



UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II
FACOLTÁ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E
FUNZIONALI
DIRETTORE: PROF. MARCO SALVATORE
CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN
IMAGING MOLECOLARE
TESI DI DOTTORATO

**Prevalenza di Ischemia Inducibile valutata mediante Tomografia
Computerizzata a Emissione di Fotone Singolo (SPECT) nei Pazienti con
Diabete Mellito di Tipo II e Anomalie Elettrocardiografiche a Riposo:
Risultati da uno Studio Prospettico Multicentrico**

RELATORE: Ch.mo Prof. Alberto Cuocolo

DOTTORANDA: Dr.ssa Laura Evangelista

Ciclo XXIV°

INDICE

Sommario	pg. 3-4
Introduzione	pg. 5-6
Materiali e metodi	
Popolazione studiata	pg. 7
Definizioni	pg. 7-8
Probabilità pre-test di ischemia	pg. 8-9
Stress test	pg. 9-10
Scintigrafia miocardica	pg. 10
Reclassificazione con i dati SPECT	pg. 11
Follow-up	pg. 11-12
Analisi statistica	pg. 12-13
Risultati	
Probabilità pre-test di ischemia	pg. 14
SPECT imaging	pg. 14-16
Probabilità post-test di ischemia	pg. 16-18
Outcomes e riclassificazione	pg. 19-23
Discussione	
Ischemia miocardica silente e stratificazione del rischio	pg. 24-25
Importanza prognostica	pg. 26-29
Conclusioni	pg. 30
Bibliografia	pg. 31-36

TITOLO: Prevalenza di ischemia inducibile valutata mediante Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT) nei pazienti con diabete mellito di tipo II e anomalie elettrocardiografiche a riposo: risultati da uno studio prospettico multicentrico

SOMMARIO

Lo scopo del presente studio è stato di valutare il ruolo aggiuntivo della SPECT cardiaca rispetto ai dati clinici nella definizione della probabilità di ischemia miocardica in pazienti con diabete mellito di tipo II e con anomalie elettrocardiografiche (ECG) a riposo. La popolazione studiata è stata composta di 502 pazienti con una storia di almeno 5 anni di diabete mellito ed anormale ECG a riposo inviati a scintigrafia miocardica da sforzo come parte dello studio *Impact of Inducible Ischemia by Stress SPECT (IDIS)*. Per ogni paziente, un programma computerizzato (CADENZA) è stato utilizzato per determinare la probabilità pre-test di ischemia considerando i dati clinici. I pazienti sono stati classificati in tre sottogruppi: a probabilità di ischemia bassa (<0.15), intermedia ($0.15-0.85$) ed alta (>0.85). In base al risultato della SPECT, i pazienti sono stati riclassificati.

La morte per causa cardiaca, l'infarto miocardico non fatale e la rivascolarizzazione tardiva sono stati considerati eventi cardiaci. La differenza tra la classificazione corretta ed incorretta in accordo con l'outcome del paziente è stata definita come Net Reclassification Improvement (NRI).

Assumendo una indipendenza tra gli individui che hanno avuto e non hanno avuto un evento cardiaco ed adottando il test non parametrico di McNemar per le proporzioni correlate, un semplice test asintotico è stato impiegato per testare l'ipotesi nulla (H_0) per cui $NRI=0$ (test z).

In base alle variabili cliniche, i pazienti sono stati suddivisi in tre categorie: probabilità di ischemia miocardica bassa ($n=123$), intermedia ($n=365$) ed alta ($n=19$). La SPECT è risultata anormale nel 73% dei pazienti. Dopo l'aggiunta del dato SPECT nel modello, 139 pazienti avevano una probabilità post-test di ischemia bassa, 305 intermedia e 58 alta, con un cambio nella classificazione in 203 (40%) pazienti (*test del chi-quadro* $p<0.0001$). Durante il follow-up, completo in 416 (86%) pazienti in un periodo di 41 ± 19 mesi, gli eventi cardiovascolari si sono verificati in 118 (28%) di essi; il NRI è stato di 21% ($z=3.15$; $p<0.005$).

In conclusione, i pazienti diabetici con anomalie all'ECG a riposo sono meglio stratificati dalla SPECT piuttosto che dai dati clinici. Un sostanziale numero di pazienti a probabilità pre-test di ischemia bassa o intermedia e che hanno avuto un evento cardiovascolare durante il follow-up, presentano una SPECT anormale.

Parole chiavi: ischemia inducibile, diabete mellito tipo II, imaging di perfusione miocardica

INTRODUZIONE

La cardiopatia ischemica (CAD) è una delle cause maggiori di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete mellito (1). Nei pazienti diabetici, l'elevata frequenza di complicazioni macro e micro-vascolari è associata a un'elevata prevalenza di malattia cardiovascolare in particolare a CAD. Il valore della scintigrafia miocardica di perfusione mediante tecnica tomografica a fotone singolo (SPECT) nei pazienti diabetici è stato largamente valutato (2-5). In ogni modo, come correttamente identificare i pazienti diabetici che necessitano di una valutazione cardiologica approfondita resta ancora indefinito. Le linee guida dell'Associazione Americana sul Diabete (*American Diabetes Association*) raccomandano di testare i pazienti che hanno sintomi sospetti per CAD e i pazienti che sono asintomatici ma che presentano più di due fattori di rischio cardiaco (1). Come recentemente riportato da Wackers et al. nel DIAD trial (6), il tasso di SPECT ad alto rischio è basso (6%) nei pazienti diabetici senza segni o sintomi di CAD ma è simile nei pazienti con > 2 vs. <2 fattori di rischio. Il principale rischio dei pazienti con diabete e con sospetta o nota CAD è l'elevata prevalenza di ischemia miocardica silente, che in accordo a Cohn et al. (7), è definita di tipo II quando si verifica in pazienti asintomatici con un documentato o recente infarto del miocardio. In pazienti con diabete, l'uso di uno score aggregato che incorpora e pesa multipli fattori potrebbe risultare superiore ad un approccio basato sul numero di fattori di rischio nella definizione della probabilità di ischemia del paziente (8,9). Il

concetto del Net Reclassification Improvement (*definito NRI*), come metodo per quantificare il miglioramento nella stima del rischio quando un test addizionale è aggiunto ad un modello di predizione del rischio standard, è stato recentemente introdotto (10) e rapidamente accettato per valutare l'utilità clinica dei marcatori di rischio (11,12). Il trial IDIS (*Impact of Inducible Ischemia by Stress SPECT*) è uno studio prospettico, multicentrico designato per identificare il ruolo della gated SPECT nella valutazione del rischio cardiaco in pazienti diabetici (13). Gli scopi del presente report, nel contesto del trial IDIS, sono stati: 1) valutare la prevalenza di ischemia inducibile in pazienti con diabete mellito di tipo II, dolore torace atipico ed anomalie elettrocardiografiche a riposo e 2) definire l'impatto della SPECT sulla stratificazione del rischio nei pazienti diabetici.

