

La Clinica nel Diabete

INCONTRO TRA ESPERIENZE MULTIDISCIPLINARI

CONGRESSO
PERIFERICO
AMD-SID
LAZIO

Tivoli
Grand Hotel Duca D'Este
30 settembre 2017

Caso clinico

Dalla cardiomiopatia diabetica
come causa di scompenso al
rischio aritmico

Dario Pitocco

Policlinico Universitario «A. Gemelli»

UCSC

Paolo Falasca

Ospedale «San Sebastiano Martire»

Polo H1 – Asl Roma 6

CONGRESSO PERIFERICO AMD-SID

LA CLINICA DEL DIABETE INCONTRO TRA ESPERIENZE MULTIDISCIPLINARI

Tivoli, 30 settembre 2017

- I dr. Falasca e Pitocco dichiarano di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Claudio, 68 anni

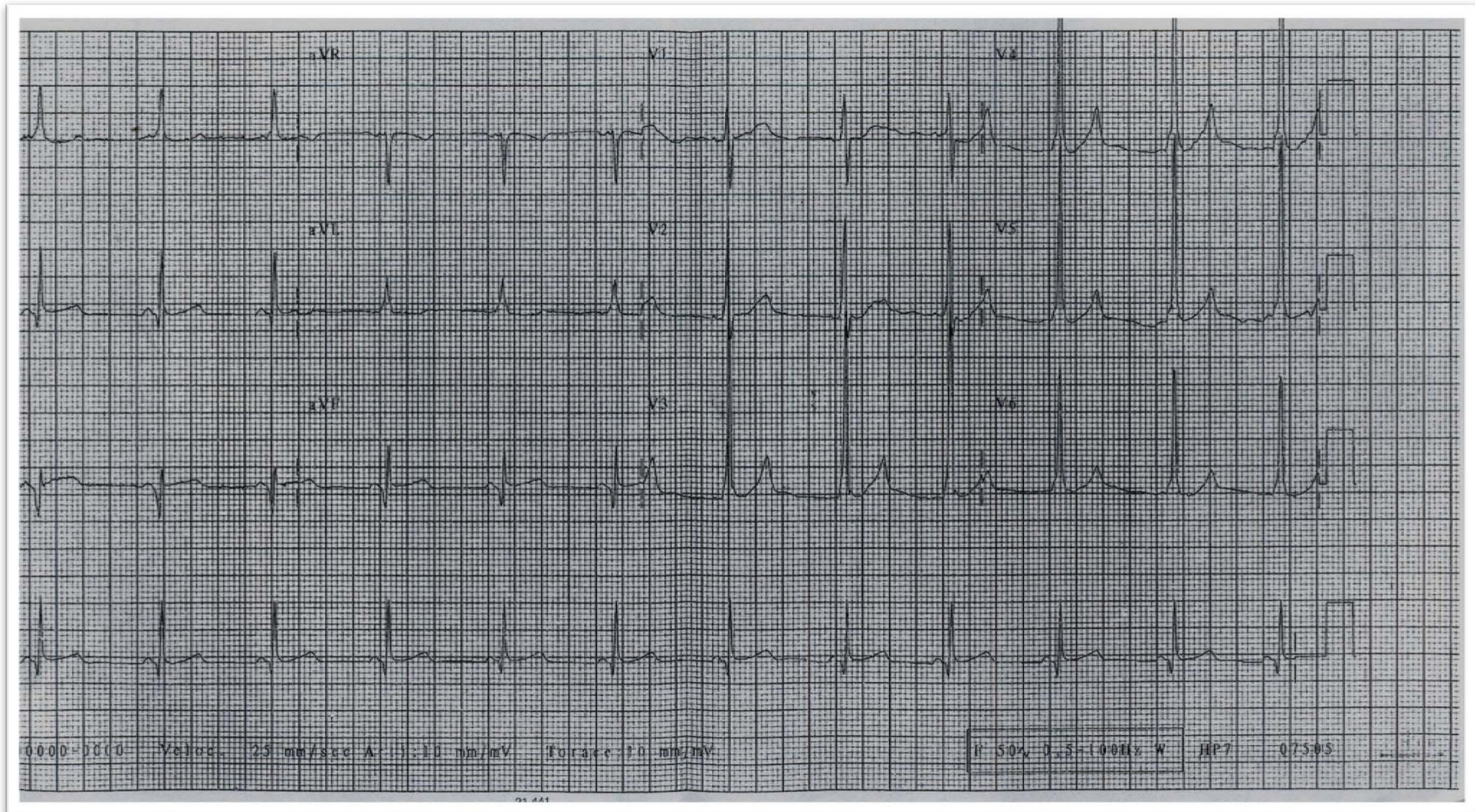
- ✓ Ex fumatore (20 sigarette/die dall'età di 20 anni fino a circa 10 aa fa)
- ✓ Ipertensione arteriosa da oltre 10 anni, in trattamento con ACE-inibitori a basso dosaggio (enalapril 5 mg/die) in buon controllo pressorio
- ✓ DM di tipo 2 in terapia con metformina 2 gr/die + gliclazide 60 mg
- ✓ Ipercolesterolemia in trattamento con statine
- ✓ BMI 30

Nel corso dell'ultima visita di controllo riferisce comparsa negli ultimi mesi di dispnea progressivamente ingravescente, riduzione della tolleranza allo sforzo e comparsa di lievi edemi declivi.

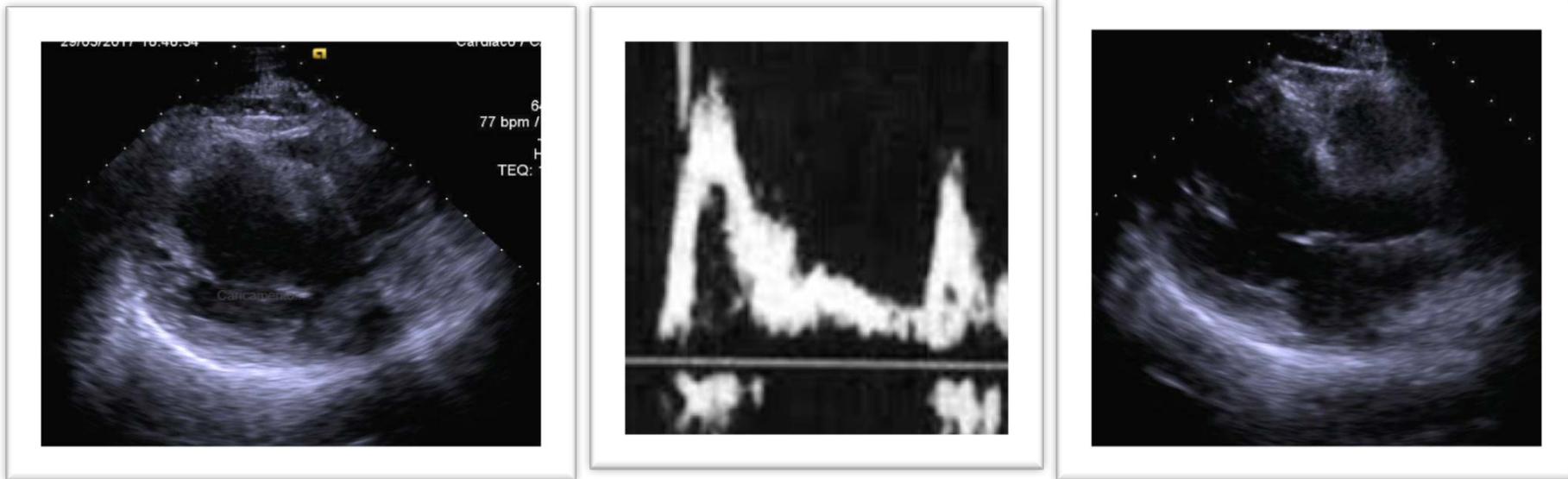
Viene inviato dallo specialista cardiologo.

Classe NYHA

Class	Patient Symptoms
Class I (Mild)	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea).
Class II (Mild)	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea).
Class III (Moderate)	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea).
Class IV (Severe)	Unable to carry out any physical activity without discomfort. Symptoms of fatigue, rapid/irregular heartbeat (palpitation) or shortness of breath (dyspnea) are present at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.



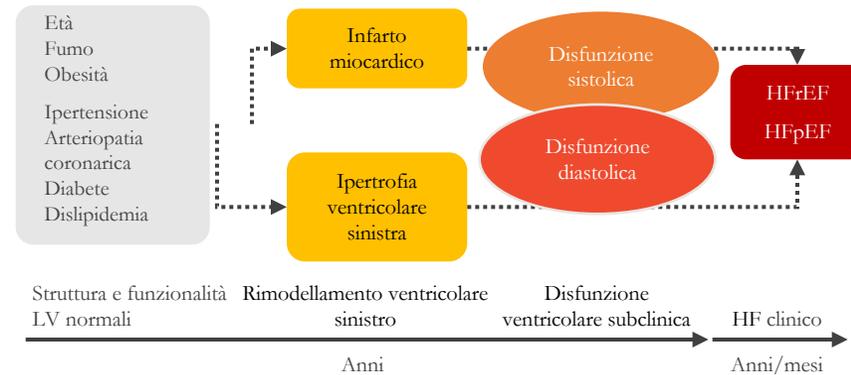
ECG: ritmo sinusale, segni di lieve sovraccarico del ventricolo sinistro.



Ecocardiogramma: ventricolo sinistro di dimensioni ai limiti superiori, ipertrofia parietale, funzione sistolica lievemente depressa, EF 35%, disfunzione diastolica di II grado, ingrandimento atriale sinistro, insufficienza mitralica lieve, sezioni destre nella norma.

Comorbidità multiple e processi fisiopatologici differenziati possono portare a diversi tipi di HF

Numerosi fattori di rischio e comorbidità possono contribuire allo sviluppo dell'HF



- Esistono due tipi di HF, distinti da:
 - frazione d'eiezione ridotta (LVEF $\leq 35\%$ *) (detto anche HF sistolico, sebbene i pazienti possano mostrare anche anomalie diastoliche)
 - frazione d'eiezione preservata (detto anche HF diastolico, sebbene la maggior parte dei pazienti mostrino evidenze di disfunzione sia sistolica che diastolica)

*I pazienti con una frazione di eiezione LV da 35 a 50% rappresentano una "area grigia" e possono avere primariamente una lieve disfunzione sistolica²

1. Krum & Gilbert. Lancet 2003;362:147-58;
2. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787-847

Quale ipotesi diagnostica?

