteggio		
	0	1	2
età: ≥60 anni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
p. arteriosa: ≥140/90 mm Hg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
clinica:			
deficit di linguaggio senza ipostenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ipostenia unilaterale			<input type="checkbox"/>
durata: 10-59 minuti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
≥60 minuti			<input type="checkbox"/>
diabete:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TOTALE			

Lo score ABCD2 definisce differenti livelli di rischio di recidiva del paziente, a 2 gg, 7 gg e 90 gg dall'evento (successiva tabella). Lo score esprime un rischio unicamente prospettico, che decorre a partire dalla prima valutazione del paziente (se effettuata entro i 7 gg dalla comparsa sintomi)

RISCHIO	SCORE	2 gg	7 gg	90 gg
BASSO	0-3	1%	1.2%	3.1%
MODERATO	4-5	4.1%	5.9%	9.8%
ALTO	6-7	8.1%	11.7%	17.8%

Ruolo degli ultrasuoni

L'utilizzo delle metodiche ultrasoniche rappresenta uno strumento fondamentale e insostituibile nello studio dei pazienti con patologia cerebrovascolare ischemica e/o con

fattori di rischio per questa, come il diabete. Molte sono le sue caratteristiche "ideali", come la non invasività, la ripetibilità, l'eseguitività anche al letto del paziente, il costo relativamente basso e l'elevata dinamicità. Ciononostante a tale metodica vengono attribuiti come limiti l'operatore-dipendenza e l'impossibilità di valutare le arterie intracraniche.

Per quanto riguarda la prima, va sottolineato che essa è estendibile anche alle altre metodiche neuroradiologiche nelle quali il background formativo determina la "competenza" dell'operatore. A ciò va aggiunto che vi è un elevato grado di concordanza fra la stima della presenza e del grading di una stenosi carotidea $\geq 70\%$ fra le metodiche ecografiche Eco Color Doppler e quelle neuroradiologiche, come AngioTC , AngioRMN e Angiografia digitalizzata per via ev.

Per quanto riguarda invece la possibilità delle metodiche ultrasoniche di valutare le arterie intracraniche va precisato che grazie al TCD (Transcranial Doppler) e al TCCD (Transcranial Color-Copded Duplex sonography) è possibile effettuare un accurato esame dei principali vasi del poligono del Willis. La prima metodica, il TCD, è uno studio cieco del solo spettro di flusso dei principali vasi intracranici, sulla base della profondità, della direzione di flusso e dell'angolo di insonazione. La seconda metodica, il TCCD, consente una visualizzazione ecografica su alcuni piani di scansione predefiniti delle strutture parenchimali e vascolari intracraniche e dei principali reperi ossei, consentendo una precisa identificazione dei grossi vasi arteriosi del basicranio.

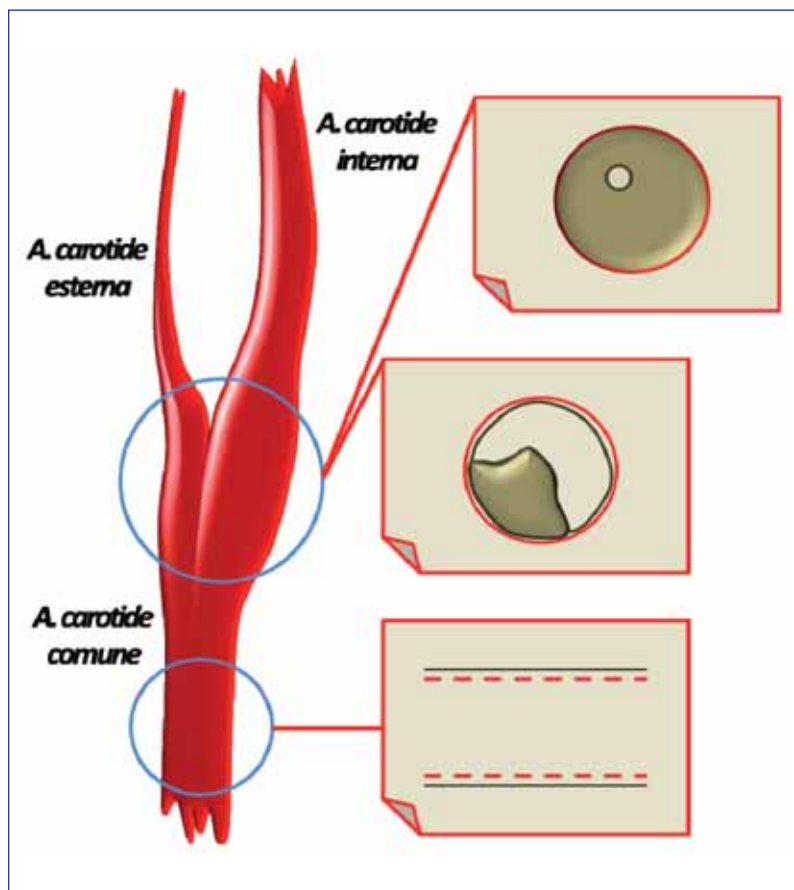
Nei pazienti con patologia cerebrovascolare devono essere esaminati sia i vasi cerebroafferenti extracranici che quelli intracranici, essendo questi ultimi quelli più frequentemente coinvolti nella patologia ateromasica correlata con il diabete. Tali valutazioni vanno fatte qualsiasi sia la metodica disponibile nelle diverse realtà assistenziali.

Concordemente con lo scopo di questo vademecum saranno di seguito indicate le informazioni principali ottenibili con le metodiche ultrasoniche e i loro principali campi di applicazione, sia per quanto riguarda il distretto extra-

cranico (limitandosi all'asse carotideo) che per quanto riguarda il distretto intracranico.

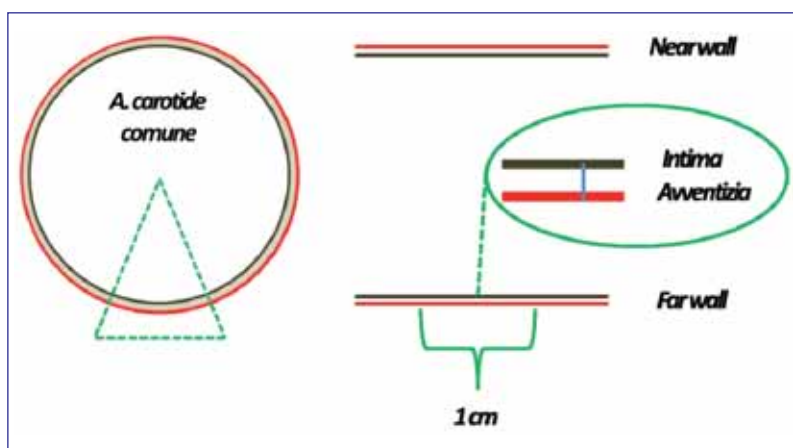
DISTRETTO EXTRACRANICO

I campi di valutazione ecografica del distretto carotideo sono suddivisibili in: studio del complesso medio intimale (IMT), valutazione dell'ateromatosi, valutazione del grado di stenosi (figura successiva).



ISPESSIMENTO MEDIO-INTIMALE

La patologia aterosclerotica è un processo cronico di degenerazione della parete vasale, il cui ispessimento rappresenta la prima alterazione in fase preclinica. Tale alterazione è identificabile ecograficamente grazie alla misurazione dello spessore medio-intimale carotideo. Nella figura successiva è schematizzato il complesso medio-intimale con le sue principali costituenti.



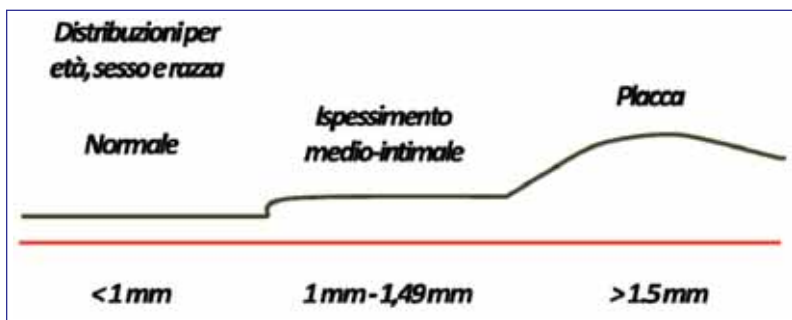
La Consensus Conference di Mannheim ha dato la seguente definizione condivisa di ispessimento medio intimale:

IMT is a double-line pattern visualized by echotomography on both walls of the CCAs in a longitudinal image. It is formed by two parallel lines, which consist of the leading edges of two anatomical boundaries: the lumen-intima and media-adventitia interfaces.

La misurazione dell'IMT viene effettuata in tre regioni standardizzate della far wall(parete lontana) carotidea, in assenza di ateromi:

- arteria carotide comune a 1 cm dal bulbo
- biforcazione carotidea
- il cm prossimale della arteria carotide interna

I principali criteri interpretativi dei valori ottenuti sono rappresentati nella figura seguente:



L'ispessimento medio-intimale carotideo è stato oggetto di numerosi studi. Nei dati di letteratura è stata dimostrata una correlazione con i principali fattori di rischio cardio-vascolare e con lo sviluppo di eventi vascolari come infarto miocardico e ictus, indipendentemente dalla presenza di pregresso danno vascolare. Tale rischio aumenta linearmente con l'incremento dell'IMT, correla con i livelli glicemici post-prandiali in soggetti non diabetici e con la durata di malattia diabetica nei pazienti che ne sono affetti.

Quindi lo spessore medio-intimale, correlando con il rischio di sviluppare eventi vascolari, rappresenta un marker pre-clinico di patologia aterosclerotica in quanto segno iniziale di danno d'organo. Ciononostante non vi sono indicazioni sulla sua utilità nell'orientamento diagnostico e terapeutico, indipendentemente da altri fattori. Pertanto allo stato attuale non è stato ancora unanimemente definito se, nel singolo paziente, la misura dell'IMT possa essere utilizzata come fattore aggiuntivo ai tradizionali fattori di rischio.

ATEROMATOSI

Le metodiche ultrasoniche consentono di identificare e monitorare l'ulteriore evoluzione del danno aterosclerotico che si configura come placca carotidea.

La definizione di placca, analogamente a quella di IMT, è stata concordata e condivisa nella Consensus Conference di Mannheim:

Plaque is a focal structure encroaching into the arterial lumen of at least 0.5 mm or 50% of the surrounding IMT value, or demonstrates a thickness > 1.5 mm as measured from the media-adventitia interface to the intima-lumen interface.

La valutazione ecografica dell'ateromatosi carotidea consente di definire la posizione e le dimensioni delle lesioni ateromasiche. Fornisce inoltre informazioni relative alla sua:

- ecogenicità
- superficie
- grado di stenosi (quest'ultimo aspetto sarà oggetto del paragrafo successivo)

Per quanto riguarda l'ecogenicità della placca, il suo significato è ancora discusso, in quanto non vi sono orientamenti univoci circa la sua correlazione con la condizione cosiddetta di "placca a rischio". La figura successiva illustra la sua classificazione. La valutazione dell'ecogenicità di placca può essere fatta in maniera sostanzialmente qualitativa oppure in maniera quantitativa con software dedicati e misura della cosiddetta GSM (Gray Scale Median), che fornisce una indicazione numerica media dei parametri di "brightness" della placca. Tale misura non rientra nell'esame standard e sono necessari studi più ampi per poterne definire il ruolo come predittore di rischio di rottura o embolizzazione della placca. Un altro strumento per poter definire la placca dal punto di vista del rischio è l'utilizzo del mezzo di contrasto ultrasonico per effettuare studi perfusionali di placca, i cui risultati necessitano comunque di ulteriori conferme prima di poter essere utilizzati in maniera più estensiva.

Per quanto riguarda invece le caratteristiche della superficie e la presenza di ulcerazioni, esse sono codificate secondo le definizioni che seguono:

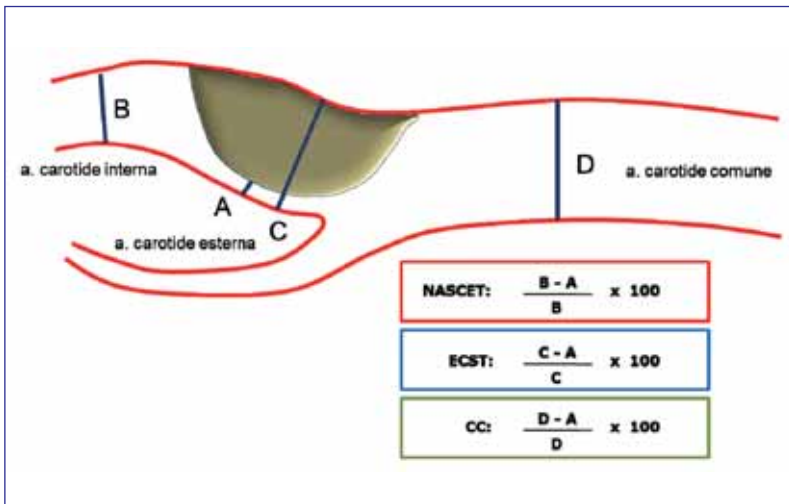
Tipo I Placca uniformemente ipoecogena	
Tipo II Placca prevalentemente ipoecogena	
Tipo III Placca prevalentemente iperecogena	
Tipo IV Placca uniformemente iperecogena	
Tipo V Placca complessa	

- Regolare
- Irregolare (con incisure da 0.4 a 2 mm di profondità)
- Irregolare ulcerata (con incisure >2 mm di profondità)

La successiva valutazione riguarda la determinazione del grado di stenosi.

GRADING DELLA STENOSI

Un altro aspetto importante dell'utilizzo della metodica ultrasonica è il grading della stenosi carotidea ed in particolare il confronto e la validazione di tale grading con le altre metodiche neuroradiologiche, invasive e non invasive. Internazionalmente esistono differenti sistemi di grading angiografico della stenosi carotidea, fra cui quello più utilizzato è il NASCET, su cui sono state formulate le raccomandazioni delle linee guida circa i trattamenti di rivascolarizzazione carotidea. Nella figura successiva sono mostrati i differenti sistemi di grading in confronto con il NASCET, per evidenziare come la corrispondenza sia regolata da apposite formule e normogrammi.



Il sistema di grading NASCET, che è anche quello con cui è confrontato il grading ultrasonografico secondo le linee guida della Consensus internazionale della American Academy of Radiology del 2003, ha il vantaggio di svincolare ciascun laboratorio ultrasonografico dalla validazione locale versus angiografia.

Diventa pertanto fondamentale che la refertazione di ciascun esame, ultrasonografico o radiologico, sia comprensiva del metodo con cui è stato eseguito il grading della stenosi carotidea.

Qui di seguito viene riportata una semplice formula per la conversione dal grading ECST al grading NASCET:

$$\% \text{ stenosi NASCET} = (\text{ECST o CC } \% \text{ stenosi} - 40) / 0.6$$

La Consensus Conference del 2003 alla quale si è fatto riferimento, ha indicato gli elementi principali ed addizionali per definire il grading della stenosi carotidea:

- stenosi <50%
- stenosi 50-69%
- stenosi 70-99%

I range così definiti sono utilizzati per prendere delle decisioni terapeutiche. Per effettuare tali valutazioni viene preso in considerazione non solo il dato dello spettro di flusso e quindi dei parametri velocimetrici, ma anche delle dimensioni dell'ateroma in B-mode e in Color-mode. Inoltre è insito nel sistema una sorta di doppio controllo, per cui i risultati di entrambi questi fattori devono essere concordanti per poter essere presi in considerazione, e questo può essere utile nelle situazioni in cui fattori emodinamici ulteriori a monte o a valle della stenosi carotidea possono limitare l'affidabilità di tale valutazione.

