



**Dalla medicina delle patologie alla sfida delle complessità:
evoluzione e prospettive nella gestione della malattia diabetica**

LA CARDIOMIOPATIA DIABETICA

Gian Paolo Novelli, MD, PhD
Dirigente Medico di Cardiologia
ASL Roma 6
Ospedale San Sebastiano Martire – Frascati
U.O.C Cardiologia - UTIC

Il Dott. Gian Paolo Novelli dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

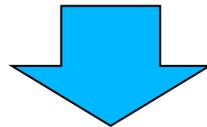
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

CARDIOMIOPATIA DIABETICA

Entità distinta caratterizzata da *alterata performance o struttura miocardica* in assenza di malattia coronarica epicardica, ipertensione e malattia vascolare significativa

Le caratteristiche strutturali cardiache sono:

- Aumentata pressione telediastolica del ventricolo sinistro
- Normale volume telediastolico
- Alterato rilasciamento



Scompenso Cardiaco

Controllo glicemico e lo scompenso cardiaco

1. 65% dei pazienti con malattia cardiovascolare hanno un'alterata omeostasi glucidica

Riguarda il 30% dei pazienti con scompenso

2. Ogni incremento dell'1% dell'Hgb A_{1c} comporta un aumento dell'8% di scompenso cardiaco;

3. La prevalenza dello scompenso nella popolazione generale è 1-4%

La prevalenza dello scompenso nella popolazione diabetica è 15%

Meccanismi favorenti la cardiomiopatia diabetica

L'aumentato rischio di scompenso in pazienti diabetici con retinopatia diabetica ha verosimilmente un'origine microvascolare.

Alterazioni microvascolari retiniche sono associate a rimodellamento del ventricolo sinistro.