1. Malattia coronarica
2. Ipertensione arteriosa non controllata
3. Dispnea ad etiologia polmonare
4. Altre cause di disfunzione miocardica
(genetica/acquisita)



HOLTER PRESSORIO

PAS media 135 PAD media 80
PAS diurna 140 PAD diurna 85
PAS notturna 120 PAD notturna 75

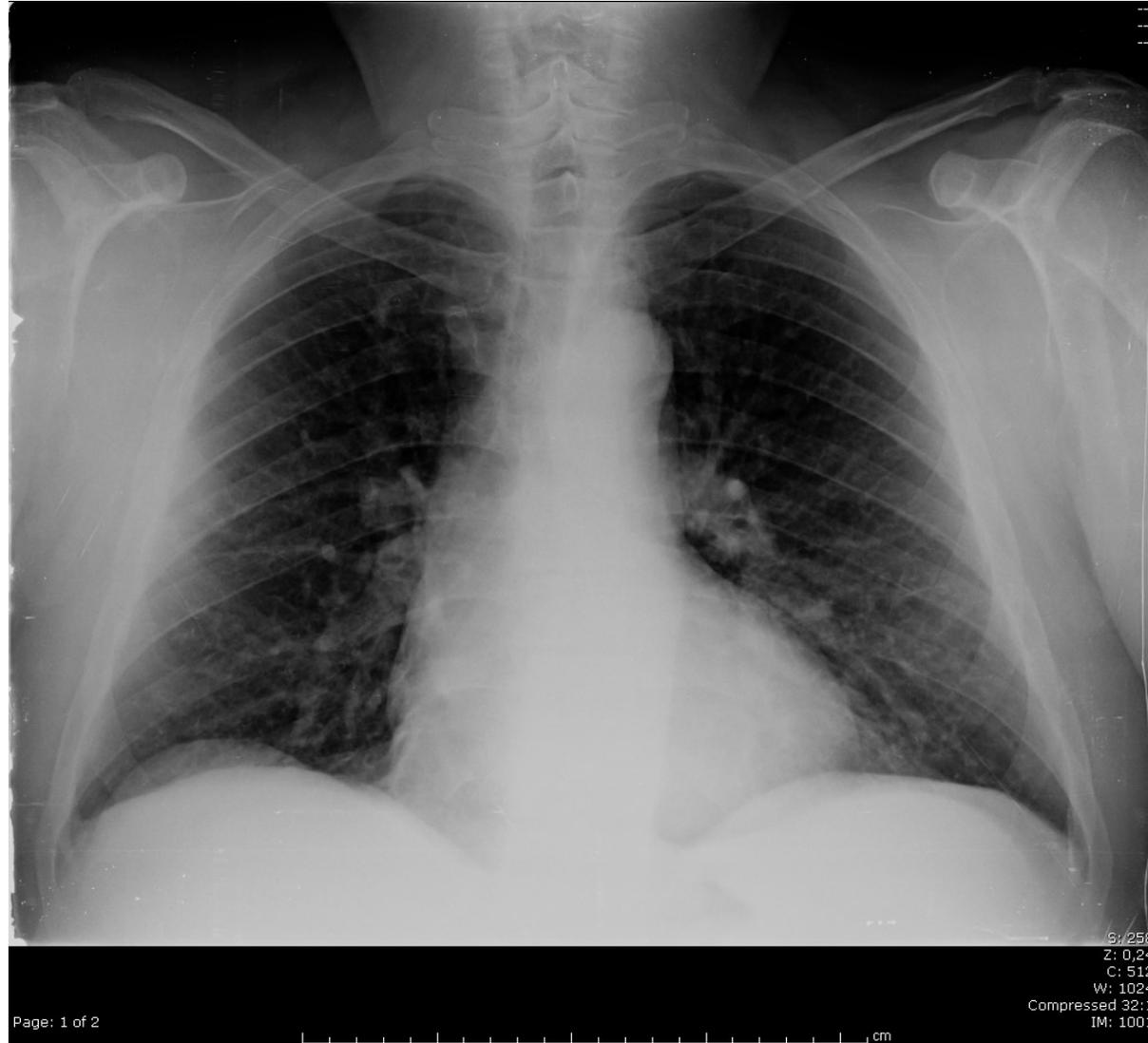
RX Torace

Immagine cardiomediastinica nei limiti
Non alterazioni parenchimali

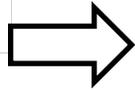
Prove di funzionalità respiratoria

FEV1 85% del predetto
Non segni di ostruzione bronchiale

Rx torace



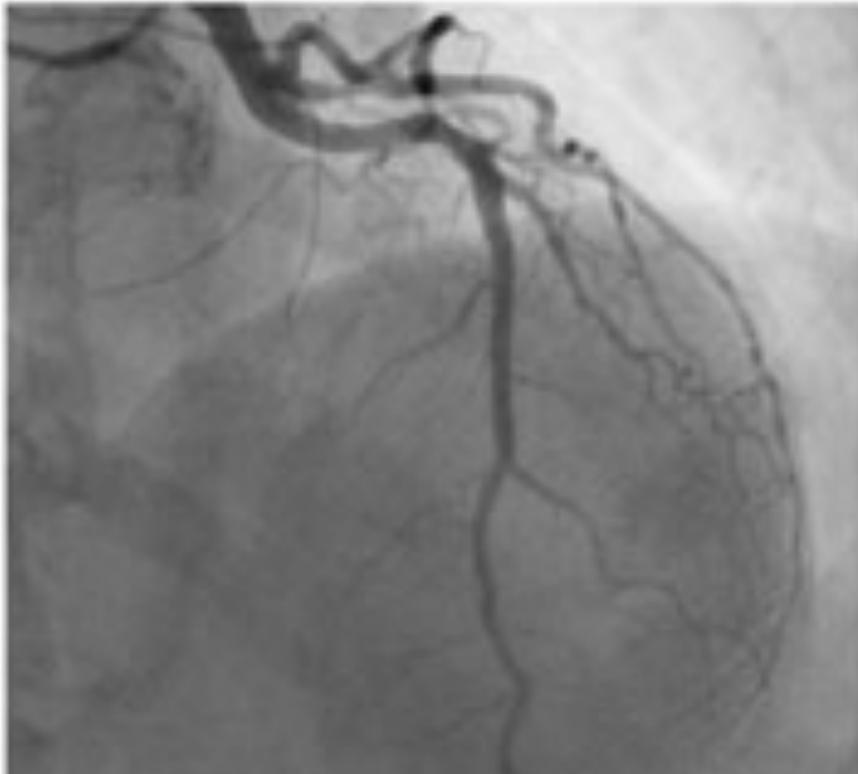
Il paziente viene sottoposto a test ergometrico massimale che mostra all'acme dello sforzo sottoslivellamento orizzontale di 1.5 mm nelle derivazioni anteriori.



**SOSPETTA
MALATTIA
CORONARICA!!!!**

Coronarografia

Il paziente viene sottoposto a CVG che mostra albero coronarico indenne da lesioni.



Parametri alla dimissione:

- classe NYHA	II
- LVEF	35%
- NT proBNP	450 pg/ml
- eGFR	50ml/min
- Peso corporeo	82 Kg
- Pressione arteriosa	135/75 mmHg
- Frequenza cardiaca	74 b/min (RS)
- Sodiemia	136 mEq/l
- Hba1c	8.2%

Veniva, inoltre, consigliato di eseguire esami ematochimici dopo 2 settimane

Terapia alla dimissione:

- **Enalapril** 10 mg/die per 7 gg, poi 20 mg/die
- **Carvedilolo** 6.25 mg x 2/die per 14 gg, poi 12.5 mg x 2/die
- **Furosemide** 25 mg 2 cp x 2/die x 5 gg, poi 2 cp/die
- **Spironolattone** 25 mg 1cp/die
- **Ranolazina** 375 mg 1 cpr x 2/die (ipotesi malattia dei piccoli vasi)
- **Atorvastatina** 40 mg 1 cp/die
- **Cardioaspirin** 100 mg 1 cp/die a stomaco pieno
- **Insulina Lantus** 10 U
- **Insulina Novorapid** 4 U a colazione, pranzo, cena

Quale ipotesi diagnostica?

1. Malattia coronarica
2. Ipertensione arteriosa non controllata
3. Dispnea ad etiologia polmonare
4. Altre cause di disfunzione miocardica
(genetica/acquisita)



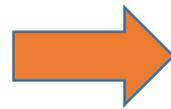
INDAGINE ANAMNESTICA:

- non storia familiare di cardiomiopatia
- beve 1 bicchiere di vino saltuariamente
- non episodi febbrili noti nel recente passato
- mai assunto farmaci miocardiotossici (chemioterapici)
- diabete non controllato da diversi anni



SCREENING FAMILIARE:
non alterazioni cardiologiche nei
familiari

**RISONANZA MAGNETICA
CARDIACA:**
si conferma EF 40%, non segni di
fibrosi



E' una diagnosi di esclusione!!