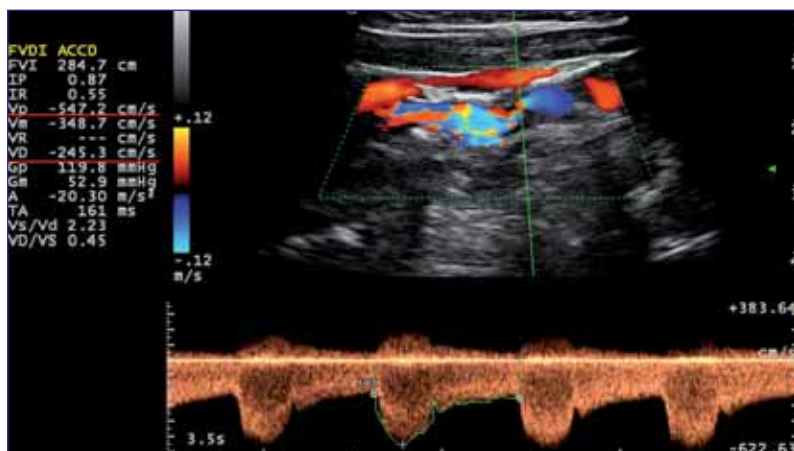
Nel confronto con le altre metodiche neuroradiologiche vi è un'ottima concordanza per il grading $\geq 70\%$, con minore sensibilità e specificità per il range inferiore al 50-69%.

Nella tabella successiva sono evidenziati i criteri enunciati dalla Consensus Conference AAR 2003 citata.

GRADO DI STENOSI	CRITERI PRIMARI		CRITERI SECONDARI	
	ICA PSV (cm/sec)	STIMA PLACCA (%)	ICA/CCA PSV ratio	ICA EDV (cm/sec)
Normale	< 125	Nessuna	< 2	< 40
< 50%	< 125	< 50	< 2	< 40
50-66%	125-230	≥ 50	2-4	40-100
≥ 70%	> 230	≥ 50	> 4	> 100
Near occlusion	Elevato, basso non rilevabile	Visibile	Variable	Variable
Occlusione	Non rilevabile	Visibile, non rilevabile il lume	Non applicabile	Non applicabile

ICA: a. carotide interna
 CCA: a. carotide comune
 PSV: velocità di picco sistolico
 EDV: velocità telediastolica

La figura successiva mostra un esempio delle misurazioni effettuate sullo spettro di flusso in un paziente con una stenosi carotidea > 70%.



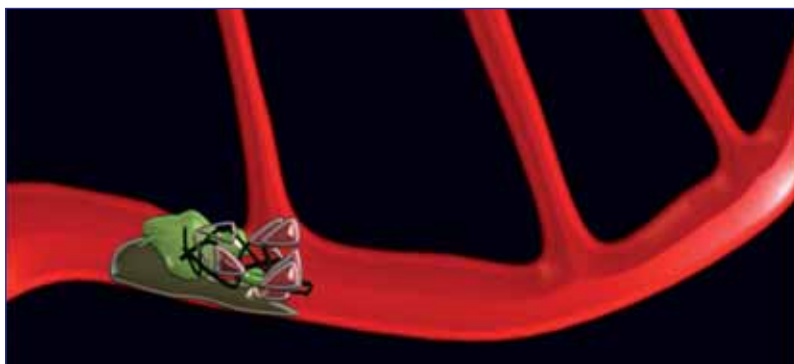
Un'altra situazione è quella rappresentata dall'occlusione carotidea. In tale situazione la diagnostica ultrasonica è considerata ancora più affidabile in rapporto alle altre metodiche e in tale contesto entrano in gioco, a seconda dei casi, eventuali ulteriori valutazioni, quali ad esempio il ruolo della componente emodinamica con una stima della riserva cerebrovascolare e l'associazione o meno con un dato sintomatico.

DISTRETTO INTRACRANICO

La patologia ateromasica interessa tutti i distretti circolatori, non ultimo quello intracranico. In particolar modo nel paziente diabetico, la localizzazione intracranica è più frequente di quella extracranica e rende conto della maggior parte degli eventi vascolari di tipo ischemico. Inoltre l'accelerazione della progressione delle lesioni aterosclerotiche è più evidente a livello intracranico che a livello extracranico.

La patologia steno-occlusiva intracranica a genesi ateromasica rappresenta la principale causa di ictus cerebrale

ischemico in tutto il mondo, comprendendo anche le popolazioni asiatiche e ispaniche. Datate stime epidemiologiche attribuivano al danno ateromasico circa il 10% degli eventi cerebrali ischemici. Più di recente la migliore comprensione della fisiopatologia dell'ictus cerebrale, un più accurato inquadramento eziologico nonché il miglioramento delle tecniche diagnostiche non invasive, ha consentito di modificare tali dati. Inoltre studi autoptici su pazienti deceduti in ospedale hanno mostrato come non vi sia un singolo sottotipo eziologico di ictus che sia esente dalla presenza di ateromatosi intracranica, di qualsiasi entità. Tali studi documentano una elevata prevalenza di ateromatosi e stenosi intracraniche (fino al 60%) non solo nell'ictus a genesi classicamente aterotrombotica, ma anche nell'ictus da causa indeterminata. Inoltre la sintomaticità dell'ateromatosi è stata dimostrata istologicamente dalla presenza di trombosi acuta su placca, soprattutto nell'ictus con fenotipo radiologico ed istologico lacunare, tradizionalmente attribuito a patologia dei piccoli vasi. Tale tipo di ictus in realtà appartiene ad un sottogruppo di ictus da patologia dei grossi vasi che va sotto il nome di PAD (Parent Artery Disease). Tali ictus condividono la prognosi e la pericolosità e si manifestano con lesioni di piccole dimensioni della sostanza bianca sottocorticale. La causa è legata all'occlusione per vicinanza o embolica artero-arteriosa dell'origine dei rami perforanti, come esemplificato nella figura successiva.



1 - Occlusione diretta dell'origine di una perforante da parte di ateroma dell'a. cerebrale media



2 – Occlusione di una perforante con meccanismo di embolismo artero-arterioso

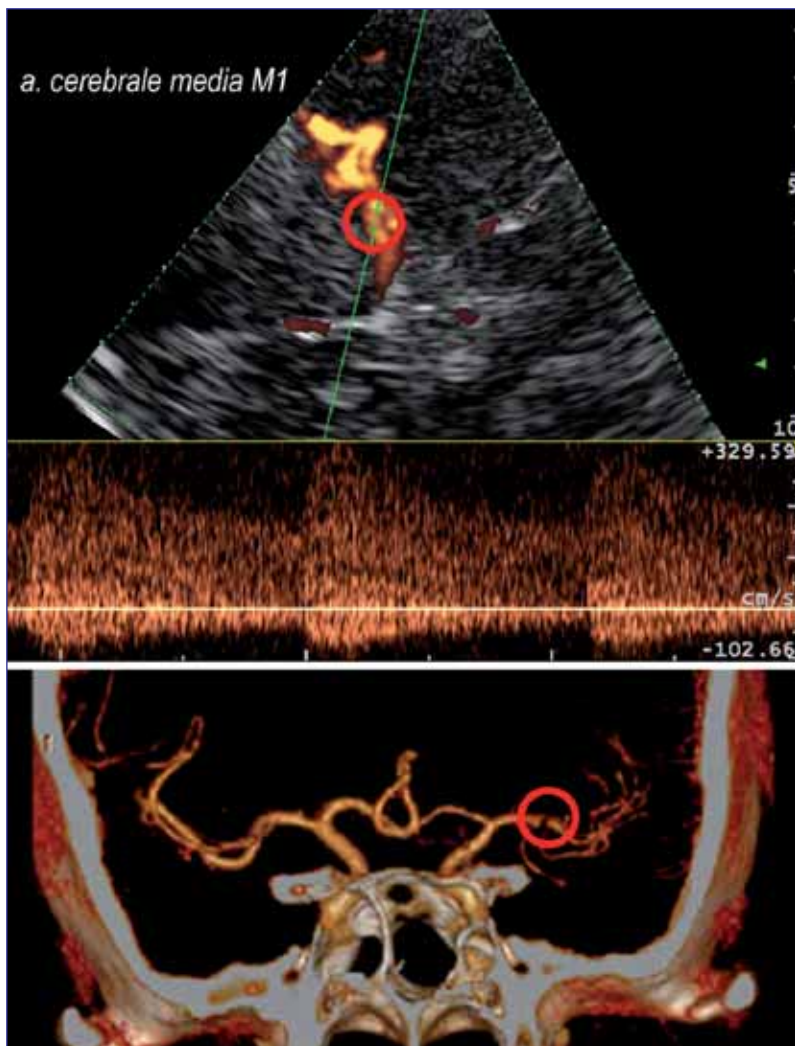
I dati epidemiologici documentano una maggiore frequenza della patologia ateromastica intracranica nei pazienti diabetici, nei quali rappresenta un marcatore di patologia. Si caratterizza inoltre per la presenza di elevati livelli ematici di lipoproteina (a), che sembra essere coinvolta nella fisiopatologia del processo di aterogenesi. In particolare la presenza di diabete e di elevati livelli di lipoproteina (a) correla in maniera statisticamente rilevante sia con la presenza che con l'estensione (numero di stenosi) della patologia ateromastica intracranica.

Tale condizione, quando sintomatica, è peraltro caratterizzata dall'aver un elevatissimo rischio di recidiva ischemica, pur con terapia medica ottimale (fino al 34% in un follow-up di due anni).

Dal punto di vista diagnostico le metodiche neurosonologiche hanno dimostrato di avere una sensibilità e specificità sovrapponibili rispetto a quelle delle metodiche neuroradiologiche, invasive (DSA – Angiografia digitalizzata per sottrazione di immagine) e non invasive (MRA – AngioRMN; CTA – AngioTC), in particolare per l'identificazione di stenosi > 50% a livello dei principali vasi del poligono del Willis. In tale distretto circolatorio la metodica neurosonologica rappresenta un utilissimo strumento di

screening, da sola o associata a metodiche neuroradiologiche, soprattutto MRA.

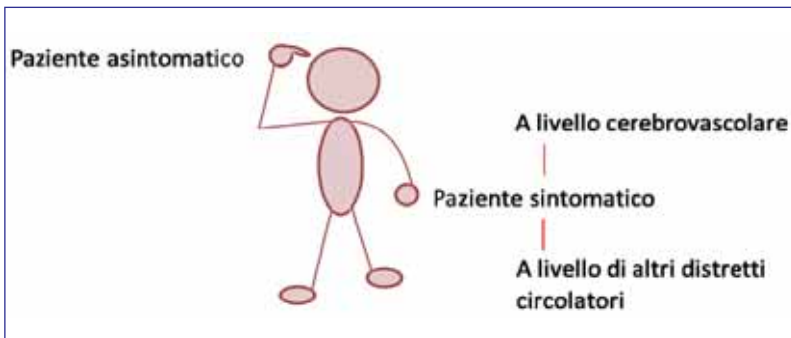
Nella figura successiva è possibile vedere un esempio di TCCS con stenosi dell'a. cerebrale media, in confronto a corrispondente ricostruzione tridimensionale da CTA.



Percorsi Diagnostici

L'utilizzo delle metodiche ultrasoniche nel contesto dei percorsi di screening e diagnosi nel paziente sintomatico per eventi cerebrovascolari ischemici è ben caratterizzato. Non vi sono però in letteratura raccomandazioni specifiche relative al paziente diabetico. Per tale ragione i percorsi qui proposti per il paziente diabetico rappresentano non tanto delle raccomandazioni inderogabili, quanto piuttosto delle proposte che mirano a definire in maniera precisa l'estensione sistemica della malattia e il carico aterotrombotico individuale, volutamente omettendo l'aspetto cardiologico che verrà trattato nel capitolo successivo. Inoltre verranno date alcune indicazioni pratiche, che possono essere utili al diabetologo, sugli score di rischio vascolare utilizzabili in tale situazione.

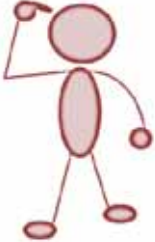
Nell'impostare un percorso diagnostico bisognerà distinguere il soggetto asintomatico da quello sintomatico dal punto di vista vascolare (figura successiva)



Per quanto riguarda il paziente asintomatico, le indicazioni all'esecuzione di una valutazione ultrasonografica dei

vasi cerebroafferenti extracranici, sono quelle che rientrano nell'ambito dei programmi di screening in base al rischio cardiovascolare individuale.

Di seguito alcuni suggerimenti all'esecuzione di un esame ultrasonografico in soggetti con diabete:

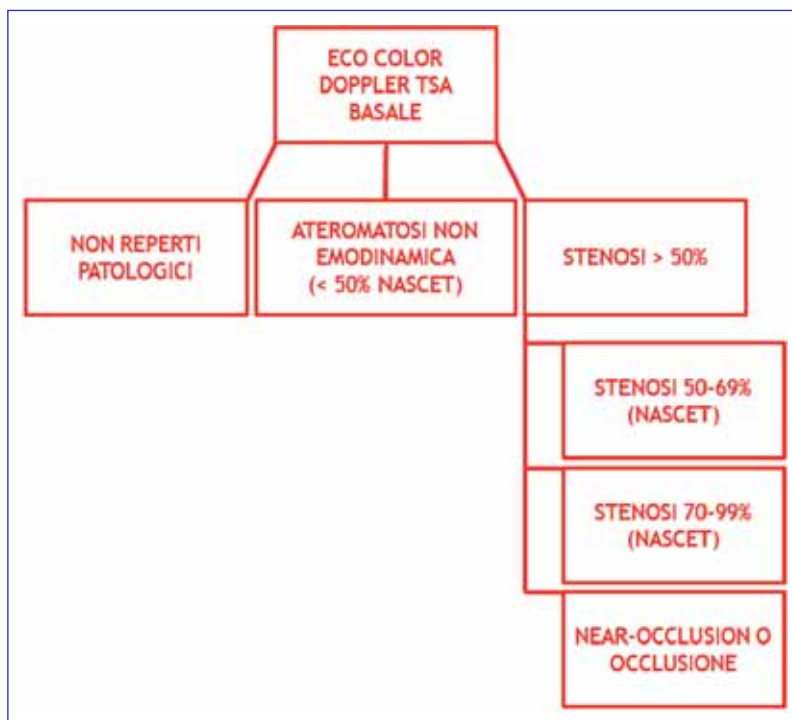


Soggetto senza altri fattori di rischio: valutazione dei Tronchi SovraAortici entro 1 anno dalla presa in carico

Soggetto con altri fattori di rischio: valutazione dei Tronchi SovraAortici entro 6 mesi dalla presa in carico

Soggetto con test di screening annuali patologici (ECG, ABI alterato): valutazione dei Tronchi SovraAortici entro 3 mesi dalla presa in carico

Nel paziente sintomatico la malattia aterosclerotica va stadiata in tutte le sue localizzazioni d'organo, compresa quella intracranica. In tal caso, pur in assenza di un timing ben definito per tale stadiazione, è ragionevole poter pensare di completare lo studio dei differenti distretti vascolari entro 1 mese dal verificarsi dell'evento sintomatico extracerebrale.