Cheung N, et al. *JACC*, 2008;51:1573-1578

1. **IPERTROFIA VENTRICOLARE,**
2. **FIBROSI MIOCARDICA**
3. **DEPOSIZIONE DI GOCCE DI GRASSO**

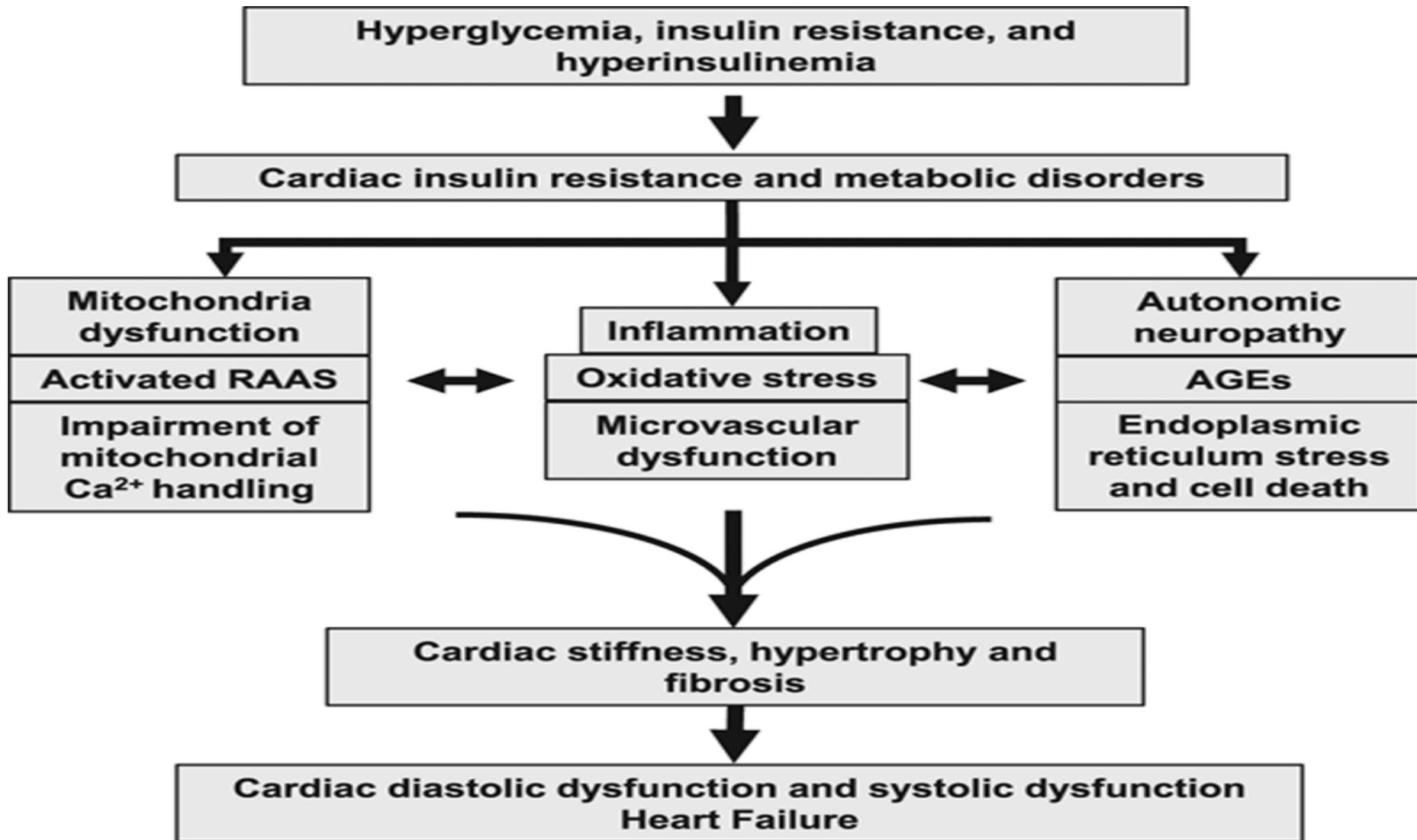
Disfunzione diastolica precoce

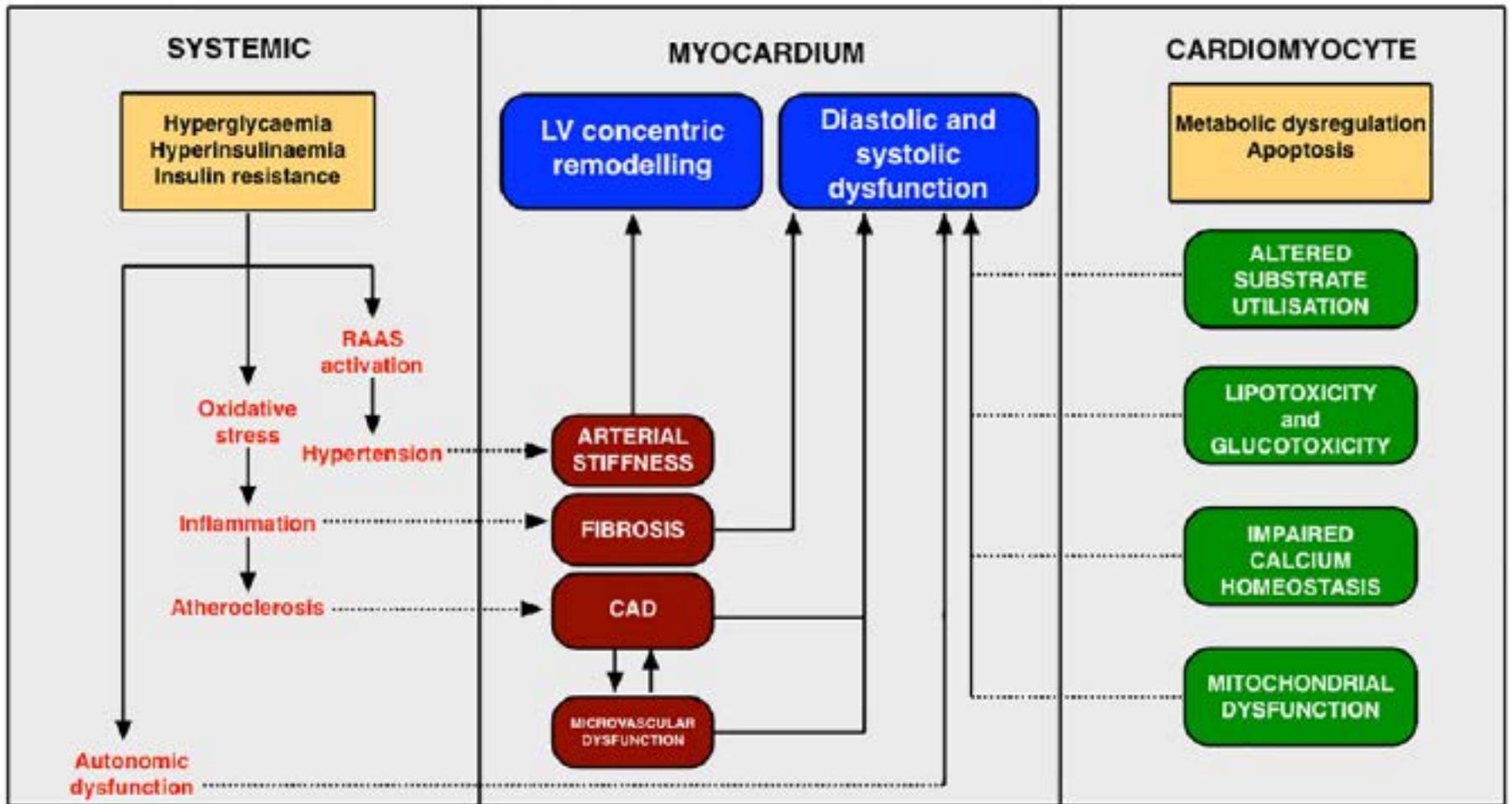
Deposizione di collagene

Presenza di prodotti della glicosilazione (advanced glycosylation end products [AGEs])



Compromissione successiva della funzione sistolica





Meccanismi favorenti la disfunzione sisto-diastolica

Prolungamento del potenziale d'azione

Alterazioni della corrente del calcio

Microangiopatia

Alterata regolazione delle cellule muscolari lisce

Ridotta densità microvascolare

Alterazione dell'accoppiamento elettromeccanico

Inefficiente produzione di ATP

Riduzione della riserva di flusso coronarico

Rimodellamento della matrice extracelulare

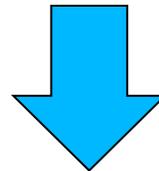
Aumento dell'uptake degli acidi grassi liberi

Riduzione dell'ossidazione del glucosio

Disfunzione mitocondriale

Aumento della deposizione di collagene

Aumento dei cross-link di collagene e laminina



Disfunzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro

Table 1. Classification of diabetic cardiomyopathy.

Diabetic cardiomyopathy stage	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
	Diastolic HF with normal ejection fraction	Symptomatic HF with combined systolic and diastolic dysfunction	Symptomatic HF to which hypertension, microvascular disease or viral disease have contributed No coronary artery disease	Symptomatic HF, with contribution from multiple confounders including coronary artery disease
NYHA functional class	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4
	Asymptomatic, no limitation of physical activity	Slight limitation during ordinary physical activity, with fatigue, palpitation, dyspnoea or angina	Marked limitation, with symptoms occurring during minimal physical activity	Symptoms present at rest Unable to carry out any physical activity without discomfort