MATERIALI E METODI

Popolazione studiata

Sono stati selezionati 502 pazienti consecutivi con una storia di almeno 5 anni di diabete mellito di tipo II inviati ad imaging di perfusione miocardica per dolore toracico atipico e/o anomalie elettrocardiografiche a riposo, come parte della investigazione IDIS (13). La ricerca è stata eseguita in accordo alla dichiarazione di Helsinki (2000) della World Medical Association; tutte le istituzioni coinvolte hanno richiesto l'approvazione del comitato etico. Tutti i soggetti hanno firmato il consenso informato. I pazienti con dolore toracico ricorrente non responsivo al trattamento anti-ischemico, con recente (3 mesi) sindrome coronarica acuta, ictus o attacco ischemico transitorio, scompenso cardiaco congestizio (New York Heart Association class III o IV), recente procedura di rivascolarizzazione coronarica, o con severa concomitante malattia non cardiaca sono stati esclusi dallo studio. Inoltre tutte le donne in età pre-menopausale, che non avevano un documento che attestasse l'assenza di gravidanza o il periodo di allattamento, e coloro che non erano in grado di firmare il consenso informato, non sono stati arruolati.

Definizioni

Le anormalità elettrocardiografiche sono state definite come elevazione del tratto ST ≥ 2 mm in 2 o più derivazioni contigue, inversione dell'onda T di almeno 1 mm, presenza di una onda Q ≥ 1 mm in profondità, depressione del

tratto ST ≥ 1 mm, blocco di branca sinistro o destro (14). L'ipertensione è stata definita in caso di assunzione di farmaci anti-ipertensivi, anamnesi positiva per ipertensione e/o elevati valori pressori (pressione sanguigna $> 130/85$ mmHg). La dislipidemia è stata definita in caso di storia positiva di ipercolesterolemia o recente riscontro di livelli di colesterolo ≥ 90 th percentile per età e sesso. Il dolore torace atipico è stato definito come dolore, pressione o discomfort nel torace, nel collo o nel braccio non chiaramente localizzabile o come un dolore o discomfort di chiara origine ischemica miocardica (15).

Probabilità pre-test di ischemia

La probabilità pre-test di ischemia è stata calcolata mediante il CADENZA, un software computerizzato in grado di fornire dati per la suddivisione dei pazienti in differenti categorie di rischio (16). Il programma analizza le variabili cliniche e demografiche come descrittori aggregati di data importanza prognostica utilizzando una analisi Bayesana applicata ai seguenti dati: età, sesso, sintomi, pressione sanguigna, storia di fumo, colesterolo sierico, intolleranza glucidica, familiarità per CAD, caratteristiche dell'ECG a riposo ed il risultato ECG al test da sforzo (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, durata, larghezza e pendenza del tratto ST, ed ipotensione ortostatica). Per i pazienti che hanno eseguito un test da stimolo con dipiridamolo, la probabilità pre-test di ischemia non include i risultati dell'ECG da stress. In accordo alla probabilità pre-test di ischemia, i pazienti sono stati classificati in tre

sottogruppi: bassa (<0.15), intermedia (0.15-0.85) ed alta (>0.85) probabilità (17).

Stress test

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad imaging con gated-SPECT post-stress ed in condizionali basali di riposo. Prima del test tutti i pazienti hanno sospeso la terapia farmacologia (beta-bloccanti e calcio antagonisti per almeno 24 ore e nitrati a lunga durata d'azione per almeno 12 ore). Sono stati eseguiti i protocolli standard limitati dai sintomi, monitorando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e l'ECG. Il punto finale del test era il raggiungimento di almeno 85% della frequenza cardiaca massima predetta. L'interruzione del test è stata prevista nel caso di esaurimento muscolare, sottoslivellamento del tratto ST >2mm, sopraslivellamento del tratto ST >1mm, angina moderata o severa, riduzione >20mmHg della pressione arteriosa, una pressione arteriosa >230/120 mmHg, vertigini o una aritmia cardiaca clinicamente rilevante. I dati riguardanti la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e le 12 derivazioni ECG sono stati registrati alla fine di ciascuna fase dello stress, allo stress massimo, in fase di rilassamento ed a riposo. Il massimo grado di cambiamento del segmento ST di 80 ms dopo il punto J dell'ECG è stato misurato e valutato come sottoslivellamento o sopraslivellamento. Il Tc-99m sestamibi è stato somministrato endovena al picco dell'esercizio (740 MBq) e dopo quattro ore in condizioni basali a riposo (1110 MBq). La gated-SPECT è

stata effettuata 30 minuti dopo l'iniezione del tracciante per gli studi dopo sforzo e 60 minuti dopo l'iniezione del tracciante per gli studi a riposo.

Scintigrafia miocardica

Le acquisizioni gated-SPECT sono state eseguite seguendo le raccomandazioni dell'American Society of Nuclear Cardiology (18) utilizzando una gamma camera a doppia testata rotante, con collimatore a bassa energia e ad alta risoluzione, connesso ad un sistema di computer dedicati. Non è stata usata correzione per attenuazione. Per realizzare il gating, il ciclo cardiaco è stato diviso in 8 frames. L'intervallo R-R e l'istogramma della frequenza cardiaca sono stati registrati per monitorare la presenza di aritmie. E' stato accettato un intervallo medio di $\pm 15\%$.

E' stata eseguita un'analisi della distribuzione della perfusione relativa in 17 segmenti miocardici (19). Un software disponibile in commercio (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA) è stato utilizzato per calcolare automaticamente le variabili che includevano sia l'estensione che la severità del difetto di perfusione: summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) e summed difference score (SDS) (20). Lo studio SPECT è stato considerato anormale in presenza di un $SSS \geq 3$. Negli studi anormali i pazienti sono stati considerati ischemici in presenza di un $SDS \geq 2$ (19). L'ischemia alla SPECT è stata definita come media-moderata quando SDS era tra 2 e 6 (i.e. 3-9% del totale del ventricolo sinistro) e severa quando $SDS \geq 7$ (i.e. >10% del totale del ventricolo sinistro) (19).