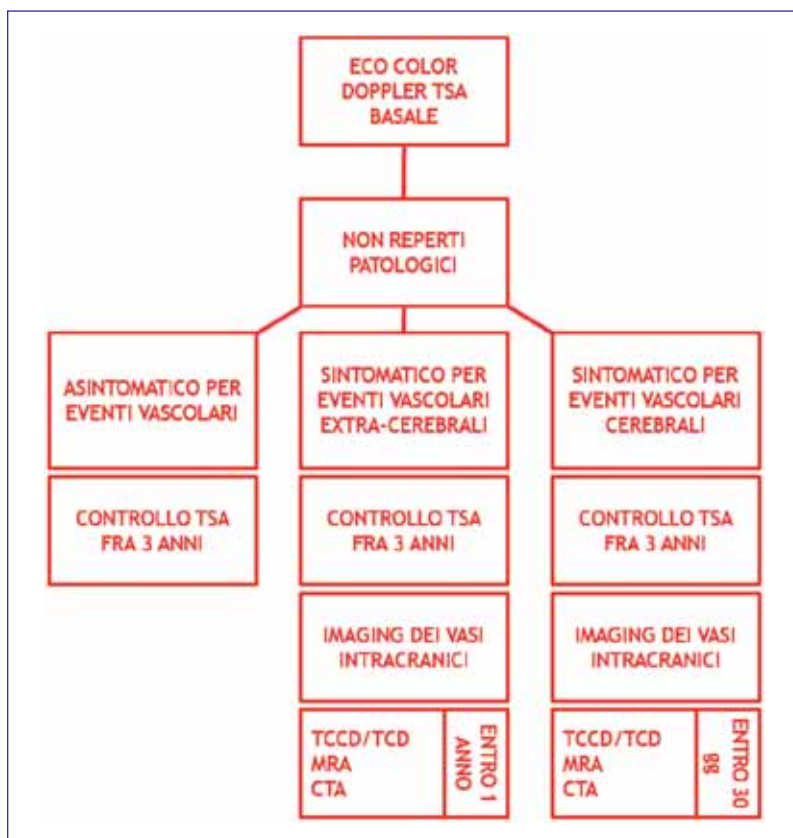
In tale contesto le successive decisioni, in termini di follow-up, sono correlate con i reperti identificati a livello carotideo, essendo comunque il distretto più frequentemente esplorato.¹

Va ancora ribadito come anche il distretto vascolare intracranico, non meno di quello extracranico, dovrebbe rientrare tra i territori vascolari da esplorare in tale condizione. Infatti in particolare il paziente diabetico, presenta una maggiore frequenza di localizzazioni ateromasiche intracraniche rispetto a quelle extracraniche e con un significato prognostico sicuramente più infausto. Nello schema successivo sono differenziate le differenti categorie possibili dei reperti ultrasonografici a livello carotideo.

¹ Questa e le successive flow-chart sono tratte, modificate, da "Vademecum di Diagnostica Vascolare per il Diabetologo", Idelson Gnocchi 2009.

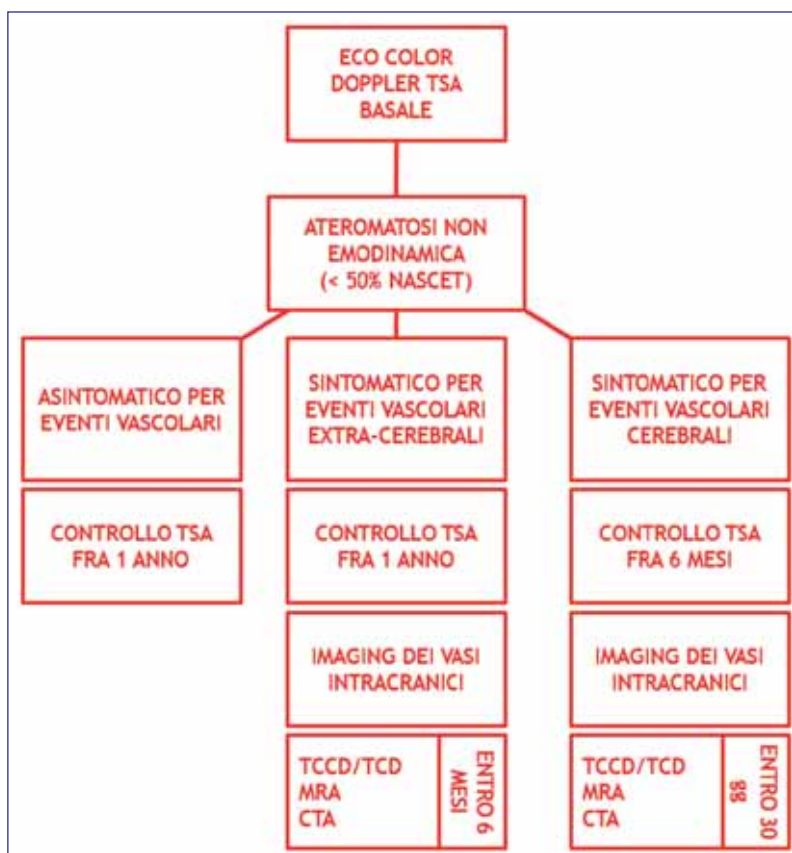
Nell'ambito delle diverse categorie varierà anche il management in relazione sia alla significatività emodinamica della stenosi che della sintomaticità.

Esame sprovvisto di reperti patologici²



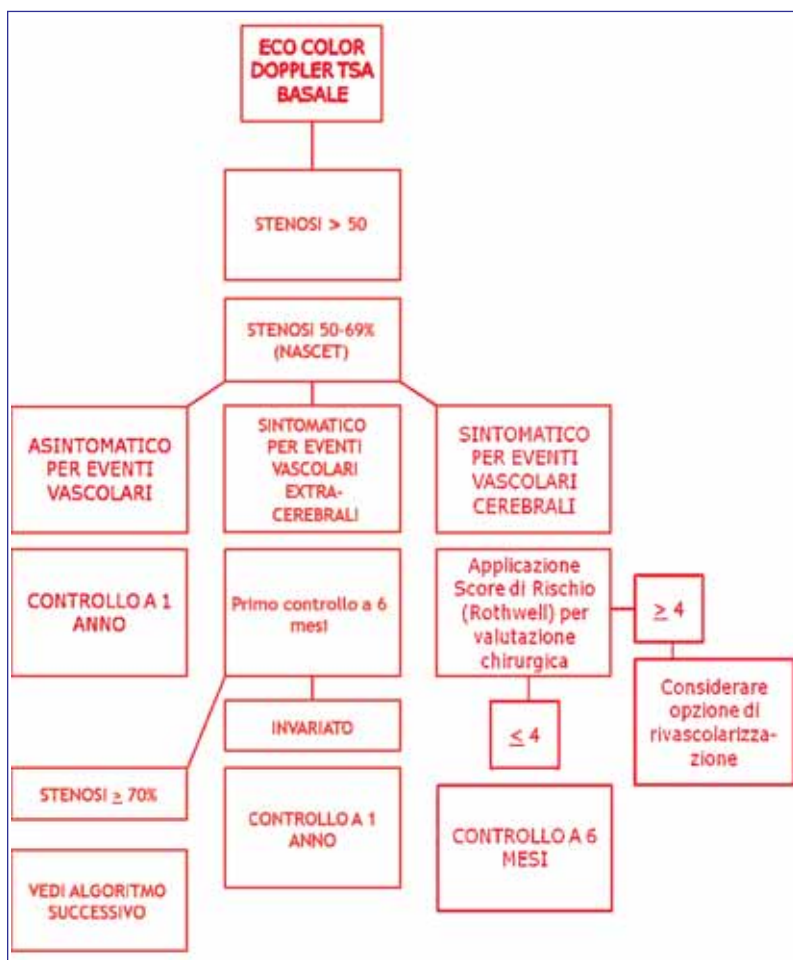
² Come si può evidenziare in questa flow chart e nelle successive è stato introdotto fra i distretti di esame anche quello intracranico.

Reperito di ateromatosi non emodinamica dei TSA³



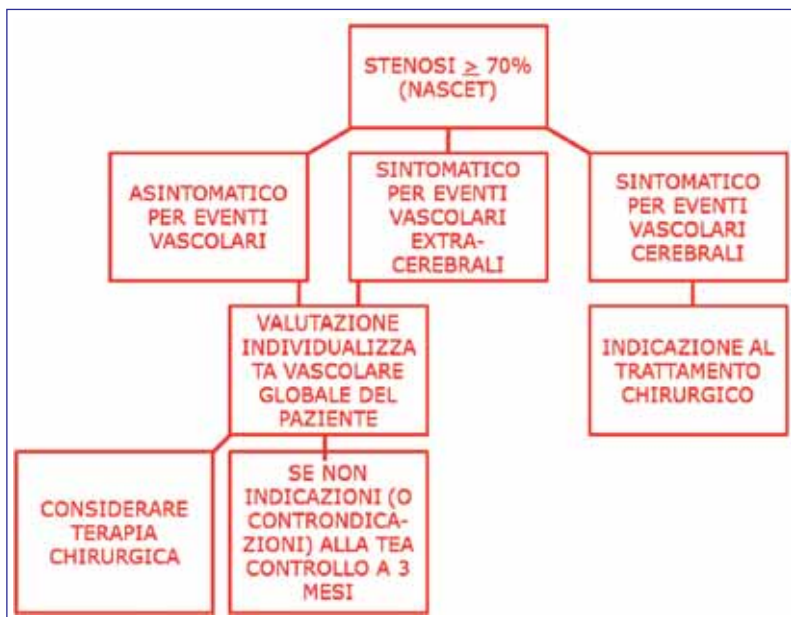
³ Anche in questo caso la valutazione del circolo intracranico è inserita a pieno titolo nella definizione del carico aterotrombotico, con suggerimento di timing differente rispetto alla precedente categoria.

Stenosi carotidea 50%-69%⁴



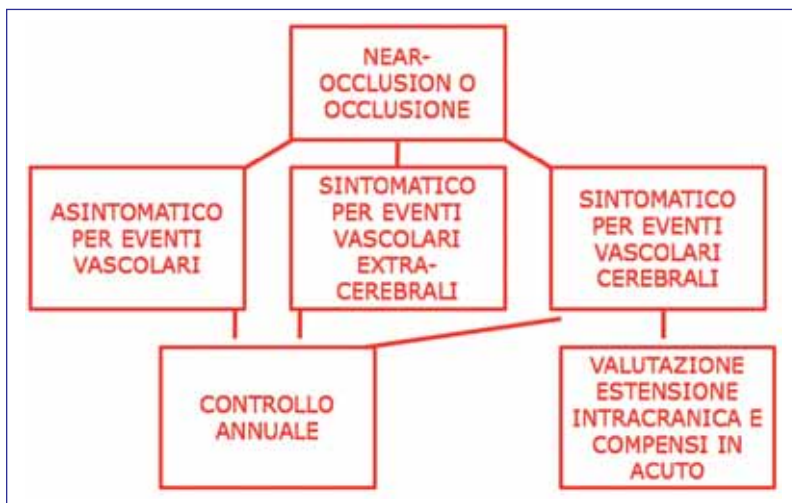
⁴ Lo score di rischio di Rothwell sarà illustrato al termine di questa sezione, nell'ambito della valutazione degli strumenti di quantificazione del rischio utilizzabili ed applicabili nel paziente sintomatico, a prescindere dalla presenza o meno di diabete.

Stenosi carotidea $\geq 70\%$ ⁵



⁵ Questa flow chart si applica ai pazienti con stenosi carotidea non preocclusiva e non ai pazienti con near occlusion o occlusione carotidea, il cui management appare meno concorde in termini di opportunità e indicazioni a procedure operative.


Near occlusion o occlusione carotidea⁶



⁶ In tale contesto diventa di fondamentale importanza la valutazione dell'attivazione dei compensi intra- ed extracranici, tanto più nel paziente sintomatico. Infatti, le due differenti modalità con cui la patologia stenooclusiva di un vaso può portare a dei sintomi, sono quella embolica e quella emodinamica (e peraltro solo la prima è linearmente correlata con il grado di stenosi).

Spesso vi è una variabile combinazione delle due componenti che insieme determinano il rischio globale del paziente, in quanto comunque una ridotta riserva cerebrovascolare in un territorio (e quindi una "insufficienza" emodinamica) non può che influenzare e ridurre la clearance degli emboli in quello stesso territorio.

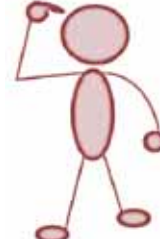
A proposito dell'esame del circolo intracranico si possono tenere a mente alcuni pratici suggerimenti circa le situazioni di inderogabilità dello stesso, come quelli espressi qui di seguito.



Laddove venga identificato un quadro steno-occlusivo a livello dei vasi extracranici, che il paziente sia sintomatico o asintomatico, vi è indicazione all'esame del circolo intracranico, che questo venga fatto con metodica neurosonologica o neuroradiologica. Ciò serve per l'identificazione della patologia ateromasi intracranica, il monitoraggio dei segnali microembolici, la determinazione della riserva cerebrovascolare.

Nel paziente sintomatico per evento cerebrovascolare ischemico, non spiegabile con la patologia extracranica, è comunque indicato completare l'indagine esaminando anche i vasi intracranici.

In questa seconda parte del capitolo verranno indicati alcuni semplici strumenti di valutazione del rischio per migliorare il management ambulatoriale del paziente con patologia cerebrovascolare. Uno di questi è lo score di rischio di Rothwell che stima sia il rischio operatorio che il rischio di recidiva nella stenosi carotidea sintomatica. È comunque utile a questo proposito ricordare che cosa si intende per sintomaticità di una stenosi carotidea.



DEFINIZIONE DI SINTOMATICITA' DELLA STENOSI CAROTIDEA

Comporta che si sia verificato un evento cerebrovascolare ischemico congruo con la stenosi stessa sia in termini di territorio interessato che di fisiopatologia del sintomo, nei tre mesi precedenti la valutazione.

Lo score di rischio di Rothwell è illustrato nella figura successiva, anch'essa modificata da "Vademecum di Diagnostica Vascolare per il Diabetologo", Idelson Gnocchi 2009.

Scala di beneficio operatorio
Scala di rischio operatorio

- 1 per evento cerebrale piuttosto che oculare,
- 1 per irregolarità di superficie della placca aterosomatica
- 1 per eventi negli ultimi due mesi
- 1 per ogni decile di stenosi da 70% a 99%,
- 0,5 per sesso femminile,
- 0,5 per malattia vascolare periferica, e
- 0,5 per PA sistolica >180 mmHg

Si basa sui dati dell'EGCT.

Se l'NNT globale per stenosi 70%-99% è 14, esso diviene 100 in caso di meno di 4 punti, mentre diviene 3 in caso di 4 o più punti.