ACC/AHA HF stage	Stage A	Stage B	Stage C	Stage D
	At risk of HF, but no structural heart disease or symptoms	Asymptomatic structural heart disease	Symptomatic HF with structural heart disease	Refractory HF requiring specialist interventions
Classification of diabetic cardiomyopathy, using the New York Heart Association (NYHA) Functional Class and American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) HF stages. There is considerable overlap across the three classification schemes. HF, heart failure.				

Effetto dei farmaci antidiabetici sul cuore

La **Metformina** ha dimostrato di **migliorare la prognosi a breve e lungo termine** in pazienti con malattie cardiovascolari e con scompenso

Eurich DT et al. *Circ Heart Fail.* 2013;6:395-402.

Zhang CX et al *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38:55-62.

Gli altri **farmaci** hanno **effetto neutro o effetto di riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare** ma non sono dimostrati effetti negativi neanche dalle sulfaniluree precedentemente ritenute pericolose per la mortalità cardiovascolare. Mancano per molti farmaci trials clinici sull'argomento

Morte per IMA o per tutte le cause

Studio	Farmaco	Classe	Prevenzione	HR (95% CI)
UKPDS	Metformina	Biguanide	primaria	0.86 (0.74-0.97)
PROactive	Pioglitazone	TZD	secondaria	0.84 (0.72-0.98)
Origin	Glargine	Insulina	primaria	1.02 (0.94-1.11)
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin	In. DPP-4	secondaria	1.00 (0.89-1.12)
Examine	Alogliptin	In. DPP-4	secondaria	0.96 (ul-1.16)
Tecos	Sitagliptin	In. DPP-4	secondaria	0.98 (0.88-1.09)
Elixa	Lixisenatide	An. GLP-1	secondaria	1.02 (0.89-1.17)
Leader	Liraglutide	An. GLP-1	primaria	0.87 (0.78-0.97)
Sustain-6	Semaglutide	An. GLP-1	secondaria	0.74 (0.58-0.95)
Empa-Reg	Empagliflozin	In. SGLT-2	secondaria	0.62 (0.49-0.77)