Reclassificazione con i dati SPECT

Considerando la SPECT, la probabilità post-test di ischemia è stata determinata ed i pazienti sono stati reclassificati. Il numero delle reclassificazioni (cambio della categoria di rischio) è stato determinato dopo l'aggiunta dell'imaging di perfusione.

Follow-up

I dati al follow-up sono stati ottenuti mediante un questionario compilato dal ricercatore attraverso contatto telefonico con i pazienti o mediante revisione delle cartelle cliniche o facendo riferimento ai medici curanti. La morte per causa cardiaca, la sindrome coronarica acuta (angina instabile, infarto del miocardio non-ST elevato ed infarto miocardico con elevazione dell'ST), e la rivascolarizzazione coronarica tardiva (>60 giorni dall'esame SPECT) sono stati considerati eventi cardiovascolari. I pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica precoce (<60 giorni dalla SPECT imaging) sono stati esclusi dall'analisi finale. Gli eventi cardiaci sono stati confermati dalla revisione dei certificati di morte, cartelle ospedaliere o registro dei medici di riferimento. In particolare, la morte per causa cardiaca è stata definita quando conseguente a infarto acuto del miocardio, aritmia ventricolare, scompenso cardiaco refrattario e shock cardiogeno. L'infarto miocardico non fatale è stato definito in base ai criteri del dolore toracico atipico, elevazione dei livelli enzimatici cardiaci e le tipiche alterazioni elettrocardiografiche. Per l'outcome finale, i pazienti sono stati contattati

almeno una volta entro 18 mesi dall'esame SPECT. La data dell'ultimo esame o consultazione è stata utilizzata per determinare il periodo di follow-up. La differenza tra la classificazione corretta ed incorretta in accordo con l'outcome del paziente è stata definita come Net Reclassification Improvement (NRI) (vedi paragrafo *Analisi statistica*).

Analisi statistica

I dati continui sono stati espressi come media \pm deviazione standard e i dati categoriali come percentuale. Il confronto tra i gruppi è stato valutato mediante il t test di Student, il test della varianza, il test del chi-quadro con la correzione di Yates o il test esatto di Fisher, dove necessario. Le curve di sopravvivenza sono state costruite usando il metodo di Kaplan-Meier per quantificare il tempo di sopravvivenza e sono state confrontate mediante il test log-rank.

Il modello proporzionale di Cox è stato impiegato per determinare i predittori indipendenti di evento cardiovascolare e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati. Il valore incrementale dei dati clinici, funzionali (es. frazione di eiezione del ventricolo sinistro) ed i risultati della SPECT sono stati valutati calcolando il chi-quadro globale del modello prima e dopo l'aggiunta dei risultati scintigrafici alle altre informazioni. Un'analisi a due code è stata utilizzata e il valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Il NRI è stato calcolato come la somma di due componenti separati: 1) individui che hanno avuto evento e 2) individui che non hanno avuto evento cardiaco. Per i soggetti che hanno avuto evento cardiaco, abbiamo assegnato il valore di 1 per un aumento nella reclassificazione, il valore di -1 per una riduzione nella reclassificazione e di 0 per le persone che non cambiavano la loro categoria di rischio. L'opposto è stato fatto per i pazienti che non avevano avuto un evento. La somma dei punteggi individuali e la divisione dei numeri delle persone di ogni gruppo è stata impiegata per ottenere il valore di NRI. Assumendo la indipendenza tra gli individui che hanno avuto un evento e quelli che non hanno avuto evento ed eseguendo un test di significatività di McNemar nelle proporzioni correlate, un semplice test asintotico per testare l'ipotesi nulla (H_0), ossia $NRI=0$ è stato usato (test z). Il programma di statistica utilizzato per l'analisi dei dati è stato SPSS 15.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RISULTATI

Probabilità pre-test di ischemia

In base alle variabili cliniche, i pazienti sono stati classificati in tre sottogruppi: probabilità bassa (n=123), intermedia (n=360) ed alta (n=19) di ischemia. I dati demografici e le caratteristiche cliniche dei pazienti sono mostrate in *Tabella 1*.

Tabella 1. Dati demografici e caratteristiche cliniche per i pazienti a probabilità pre-test di ischemia bassa, intermedia ed alta (*n di pazienti = 502*)

	Bassa	Intermedia	Alta	<i>P</i>
<i>N</i>	123	360	19	
Età (anni)	61±9	63±8	65±12	<0.01
Sesso maschile (%)	87	74	63	<0.001
Dislipidemia (%)	58	62	53	0.58
Fumatore (%)	58	42	42	<0.05
Ipertensione (%)	63	69	68	0.37
Familiarità per CAD (%)	44	32	32	<0.05
Frazione di eiezione	54±12%	53±14%	55±16%	0.64
Esecizio fisico (%)	97	51	100	<0.0001
Test con dipiridamolo (%)	3	49	0	<0.0001

I valori sono espresso come media ± D.S. o percentuale

SPECT imaging

All'esame SPECT, 134 (27%) pazienti mostravano un risultato normale e 368 (73%) anomalie di perfusione. Di questi ultimi pazienti, 69 (19%) avevano

una ischemia stress indotta, 72 (19%) necrosi miocardica e 227 (62%) necrosi associata ad ischemia. Pertanto, la prevalenza di ischemia alla SPECT è stata del 59%. Dei 296 pazienti con ischemia, 214 (72%) avevano una ischemia lieve-moderata ed 82 (28%) una ischemia severa (*Figura 1*).