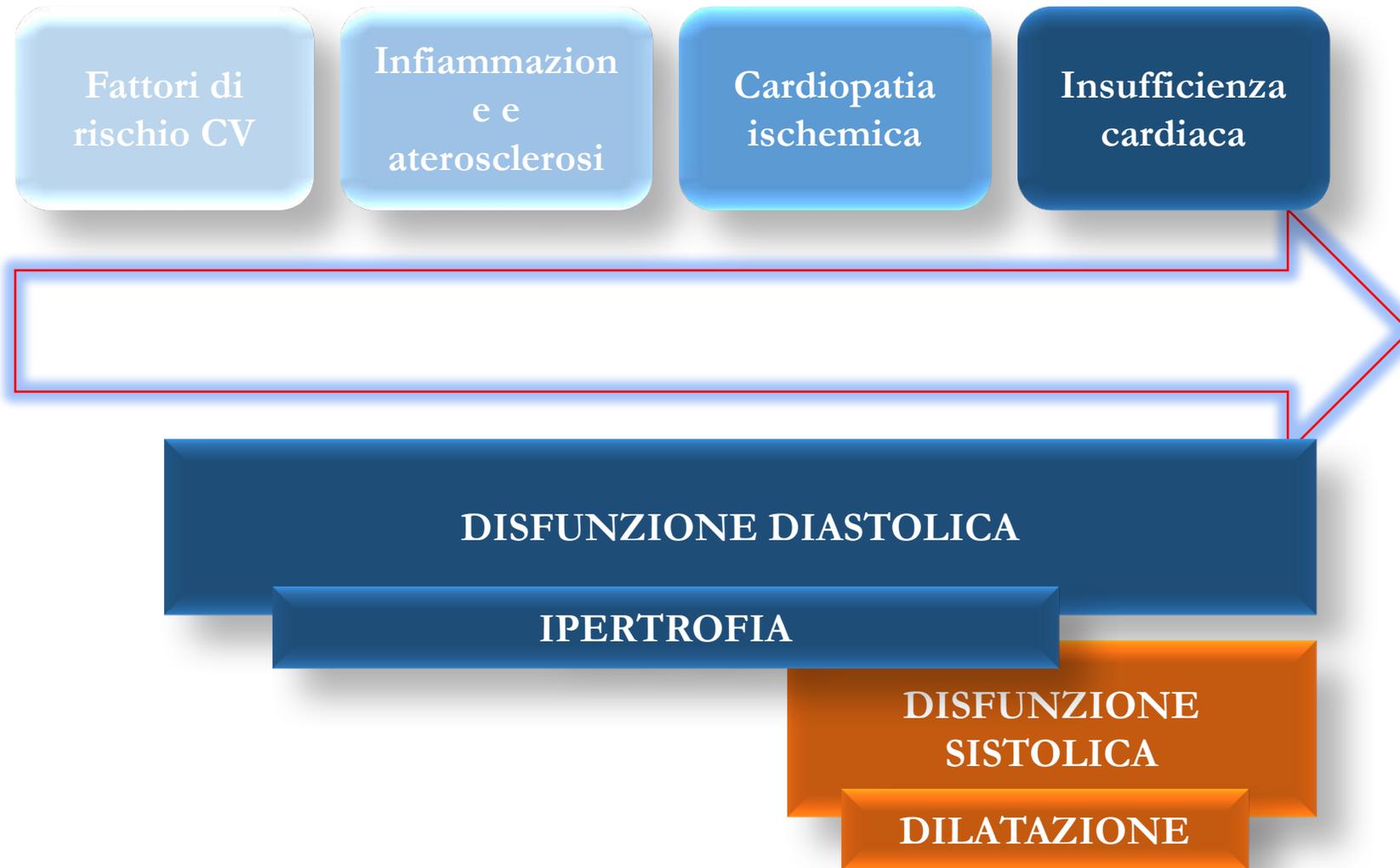
CLINICA

- Esclusione di:
- ipertensione arteriosa
 - cardiopatia ischemica
 - cardiopatia valvolare.

Diabete e malattie cardiovascolari



Alterazioni strutturali e funzionali nel paziente diabetico



Diabetic Cardiomyopathy

- Definition: “*a distinct entity characterized by the presence of abnormal myocardial performance or structure in the absence of epicardial coronary artery disease, hypertension and significant valvular disease*”
- Original description: Rubler et al. in 4 diabetic patients with HF but no evidence of CAD
- Phenotype:
 - ⊞ Increased LVEDP
 - ⊞ Normal LVEDV
 - ⊞ Decreased LV compliance

Refs. Aneja, Tang, Bansilal et al. Am Jnl of Med 121. 2008
Rubler et al. American Jnl of Cardiology 30. 1972
Tarquini et al. Acta Diabetol 2010.

Diabetic Cardiomyopathy

Pathologically characterized by ventricular hypertrophy, myocardial fibrosis and fat droplet deposition

Other physical characteristics:

Early changes in diastolic function – *affects up to 75% asymptomatic diabetic patients*

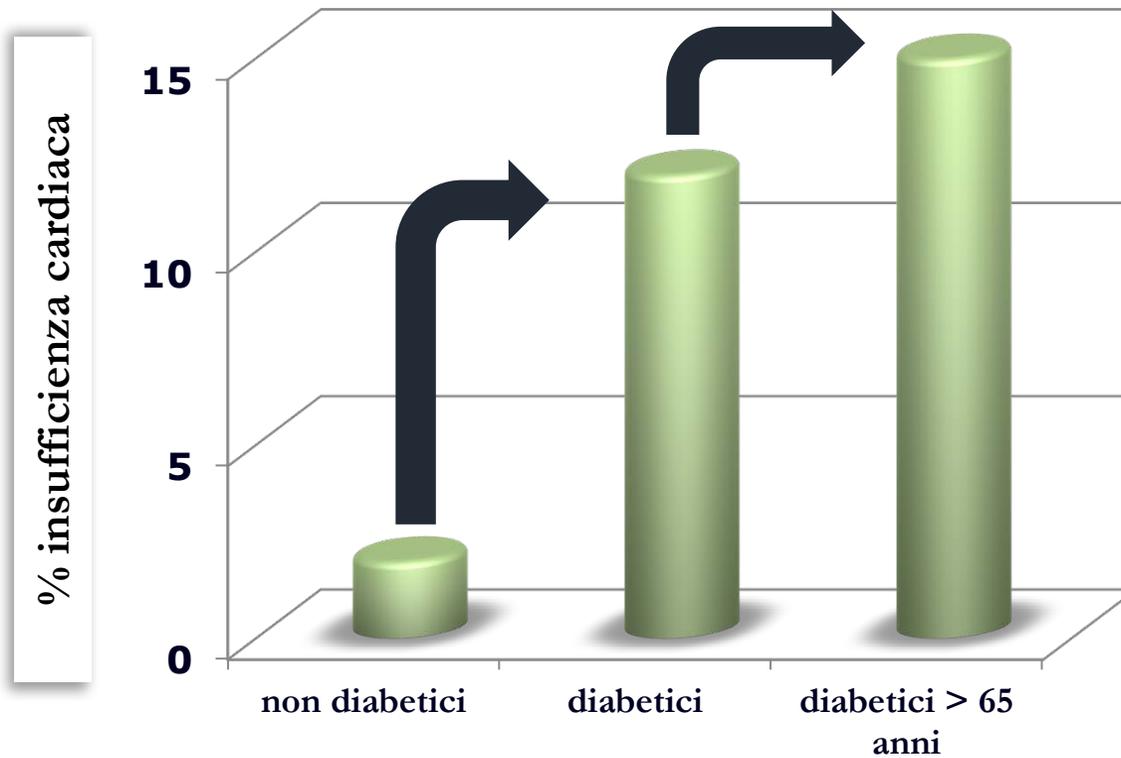
Collagen deposition

Presence of advanced glycosylation end products [AGEs]