Effetti delle terapie cardiovascolari sul metabolismo glucidico

**L'Attivazione del Sistema Renina
Angiotensina Aldosterone (RAAS) è il
meccanismo comune allo scompenso
cardiaco e al diabete mellito**

**Sartani e ACE inibitori sono farmaci di
prima scelta nella prevenzione dello
scompenso cardiaco nel diabete e della
cardiomiopatia diabetica del diabetico**

Effetti delle terapie cardiovascolari sul metabolismo glucidico

Gli **ACE inibitori** riducono le malattie cardiovascolari CVD e tutte le cause di mortalità in pazienti con diabete mellito e aumentano la sensibilità cellulare all'insulina.^{128,129}

Sowers JR et al. *Hypertension*. 2001;37:1053–1059.

Murarka S et al. *J Card Fail*. 2010;16:971–979.

I **Sartani** (candesartan in particolare) migliorano i segnali mediati dal calcio nei tessuti arteriosi di pazienti con cardiomiopatia diabetica.

Yaras N et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H912–H920.

L'inibizione della renina migliora l'ipertrofia miocardica e il volume telesistolico nei pazienti diabetici

Solomon SD et al. *Circulation*. 2009;119:530–537.

Shah AM et al. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:185–192.

La terapia con i **fibrati** riduce il rischio cardiovascolare e gli eventi coronarici nella popolazione diabetica

Davidoff AJ et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E718–E724.

Effetti delle terapie cardiovascolari sul metabolismo glucidico

β-bloccanti sembrano avere un effetto prognostico positivo in pazienti diabetici con scompenso cardiaco, sebbene la dimensione del beneficio sia attenuata in questi pazienti probabilmente a causa della disfunzione autonoma.

Haas SJ et al. *Am Heart J*. 2003;146:848-853.

Il ***carvedilolo*** (***β1/β2 antagonista***) migliora sia il controllo glicemico che la frazione di eiezione del VS e riduce lo stress ossidativo nel cuore umano scompensato

Haas SJ et al. *Am Heart J*. 2003;146:848-853.

Bell DS et al. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:287-296.

Nakamura K et al. *Circulation*. 2002;105:2867-2871.

Il ***Sacubitril+Valsartan*** hanno mostrato di ridurre le riospedalizzazioni per scompenso in pazienti diabetici

Kristensen SL et al. *Circulation. Heart failure*. 2016;9:e002560.

CONTROLLO PRESSORIO

DOVE NASCE IL PROBLEMA.

*Le linee guida dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'American Heart Association (AHA) sull'ipertensione del 2017 stabiliscono il livello di patologia a livelli di **sistolica** ≥ 130 mmHg e di **diastolica** ≥ 80 mmHg.*