Figura 1

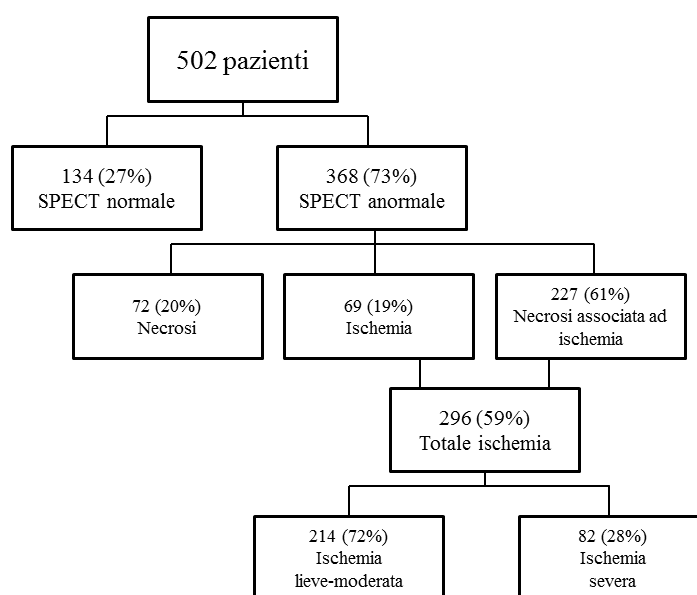


Figure 1. Risultati dell'imaging SPECT. Il diagramma di flusso illustra I risultati dell'imaging SPECT nella popolazione studiata.

I risultati scintigrafici dei pazienti suddivisi in base alla probabilità pre-test di ischemia sono mostrati in *Tabella 2*.

Tabella 2. Risultati dell' imaging SPECT nei pazienti a probabilità pre-test di ischemia bassa, intermedia ed alta (*n di pazienti =502*)

	Bassa	Intermedia	Alta	<i>P</i>
<i>N</i>	123	360	19	
SPECT normale (%)	28	26	37	0.55
SPECT anormale (%)	72	74	63	0.55
Ischemia lieve-moderata (%)	57	58	58	0.98
Ischemia severa (%)	23	22	25	0.98
Solo necrosi (%)	20	20	17	0.78
Summed Stress Score	8.7±8	9.3±8	10.7±10	0.55
Summed Rest Score	5.6±7	6.1±7	7.5±8	0.54
Summed Difference Score	3.1±3	3.3±3	3.1±4	0.87

I valori sono espresso come media ± D.S. o percentuale

La prevalenza di risultati SPECT anomali, l'estensione e la severità dei difetti di perfusione (SSS) non è stata differente tra i tre sottogruppi di pazienti, ma una tendenza ad incrementare dal sottogruppo a probabilità bassa a quello a probabilità intermedia ed alta è stata evidente (8.7±8.2, 9.3±8 e 10.7±10, rispettivamente; ANOVA test $p=0.55$).

Probabilità post-test di ischemia

Dopo l'aggiunta del dato SPECT nel modello, 139 pazienti avevano una probabilità post-test di ischemia miocardica bassa, 305 intermedia e 58 alta. La probabilità di ischemia è stata significativamente differente quando i sottogruppi pre e post-test sono stati confrontati ed è stato riportato un cambio

nella classificazione in 203 (40%) pazienti (Chi-quadro di Pearson, $p < 0.0001$). In particolare, 71 (58%) pazienti con una probabilità bassa pre-test shiftavano nel sottogruppo a probabilità post-test intermedia ed alta, 128 (36%) dei pazienti a probabilità pre-test intermedia shiftavano nel sottogruppo a probabilità bassa e alta ed infine solo 4 pazienti (21%) con alta probabilità pre-test di ischemia shiftavano nel sottogruppo a probabilità intermedia post-test (Figura 2).

Figura 2

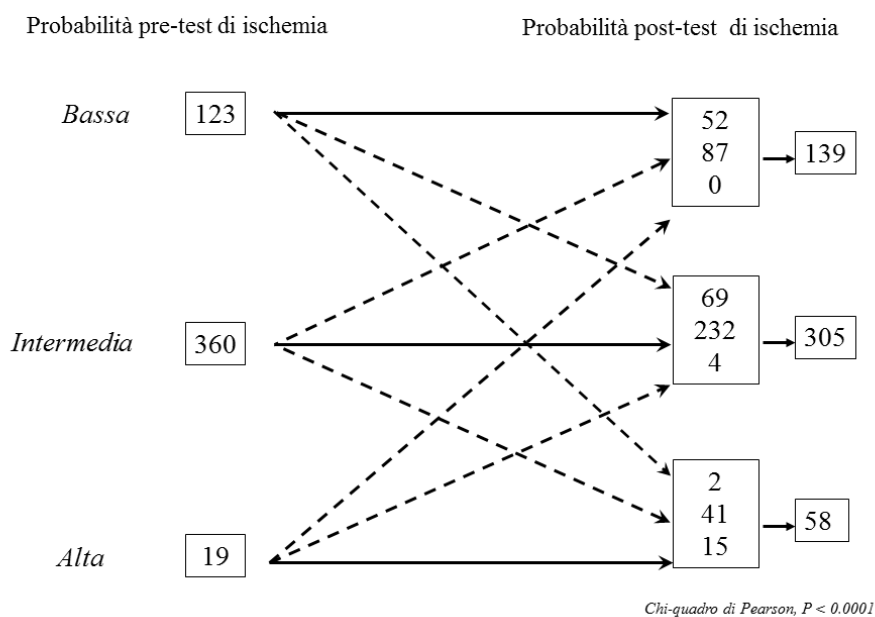


Figure 2. Il diagramma di flusso illustra la probabilità di ischemia pre e post-test in tutta la popolazione: le linee continue e discontinue indicano i pazienti senza e con cambio nella classificazione dopo l'inclusione del dato SPECT nel modello, rispettivamente.

E' interessante notare che il cambio nelle categorie a diversa probabilità di ischemia era molto più frequente nei pazienti asintomatici vs. i pazienti sintomatici (43 vs. 36%, $p < 0.05$).

Outcome e riclassificazione

Il follow-up è stato completo nell'86% dei pazienti in un periodo medio di 41 ± 19 mesi. In tutti i 416 pazienti, 118 pazienti hanno avuto un evento cardiovascolare (28%; tasso annuale di evento: 8.1%). In particolare, 20 pazienti sono morti per causa cardiaca, 22 pazienti hanno avuto un infarto miocardico e 79 pazienti sono stati sottoposti a rivascolarizzazione coronarica tardiva. Le caratteristiche dei pazienti senza e con evento cardiovascolare sono riportate in *Tabella 3*.