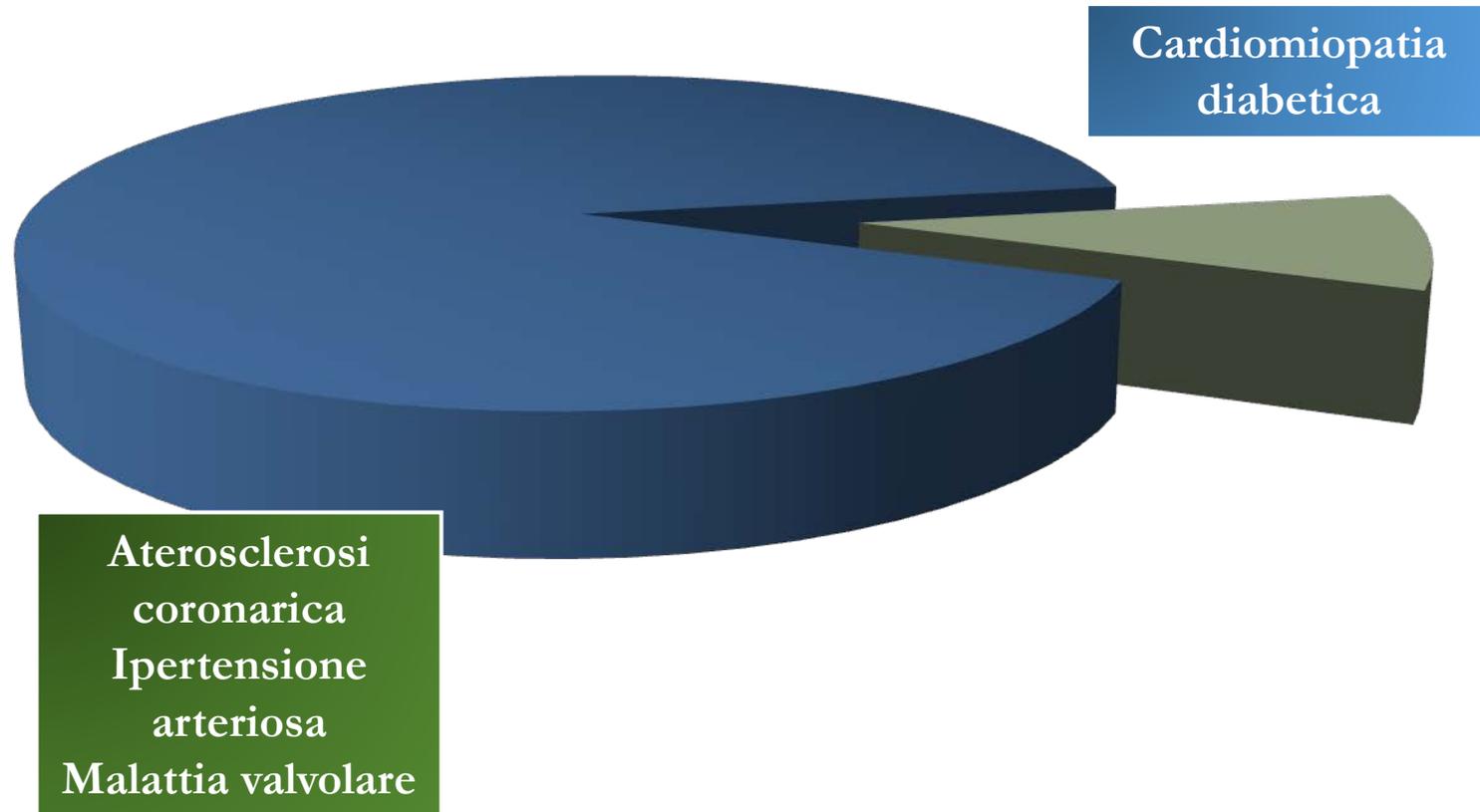
Late compromise of LV systolic function

- Earliest evidence is seen in long-axis systolic dysfunction with NL EF

Prevalenza di insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici



Cause di insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici

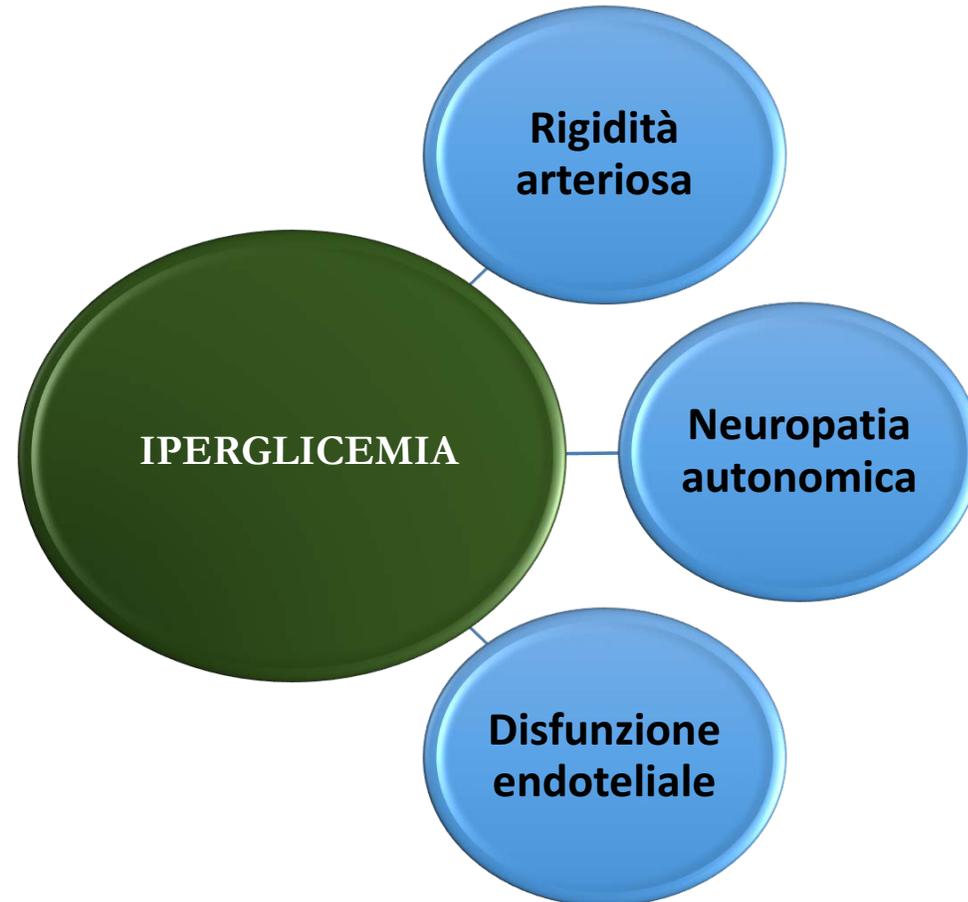


Cardiomiopatia diabetica

“Entità distinta caratterizzata dalla presenza di anormale performance o struttura miocardica secondaria ad un insulto metabolico in assenza di coronaropatia, ipertensione e valvulopatia significativa”

Rubler et al. Am J Cardiol 1972;30:595-602)

Fisiopatologia: danno vascolare



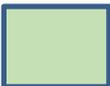
✓ Ridotta riserva di vasodilatazione coronarica

Table 1: DCM classification (adapted from Maisch et al., 2011).

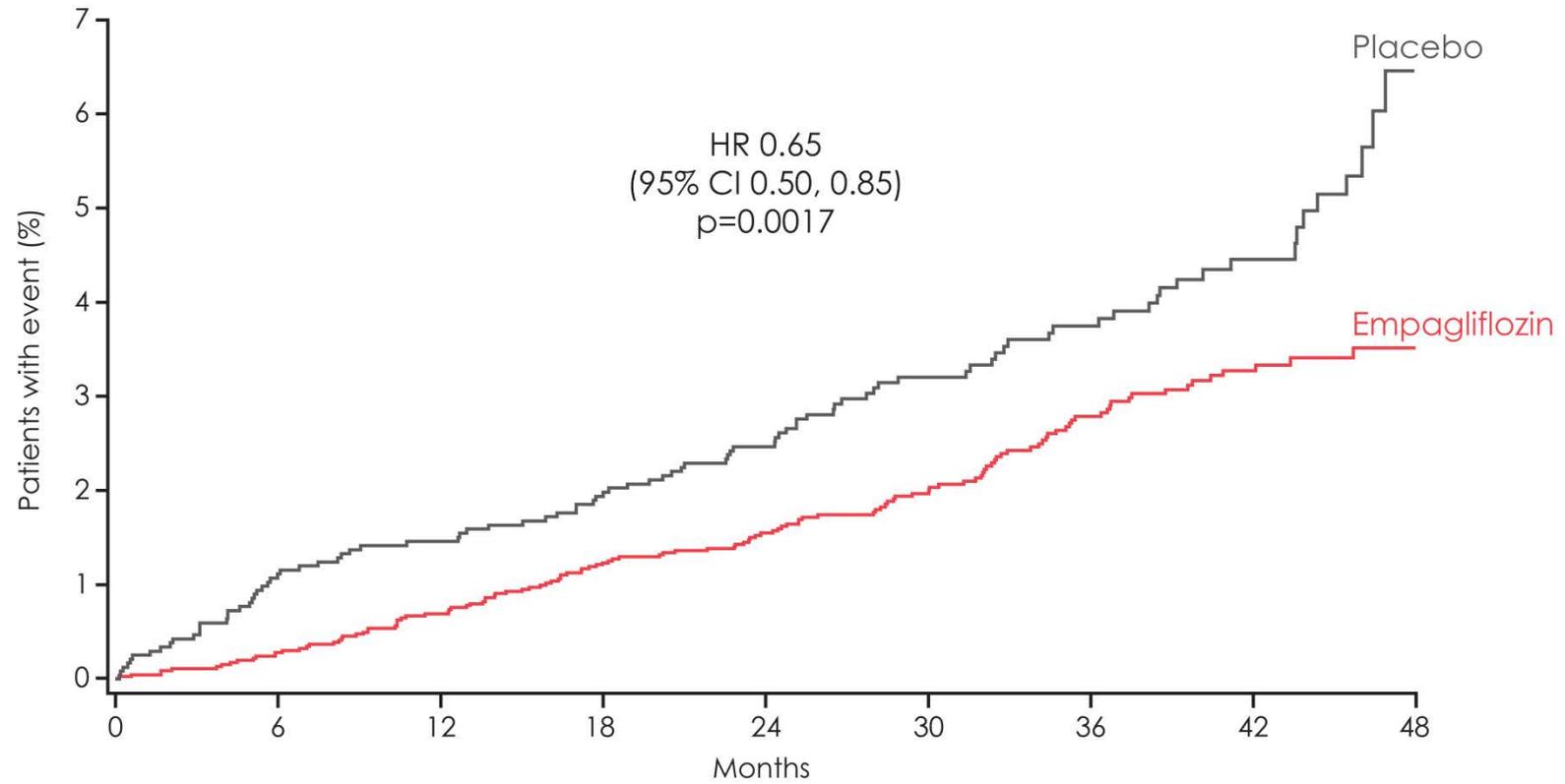
Classification landmarks	Stage 1 DCM (diastolic dysfunction, hypertrophy)	Stage 2 DCM systolic dysfunction and dilatation	Stage 3 DCM systolic dysfunction, dilatation, associated HTA	Stage 4 DCM including all confounders, also CAD
Correspondence in NYHA classification	Asymptomatic	NYHA II	NYHA II-III	NYHA II-IV
Metabolic status	Impaired glucose tolerance; metabolic syndrome	Chronic hyperglycemia	Insulin resistance; DM with microangiopathic complications	DM with micro- and macroangiopathic complications
Echocardiographic features ± coronarography	Increased LV mass, diastolic dysfunction, decreased tissue velocities, normal EF	Increased LV mass and wall thickness, diastolic and systolic dysfunction (EF < 50%) mild cavity dilatation	Diastolic dysfunction and mild systolic dysfunction cavity dilatation	Moderate-severe systolic dysfunction cavity dilatation associated coronary artery disease
Other DM-related associated comorbidities			Microangiopathic complications; HTA	Macroangiopathic complications, including CAD
Serological markers to be monitored periodically regarding glycemic control, heart failure, and myocardial necrosis	NTproBNP, MMP-3, and osteopontin (according to van der Leeuw et al. 2016) Glc, lipid profile, HbA1C	MMP-3 and osteopontin (according to van der Leeuw et al. 2016) Glc, lipid profile, HbA1C, NTproBNP, BNP	MMP-3 and osteopontin (according to van der Leeuw et al. 2016) Glc, lipid profile, HbA1C, NTproBNP, BNP troponins increased in concurrent ischemia	Glc, lipid profile, HbA1C, NTproBNP, BNP troponins increased in myocardial infarction or severe heart failure

DDM: diabetes mellitus; EF: ejection fraction; Glc: glucose level; HTA: arterial hypertension; LV: left ventricle; and MMP-3: metalloproteinase 3.

Modifichereste in qualche modo la terapia per il diabete?