Rothwell PM, Warlow CP. Predication of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: risk-modelling study. *Lancet* 1999; 353:2105-2110

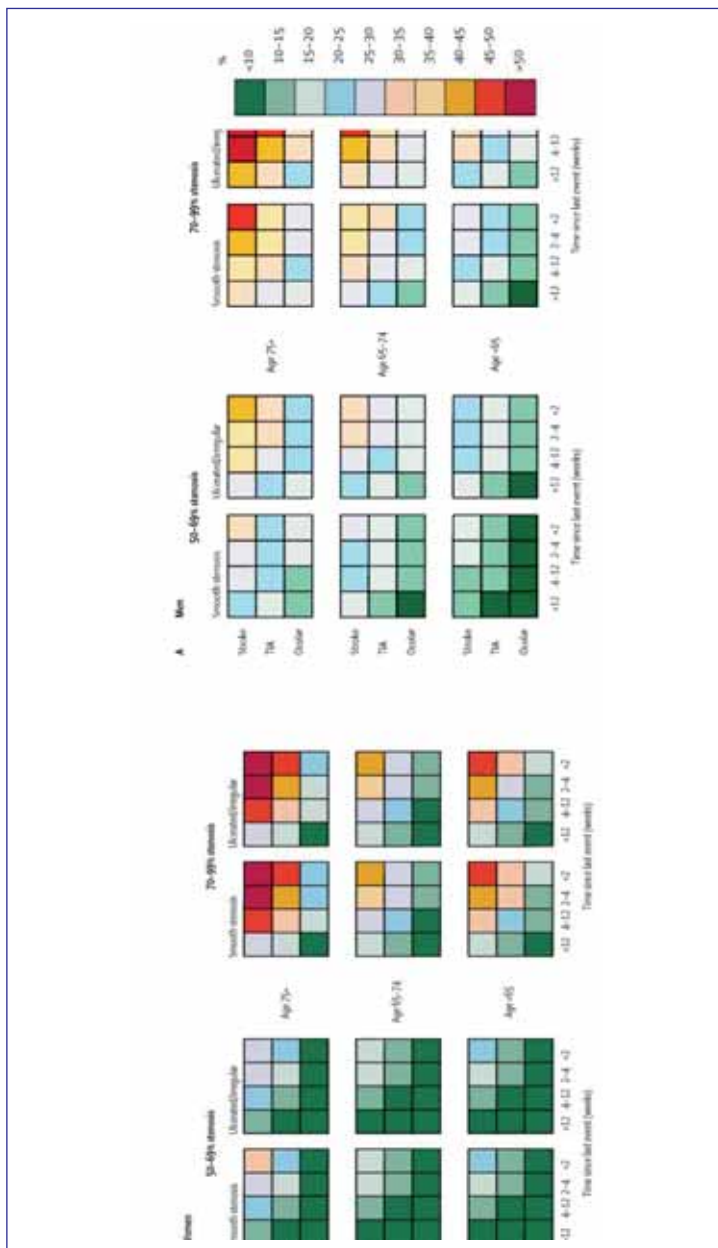
NNT per prevenire un ictus ipsilaterale a 5 anni:

9 per gli uomini e 36 per le donne;

5 per i pazienti > 75 anni e 18 per i pazienti < 65 anni;

5 per i pazienti trattati entro 14 gg e 125 per i pazienti trattati dopo più di 12 settimane

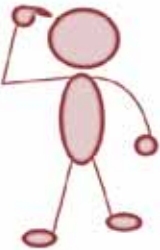
Un altro utile strumento che aiuta a determinare il rischio di un paziente con patologia steno-occlusiva carotidea è costituito dalle apposite carte del rischio, elaborate sulla base dei dati dell'ECST, illustrate nelle pagine successive. Esse sono separate per genere e rappresentano uno strumento di facile accesso e utilizzo, disponibile anche sul web.



Carta di predizione del rischio assoluto di ictus ischemico ipsilaterale in pazienti con stenosi carotidea recentemente sintomatica. **Rothwell et al, Lancet 2005**

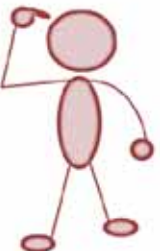
Un altro utile strumento di predizione del rischio di eventi, in un paziente con una diagnosi di TIA, è lo score ABCD₂, che è stato esposto precedentemente in questo capitolo.

Qui di seguito viene segnalato un esempio pratico della sua applicazione.



Anamnesi patologica prossima
 Uomo di 55 aa si presenta inviato dal PS perché la sera prima ha manifestato per circa 10 min una sensazione di pesantezza con deficit di forza a carico degli arti di sinistra e minima Impressione di impaccio articolatorio, ad esordio improvviso e regressione spontanea.

Anamnesi Patologica Remota
 diabetico, fumatore, familiarità per cardiopatia ischemica
 PA alla visita 150/80 mmHg
 Obiettività neurologica negativa



Diagnosi Presuntiva: TIA

ABCD₂ score

• età: ≥60 anni	0	1	2
• p. arteriosa: ≥140/90 mm Hg	0	1	2
• clinica: - deficit di linguaggio senza ipostenia - ipostenia unilaterale	0	1	2
• durata: - 10-59 minuti - per durata ≥60 minuti	0	1	2
• diabete:	0	1	2
TOTALE	5		

RISCHIO MODERATO

Cardiopatía e diabete mellito

Epidemiologia

Nel paziente diabetico di tipo 2 le malattie cardiovascolari presentano una maggiore incidenza, un decorso molto piú accelerato ed una comparsa piú precoce (intorno alla V-VI decade) rispetto alla popolazione generale.

Il legame tra iperglicemia e malattia cardiovascolare riconosce molteplici meccanismi, ben studiati e documentati in letteratura.

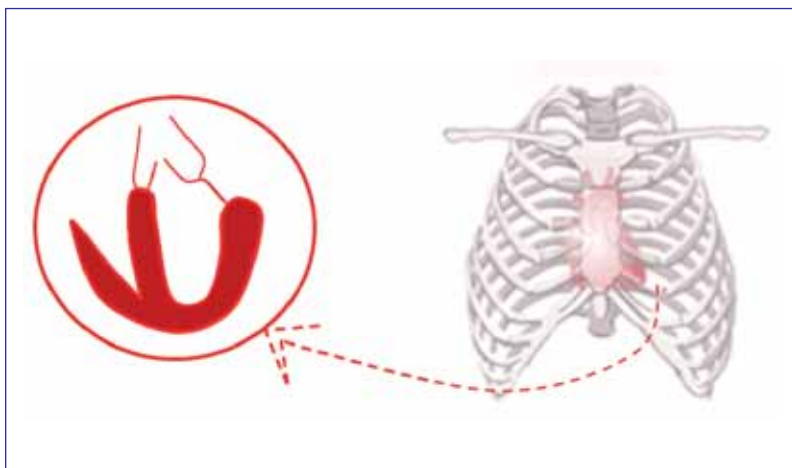
Da un punto di vista clinico i pazienti diabetici di tipo 2 presentano un tasso di mortalità per cause cardiovascolari tre volte maggiore rispetto ai non diabetici, ma in realtà l'incidenza cumulativa di coronaropatia a 10 anni dipende dalla presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolare. Difatti i pazienti con molteplici fattori di rischio e diabete hanno la stessa incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali di pazienti non diabetici, ma con precedente malattia coronarica. Pertanto è indicato stabilire i target terapeutici sulla base del profilo di rischio globale, tenendo presenti in particolare età, sesso, dislipidemia, ipertensione arteriosa e soprattutto durata del diabete.

L'approccio clinico del cardiologo nel paziente diabetico sarà quindi quello di elaborare un profilo di rischio globale, la tipologia di indagini diagnostiche indicate e i target dei fattori di rischio modificabili, tanto piú bassi quanto maggiore è il rischio cardiovascolare del paziente. Pertanto è fondamentale una strategia di prevenzione attraverso un approccio multifattoriale. Successivamente l'attenzione del cardiologo dovrà spostarsi

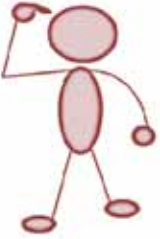
sulla ricerca del danno d'organo subclinico, la cui presenza ovviamente aumenta il rischio globale e condiziona la prognosi.

Percorsi Diagnostici

Il percorso diagnostico cardiologico nel paziente diabetico con accesso ambulatoriale, prevede l'acquisizione di informazioni integrando indagini cliniche e strumentali. Nell'ambito delle indagini strumentali, l'utilizzo delle tecniche ultrasoniche rappresentano una diagnostica di secondo livello, anche se l'ecocardiografia è uno strumento fondamentale nello studio del paziente sintomatico o con alterazioni dell'obiettività clinica. L'ecocardiografia rappresenta, come indica la figura sottostante, una "finestra" sulla contrattilità cardiaca e per le valutazioni di funzionalità.



Nell'impostazione di un percorso diagnostico si potranno prendere in considerazione le indicazioni qui di seguito.

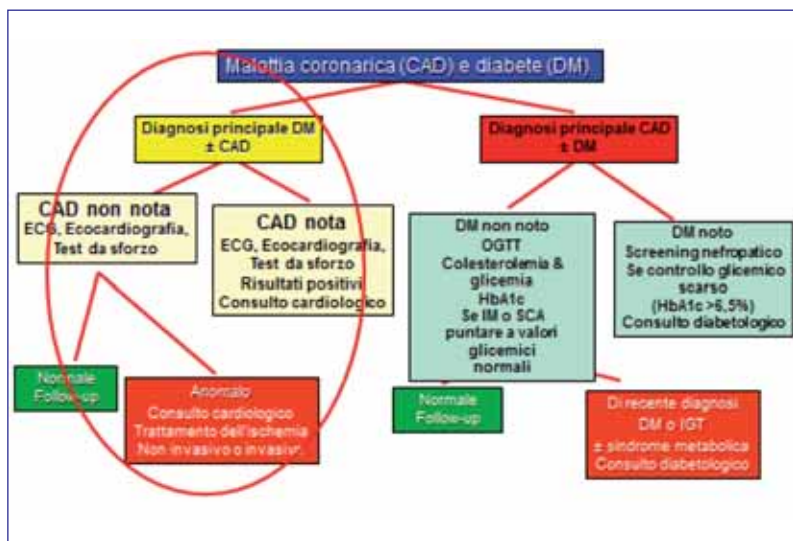


Metodiche diagnostiche strumentali per la ricerca del danno d'organo e malattia cardiovascolare

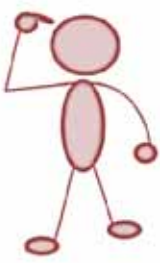
Finestre per valutazione non invasiva di malattia cardiovascolare preclinica

Quando è opportuna la consulenza con il cardiologo ma soprattutto quali sono gli esami che il diabetologo deve chiedere e saper interpretare?

Secondo linee guida un paziente diabetico con cardiopatia non nota deve essere routinariamente sottoposto ad elettrocardiogramma, ecocardiogramma e test cardiovascolare da sforzo secondo la seguente flow chart.



Ciascun esame ha il suo campo di utilizzo e le sue indicazioni, partendo dal più semplice, cioè l'elettrocardiogramma.



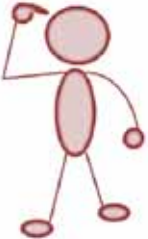
Elettrocardiogramma

- è appropriato richiederlo in pazienti con malattia cardiovascolare nota o sospetta o ad alto rischio di sviluppo, come valutazione di base o iniziale, ma anche in risposta a terapie specifiche o prima di un intervento chirurgico.
- nel follow-up è appropriato, in malattia cardiovascolare nota, se ci sono cambiamenti di sintomi, segni e/o esami di laboratorio, in portatori di pacemaker o ICD

Le caratteristiche del follow-up, relativamente all'esame elettrocardiografico, sono dettagliate nello schema seguente, che tiene conto, sulla base delle linee guida internazionali, di differenti fattori.




Tale metodica presenta vantaggi e limitazioni illustrati come segue:



Elettrocardiogramma
Vantaggi
Esame di basso costo facilmente eseguibile, consente la diagnosi di aritmie cardiache e turbe della conduzione ventricolare, cardiopatia ischemica pregressa o in fase acuta e subacuta, notizie indirette sulla localizzazione topografica di una patologia ischemica, individuazione di ipertrofia ventricolare sinistra.

Svantaggi
Metodica molto specifica ma poco sensibile per la diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra, consente di ottenere informazioni soltanto sull'attività elettrica cardiaca, ma non sull'attività di pompa cardiaca. Può non essere diagnostico in particolari situazioni cliniche per cui è necessaria l'integrazione con altre metodiche.

I suoi principali campi di applicazione sono esposti nella figura successiva.



Elettrocardiogramma
Consente la diagnosi di

- ARITMIE

Battiti prematuri (si distinguono a seconda della loro insorgenza, extrasistoli atriali, giunzionali e ventricolari)
Tachicardie (sopraventricolari e ventricolari)
Tra le sopraventricolari rientrano le tachicardie da rientro nodale ed A-V, il flutter atriale e la fibrillazione atriale. Quest'ultima è l'aritmia più frequente nel paziente diabetico, spesso associata a scompenso cardiaco.

Bradicardie (blocchi atrio-ventricolari di I-II-III grado)


- CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

L'elettrocardiogramma permette nella maggior parte dei casi la diagnosi di pregresso infarto del miocardio con l'individuazione della localizzazione e quindi con buona approssimazione della coronaria interessata

Un altro ambito in cui l'elettrocardiogramma può essere utile, anche se non risolutivo da solo, è la diagnosi di cardiopatia ipertensiva. Infatti tale indagine è una metodica

altamente specifica per la diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra, anche se poco sensibile, per cui spesso è necessaria l'integrazione con un ecocardiogramma.

I criteri maggiormente utilizzati per diagnosticare dal punto di vista elettrocardiografico una ipertrofia ventricolare sinistra sono illustrati nella figura sottostante.



Indice di SOKOLOW-LYON
 $(S \text{ in } V1) + (R \text{ in } V5 \text{ o } V6) > 3,5 \text{ mV (35 mm)}$ e/o $R \text{ in aVL} > 1,1 \text{ mV (11 mm)}$

Indice di CORNELL
 Maschi: $(S \text{ in } V3) + (R \text{ in aVL}) > 2,8 \text{ mV (28 mm)}$
 Femmine: $(S \text{ in } V3) + (R \text{ in aVL}) > 2,0 \text{ mV (20 mm)}$

Indice di Cornell-Strain
 Presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

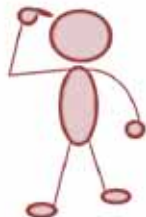
1. presenza di strain tipico
2. somma dell'ampiezza dell'onda R in aVL e dell'onda S in V3 superiore a 20 mm nel sesso femminile e a 24 mm nel sesso maschile

Questo criterio, rispetto al più complesso Perugia, nonostante la sua più semplice determinazione, mantiene la stessa sensibilità (28,4%) senza perdita di specificità (91,4%).

Un altro strumento diagnostico cardiologico importante è l'ecocardiogramma. Nel 1963 Harvey Feigenbaum pubblicò uno studio su JAMA che segnò il ruolo clinico fondamentale degli ultrasuoni in una condizione clinica specifica: l'effusione pericardica. Da allora l'ecocardiografia ha avuto un ruolo sempre più determinante nella diagnostica cardiaca.

Il cuore è una struttura profonda nel corpo pertanto è necessario personalizzare le caratteristiche della sonda e il settaggio da utilizzare adattandoli alle caratteristiche del paziente. Il cuore va analizzato da finestre multiple, utilizzando un approccio parasternale, apicale, sottocostale e sovra sternale, con proiezioni multiple come l'asse lungo e l'asse corto in quattro, due o tre camere apicale.

Le possibilità applicative sono sinteticamente illustrate nella figura.