Tabella 3. Dati demografici, caratteristiche cliniche e risultato SPECT nei pazienti senza e con evento cardiovascolare (*n* di pazienti = 416)

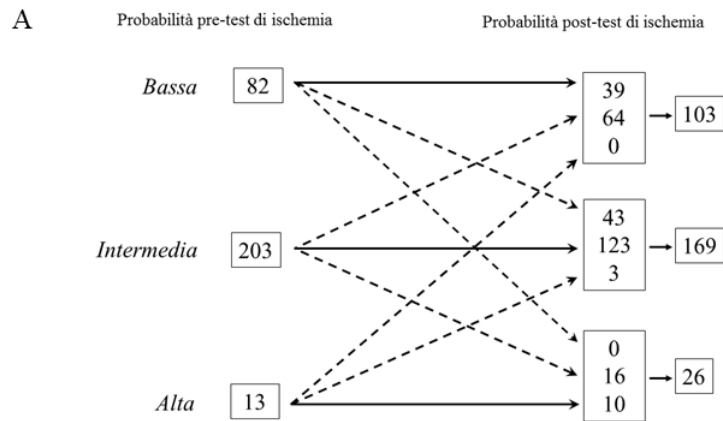
	Senza evento	Con evento	P
<i>N</i>	298	118	
Età (anni)	63±9	62±9	0.55
Sesso maschile (n,%)	227 (76%)	96 (81%)	0.25
Dislipidemia (n,%)	181 (61%)	78 (66%)	0.31
Fumatore (n,%)	141 (47%)	56 (47%)	0.98
Ipertensione (n,%)	193 (65%)	92 (78%)	0.009
Familiarità per CAD (n,%)	104 (35%)	49 (42%)	0.21
Frazione di eiezione	54±13%	51±14%	0.083
Esercizio fisico (n,%)	196 (66%)	71 (60%)	0.28
Test con dipiridamolo (n,%)	102 (34%)	47 (40%)	0.28
SPECT normale (n,%)	93 (31%)	13 (11%)	0.0001
SPECT anormale (n,%)	205 (68%)	105 (89%)	0.0001
Summed Stress Score	8.3±8.3	12.3±8.2	0.0001
Summed Rest Score	5.8±7.2	7.9±7.3	0.05
Summed Difference Score	3.0±3.0	4.8±4.0	0.0001

I valori sono espresso come media ± D.S. o percentuale

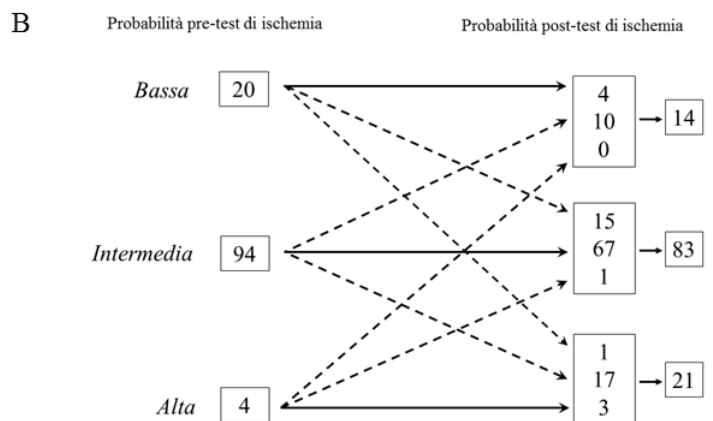
Considerando solo i pazienti che hanno avuto un evento cardiaco (*n*=118), 20 (17%) pazienti avevano una probabilità pre-test bassa, 94 (80%) intermedia e 4 (3%) alta. In accordo al dato SPECT, 14 (12%) pazienti avevano una probabilità post-test bassa, 83 (70%) intermedia e 21 (18%) alta. In tutti i 416 pazienti, il NRI è stato del 21% ($z=3.15$; $p<0.005$). La classificazione del rischio era maggiormente bilanciato tra i pazienti con evento e non evento che

mostravano una probabilità intermedia rispetto alla restante coorte. In particolare, dei 20 pazienti a probabilità pre-test bassa che avevano avuto un evento, 16 shiftavano nella categoria post-test a probabilità intermedia-alta. Al contrario, dei 216 pazienti a probabilità di ischemia intermedia o alta che non avevano avuto un evento, 64 (30%) shiftavano nella categoria a probabilità post-test bassa (Figura 3).

Figura 3



Chi-quadro di Pearson, $P < 0.0001$



Chi-quadro di Pearson, $P < 0.0001$

Figure 3. Pre-test and post-test likelihood of ischemia in patients with and without cardiac events. Il diagramma di flusso illustra la probabilità di ischemia pre e post-test nei pazienti che non hanno avuto un evento cardiaco (A) e in quelli che hanno avuto un evento cardiaco (B): le linee continue e discontinue indicano i pazienti senza e con cambio nella classificazione dopo l'inclusione del dato SPECT nel modello, rispettivamente.

Le curve di sopravvivenza libera da evento dei pazienti in accordo alla probabilità di ischemia pre e post-test sono riportate in *Figura 4*.