1. Lasciare inalterata 
2. Eseguire nuovi esami ematochimici prima di ulteriori modifiche della terapia 
3. Introdurre SGLT2i 
4. Aggiungere metformina e rafforzare lo stile di vita 

Hospitalisation for heart failure

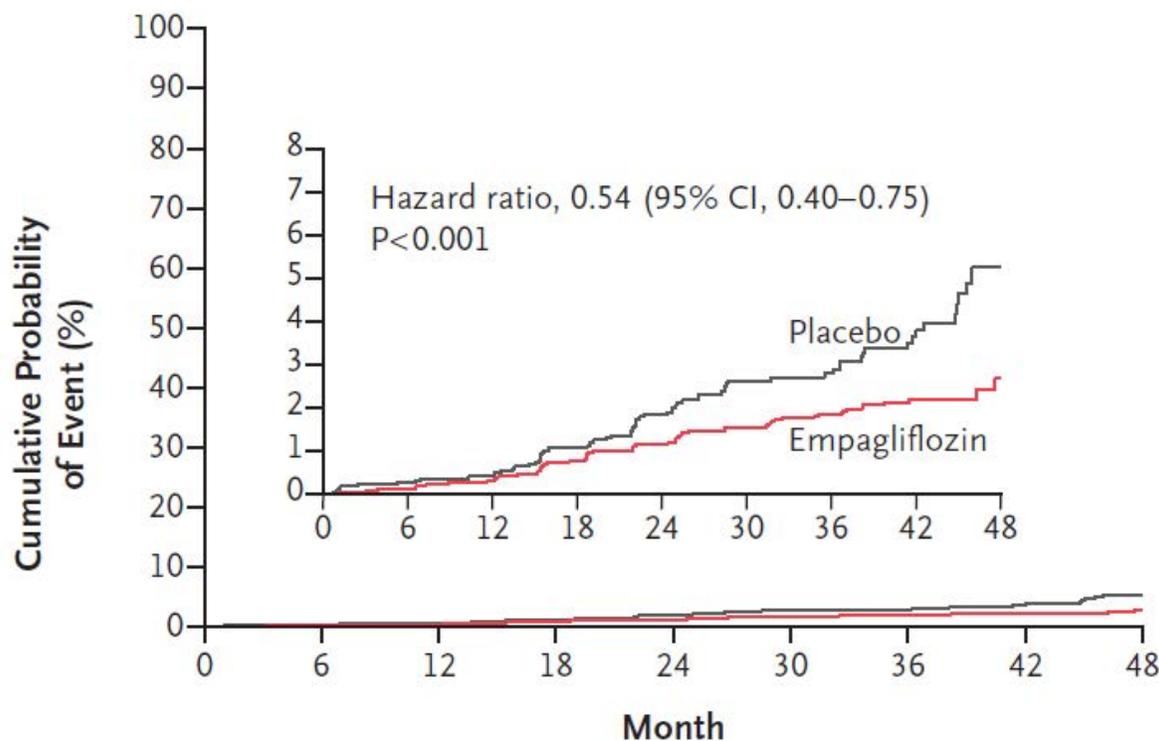


No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

B Post Hoc Renal Composite Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

Post hoc renal composite outcome (a doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease)

... dopo 3 settimane dal MMG

Claudio lamenta intensa astenia e vertigini.

Porta in visione la lettera di dimissione e gli esami di controllo.

- PA 100/60 mmHg, FC 55 bpm, peso corporeo 79 Kg
- EOT: MV aspro diffuso
- E.O. • EOC: Attività cardiaca ritmica. Toni validi, SS 2/6 puntale, irradiato all'ascella
- EON: nei limiti

Esami di
laboratorio

Azotemia	55 mg/dL
Creatinina	1.9 mg/dL
Sodiemia	128 mmol/L
Potassiemia	5.1 mmol/L

... dopo 3 settimane dal MMG

Il Medico Curante visiona la lettera ed interroga il paziente, scoprendo che il paziente ha aumentato, come da indicazione, l'ACE-inibitore ed il beta- bloccante senza tuttavia ridurre contemporaneamente il diuretico, per cui continua ad assumere 100 mg di furosemide e 50 mg di spironolattone quotidianamente, ha sospeso SGLT2i

... dopo 3 settimane dal MMG

Pertanto decide di modificare la terapia domiciliare nel seguente modo:

- Riduce Carvedilolo da 12.5 mg bid a 6.25 mg bid
- Riduce Furosemide 25 mg die
- Sospende Spironolattone
- Rimanda il paziente a nuovo controllo clinico a breve distanza
- Riprende SGLT2i

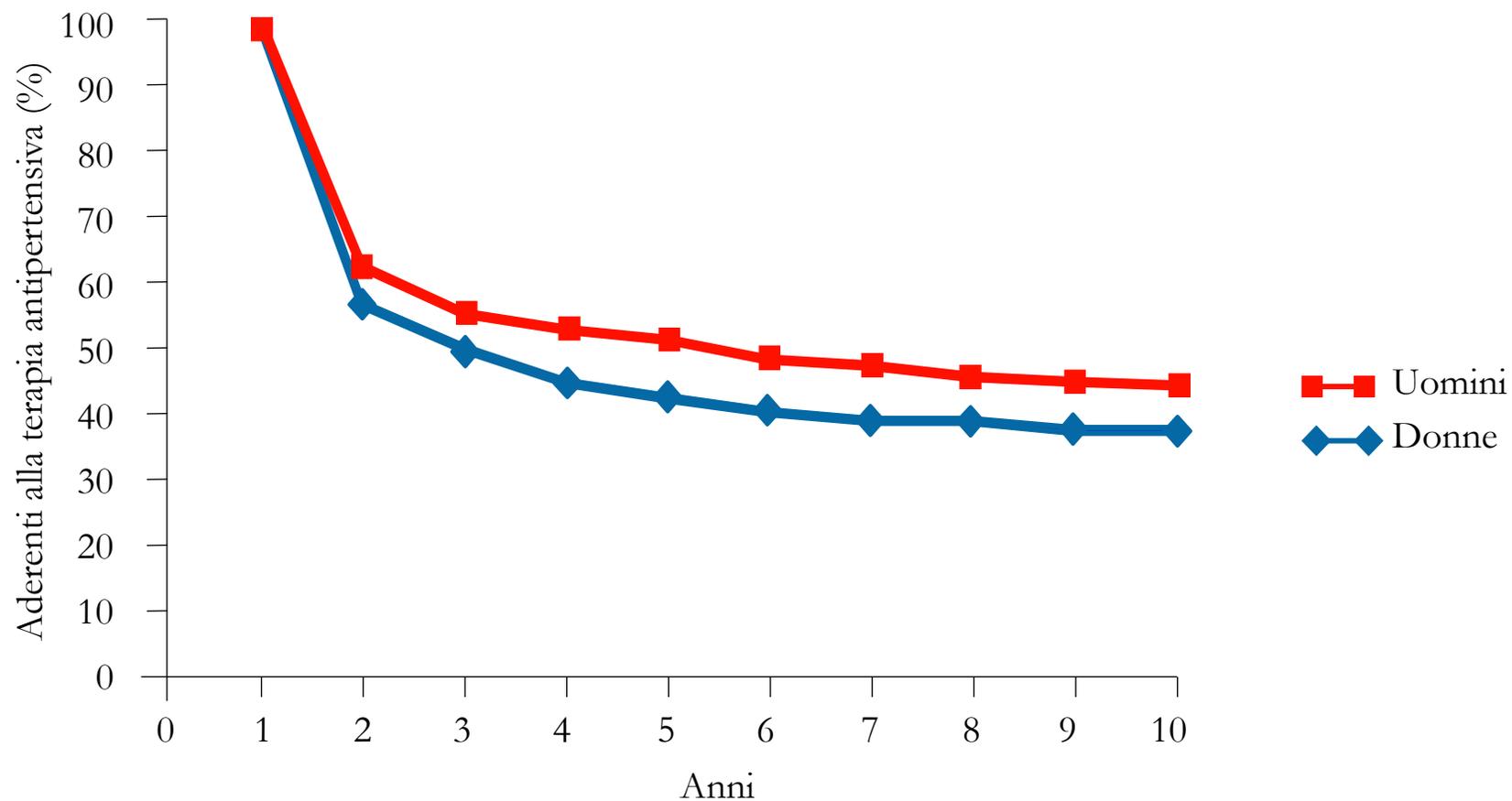
... a casa

Claudio aderisce alle prescrizioni del MMG e si sente meglio, si è ridotta l'astenia e sono scomparse le vertigini.

Tuttavia, visto il beneficio avuto dalla riduzione della terapia, e dovendo effettuare un viaggio per motivi familiari, decide autonomamente di sospendere il completamente diuretico e il carvedilolo.

Anche negli ipertesi dopo 1 anno...

Studio di coorte retrospettivo (N=2,325)



... dopo 2 mesi torna dal MMG

Riferisce negli ultimi giorni comparsa di dispnea per sforzi lievi e, durante la notte, palpitazioni e netta riduzione della diuresi giornaliera.

E.O. PA 160/90 mmHg, FC 120 bpm AR, FR 25 atti/min, SatO₂ 89%.

Peso corporeo 88 Kg: in particolare, riferisce aumento di 4Kg negli ultimi 3 giorni

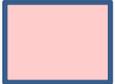
ROC: attività cardiaca aritmica, toni validi, SS 2/6 puntale

ROT: rumori umidi in sede basale bilateralmente

ROA: moderata epatomegalia dolente

Edemi declivi bilaterali improntabili

A questo punto, in considerazione del quadro clinico e laboratoristico, cosa ritenete sia più giusto fare?

1. Inviare il paziente a visita specialistica cardiologica 
2. Eseguire nuovi esami ematochimici prima di ulteriori modifiche della terapia 
3. Reintrodurre la terapia domiciliare ed effettuare nuovo controllo ambulatoriale a breve 
4. Considerare ricovero ospedaliero 

Indicazioni al ricovero del paziente con scompenso cardiaco



- 1) Aritmie maggiori (aritmie sintomatiche, sincope o pre-sincope, arresto cardiaco, multiple scariche di ICD)
- 2) ischemia miocardica acuta
- 3) SC de novo, con sintomi di nuova insorgenza a rapida comparsa
- 4) **instabilizzazione di SC cronico**
 - edema polmonare o distress respiratorio in posizione seduta
 - **desaturazione arteriosa in O₂ < 90%**, in assenza di nota ipossiemia cronica
 - **frequenza cardiaca > 120 bpm**, con l'eccezione di FA cronica
 - aritmia sostenuta (FA o Flutter atriale) de novo con compromissione emodinamica
 - shock cardiogeno

 - presenza di **segni e/o sintomi di congestione** e/o ipoperfusione
 - recente disfunzione epatica, distensione epatica severa, ascite sotto tensione, anasarca
 - peggioramento acuto di comorbilità (patologie polmonari, insufficienza renale)

 - rapida riduzione della **natriemia < 130 mEq/l**
 - incremento della creatininemia almeno x 2 volte o in assoluto > 2.5 mg/dL o comunque funzione renale instabile
 - persistenza di segni e/o sintomi di congestione a riposo nonostante ripetute visite di controllo ed aggiustamento della terapia diuretica

... all'arrivo in PRONTO SOCCORSO

Paziente vigile, astenico, dispnoico e tachipnoico. Apiretico.