L'ecografia cardiaca mono e bidimensionale consente lo studio morfologico degli apparati valvolari e dell'aorta, nonché delle dimensioni e della geometria del ventricolo sinistro, con la valutazione degli spessori cardiaci e del calcolo della massa ventricolare.

L'integrazione dell'esame color-Doppler consente la valutazione di

1. emodinamica biventricolare
2. funzione diastolica del ventricolo sinistro
3. funzione valvolare
4. flussi intracardiaci, extracardiaci e coronarici
5. pressione polmonare
6. deformazione cardiaca

Solo l'esame eco-color-doppler cardiaco completo permette quindi uno studio anatomico e funzionale del cuore con tutte le valutazioni emodinamiche necessarie.

Per l'ecocardiografia, così come per qualsiasi tecnica diagnostica, è fondamentale stabilire le indicazioni alla sua esecuzione, cioè "quando richiedere l'esame" e le indicazioni relative all'eventuale follow-up, ovvero "quando ripetere l'esame". Tali aspetti sono di fondamentale importanza nell'ambito della gestione del paziente ambulatoriale e dei programmi di screening delle complicanze di malattie croniche, come il diabete. Nelle due figure successive vengono indicati alcuni elementi utili per rispondere a queste domande.



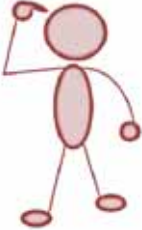
APPROPRIATEZZA

Il primo principio dell'appropriatezza è quello della formulazione di un sospetto diagnostico basato sui rilievi clinici. Rispetto ai rilievi clinici il sospetto deve essere coerente; risulta pertanto appropriato un esame che soddisfi almeno parte dei quesiti posti da quel sospetto.

Considerazione delle linee guida di sindrome/malattia insieme con quelle di metodica.

L'esame ecocardiografico va utilizzato solo dopo un approccio clinico basato su anamnesi completa ed esame obiettivo generale

Deve sempre essere integrato da un ECG di base ed eventualmente da esami ematochimici.




QUANDO RIPETERLO?

- In rapporto a modifiche del quadro clinico
- In base al rischio generale del paziente
- Eventuale monitoraggio di terapia
- Sorveglianza post-procedura
- Presenza di patologia intrinsecamente evolutiva.

Per esempio la severità di una malattia valvolare, in pazienti asintomatici ma con normale funzione sistolica, guida la frequenza con la quale ripetere l'esame. Tuttavia in presenza di progressione rapida di malattia la prognosi peggiora e anche in assenza di sintomi potrebbe essere necessaria una valutazione più frequente per una sostituzione valvolare precoce.

La diagnostica ecocardiografica consente l'identificazione di specifici quadri patologici e ne consente la "stadiazione" e il grading.


Questo è vero in particolare per quanto riguarda la valutazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.



MASSA VENTRICOLARE SINISTRA E IPERTROFIA VENTRICOLARE

Che cos'è : Per quanto siano disponibili metodiche 2D e 3D di fatto la massa miocardica viene misurata con algoritmi basati su metodiche *M-mode*. Il 2D infatti è complesso, mentre la diffusione del 3D è ancora bassa. Fra gli algoritmi disponibili il più utilizzato è quello originariamente raccomandato dall'American Society of Echocardiography (ASE), anche se alcuni laboratori utilizzano altri algoritmi (es. Convenzione Penn). Per quanto analoghi ed entrambi prognosticamente significativi nel loro utilizzo appropriato i due metodi presentano differenze metodologiche.

L'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro correla con altri markers di danno d'organo e il suo riscontro ha valore prognostico negativo. I cut-off stabiliti dalle società ecocardiografiche e dell'ipertensione arteriosa coincidono per la definizione di ipertrofia, mentre differiscono notevolmente per la definizione di geometria. Ne consegue un'estrema variabilità della valutazione del danno d'organo nella popolazione.



CONSIGLI PRATICI

Per la valutazione della massa ventricolare sinistra è necessario che il cursore sia perpendicolare alle strutture indagate: setto interventricolare (SIV), diametro telediastolico del VS (DTD), parete posteriore (PP) e che ci sia una traccia ECG per sincronizzare le misure, che si eseguono in tele diastole, con l'inizio del QRS (nella Penn si usa il picco della R); in tal modo l'algoritmo di calcolo a disposizione delle apparecchiature calcolerà la massa ventricolare.

Come misurare:

- paziente in decubito sinistro con il braccio sinistro sotto il capo
- eseguire una proiezione parasternale asse lungo con il cursore perpendicolare alle strutture subito al di sotto del piano valvolare mitralico
- misurare lo spessore del SIV, DTD e PP
- con il calcolo dello spessore relativo, potremo valutare la geometria ventricolare

RWT (relative wall thickness) = $2PP / DTD$

La regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra è un indicatore di efficacia terapeutica e di migliore prognosi.

Le indicazioni all'esecuzione dell'esame ecocardiografico nel paziente che si presenta all'attenzione del diabetologo senza sintomi suggestivi di origine cardiaca, sono per alcune situazioni ben codificate e per altre meno compiutamente definite. L'appropriatezza dello studio ecocardiografico viene definita, nel paziente asintomatico, dalla presenza di un test di primo livello (come un elettrocardiogramma o una radiografia del torace) diagnostico, o almeno dubbio, per la presenza di una patologia cardiaca. Nella tabella a pagina 60 vengono indicate le raccomandazioni delle linee guida internazionali nel paziente senza sintomi chiaramente ascrivibili a patologia cardiaca.

Tra i pazienti sintomatici, il paziente che ha anche il diabete presenta una maggiore incidenza di coronaropatia e una condizione in parte correlata con la coronaropatia, la cosiddetta "cardiomiopatia diabetica". Tale condizione è responsabile di una aumentata incidenza di scompenso cardiaco, prevalentemente diastolico. La sua diagnosi e il monitoraggio vengono effettuati con la combinazione di approccio clinico ed ecocardiografico.



La maggior incidenza di malattia coronarica spiegherebbe solo in parte l'aumentata incidenza di scompenso.

Infatti, sia l'insufficienza cardiaca sia l'evoluzione più frequente dell'infarto miocardico acuto nel diabete, c'è un'altra condizione, nota come -cardiomiopatia diabetica-, che rende conto dell'incremento della quota di episodi di scompenso cardiaco.

Raccomandazioni sull'appropriatezza delle indicazioni all'esecuzione di ecocardiogramma

Sospetta eziologia cardiaca— esame generale con ecocardiografia transtoracica

1. Sintomi o condizioni potenzialmente correlate con una sospetta eziologia cardiaca fra cui dolore toracico, dispnea, palpitazioni, TIA, stroke, o evento embolico periferico A
2. Precedente esame con sospetto di malattia cardiaca o anomalità strutturale, fra cui RX torace, scansione di base per eco-stress, ECG, o biomarcatori cardiaci A

Aritmie

3. APCs o VPCs infrequenti senza altra evidenza di cardiopatia I
4. Frequenti VPCs o VPCs indotti dall'esercizio fisico A
5. Fibrillazione atriale sostenuta o non sostenuta, tachicardia sopraventricolare o ventricolare A
6. Bradicardia sinusale asintomatica isolata I

Sensazione di testa leggera/Presincope/Sincope

7. Sintomi o segni consistenti con una diagnosi cardiaca (es. Stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica, scompenso cardiaco) A
8. Sintomi come sopra riportato, senza alcun segno di causa cardiovascolare I
9. Sincope non accompagnata da altri segni di malattia cardiovascolare A

Valutazione della funzione ventricolare

10. Valutazione iniziale della funzione ventricolare (e.g., screening) senza sintomi o segni di malattia cardiovascolare I
11. Sorveglianza di routine della funzione ventricolare con nota coronaropatia e senza modifiche delle condizioni cliniche e dell'obiettività I
12. Valutazione della funzione ventricolare sinistra con precedente valutazione normale di tale funzione in pazienti in cui non vi è una modifica delle condizioni cliniche e dell'obiettività I

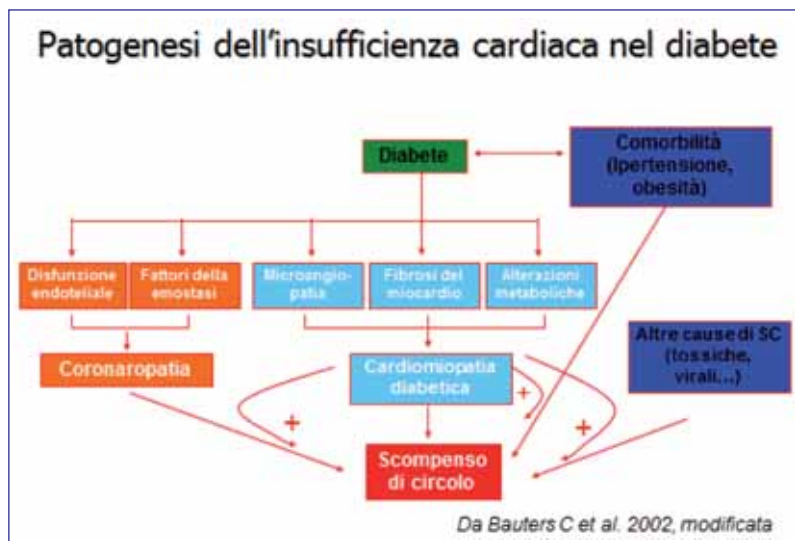
Valutazione perioperatoria

13. Valutazione perioperatoria di routine della funzione ventricolare senza sintomi o segni di malattia cardiovascolare I
14. Valutazione preoperatoria della struttura e della funzione cardiaca prima di trapianto di organo solido non cardiaco U

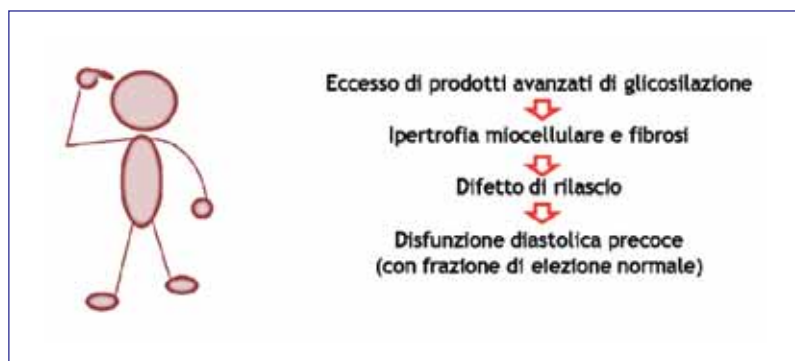
Legenda

- VPC: complessi ventricolari prematuri
 APC: complessi atriali prematuri
 A: appropriato
 I: inappropriato
 U: ignoto

La patogenesi dell'insufficienza cardiaca nel diabete è multifattoriale, come evidenziato nella figura.



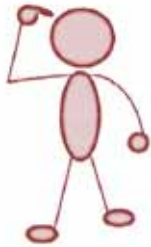
In tale contesto vi è spazio per i meccanismi che portano alla cardiomiopatia diabetica, che talora è isolata, ma spesso può associarsi ai danni derivanti dalla coronaropatia, contribuendo a determinare un danno miocardico con una prognosi peggiore.



Lo scompenso cardiaco si verifica, come definito da E. Braunwald nel lontano 1997, quando un'anomalia della funzione cardiaca fa sì che il cuore non sia in grado di pompare sangue in quantità sufficienti per soddisfare i bisogni metabolici dell'organismo o possa farlo solo a spese di un aumento della pressione di riempimento. L'incapacità del cuore a soddisfare i fabbisogni tissutali può essere dovuta a un riempimento inefficace e insufficiente e/o ad un'anomala contrazione e successivo svuotamento. Quindi una bassa gittata non è una semplice caratteristica dello scompenso cardiaco, ma ne è una primaria anomalia fisiopatologica.

L'insufficienza cardiaca diastolica è infatti caratterizzata da una normale frazione di eiezione, mentre quella sistolica da una ridotta frazione di eiezione.

I criteri diagnostici per l'insufficienza cardiaca diastolica sono indicati nella figura.

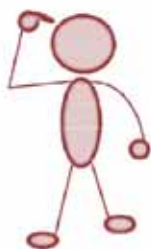


Diagnosi di scompenso cardiaco diastolico

- Segni e sintomi di scompenso cardiaco
- Funzione sistolica del ventricolo sinistro normale o lievemente ridotta (FE 45-50%)
- Evidenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro tramite valutazione invasiva e non invasiva

Nell'ambito della valutazione non invasiva ha un ruolo particolare il dosaggio plasmatico del BNP e NT-pro BNP: se, rispettivamente, > 400 pg/mL o > 2000 pg/ml la diagnosi di scompenso cardiaco cronico è certa.

In tale ambito il ruolo dell'ecocardiografia riguarda la valutazione sia della funzione sistolica che di quella diastolica.

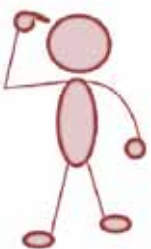


Valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro

La funzione sistolica del ventricolo sinistro viene valutata generalmente mediante il calcolo della **FRAZIONE DI EIEZIONE**, che rappresenta la percentuale o frazione del volume diastolico ventricolare sinistro che viene espulsa in sistole ed è espressa in percentuale: $Vtd-Vts/Vtd \times 100$. Nei soggetti sani essa è superiore a 55%

La cardiopatia ischemica con necrosi miocardica è la principale causa di riduzione della funzione sistolica del VS.

Associata e complementare alla valutazione della funzione sistolica è quella della cinetica segmentaria delle varie porzioni parietali del ventricolo sinistro, con una scala numerica applicata in differenti proiezioni di esame per ogni singolo segmento.



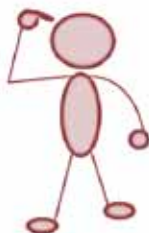
Valutazione della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro

In base alle variazioni di cinetica segmentaria distinguiamo:

- normocinesia, identificata con il numero 1
- ipocinesia, identificata con il numero 2
- acinesia, identificata con il numero 3
- discinesia, identificata con il numero 4
- aneurisma, identificato con il numero 5

UTILIZZANDO TUTTE LE FINETRE E PROIEZIONI A DISPOSIZIONE E' POSSIBILE LA VALUTAZIONE DELLA CINETICA SEGMENTARIA DEL VENTRICOLO SINISTRO E, CON BUONA APPROSSIMAZIONE, LA DEDUZIONE DELLE CORONARIE INTERESSATE

Analogamente alla funzione sistolica, anche la funzione diastolica può essere accuratamente valutata con metodica ecocardiografica, ed essa è di fondamentale importanza nella maggior parte dei pazienti ambulatoriali diabetici, in quanto il diabete, l'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'obesità e la cardiopatia ischemica sono tra le cause principali di scompenso diastolico.



Valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro

Il riempimento del ventricolo sinistro è legato a due fasi
1- fase di rilasciamento ventricolare attivo (processo energia-dipendente che inizia durante la fase intermedia della sistole e continua sino ad 1/3 della diastole).

Questo processo è quello che viene precocemente compromesso nel paziente diabetico, ma anche nel paziente anziano o con ipertrofia ventricolare sinistra

2- fase di rilasciamento ventricolare passivo (riempimento ventricolare lento e sistole atriale)

È legato al fenomeno della suzione diastolica ed al riempimento passivo.