Figure 4

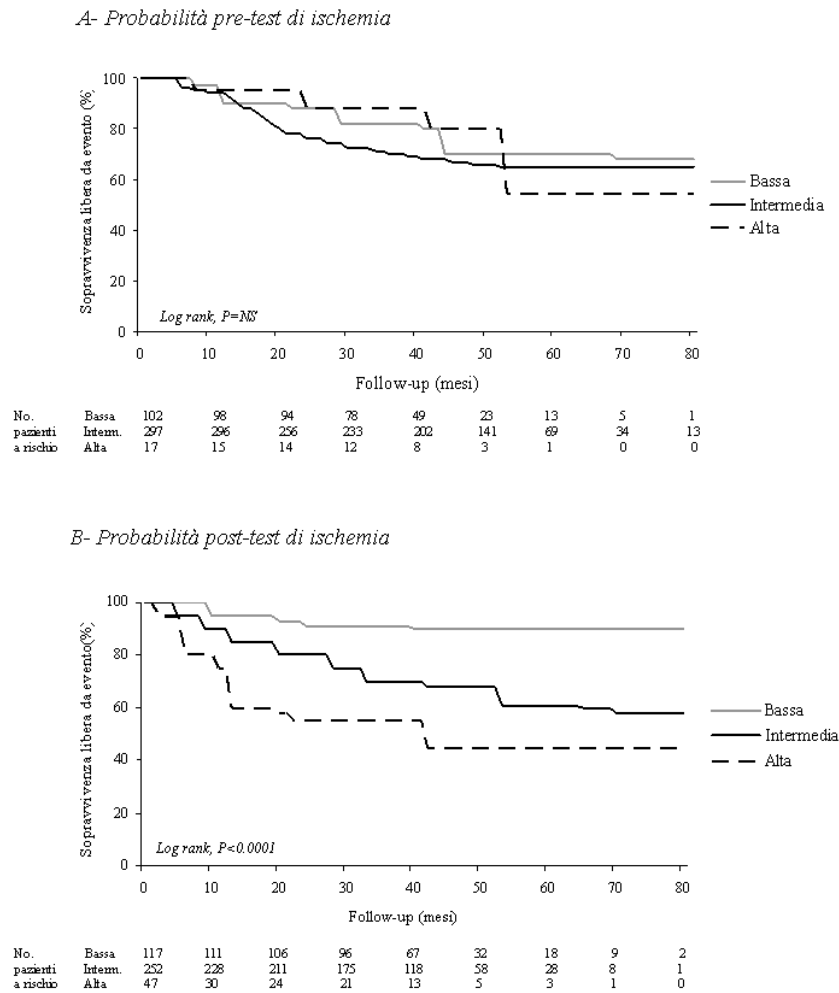


Figure 4. Curve di sopravvivenza libera da evento valutate mediante analisi di Kaplan-Meier in base alla probabilità pre e post-test di ischemia.

Alla fine del follow-up, la probabilità cumulativa di sopravvivenza libera da evento è stata del 90% nei pazienti a bassa probabilità post-test, del 58% nei pazienti a probabilità intermedia e del 45% nei pazienti a probabilità alta (log rank 30.1; $p < 0.0001$). All'analisi univariata, il risultato anormale alla SPECT e l'estensione e la severità del difetto di perfusione (SSS) sono risultati significativi predittori di eventi cardiaci (tutti $p < 0.05$), mentre all'analisi multivariata (includendo i parametri con $p < 0.1$ all'analisi univariata) solo il risultato SPECT anormale è risultato un fattore prognostico indipendente (HR: 2.89; I.C. 95% 1.38-6.04; $p < 0.005$). I risultati dell'analisi univariata e multivariata sono riportati in *Tabella 4*.

Tabella 4. Predittori di morte per causa cardiaca, infarto miocardico non fatale e rivascolarizzazione coronarica all'analisi univariata e multivariate di COX.

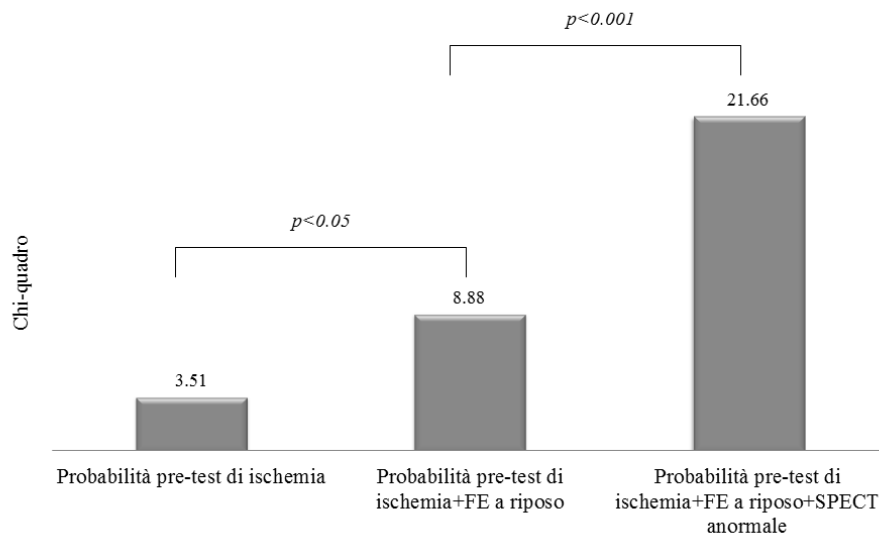
Predittori	Univariata		Multivariata	
	HR (I.C.95%)	P	HR (I.C.95%)	P
Parametri clinici	2.11 (0.96-4.62)	0.063	2.63 (1.17-5.93)	<0.05
Frazione di eiezione	0.99 (0.97-1.00)	0.062	1.00 (0.99-1.02)	0.749
SPECT anormale	3.08 (1.73-5.48)	<0.001	2.89 (1.38-6.04)	<0.005
SSS	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	1.02 (0.99-1.05)	0.216

HR: hazard ratio, I.C.: intervallo di confidenza, SSS: summed stress score

All'analisi incrementale, l'aggiunta del risultato della SPECT miocardica significativamente aumentava la potenza prognostica del modello che includeva i fattori di rischio clinici per CAD (valutati unitamente come

probabilità pre-test di ischemia) e la frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro. Il chi-quadro globale significativamente incrementava da 3.51 a 21.66 ($p < 0.001$; Figura 5).

Figura 5



Legenda

FE: frazione di eiezione del ventricolo sinistro

DISCUSSIONE

Ischemia miocardica silente e stratificazione del rischio

La scintigrafia miocardica perfusionale è stata impiegata in diversi pazienti per testare la prevalenza di ischemia miocardica silente o per analizzare l'impatto prognostico delle anomalie di perfusione nel paziente diabetico. In letteratura è riportata una prevalenza di ischemia silente variabile tra il 15 ed il 22% dei pazienti con diabete mellito di tipo II e senza sintomi (6,7). Nel nostro studio, prendendo in considerazione una specifica popolazione diabetica, abbiamo dimostrato un'alta prevalenza di pazienti asintomatici con ischemia miocardica alla SPECT (61% della nostra popolazione). In ogni modo, in accordo a Valensi et al. (9), i nostri risultati hanno dimostrato che la prevalenza di ischemia miocardica silente era più elevata nei pazienti >60 anni di età rispetto a quelli con età <60 anni (64% vs. 56%), ciò significa che la ricerca di ischemia miocardica silente nei pazienti con età superiore ai 60 anni di età potrebbe ridurre teoricamente il tasso di eventi cardiaci dal 33 al 16%, che in ogni caso rimane alta (9). Come estensivamente riportato in letteratura, nel caso di una popolazione selezionata di pazienti con una storia di precedente CAD, in questo contesto con diabete, l'incidenza di susseguenti eventi cardiaci è maggiore rispetto ai pazienti con sospetta CAD, indicando l'importanza di una prevenzione secondaria nella pratica clinica.