- Pressione arteriosa 160/90 mmHg
- Frequenza cardiaca 122 bpm (AR)
- Frequenza respiratoria 27 atti/m
- SatO₂ 88% in aa
- Edemi declivi improntabili ++
- Reflusso epato-giugulare ++
- Turgore giugulare +

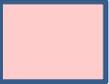
- ROC: Attività cardiaca ritmica, toni validi, SS apicale 2/6 irradiato all'ascella
- ROT: MV normodiffuso con rantoli crepitanti basali bilaterali

... in PRONTO SOCCORSO esegue

- **ECG:** fibrillazione atriale (FC 122 bpm),
- **EGA arterioso:** pH 7.32, pO₂ 58 mmHg, pCO₂ 42 mmHg, HCO₃⁻ 25
- **RX torace:** segni radiografici di impegno interstiziale bilateralmente. Obliterazione dei seni costo-frenici.

Hb	12.6 g/dL
Hct	39 %
Glicemia	205 mg/dL
Azotemia	48 mg/dL
Creatinina	2.1 mg/dl
Na / K	127 / 5.4 mmol/L
NT pro-BNP	3500 pg/mL
Tn I	0.006 pg/mL

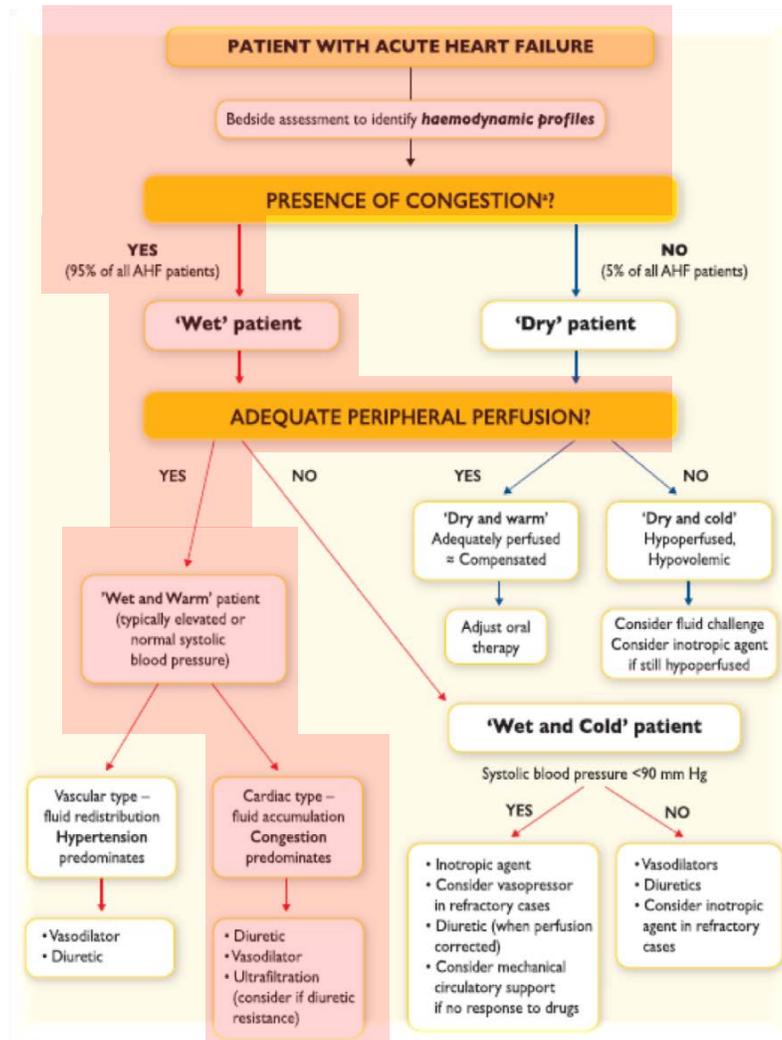
Qual è il più corretto provvedimento terapeutico iniziale che dovrebbe adottare il Medico del Pronto Soccorso?

1. Somministrare furosemide e.v. 
2. Somministrare torasemide per os 
3. Somministrare ossigeno con maschera di Venturi e furosemide e.v. 
4. Somministrare digitale e.v. 

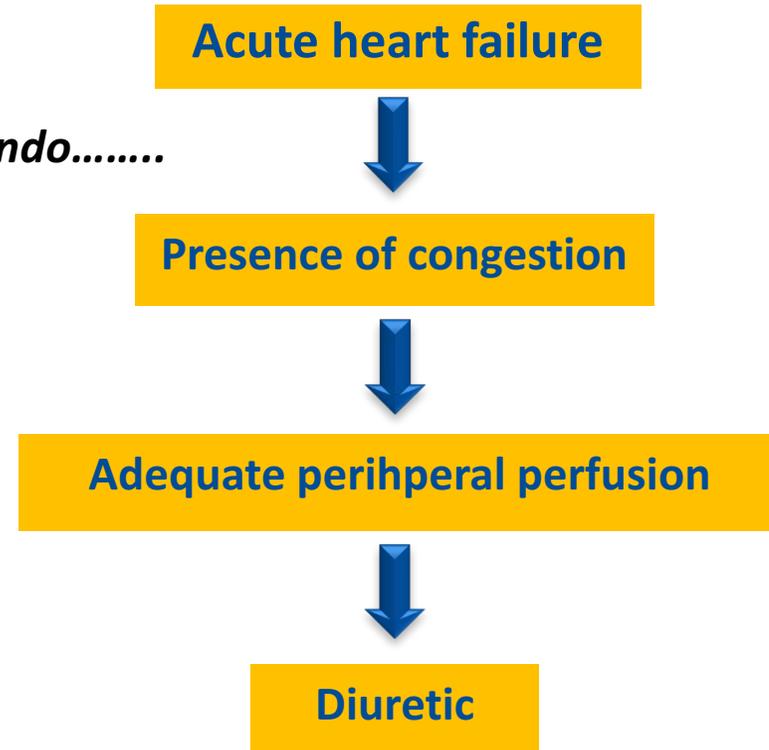
Management of patients with acute heart failure based on clinical profile: EARLY PHASE



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



estrapolando.....



.... in PRONTO SOCCORSO il Medico

- ✓ Somministra O₂ con maschera di Venturi al 28%
- ✓ Inizia infusione e.v. di furosemide 100 mg/die
- ✓ Ricovero

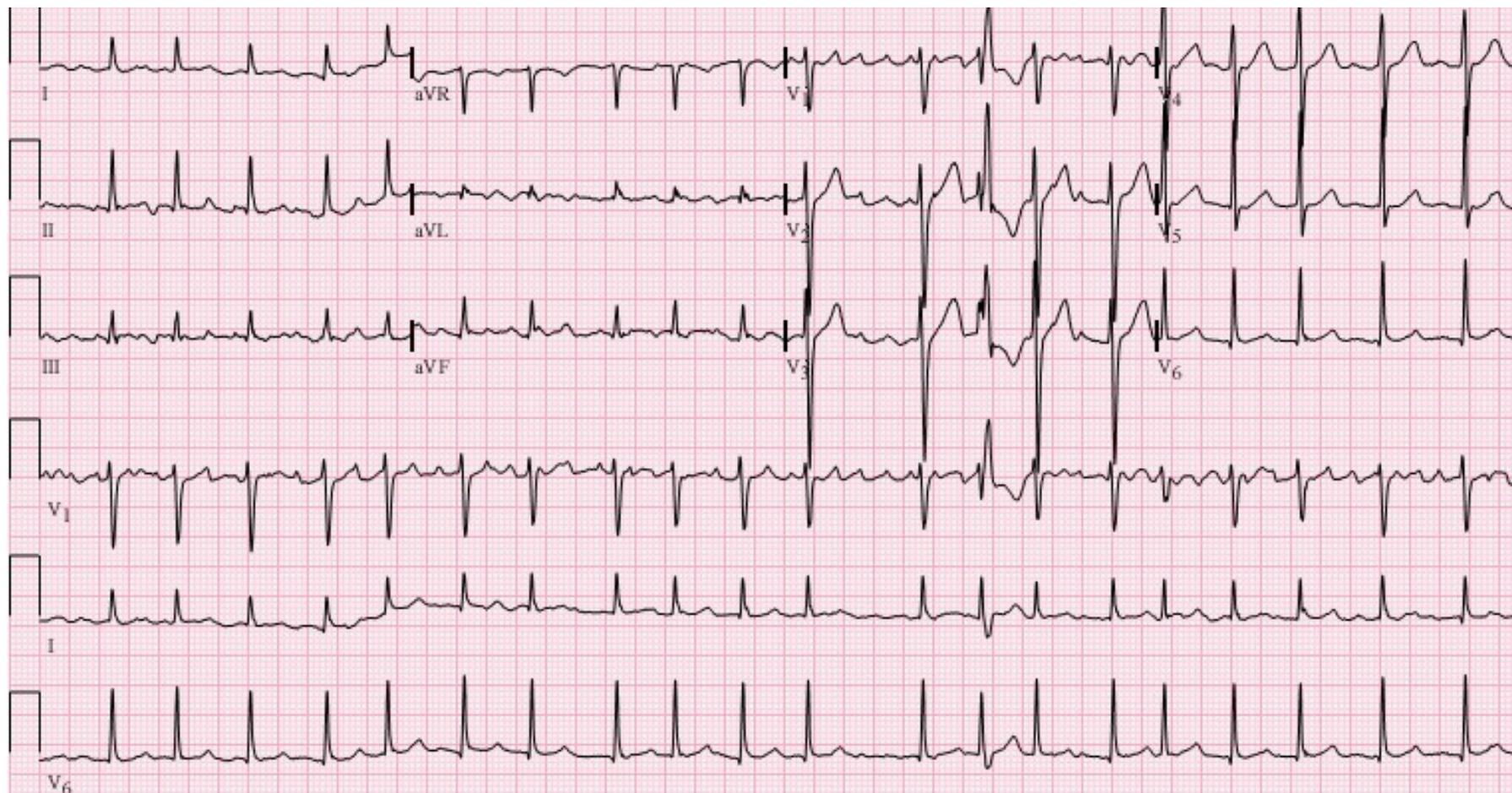
... dopo qualche ora

Il paziente riferisce lieve miglioramento della dispnea e persistenza delle palpitazioni