Nella popolazione generale, combinando la valutazione di flusso transmitralico, basale e durante manovra di Valsalva, con la flussimetria venosa polmonare ed il Doppler tissutale anulare, considerando la volumetria atriale sinistra, è possibile classificare correttamente la funzione diastolica in un numero significativo di soggetti.

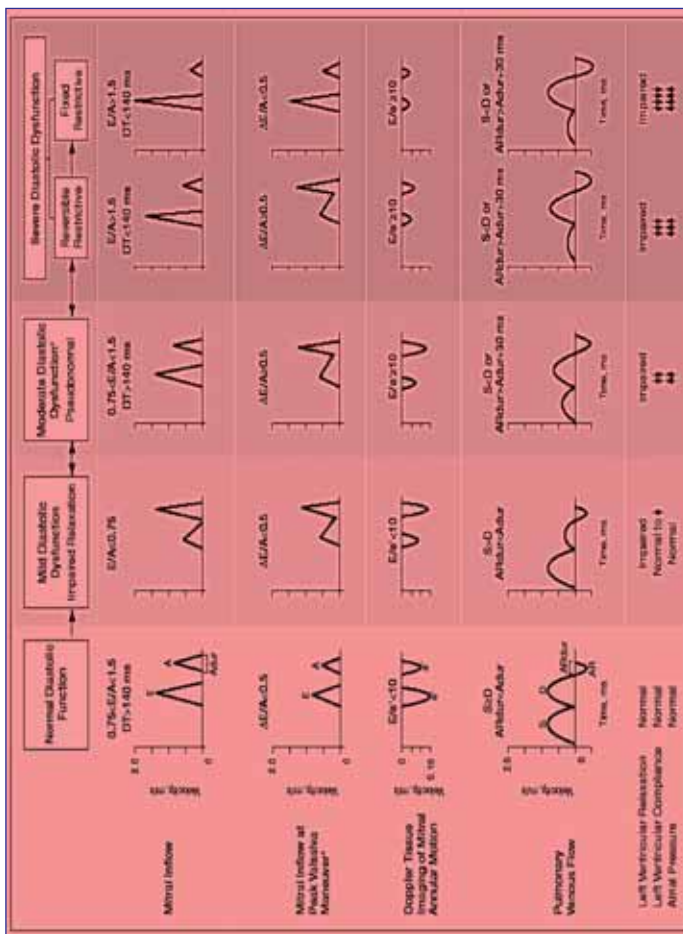
Nella figura della pagina successiva sono evidenziati i pattern principali identificabili, insieme alle risposte alle manovre di attivazione e alla loro evoluzione temporale.



Nella diagnosi dello scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata, l'ecocardiografia Doppler, possibilmente comprensiva di Doppler tissutale, svolge un ruolo cardine, in presenza di sintomi o segni di scompenso, ed in combinazione con la valutazione del BNP.

Si deve quindi sottolineare come la semplice identificazione di disfunzione diastolica moderata o severa non sia equivalente a scompenso diastolico (che è invece una sindrome clinica).

La presenza di scompenso diastolico ha un valore predittivo per mortalità paragonabile a quello dello scompenso sistolico (con una riduzione della sopravvivenza a 5 anni del 50% circa).



L'ecocardiografia rappresenta pertanto uno strumento insostituibile per la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro. L'appropriatezza di prescrizione indicata dalla linee guida, prevede il suo utilizzo in pazienti con sospetta insufficienza cardiaca diastolica (prima diagnosi), nel follow-up di pazienti con nota disfunzione diastolica e una modifica nelle condizioni cliniche o dell'obiettività clinica, nel follow-up dei pazienti con nota disfunzione diastolica e per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento.

Test da sforzo

L'esercizio può evidenziare anomalie cardiovascolari che possono non essere evidenti a riposo, e può pertanto essere utilizzato per valutare l'adeguatezza della funzione cardiaca.

Gli esercizi utilizzabili come stressors cardiovascolari possono essere:

- isometrico (statico)
- isotonico (dinamico)
- di resistenza (combinazione di isometrico e isotonico).

L'esercizio isotonico viene definito come una contrazione muscolare che esita in un movimento, fornisce un sovraccarico di volume al ventricolo sinistro e la risposta è funzione diretta delle dimensioni complessive della massa muscolare utilizzata e dell'intensità dell'esercizio stesso.

L'esercizio isometrico è costituito da uno sforzo che non genera movimento, imponendo al ventricolo sinistro un sovraccarico che è più di pressione che di volume. La gettata cardiaca non cresce come cresce nell'esercizio isotonico a causa dell'aumentata resistenza generata dai muscoli attivi al flusso ematico.

Lo sforzo di resistenza combina questi due fenomeni.



Considerazioni emodinamiche

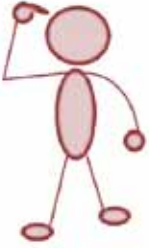
Durante esercizio fisico aumenta fisiologicamente la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica mentre la diastolica rimane imm modificata o può ridursi lievemente, si riducono le resistenze periferiche ed aumentano il ritorno venoso e la portata cardiaca. L'aumento della ventilazione è legata ad accumulo di lattati con aumento di VCO_2 e conseguente stimolo alla ventilazione.

Nel soggetto normale non si verifica ipossiemia.

Si può eseguire al cicloergometro (da preferire in persone con difficoltà di equilibrio) o con treadmill test.

I protocolli includono una fase di riscaldamento a basso carico, una fase di esercizio continuativo con carichi di lavoro crescenti di durata adeguata e costante, una fase di defaticamento al termine dell'esercizio ed una fase di recupero.

Tali procedure presentano dei vantaggi e delle limitazioni, entrambi ben conosciuti.



VANTAGGI
Esame di basso costo, facilmente accessibile; di elevata sensibilità e specificità se letto con l'ausilio di sistemi di punteggio (SCORE), accuratezza predittiva intorno all'88%, sovrapponibile a quella di altre metodiche più raffinate e costose.

SVANTAGGI
I sistemi di punteggio non si usano nella pratica clinica e ciò riduce sensibilità (68%) e specificità (77%) del test. È necessario il consenso informato.

Le controindicazioni sono segnalate nella figura seguente:

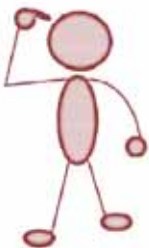
Controindicazioni

<h3>Absolute</h3> <ul style="list-style-type: none">❖ IMA <2 giorni❖ Angina instabile ad alto rischio❖ Aritmie non controllate con sintomi/instabilità emodinamica❖ Scopenso cardiaco sintomatico❖ Endocardite attiva❖ Stenosi valvolare aortica calcifica sintomatica❖ Infarto polmonare o TEP❖ Miocardite/pericarditi acute❖ Disordini extracardiaci acuti che inficino la capacità di fare sforzo o siano inficiabili dallo sforzo❖ Qualunque condizione che renda poco sicura la procedura o impedisca il consenso informato	<h3>Relative</h3> <ul style="list-style-type: none">❖ Stenosi del TC o equivalenti❖ Stenosi valvolari moderate❖ Anomalie elettrolitiche❖ Tachi- bradiaritmie❖ Fibrillazione atriale con FC non controllata❖ Cardiomiopatia ipertrofica❖ Alterazioni cognitive con scarsa capacità di collaborazione❖ Blocco AV avanzato
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nell'ECG da sforzo le modifiche di posizionamento degli elettrodi, ottimizzate per una resa migliore del tracciato durante lo sforzo, possono simulare deviazione assiale destra, aumento dei voltaggi in sede inferiore con aspetti tipo necrosi (Q) inferiore.

Pertanto queste derivazioni non possono essere utilizzate come ECG diagnostico standard.

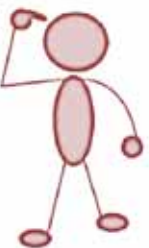
D'altra parte vi sono alcune situazioni in cui l'ECG non è chiaramente interpretabile:



ECG non interpretabile per ischemia

- Blocco di branca sinistro completo
- Pre-eccitazione cardiaca
- Ipertrofia ventricolare sinistra con aspetto di strain
- Stimolazione artificiale
- Alterazioni della ripolarizzazione digitaliche
- Sottolivellamento ST > 1 mm di base
- Blocco di branca destro completo con T invertita fino o oltre V3

Tutto ciò conduce ad alcune limitazioni



ECG da sforzo

Punti di debolezza:

- Sensibilità non ottimale.
- Sensibilità limitata nell'identificare la malattia del singolo vaso.
- Il test non è diagnostico in situazioni in cui vi sono variazioni dell'ECG basale (ad es., evidenza di sovraccarico ventricolare sinistro fino a ipertrofia del ventricolo sinistro, blocco di branca sinistro).
- Limitata specificità in alcune popolazioni di pazienti (ad es. donne in pre-menopausa).
- Per aumentare l'accuratezza del test, è necessario raggiungere l'85% della frequenza cardiaca massima.

Per interpretare un test da sforzo è necessaria una visione d'insieme:

1. Non utilizzare la frequenza cardiaca predetta come solo criterio di stop e/o di adeguatezza dello sforzo
2. Utilizzare la scala di Borg per valutare lo sforzo

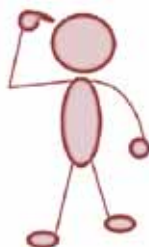
Riportare la capacità in METs e non in minuti, anche per paragonare protocolli diversi (METs: equivalente metabolico= consumo aerobico di O₂ per "vivere": 1MET= 3.5mlO₂/kg/min).

Gunnar Borg negli anni 50 mise a punto due diverse scale la RPE e la CR10, la RPE (rating of perceived exertion) è la più utilizzata per la percezione soggettiva dello sforzo: 15 numeri crescenti dal 6 al 20 messi in relazione con valori di frequenza cardiaca. In teoria 6 corrisponde a 60 b/m mentre 20 a 200 b/m; il valore 16 corrisponde all' 85% della frequenza cardiaca massimale, alla quale normalmente si colloca la soglia anaerobica.

3. Valutare le alterazioni del tratto ST
4. Valutare la curva pressoria
5. Stimare la capacità di fare sforzo (METs)
6. Valutare il motivo di un test sottomassimale
7. Frequenza cardiaca
 - Insufficienza cronotropa (CR)
 - Recupero di frequenza cardiaca (HRR)
8. Aritmie
9. Sintomi

La capacità di fare uno sforzo espressa in METs ha valore prognostico. Essa è inversamente proporzionale al rischio relativo di morte in soggetti con vari fattori di rischio come i diabetici, i fumatori, gli obesi, gli ipertesi. Anche la presenza di battiti ectopici ventricolari durante sforzo ha un valore prognostico negativo. Inoltre è importante valutare la rapidità del recupero, dopo la cessazione dell'esercizio, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, perché questo dato correla con la prognosi e la mortalità.

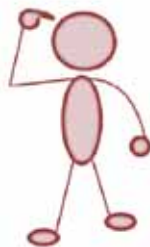
Vi sono dei chiari elementi che indicano quando il test deve essere interrotto. In particolare vi sono delle indicazioni assolute



Indicazioni per interrompere il test - assolute

- Sopralivellamento di ST (>1.0 mm) in derivazioni senza onda Q (eccetto V1 o aVR).
- Caduta pressoria sistolica >10 mm Hg (persistentemente sotto i valori basali), nonostante l'aumento di carico (in presenza di altri segni di ischemia)
- Angina di grado 3 o 4
- Sintomi attribuibili al sistema nervoso centrale
- Segni clinici di ipoperfusione
- Tachicardia ventricolare sostenuta
- Difficoltà nel monitorare l'ECG e/o la PAO
- Richiesta di interruzione da parte del paziente.

e delle indicazioni relative



Indicazioni per interrompere il test - relative

- Variazioni importanti del QRS o del ST (sottolivellamento orizzontale o discendente > 2 mm) o deviazione assiale marcata.
- Caduta pressoria sistolica >10 mm Hg (persistentemente sotto i valori basali), nonostante l'aumento di carico (in assenza di altri segni di ischemia)
- Aumento progressivo del dolore toracico, della fatica, dispnea, sibili espiratori, crampi alle gambe, claudicatio.
- Aritmie diverse da tachicardia sopraventricolare, incluse battiti ectopici ventricolari multifocali, triplette, blocco cardiaco, bradiaritmie
- Problemi generali: risposta ipertensiva (PAS >250 e/o PAD >115 mmHg), sviluppo di blocco di branca sinistra, non distinguibile da tachicardia ventricolare

Arteriopatia degli arti inferiori

Definizioni

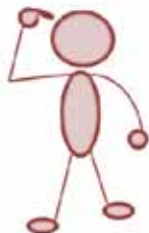
L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori può avere diverse eziologie, ma la più comune è l'aterotrombosi che determina una alterazione della struttura e della funzione delle arterie che irrorano gli arti inferiori.

L'espressione "arteriopatia obliterante degli arti inferiori" sarà quindi utilizzata come equivalente di patologia aterosclerotica. Seguiranno indicazioni pratiche relative allo screening e alla diagnostica, con particolare riferimento alle metodiche ultrasoniche. Le indicazioni allo screening per il paziente diabetico asintomatico sono codificate dalle linee guida, mentre il percorso diagnostico dei pazienti sintomatici per arteriopatia non differisce in relazione alla presenza o meno di diabete.

Stadiazione clinica

La classificazione più comune è quella di Leriche e Fontaine, sotto riportata.

CLASSIFICAZIONE LERICHE-FONTAINE	
STADIO I	Asintomatico
STADIO II	Claudicatio Intermittens (CI)
IIa	dolore per distanze >200m
IIb	dolore per distanze <200m
STADIO III	Dolore a riposo o notturno
STADIO IV	Necrosi tissutale, gangrena



Epidemiologia

L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori rientra tra le più comuni complicanze macrovascolari nel paziente diabetico. La sua presenza si associa ad un incremento del rischio vascolare pluridistrettuale (coronarico e cerebrovascolare) e ad un aumento della mortalità per cause vascolari.



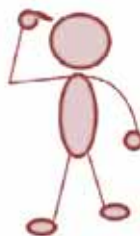
L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori è una manifestazione locale di una malattia sistemica, l'aterosclerosi - aterotrombosi; pertanto anche tale sede è un'espressione di un carico aterotrombotico diffuso.

Il paziente con arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori ha infatti un rischio relativo di morte per cause vascolari 4-5 maggiore e di morte per qualsiasi causa 2-3 volte maggiore rispetto a chi non ha tali manifestazioni.

L'aspettativa di vita globale è ridotta di circa 10 anni

Inoltre, dai dati dello studio Framingham, il 3/4 % dei pazienti con arteriopatia obliterante cronica muoiono per infarto miocardico acuto o per ictus cerebrale.

La letteratura e le linee guida hanno consentito di definire in maniera abbastanza precisa il profilo del paziente a rischio di arteriopatia obliterante, il che rende tale sottopopolazione ben identificabile per poter essere sottoposta a esami di screening.