Hashimoto et al. (20) nel loro studio, con dati recuperati dal J-ACCESS database nei pazienti con CAD, hanno concluso che usando solo i pazienti con

CAD stabilita, l'SDS risultava un predittore potente ed indipendente di eventi cardiaci futuri. Questo dato è in accordo con i nostri risultati che dimostrano il ruolo dell'ischemia miocardica nella stratificazione del rischio del paziente diabetico con CAD nota: all'analisi multivariata solo una SPECT anormale è risultata un predittore indipendente di evento cardiaco. Inoltre, il 58% della nostra popolazione aveva anormali difetti di perfusione (fissi o reversibili) ed il 28% di loro mostrava una ischemia severa ($SDS \geq 7$); in accordo a Giri et al. (21), un maggior numero di segmenti anormali predice una peggiore prognosi in modo incrementale, implicando che il burden della malattia è significativamente associato con la prognosi. L'evidenza di ischemia severa alla SPECT cambia la probabilità di ischemia da <15% ad un valore compreso tra il 15 e 85%; questo risultato conferma che la presenza di ischemia miocardica all'imaging di perfusione, prematuramente potrebbe cambiare il rischio della popolazione diabetica con CAD nota.

Pertanto, se le informazioni pre-scan e la valutazione clinica di routine possono essere utili nella stratificazione del rischio del paziente con CAD, le informazioni addizionali fornite dalla perfusione/funzione cardiaca valutata mediante la gated SPECT possono aumentare l'accuratezza della valutazione del rischio contribuendo allo stabilimento della prevenzione secondaria nei pazienti a maggior rischio (nel presente caso in pazienti diabetici con CAD nota).

Importanza prognostica

La prognosi di CAD è meno favorevole nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non-diabetici e la mortalità post-infarto del miocardio è più elevata nel gruppo dei pazienti diabetici (22,23). Hashimoto et al (20) hanno rilevato che l'aggiunta del dato SDS e dell'indice di volume di fine sistole del ventricolo sinistro valutato mediante la ECG gated SPECT alle informazioni cliniche, storiche ed ergometriche migliora significativamente la predizione di eventi cardiaci futuri nei pazienti diabetici con CAD nota ed anche che il parametro SDS ha un potere predittivo nell' identificare i pazienti a rischio di ripetuti infarti del miocardio o angina pectoris. I nostri risultati riportano che la sopravvivenza libera da eventi è stata significativamente più bassa nei pazienti che avevano una probabilità post-test intermedia-alta rispetto al sottogruppo a probabilità bassa (58% e 45% vs. 90%, rispettivamente), rilevando il rischio di ripetuti eventi cardiovascolari in pazienti diabetici.

Il trial BARI 2D recentemente pubblicato (24), uno studio prospettico randomizzato, ha valutato i pazienti con diabete e CAD angiograficamente dimostrata che mostravano una stenosi >50% dei vasi coronarici maggiori con uno stress test positivo (includendo anche pazienti asintomatici) o che presentavano una stenosi >70% dei vasi coronarici maggiori con una angina classica. Gli end-points primari dello studio BARI 2D sono stati quelli di determinare se un intervento di rivascolarizzazione precoce è superiore a un approccio di rivascolarizzazione differito in presenza di un trattamento medico

aggressivo e l'impatto di queste due tipologie di management sulla prognosi: i tassi di sopravvivenza da eventi cardiaci maggiori sono stati significativamente più elevati nei pazienti che hanno eseguito un intervento di by-pass aorto-coronarico (CABG) rispetto a coloro che hanno eseguito una terapia medica aggressiva. Pertanto, la possibilità di valutare la diagnosi e la prognosi nei pazienti con diabete con un utile strumento di imaging è importante per individuare il burden della CAD così da indirizzare ad una terapia invasiva mirata. Tutte le evidenze accumulate supportano che la scintigrafia miocardica è un predittore indipendente di outcomes, essa può provvedere a dare importanti informazioni prognostiche oltre a quelle date da i fattori di rischio standard e può guidare nella pianificazione del trattamento nei pazienti asintomatici con diabete mellito e CAD nota. Ci sono sufficienti dati che supportano la raccomandazione che l'imaging nucleare con i traccianti di perfusione fornisce informazioni prognostiche incrementali rispetto all'ECG standard da sforzo nei pazienti con CAD nota (25,26). I nostri risultati suggeriscono che l'inclusione dei dati SPECT nel modello incrementale aumenta il valore del chi-quadro da 3.51 (solo variabili cliniche) a 21.66.

Il valore di NRI raggiunto con il dato SPECT è stato di 0.21, pertanto una sostanziale proporzione di inappropriata riclassificazione tra gli individui che avevano avuto un evento cardiovascolare è stato osservato quando solo i dati clinici erano stati considerati. Il valore della NRI per i pazienti con evento è stato di 0.186, mentre per coloro che non hanno avuto un evento cardiaco è

stato di 0.026. I risultati suggeriscono che quando applicati ad una popolazione diabetica con CAD nota, una strategia SPECT-basata può efficacemente identificare gli individui che avranno un evento cardiaco; inoltre la SPECT è in grado di identificare anche gli individui che erroneamente sono classificati come ad alto rischio ma che invece non avranno un evento cardiaco in corso di follow-up (nella nostra popolazione, 59/298 pazienti erano reclassificati ad una probabilità inferiore nel gruppo dei pazienti senza evento dopo l'aggiunta del dato SPECT).