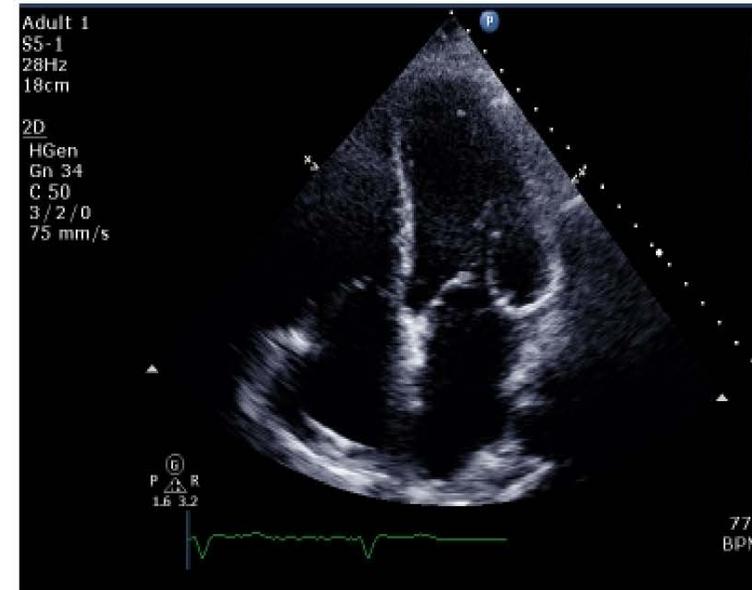
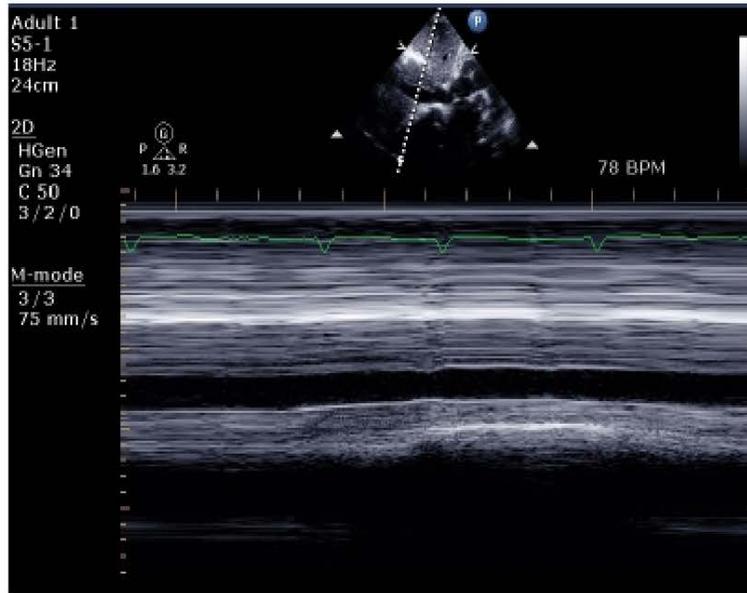
- *PA: 150/90 mmHg, FC 115 bpm*
- *Diuresi: 200cc/h*
- *In riduzione i rumori umidi basali bilaterali rispetto all'ingresso*

Hb	12 g/dl
Hct	39 %
Glicemia	256 mg/dl
Azotemia	38 mg/dl
Creatinina	1.9 mg/dl
Na / K	130 / 3.4 mmol/l

Persistente fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare



*.....al controllo ecocardiografico
(effettuato durante FA a 120 bpm)*



Camere di sinistra dilatate; FE: 35%, ipocinesia globale
VCI dilatata, scarsamente collassabile con gli atti del respiro (< 50%)
Insufficienza mitralica lieve-media
Insufficienza tricuspidalica di grado medio
Pressione sistolica polmonare stimata 45 mmHg

Diabetes

Heart failure

Obesity

Coronary artery disease

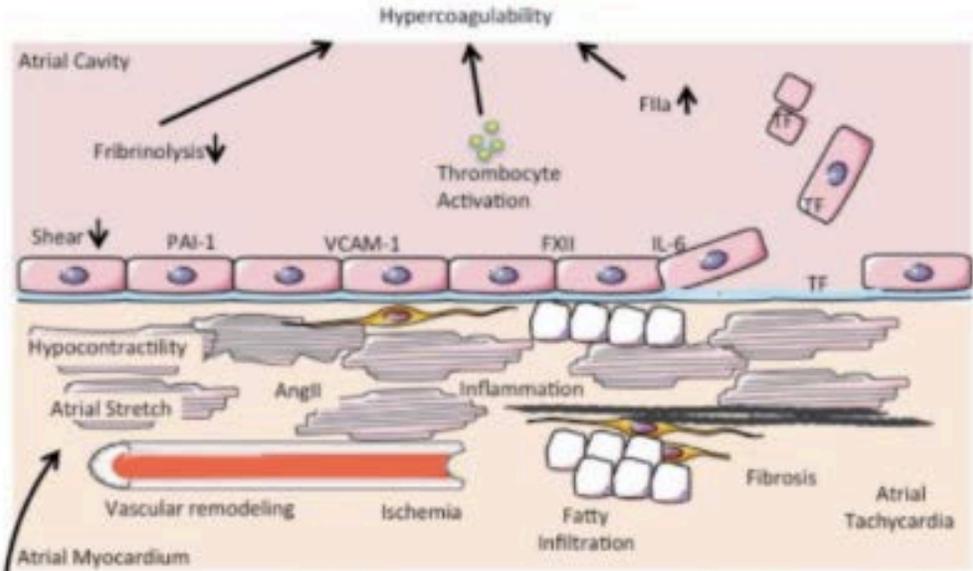
Hypertension

Ageing

Genetic predisposition



Stroke



Ca²⁺-handling instability

↓

Ectopy

Conduction Heterogeneities

↓

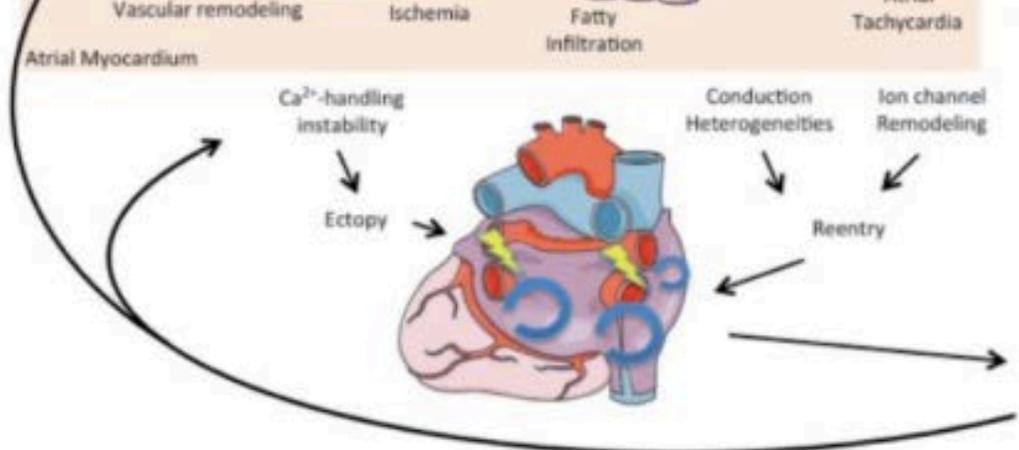
Reentry

Ion channel Remodeling

↓

Reentry

Atrial fibrillation



Management of patients presenting acutely with AF and heart failure

Acute management

Chronic management

Cardiovert if unstable

Anticoagulate according to stroke risk

Normalise fluid balance with diuretics to improve symptoms

Control rate: Initial rate target <110 bpm; stricter if persistent HF/AF symptoms

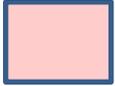
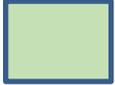
Inhibit the renin–angiotensin–aldosterone system^a

Early consideration of rhythm control

Advanced HF therapies, including devices^a

Treatment of other cardiovascular disease, especially ischaemia and hypertension

Come procedere?

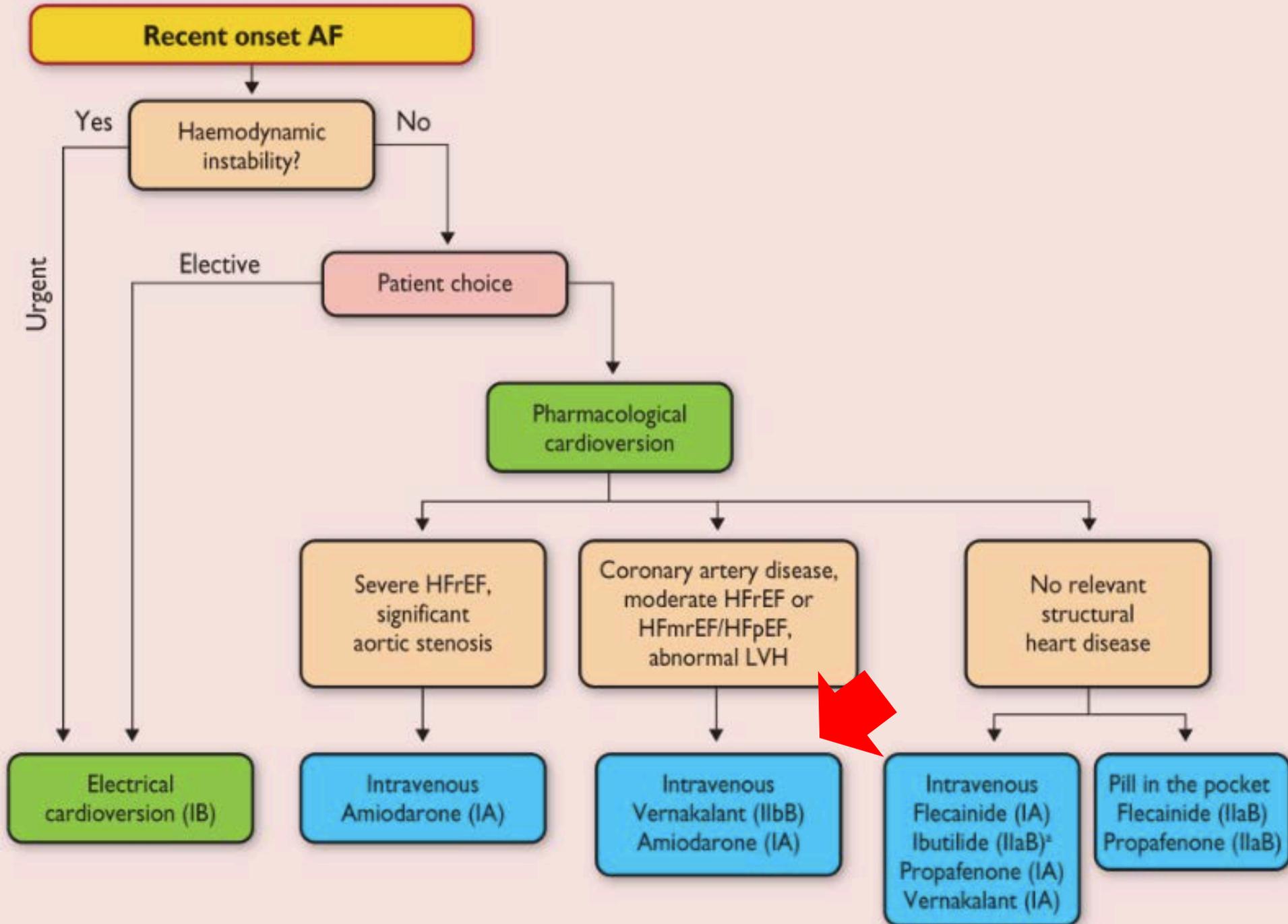
1. Non modificare la terapia 
2. Aumentare solo il beta bloccante 
3. Introdurre terapia anticoagulante 
4. Terapia anticoagulante e cardioversione elettrica/farmacologica 