La popolazione a rischio di arteriopatia obliterante è stata identificata nelle linee guida come composta dai soggetti con:

- Età < 50 anni, affetti da diabete e almeno uno degli altri fattori di rischio aterosclerotici (fumo, dislipidemia, ipertensione, o iperomocistolemia)
- Età fra 50 e 69 anni e storia di fumo o diabete
- Età ≥ 70 anni
- Sintomi riferibili agli arti inferiori Innescati dall'esercizio fisico (suggestivi di claudicatio) o dolore ischemico a riposo
- Anormalità dei polsi agli arti inferiori evidenti all'esame obiettivo
- Interessamento aterosclerotico noto in altri distretti (coronarico, carotideo o renale-aortico, ad esempio)

Tra i fattori di rischio vascolare per arteriopatia obliterante, citati nello schema qui sopra, il fumo di sigaretta rappresenta uno dei più importanti fattori eziologici, aumentando il rischio di arteriopatia obliterante di 2-6 volte.

Il diabete rappresenta un altro fattore di rischio rilevante, incrementando la prevalenza di arteriopatia obliterante di 2-4 volte. Inoltre nel Framingham Heart Study, il diabete ha mostrato di aumentare il rischio di claudicatio intermittens di 3.5 volte negli uomini e 8.6 volte nelle donne. Il rischio è inoltre proporzionale alla severità e alla durata del diabete.

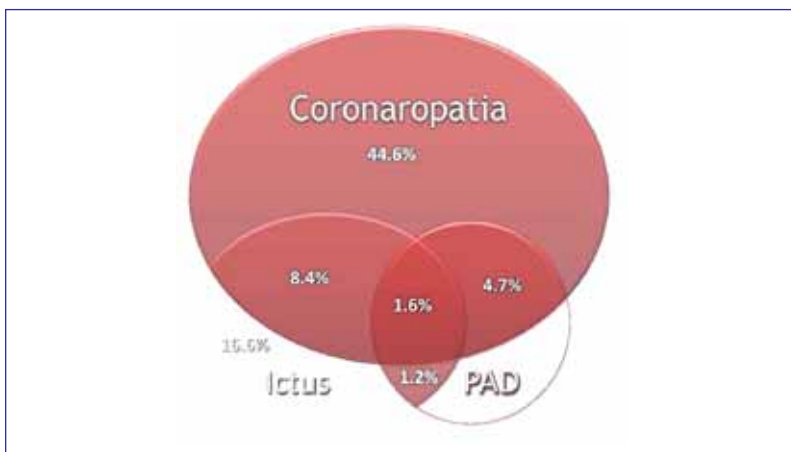
L'arteriopatia obliterante cronica del paziente diabetico presenta delle caratteristiche in larga parte differenti rispetto a quella del non diabetico, sia in termini epidemiologici che per la localizzazione preferenziale delle lesioni vascolari. Una sintesi schematica di tali caratteristiche e differenze è esposta nella figura successiva.




- Rapporto M/F = 2:1 o 1:1
- Anticipazione dell'esordio dei sintomi o della diagnosi di circa 10 anni
- La localizzazione è tendenzialmente bilaterale e vi è un incremento dell'interessamento dei vasi distali dell'arto
- La peggiore prognosi d'arto può essere dovuta a tale combinazione di lesioni prossimali e distali, che riduce le potenzialità vicarianti del circolo collaterale
- È riportata una elevata percentuale di arteriopatia diagnosticata in fase asintomatica (50-80%)
- Lo screening è spesso complicato dalla deposizione di sali di calcio sulle pareti dei vasi, che li rende incompressibili, e le manifestazioni cliniche sono spesso inibite dalla coesistente neuropatia, che rende la patologia più insidiosa
- Alla diagnosi di diabete 8% dei pazienti hanno già elementi clinico-strumentali diagnostici per arteriopatia

L'identificazione di una arteriopatia obliterante a carico degli arti inferiori è di per sé una indicazione stringente a ricercare altre localizzazioni della patologia aterosclerotica

negli altri distretti vascolari, come quello coronarico e quello carotideo-intracranico, oltre che a livello addominale, a prescindere dalla sintomaticità o meno di tale interessamento, come indica lo studio REACH⁷.



L'associazione con le altre localizzazioni della patologia aterosclerotica è indicata nella figura della pagina successiva e rappresenta un elemento determinante per definire il rischio vascolare globale del paziente, premessa necessaria per impostare il trattamento e il follow-up individualizzati.



Prevalenza della patologia carotidea nei pazienti con claudicatio: 26-50%
Rischio di evento cerebrovascolare sintomatico: 5%
Prevalenza di stenosi dell'arteria renale $\geq 50\%$: 23-42%
 (tale condizione si associa con una mortalità 3.3 volte maggiore rispetto alla popolazione generale)

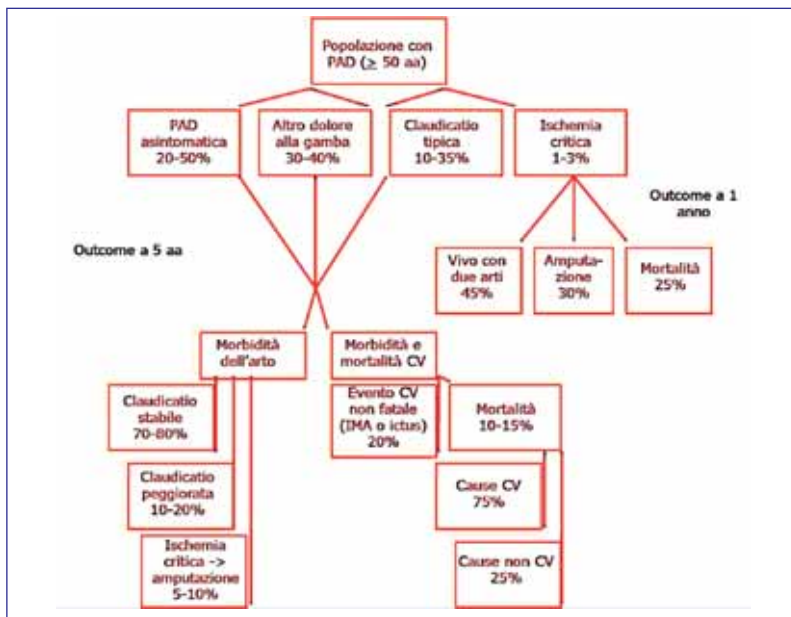
Principale causa di morte nei pazienti con arteriopatía obliterante: coronaropatia (63% dei decessi), seguita dalla patologia cerebrovascolare (9%); eventi vascolari di altri distretti 8%.
Il 20% dei pazienti con ischemia critica è deceduto a 1 anno dalla diagnosi.

Storia Naturale

La storia naturale del paziente con arteriopatia obliterante è caratterizzata da due elementi: un aumento del rischio cardio-e cerebrovascolare (outcome globale, comprensivo di mortalità e morbidità generali e vascolari) e il destino dell'arto o degli arti interessati. In particolare nei pazienti diabetici, la progressione della malattia che ha un carattere di maggiore gravità, si associa ad un maggior tasso di amputazioni.

Pertanto tutti gli studi sull'andamento dell'arteriopatia obliterante considerano entrambi questi elementi, perché il secondo ha una sua ricaduta notevolissima sulla disabilità e quindi sulla qualità di vita del paziente.

Nello schema successivo⁸ sono esemplificati questi aspetti.



⁸ Modificato da "Vademecum di Diagnostica Vascolare per il Diabetologo", Idelson Gnocchi 2009

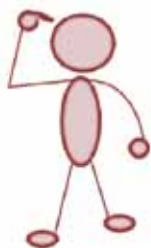
Diagnosi - Screening

La valutazione del paziente, per escludere o confermare la presenza di una arteriopatia obliterante, prevede un percorso di tipo clinico-strumentale, in cui la prima tappa è senz'altro l'esame clinico (anche nel paziente asintomatico). Lo screening strumentale si avvale della metodica ultrasonica in una sua applicazione peculiare ed accessibile anche all'operatore senza esperienza in ambito ecografico. Stiamo parlando della determinazione dell'indice ABI (Ankle-Brachial Pressure Index), di facile esecuzione dopo adeguato training. Solo successivamente a tale determinazione, e in relazione ad essa, sarà possibile proseguire nel percorso con una diagnostica ultrasonografica di secondo livello, cioè un Eco Color Doppler delle arterie degli arti inferiori e dell'asse aorto-iliaco.

Tutte le linee guida relative alla gestione del paziente diabetico e quelle relative al management dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (American Heart Association 2006, TASC II) danno indicazioni concordi relativamente a tale percorso, che rappresenta la metodologia di screening da effettuare annualmente nel paziente asintomatico.

Il percorso diagnostico del paziente sintomatico per claudicatio o per dolore a riposo o con lesioni trofiche, non differisce in relazione alla presenza o meno di diabete. In questa breve trattazione sarà preso in considerazione nello specifico il percorso di screening e sarà descritta la modalità di esecuzione dell'ABI e il suo significato nell'ambito del percorso segnalato.

La prima tappa dello screening è sempre quella anamnestica, seguita dall'esame obiettivo, come sottolineato dalle linee guida:



1. I soggetti a rischio per arteriopatia obliterante (vedi schema all'inizio del capitolo) dovrebbero essere sottoposti a una disamina dei sintomi vascolari per valutare l'eventuale presenza di compromissione della marcia, claudicatio, dolore ischemico a riposo e/o la presenza di ulcere che non guariscono (Classe I C)
2. I soggetti a rischio per arteriopatia obliterante dovrebbero essere sottoposti ad un esame completo dei polsi e ad un esame ispettivo del piede (Classe I C)

Circulation 2006;113:e463-e465

Sono così identificati i soggetti da sottoporre a screening e le sue modalità al fine di identificare precocemente tale patologia ,quando ancora in fase pre-sintomatica.

In tale ottica le raccomandazioni delle linee guida sono concordi nell'indicare nell'ambito dello screening, la misurazione dell'ABI immediatamente successivo all'anamnesi e all'esame obiettivo.


Le adeguate misure terapeutiche mirano a ridurre il rischio vascolare globale, mentre l'esecuzione a completamento di indagini diagnostiche mirano ad identificare l'interessamento di altri distretti vascolari.



1. Una anamnesi che ricerchi compromissione della marcia, claudicatio, dolore ischemico a riposo e/o ferite che non guariscono deve far parte integrante della valutazione dei sintomi vascolari standard per adulti di età ≥ 50 anni con fattori di rischio aterosclerotici e per adulti di età ≥ 70 anni (Classe I C)
2. Individui con arteriopatia obliterante asintomatica dovrebbero essere identificati con l'esame obiettivo e/o con la misurazione dell'ABI in modo che possano essere offerti loro interventi terapeutici noti per ridurre il loro rischio aumentato di infarto miocardico, ictus e morte (Class I B)

Circulation 2006;113:e463-e465

Proseguendo con le raccomandazioni, sempre in relazione al soggetto asintomatico, le linee guida definiscono in maniera chiara le procedure da applicare ai soggetti che rientrano nel sottogruppo a rischio di arteriopatia obliterante, in relazione al risultato dell'ABI.

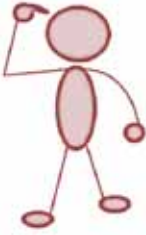


3. Una misura dell'ABI dopo esercizio può essere utile per la diagnosi di arteriopatia obliterante in soggetti a rischio ma con ABI a riposo normale (0.91-1.30), senza classici sintomi di claudicatio, e senza evidenza di patologia aterosclerotica in altre sedi (Classe IIa C)

4. Un toe-brachial index può essere utile per diagnosticare una arteriopatia obliterante in individui a rischio, con un ABI > 1.30 e senza altre evidenze cliniche di aterosclerosi (Classe IIa C)

Circulation 2006;113;e463-e465

Le linee guida indicano che anche nel soggetto sintomatico con sospetto di arteriopatia obliterante (classe IIa e b di Fontaine e Leriche) si deve seguire l'iter diagnostico che prevede anamnesi, esame obiettivo e determinazione dell'ABI come momenti iniziali e imprescindibili per la decisione del successivo percorso.



Soggetti sintomatici

1. Pazienti con sintomi di claudicatio intermittens dovrebbero essere sottoposti a un'esame obiettivo vascolare, che comprenda la misura dell'ABI (Classe I B)

2. In paziente con sintomi di claudicatio intermittens, l'ABI dovrebbe essere misurato dopo esercizio fisico, se l'esame basale a riposo è normale (Classe I B)

3. L'imaging arterioso non è indicato per pazienti con un valore di ABI post-esercizio normale. Ciò non si applica se sono sospettate altre cause (patologia occlusiva isolata dell'a. iliaca interna) (Classe III C)

Circulation 2006;113;e463-e465

ABI

La misurazione dell'ABI, cioè il rapporto della pressione sistolica tra l'arteria tibiale anteriore-posteriore alla caviglia e l'arteria brachiale, rappresenta uno strumento di screening irrinunciabile per la presenza di arteriopatia obliterante, come sottolineano le raccomandazioni delle linee guida internazionali.

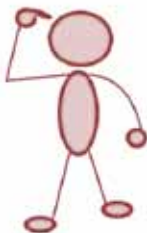
Le sue caratteristiche operative sono tali da non rendere necessaria una particolare esperienza nell'uso delle metodiche ecografiche e può essere effettuato sia da medici che da infermieri e/o tecnici, dopo adeguata formazione e training.

Anche l'ABI, come l'IMT, è stato utilizzato in letteratura come marcatore di patologia aterosclerotica. Analogamente la sua associazione con un incremento del rischio di mortalità per cause vascolari, trova facilmente spiegazione nella multidistrettualità della patologia aterosclerotica.

Per poter effettuare correttamente la misura dell'ABI vi sono alcune dotazioni tecniche di minima.


Requisiti tecnici minimi (strumentazione)

I requisiti tecnici minimi per poter eseguire la misurazione dell'ABI sono:



- Uno sfigmomanometro
- Un apparecchio ultrasonico per lo studio doppler CW o PW con trasduttore adeguato (anche solo pencil con frequenza > 7MHz), senza necessità di imaging in B-mode, ma con un output dello spettro di flusso in termini almeno di suono (meglio se visivo e sonoro)
- Un medico/infermiere appositamente addestrato

L'utilizzo di apparecchi ultrasonici di minima, di prima generazione, è sicuramente più facile per un operatore che non abbia esperienza o certificazione nella diagnostica ultrasonografica.

A simple stick figure diagram of a person standing, with one arm raised to the head and the other hanging down. The figure is drawn in a reddish-brown color.

Come effettuare la misurazione dell'ABI

- Posizionare il paziente in clinostatismo, supino
- Misurare tutte le pressioni (compresa quella omerale) con la metodica doppler e una cuffia da sfigmomanometro di dimensioni adeguate (la larghezza della cuffia dovrebbe essere circa il 40% della circonferenza dell'arto)
- Le pressioni sistoliche devono essere misurate su entrambe le arterie brachiali e su entrambe le arterie tibiali anteriore e posteriore

Le tappe successive e i criteri interpretativi delle misure ottenute ai due arti, in relazione anche alla situazione e alle comorbidità del paziente, sono illustrate di seguito.