Whelton PK, et al. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248

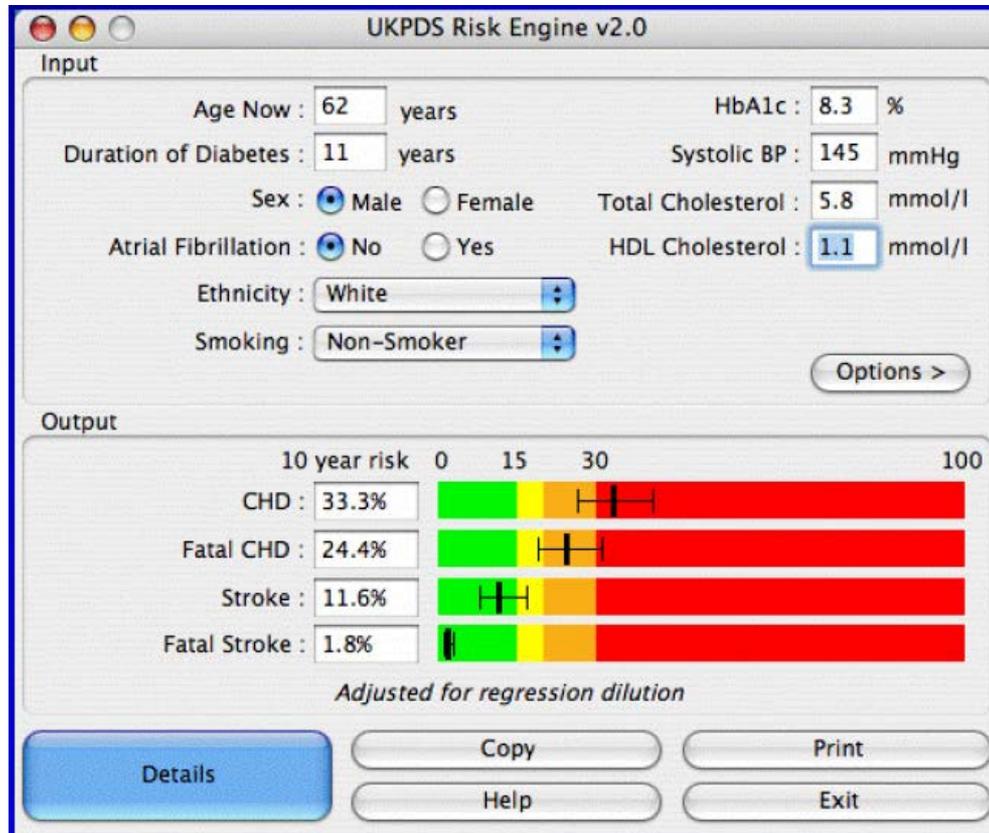
*La Position Statement dell' American Diabetes Association's (ADA) del 2017 su diabete ed ipertensione raccomanda livelli pressori da trattare di **sistolica** ≥ 140 mmHg e di **diastolica** ≥ 90 mmHg.*

*L'ADA enfatizza l'importanza di un approccio personalizzato e comunque raccomanda per i pazienti diabetici a maggior rischio (**ASCVD risk score** $\geq 10\%$) di iniziare il trattamento per **sistolica** ≥ 130 mmHg e **diastolica** ≥ 80 mmHg.*

de Boer IH, et al. *Diabetes Care* 2017; 40: 1273-1284.

UKPDS Risk Engine

ASCVD Risk



CONTROLLO PRESSORIO

CONSEGUENZA

Le differenze tra *linee guida ACC/AHA* e la *Position Statement* dell'ADA comportano un sostanziale accordo per l'inizio del trattamento antiipertensivo su circa il 75% della popolazione diabetica

Per il restante 25% ci sarebbe disaccordo sull'inizio del trattamento

Muntner P, et al. *Diabetes Care* 2018; 41: 2322-2329.

Che fare in quel 25%?

CONTROLLO PRESSORIO

L'**ACCORD** ha dimostrato che **non vi sono differenze significative negli eventi cardiovascolari maggiori aggregati (IMA, stroke e morte) nei pazienti diabetici con target della sistolica <120 mmHg versus <140 mmHg.**

C'era un beneficio in un' outcome secondario di riduzione dello stroke a fronte però di un aumento di eventi avversi come danno renale acuto e alterazioni elettrolitiche nel gruppo con più stretto controllo.

CONTROLLO PRESSORIO

Lo **SPRINT** del 2015 (pazienti diabetici esclusi) dimostrava che la **riduzione della sistolica <120 mmHg** può **ridurre gli eventi cardiovascolari** nella popolazione ad alto rischio a fronte però di un **aumentato rischio di ipotensione, sincope, alterazioni elettrolitiche e danno renale acuto.**

SPRINT Research Group. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2016.

CONTROLLO PRESSORIO

- **Le raccomandazioni ACC/AHA per un trattamento standard a target pressori <130/80 mmHg per tutti i pazienti diabetici aumenta il rischio per pazienti medicalmente complessi di eventi avversi relativi al trattamento.**
- **Il suggerimento dell'ADA di individualizzare la cura e mirare a target pressori meno stringenti in pazienti con minor ASCVD risk score o più anziani con comorbidità e pluriterapie potrebbe portare minori eventi avversi.**

Che esami deve effettuare un paziente diabetico?

*L'**ECG** va effettuato 1 volta l'anno*

*L'**Ecocardiogramma** è indicato in tutti i pazienti con diabete di tipo 2 entro tre anni dalla diagnosi e nei pazienti con diabete di tipo 1 con età superiore ai 40 anni o con complicanze microvascolari.*

*Il **test ergometrico** nel paziente diabetico va prescritto per la ricerca di ischemia inducibile anche in pazienti asintomatici*

Grazie per l'attenzione