Fattori di rischio per stroke e tromboembolismo nella fibrillazione atriale non valvolare (linee guida dell'European Society of Cardiology)

Fattori di rischio "maggiori"	Fattori di rischio clinicamente rilevanti "non maggiori"
<ul style="list-style-type: none">• Precedente stroke• TIA o embolismo sistemico• Età \geq 75 anni	<ul style="list-style-type: none">• Scompenso cardiaco, disfunzione sistolica ventricolare sinistra• Ipertensione• Età 65-74 anni• Diabete mellito• Sesso femminile• Vasculopatia

Approccio alla profilassi anti-tromboembolica nella fibrillazione atriale

Categoria di rischio	CHA2DS2-VASc score	Terapia raccomandata
Un fattore di rischio "maggiore" o ≥ 2 fattori di rischio " clinicamente rilevanti non maggiori"	≥ 2	Anticoagulante orale
Un fattore di rischio " clinicamente rilevante non maggiore"	1	Anticoagulante orale o aspirina (preferibile anticoagulante orale)
Assenza di fattori di rischio	0	Aspirina o nessuna terapia antitrombotica (preferibile nessuna terapia antitrombotica)



Recent onset AF

Yes

Haemodynamic instability?

No

Urgent

Elective

Patient choice

Pharmacological cardioversion

Severe HFrEF, significant aortic stenosis

Coronary artery disease, moderate HFrEF or HFmrEF/HFpEF, abnormal LVH

No relevant structural heart disease

Electrical cardioversion (IB)

Intravenous Amiodarone (IA)

Intravenous Vernakalant (IIbB)
Amiodarone (IA)

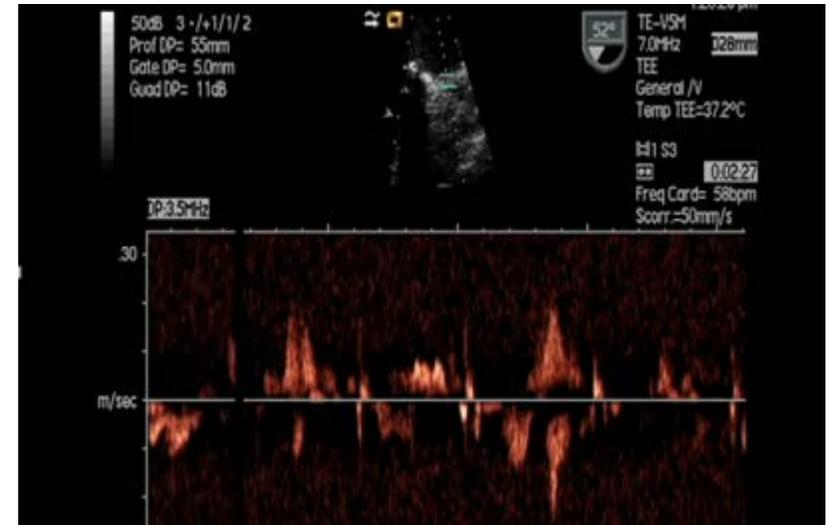
Intravenous Flecainide (IA)
Ibutilide (IIaB)*
Propafenone (IA)
Vernakalant (IA)

Pill in the pocket
Flecainide (IIaB)
Propafenone (IIaB)

Ecocardiogramma trans esofageo

- Consente una visualizzazione delle cavità atriali e soprattutto delle auricole con una migliore specificità e sensibilità nella ricerca di trombi auricolari.

Pertanto l'ecocardiografia trans esofagea (*ETE*) è la metodica di scelta per lo studio del rischio trombo embolico in quanto le moderne sonde consentono di identificare trombi in atrio o in auricola con una sensibilità e specificità del 95-100%.

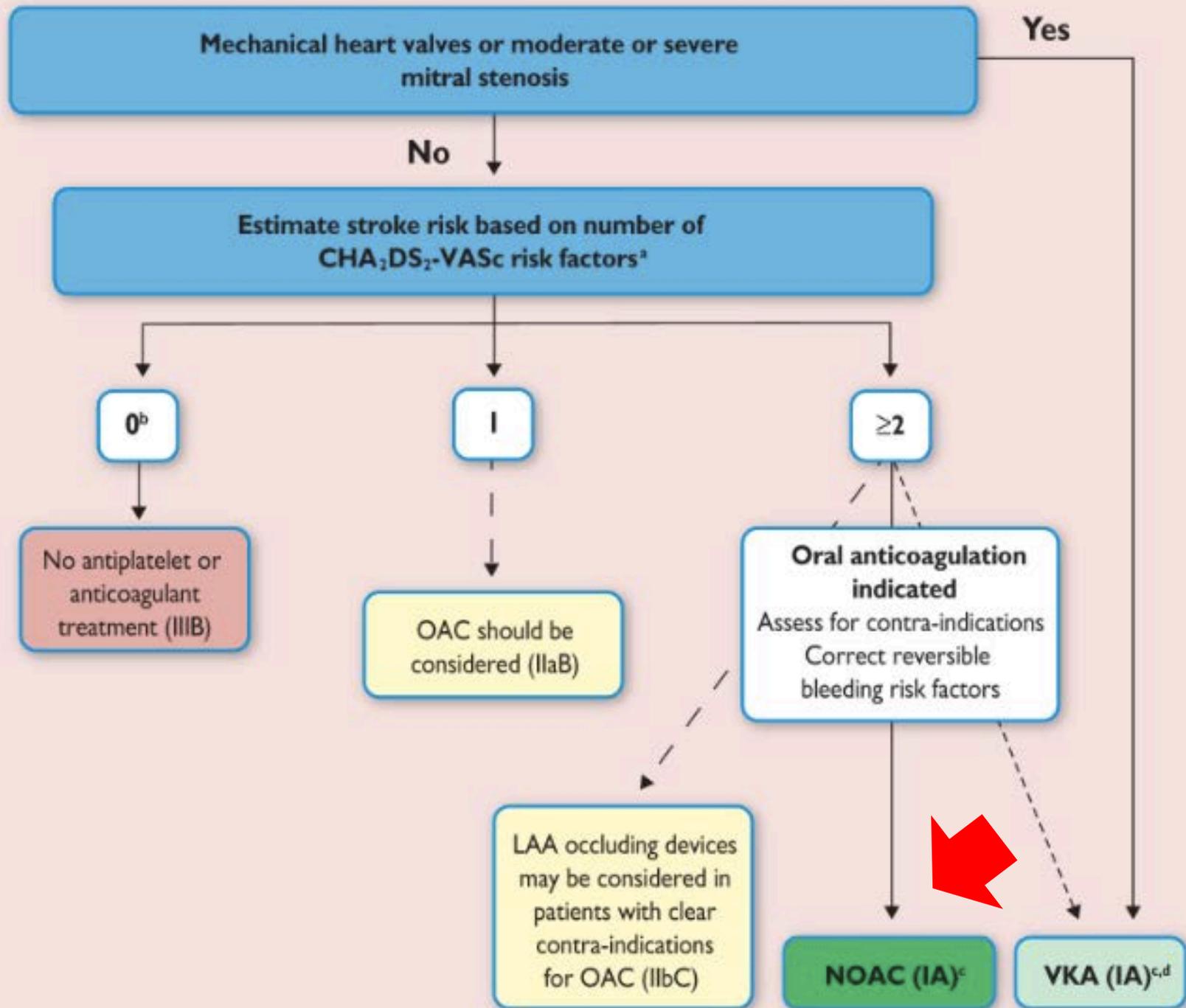


Si inizia infusione CORDARONE 900 mg/24 ore

... il giorno dopo

Il Sig. Claudio presenta un significativo miglioramento clinico:

- scompare la dispnea a riposo
- la diuresi giornaliera è circa 1600 ml/24h
- scompaiono le palpitazioni
- si osserva all'ECG il ripristino del ritmo sinusale a 75/minuto



.....alla dimissione

- ✓ Il paziente migliora progressivamente, ora è in grado di compiere le normali attività quotidiane senza lamentare affanno. La notte riposa.
- ✓ La pressione arteriosa è 130/70 mmHg, la diuresi 1500 ml/die, gli elettroliti sono normali, il peso corporeo è 80 Kg, la frequenza cardiaca è 72 b/min
- ✓ Si ottimizza la terapia antidiabetica (durante il ricovero riscontro di HB glicata 7.5%)
- ✓ Inizia apixaban 5 mg x2/die

.....dopo 3 mese

- ✓ Il Sig. Claudio torna a controllo dal MMG riferendo condizioni cliniche stabili
- ✓ Il peso corporeo si mantiene stabile con un dosaggio di furosemide di 25 mg/die
- ✓ Agli esami ematochimici di controllo la creatinina è 1.4 mg/dL, Hb glicata 6.5%
- ✓ Holter ECG negativo per aritmie

CONCLUSIONI

- La cardiomiopatia diabetica colpisce il 5% dei pazienti affetti da DM2
- E' una diagnosi di esclusione: valutare assenza di coronaropatia o altre cause che possano comportare disfunzione diastolica/sistolica
- E' importante ottimizzare il controllo metabolico
- Attenzione alla possibilità di insorgenza di aritmie atriali anche nelle forme più precoci (la disfunzione diastolica e sistolica comportano di riflesso un'alterazione morfo-funzionale dell'atrio sinistro)
- Il diabete aumenta il rischio trombotico



Grazie per l'attenzione