ABI STEP BY STEP

Step 1: applicare la cuffia da sfigmomanometro di taglia appropriata sopra il gomito (una misurazione per ciascun braccio)

Step 2: applicare del gel per ecografia sulla superficie cutanea in corrispondenza della sede di decorso dell'a. brachiale

Step 3: accendere l'apparecchio Doppler e posizionare il trasduttore sulla superficie cutanea con un angolo di 45-60°, puntando verso la spalla

Step 4: muovere lentamente il trasduttore secondo varie direttrici fino a udire il segnale arterioso più chiaro

Step 5: gonfiare il bracciale fino a circa 20 mmHg sopra il punto in cui non sono più udibili i suoni sistolici

Step 6: sgonfiare gradualmente il bracciale fino al ritorno del segnale arterioso

Step 7: registrare la lettura pressoria

Step 8: ripetere la stessa procedura per l'a. tibiale posteriore destra e sinistra e l'a. dorsale del piede destra e sinistra, posizionando il trasduttore in corrispondenza della zona retromalleolare interna e del dorso del piede, angolandolo a circa 45°

Il rapporto fra la più alta pressione brachiale e la più alta pressione alla caviglia di ciascun arto costituisce l'ABI:

$$\frac{\text{Più alta pressione alla caviglia}}{\text{Più alta pressione brachiale}}$$

L'interpretazione del valore ottenuto può essere effettuata sulla base della seguente scala.

Significato della misurazione dell'ABI

In un soggetto sano i valori normali sono situati fra 0.9 e 1.3


> **1.3** Inaffidabile (è molto verosimile l'incomprimibilità vasale, per esempio per sclerosi calcifica della media)

> **0.9** E' altamente improbabile una arteriopatia

0.9-0.7 Arteriopatia lieve

0.7-0.5 Arteriopatia moderata

< **0.5** Arteriopatia severa




La sensibilità e la specificità dell'ABI per una diagnosi di arteriopatia sono rispettivamente 95% e 99%; si tratta pertanto di uno strumento che è in grado di formulare la diagnosi di arteriopatia obliterante nella popolazione a

rischio e di qualificare adeguatamente il rischio cardiovascolare del paziente. Il reperto di un risultato anormale della misurazione dell'ABI indica che occorre seguire il percorso diagnostico per l'arteriopatia obliterante con un eco color doppler completo dell'asse arterioso degli arti inferiori e del distretto aorto-iliaco.

La misurazione dell'ABI, presenta però alcune limitazioni intrinseche, legate per lo più alle caratteristiche del singolo paziente, che ne rendono in alcuni casi meno affidabile il risultato e la sua interpretazione.

Quando sono presenti circostanze come un'elevata rigidità parietale con scarsa compressibilità vasale è opportuno integrare l'esame utilizzando altri strumenti, come la pletismografia e la misura del toe-brachial index, che presenta però caratteristiche di minore diffusione nella pratica clinica routinaria, rendendo spesso necessaria, oltre che più agevole, l'esecuzione di un eco color doppler.

Limitazioni dell'ABI

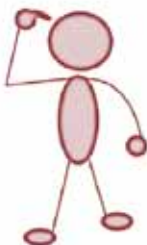


- Arterie incompressibili (pazienti anziani, diabetici, con insufficienza renale, etc.)
- L'ABI a riposo può non essere sufficientemente sensibile per identificare una patologia occlusiva lieve del distretto aorto-iliaco
- Non è appositamente disegnato per definire con precisione il grado di limitazione funzionale
- Valori normali a riposo in pazienti sintomatici possono diventare alterati dopo esercizio

Pertanto in pazienti diabetici un valore di ABI > 1.30 non esclude la presenza di arteriopatia, a causa della frequente mediocalcinosi di Monckeberg, che rende le arterie incompressibili.

Il riscontro di un valore di ABI ridotto (< 0.9) ha differenti risvolti, alcuni dei quali sono indicati nella figura che segue.

Significato di un ABI ridotto



- Conferma la diagnosi di arteriopatia obliterante
- Identifica una arteriopatia significativa in pazienti asintomatici sedentari
- Può essere usato per la diagnostica differenziale dei sintomi riferiti agli arti inferiori per identificare una eziologia vascolare
- Identifica pazienti con una ridotta funzionalità dell'arto (incapacità di camminare per una definita distanza o con l'usuale velocità)
- Fornisce informazioni cruciali sulla prognosi a lungo termine, dato che un ABI < 0.90 è associato con un rischio di mortalità cardiovascolare aumentato da 3 a 6 volte
- Fornisce una ulteriore stratificazione del rischio, con valori più bassi indicanti una prognosi peggiore
- È altamente associato con la patologia vascolare coronarica e cerebrale
- Può essere usato per una ulteriore stratificazione del rischio in pazienti con un Framingham risk score fra 10%-20%

TASC II 2007

Da ciò derivano le raccomandazioni delle linee guida internazionali, che concordano sostanzialmente con quelle già enunciate dell'AHA circa l'uso dell'ABI.

Raccomandazione 12



Raccomandazioni per lo screening con ABI per identificare l'arteriopatia obliterante nel singolo individuo.

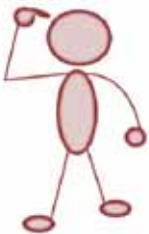
Un ABI dovrebbe essere misurato in:

- Tutti i pazienti che hanno sintomi da sforzo [B].
- Tutti i pazienti fra 50-69 anni che hanno un fattore di rischio cardiovascolare (in particolare diabete e fumo) [B].
- Tutti i pazienti di età ≥ 70 anni, indipendentemente dal profilo di rischio [B].
- Tutti i pazienti con un Framingham risk score 10%-20% [C].

TASC II 2007

Analogamente, nei casi in cui sia necessario misurare l'ABI dopo esercizio fisico, viene accuratamente definito il tipo di esercizio.

ABI dopo esercizio



La procedura richiede una iniziale misura dell'ABI a riposo. Al paziente viene poi chiesto di camminare (tipicamente su un treadmill a 3.2 km/h -2 mph-, 10%-12% di pendenza) finchè non si verifica dolore da claudicatio (o per un massimo di 5 minuti), e successivamente viene ancora misurato l'ABI. Una riduzione dell'ABI del 15-20% è diagnostica di arteriopatia. Se non è disponibile il treadmill si possono far scendere e salire delle rampe di scale.

TASC II 2007

Uomo di 71 anni diabetico
Misura dell'ABI

• Pressione omerale


- Destra 150/84 mm Hg
- Sinistra 162/90 mm Hg

Pressione sistolica alla caviglia (mm Hg)

Pressione sistolica omerale (mm Hg)

- Destra
 $160/150 = 1.07$
- Sinistra
 $100/162 = 0.62$

Diagnosi
moderata PAD arto inferiore sn.



150 mm Hg 162 mm Hg

160 mm Hg 100 mm Hg

Corretta refertazione di un esame ultrasonografico

Eco Color Doppler TSA *Elementi irrinunciabili*

- Profilo di parete (IMT)
- Localizzazione della placca
- Caratterizzazione della placca (Ecogenicità, Superficie)
- Valutazione della stenosi e metodo di valutazione (NASCET, ECST)
- Angolo di incidenza
- Indicazione del PSV - PDV

Fig 1. Proposta di refertazione dei TSA

	Carotide dx	Carotide Sx
I.M.T. max CCA distale		
Ecogenicità		
Superficie		
Diametro dell'ulcera		
Localizzazione		
Percentuale Stenosi Sez. Long.		
Percentuale Stenosi Sez. Trasv.		
PSV sulla stenosi (cm/sec)		
EDV sulla stenosi (cm/sec)		
Valore dell'angolo		
ICA valutabile per cm		
Inversione anat. ICA/ECA		

Per i criteri di grading della stenosi carotidea vedi relativo capitolo.

Eco Color Doppler Arterioso Arti Inferiori *Elementi irrinunciabili*

- Pervietà dell'asse arterioso
- Presenza di ateromi e localizzazione
- Stenosi emodinamiche
- Occlusione (sede ed estensione)
- Attivazione dei compensi
- Ricanalizzazione
- Aneurismi (sede, dimensione, trombosi parietale)

Fig 2. Proposta di refertazione arti inferiori

	Asse femoro- Popliteo tibiale dx	Asse femoro- Popliteo tibiale Sx
Pervietà		
Ateromatosi (sede)		
Ateromatosi (ecogenicità)		
Stenosi emodinamiche		
Occlusione (sede)		
Occlusione (lunghezza)		
Attivazione dei compensi		
Ricanalizzazione (sede)		
Aneurisma (sede e dimensioni)		
Aneurisma (parete)		

APPENDICE

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2007

SCREENING

Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente:

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
- ECG basale;

RACCOMANDAZIONI

- determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici con rischio cardiovascolare elevato è utile eseguire anche i seguenti esami strumentali (da ripetersi ogni 1-3 anni, a seconda dei risultati ottenuti):

- ecocolordoppler carotideo;
- ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor <0,9 o arterie incompressibili);
- test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia da stress)

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

CURA DEL PIEDE

Screening e prevenzione

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. L'ispezione dei piedi nei pazienti a elevato rischio, invece, deve essere effettuata a ogni visita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico. Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

A tutti i diabetici deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un team per la cura del piede diabetico dovrebbe includere medici specializzati nella cura del piede diabetico, personale con competenze in campo educativo e personale addestrato per la cura del piede diabetico (podologi e/o infermieri addestrati).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

È necessario prestare particolare attenzione ai soggetti anziani (età >70 anni), specialmente se vivono soli, se hanno una lunga durata di malattia, problemi visivi ed economici, in quanto a maggior rischio di lesioni al piede.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

È necessario organizzare percorsi assistenziali specifici per la gestione del piede diabetico nei diabetici che vivono in strutture di cura particolari (lungodegenze) o che seguono un programma di cure domiciliari.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Ai pazienti con piede a rischio di lesioni devono essere prescritte calzature di qualità e plantari per ridurre i picchi di pressione a livello della superficie plantare del piede.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Modalità della visita

L'esame del piede deve includere la valutazione anamnestica di pregresse ulcere e amputazioni, l'ispezione, la palpazione, la valutazione della percezione della pressione (con il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g) e

della vibrazione (con diapason 128-Hz o con il biotesiometro).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Lo screening per l'arteriopatia periferica dovrebbe prevedere la valutazione della presenza di claudicatio, la rilevazione dei polsi pedidii e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Trattamento

Nei diabetici ad alto rischio, specie se con ulcere in atto o pregresse, è necessario un approccio multidisciplinare.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli:

1° livello (screening e diagnosi);

2° livello (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari);

3° livello (procedure di rivascularizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza che di elezione).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

È indicato il ricorso al ricovero ospedaliero urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici:

- ischemia critica;
- infezione grave.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Entro 24 ore dalla evidenza di ulcera o infezione a carico del piede è utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede, al fine di mettere in atto le seguenti azioni:

- trattamento in urgenza delle infezioni severe (flemmone, gangrena, fascite necrotizzante)
- appropriata gestione dell'ulcera, sbrigliamento, trattamento chirurgico dell'osteomielite, medicazione;

- avvio della terapia antibiotica sistemica (spesso di lunga durata) per le celluliti o le infezioni ossee;
- scarico delle lesioni;
- studio e trattamento dell'insufficienza arteriosa;
- studio radiologico (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite,
- ottimizzazione del compenso glicemico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il paziente vasculopatico con ulcera deve essere indirizzato a procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, sia di urgenza, sia di elezione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia ($TcPO_2 >30$ mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nella fase acuta del piede di Charcot, in attesa della sua risoluzione e al fine di evitare le deformità, è indicato l'impiego di un tutore rigido associato allo scarico assoluto del piede per un periodo variabile da tre a sei mesi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni:

- un dolore ischemico a riposo che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascolarizzazione;
- un'infezione che metta in pericolo di vita e che non possa essere trattata in altro modo;
- un'ulcera che non tenda a guarire e che sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente ad un'amputazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'ossigenoterapia iperbarica sistemica è indicata per il salvataggio d'arto nel trattamento delle gravi infezioni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

La VAC (vacuum-assisted closure) terapia è indicata nel trattamento delle ulcere diabetiche non vascolari.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Gli innesti autologhi di colture cellulari riducono i tempi di guarigione delle ulcere neuropatiche, specie se localizzate in sede dorsale.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con pregressa ulcera è indicata la prescrizione di ortesi (calzature idonee e plantari su misura) per la prevenzione delle recidive.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Abbreviazioni

ABI	: Ankle Brachial Pressure Index o indice caviglia-braccio o indice di Winsor
AFC	: Arteria femorale comune
AFS	: Arteria femorale superficial
AP	: Arteria poplitea
ATA	: Arteria tibiale anteriore
ATP	: Arteria tibiale posteriore
CEMRA	: Contrast Enhanced MRA
CTA	: AngioTC
DSA	: Angiografia Digitalizzata
LDF	: Flussimetria Laser Doppler Fluxmetry
CM	: Microscopia capillare
IMT	: Intima Media Thickness, ovvero spessore medio-intimale
CLI	: Ischemia Critica di un arto
Mdc	: Mezzo di contrasto
MRA	: AngioRM
NNT	: Number Needed to Treat
NPV	: Negative Predictive Value
PAD	: Parent artery disease (in ambito cerebrovascolare)
PAD	: Arteriopatia periferica (in ambito di arti inferiori e superiori)
PPV	: Positive Predictive Value
PTA	: Angioplastica transluminale percutanea
TCCD	: Eco Color Doppler Transcranico
TIA	: Attacco Ischemico Transitorio
TSA	: Tronchi SopraAortici

Lecture consigliate

- Adrià Arboix, Antoni Rivas, Luis García-Eroles, Lourdes de Marcos, Joan Massons and Montserrat Oliveres, Cerebral infarction in diabetes: Clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality, *BMC Neurology* 2005, 5:9
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347: 1713-1716
- Arauz A, Murillo L, Cantu C, Barinagarrementeria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke* 2003; 34:2453-8
- Assessment: Transcranial Doppler US Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *NEUROLOGY* 2004;62:1468-1481
- Bhatt DL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295(2): 180-189
- Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39:30-5
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999; 22:1077-83
- G. Malferrari - Editor- EcoColorDoppler Transcranico. Testo-Atlante. Mattioli 2006
- http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc_id=8503&stat=1&string=
- <http://www.scai.org/PDF/TASC%20guidelines.pdf>
- http://www.sidv.net/file_doc/GIUV%2023-24.pdf
- http://www.sidv.net/file_doc/GIUV%2025-26.pdf
- Jacobs MJ (1997) The value of non-invasive techniques for the assessment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 13:296-300
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-292
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005; 28:355-9

- Linee Guida SIDV-GIUV 2007
Società Italiana di Diagnostica Vascolare: "Diagnostica Vascolare Ultrasonografica" SEU Editore 2008
- Megherbi SE, Milan C, Minier D et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34:688-94
- Mohler E 3rd, Giri J Management of peripheral arterial disease patients: comparing the ACC/AHA and TASC-II guidelines. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep;24(9):2509-22
- Nijasri C. Suwanwela, Auruma Chutinetr, Risk Factors for Atherosclerosis of Cervicocerebral Arteries: Intracranial versus Extracranial, *Neuroepidemiology* 2003;22:37-40
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007 Jun;26(2):81-157.
- Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000;55:490-497
- Touboul PJ e al, Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006, *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
- Ubbink DT, Gersbach PA, Berg P, Amann W, Gamain J (2003) The best TcpO2 parameters to predict the efficacy of spinal cord stimulation to improve limb salvage in patients with inoperable critical limb ischemia. *Int Angiol* 22:356-363
- *Vademecum di diagnostica vascolare per il diabetologo* (2009) Idelson-Gnocchi.
- William R. Hiatt, et al.. Clinical Trials for Claudication: Assessment of Exercise Performance , Functional Status, and Clinical End Point . *Circulation Aug 1995 ; 92 : 614 - 621*
- Wong KS, Li H, Chan YL, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2000;31:2641-2647
- www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8503