Sebbene la tomografia computerizzata multidetettore (MDCT) e il valore del calcium score (CAC) sono eseguiti nei pazienti con diabete e precedente rivascolarizzazione coronarica per valutare la presenza di re-stenosi o la progressione della malattia aterosclerotica, è importante ricordare che severe calcificazioni all'imaging anatomico sono spesso osservate nei pazienti con normale imaging di perfusione e che anormali studi di perfusione possono associarsi ad estese calcificazioni (27,28). In ogni caso, per deficit confrontabili di perfusione miocardica, i pazienti con diabete hanno più alti tassi di evento, in particolar modo i pazienti diabetici con una storia positiva di CAD, già peraltro considerati ad alto rischio. Inoltre, i pazienti diabetici frequentemente mostrano una malattia coronarica multi-vasale quando la malattia vascolare viene diagnosticata o quando si verifica un infarto del miocardio. Per questa ragione è importante identificare i pazienti con malattia coronarica disseminata, con un precedente evento cardiaco in modo da adottare un corretto management diagnostico e terapeutico. Il test per la

valutazione della CAD asintomatica mediante imaging di perfusione può consentire l'identificazione di pazienti con severa ostruzione coronarica nei quali la rivascolarizzazione dovrebbe essere considerata, sebbene il beneficio della angioplastica percutanea trans-luminale (PTCA) o CABG nei pazienti con CAD asintomatica e diabete non è ancora chiaro. Acampa et al. (29) hanno riportato che la combinazione della estensione della area infartuale con la presenza di ischemia miocardica alla SPECT determina una riduzione nella sopravvivenza dei pazienti diabetici con precedente CABG.

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che i pazienti diabetici con anormale ECG a riposo sono meglio stratificati mediante l'imaging SPECT rispetto alle sole variabili cliniche. In particolare, un sostanziale numero di pazienti considerati a probabilità pre-test di ischemia bassa o intermedia e che poi hanno un evento cardiovascolare mostrano una SPECT anormale. In pazienti sintomatici ed asintomatici la prevalenza di difetti di perfusione alla SPECT è molto simile, così mentre nel primo gruppo ci sono chiare raccomandazioni, nel secondo i clinici dovrebbero mantenere un vigilante follow-up per monitorare la comparsa dei sintomi, e provvedere ad una aggressiva modifica dei fattori di rischio per CAD. Nei pazienti diabetici con CAD nota, un trattamento aggressivo guidato dai dati di perfusione può efficacemente ridurre il rischio di morbilità e mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association (1998) Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 21, 1551-1559.
2. Kang, X., Berman, D.S., Lewin, H. et al. (1999) Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with without diabetes mellitus. *Am. Heart J.* 137, 949-957.
3. Giri, S., Shaw, L.J., Murthy, D.R et al. (2002) Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 105, 32-40.
4. Shaw, L.J., Berman, D.S., Hendel, R.C. et al. Cardiovascular disease risk stratification with stress single-photon emission computed tomography technetium-99m tetrofosmin imaging in patients with the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 97, 1538-1544.
5. Miller, T.D., Rajagopalan, N, Hodge, D,O., Frye, R.L. and Gibbons, R.J. (2004) Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am. Heart J.* 147, 890-896.

6. Wackers, F.J., Young, L.H., Inzucchi, S.E. et al. (2004) Detection of ischemia in asymptomatic diabetic investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27, 1954-1961.
7. Cohn, P.F. (1990). Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation* 82 (Suppl. II), 149-154.
8. Anand, D.V., Lim, E., Hopkins, D. et al. (2006) Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur. Heart J.* 27, 713-721.
9. Valensi, P., Pariès, J., Brulport-Cerisier, V. et al. (2005) Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients. *Diabetes Care* 28, 2722–2727.
10. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 27, 157-72 6.
11. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010; 121:1768-77.
12. Shaw LJ. The new era of risk reclassification in cardiovascular imaging. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:536-7.
13. Petretta, M., Acampa, W., Evangelista, L., Daniele, S., Ferro, A. and Cuocolo, A. (2008) Impact of Inducible Ischemia by Stress SPECT

- (IDIS) Investigators. Impact of inducible ischemia by stress SPECT in cardiac risk assessment in diabetic patients: rationale and design of a prospective, multicenter trial. *J. Nucl. Cardiol.* 15, 100-104.
14. Cannon, C.P., Battler, A., Brindis, R.G. et al. (2001) American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 2114-2130.
15. Zellweger, M.J., Hachamovitch, R., Kang, X. et al. (2004) Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur. Heart J.* 25, 543-550.
16. Diamond, G.A., Staniloff, H.M., Forrester, J.S., Pollok, B.H. and Swan, H.J.C. (1983) Computer assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1, 444-455.
17. Berman, D.S., Hachamovitch, R., Kiat, H. et al. (1995) Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26, 639-647.
18. Hansen, C.L., Goldstein, R.A., Berman, D.S. et al. (2006) Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology.

Myocardial perfusion and function single photon emission computed tomography. *J. Nucl. Cardiol.* 13, 97-120.

19. Cerqueira, M.D., Weissman, N.J., Dilsizian, V. et al. (2002) American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 105, 539-542.
20. Hashimoto, A., Nakata, T., Wakabayashi, T., Kusuoka, H. and Nishimura, T. (2009) Incremental prognostic value of stress/rest gated perfusion SPECT in patients with coronary artery disease - subanalysis of the J-ACCESS study. *Circ. J.* 73, 2288-2293.
21. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105:32-40.
22. Forssas, E.H., Keskimäki, I.T., Reunamen, A.R. and Koskinen, S.V. (2008) Coronary heart disease among diabetic and nondiabetic people - socioeconomic differences in incidence, prognosis and mortality. *J. Diabetes Complication* 22, 10-17.

23. Miettinen, H., Lehto, S., Salomaa, V. et al. (1998) Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 21, 69-75.
24. Barsness GW, Gersh BJ, Brooks MM, et al. 2006 Rationale for the revascularization arm of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol*; 97:31G–40G),
25. Matsumoto, N., Sato, Y., Suzuki, Y., et al. (2008) Incremental prognostic value of cardiac function assessed by gated-myocardial perfusion SPECT for the prediction of future acute coronary syndrome. *Circ. J.* 12, 2035-2039.
26. De Lorenzo, A., Hachamovitch, R., Kong, X. et al. (2005) Prognostic value of myocardial perfusion SPECT versus exercise electrocardiography in patients with ST-segment depression on resting electrocardiography. *J. Nucl. Cardiol.* 6, 655-661.
27. Berman, D.S., Wong, N.D., Gransar, H. et al. (2004) Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 923-930.
28. Berman, D.S., Hachamovitch, R., Shaw, L. et al. (2006) Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. *J. Nucl. Med.* 47, 74-82.

29. Acampa, W., Petretta, M., Evangelista, L. et al. (2008) Stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after coronary artery bypass surgery for risk stratification and estimation of time to cardiac events. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 136, 46-51.