

Diabete e cardiopatia ischemica: la terapia specifica

Riccardo Raddino¹, Ivano Bonadei¹, Melissa Teli¹, Debora Robba¹, Giorgio Caretta¹, Alberto Madureri¹, Gregoriana Zanini¹, Claudio Pedrinazzi², Enrico Vizzardi¹, Livio Dei Cas¹

¹Sezione di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, Brescia, ²U.O. di Cardiologia, A.O. Ospedale Maggiore, Crema (CR)

Key words:
ACE-inhibitors;
Beta-adrenergic blockers;
Coronary artery bypass
grafting;
Diabetes mellitus;
Ischemic heart disease;
Thrombolytic therapy.

Diabetes mellitus is a worldwide epidemic whose incidence and prevalence have significantly increased in recent decades. Diabetic patients have an increased mortality and morbidity related to ischemic heart disease and are more likely to develop multivessel coronary artery disease than non-diabetic patients. An acute coronary event is the leading cause of death among diabetics. These patients have an increased risk of complications after an acute coronary syndrome both during the acute phase and in the post-infarction period. Experimental evidences showed an increased prevalence of atherosclerosis as well as platelet and coagulation abnormalities in patients with diabetes, even after data adjustment for other risk factors. Both hyperglycemia and insulin resistance play a role in the pathogenic link between diabetes and atherosclerosis. Diabetic patients, therefore, could derive a greater benefit from therapies shown to be effective in treating and preventing ischemic heart disease. An aggressive correction of cardiovascular risk factors and accurate risk stratification of patients with diabetes are needed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 52S-55S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Riccardo Raddino

U.O. di Cardiologia
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail:
Riccardo.raddino@libero.it

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia in rapido aumento sia nei paesi occidentali sia in quelli in via di sviluppo. Si stima, infatti, che nel 2050 le persone affette da diabete saranno circa 18 milioni e questo grazie sia ai cambiamenti demografici, sia alla crescita della popolazione e sia infine all'aumento di prevalenza del diabete stesso. Nei recenti registri internazionali è descritta una prevalenza di diabete nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA) che varia dal 19% al 23%. Nei soggetti diabetici si riscontra un'augmentata prevalenza di aterosclerosi e malattia coronarica e una più alta morbilità e mortalità dopo SCA rispetto ai non diabetici. Il diabete mellito influenza negativamente l'evoluzione e la prognosi della cardiopatia ischemica.

Fisiopatologia

Lo stato metabolico alterato che contraddistingue il diabete causa una disfunzione nelle arterie, predisponendole all'aterosclerosi. Il diabete modifica infatti la funzione di diversi tipi cellulari, tra cui le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e le pia-

strine contribuendo così all'estensione del disordine vascolare.

L'endotelio è in grado di produrre numerose sostanze, come l'ossido nitrico (NO), le prostaglandine, l'endotelina (ET) e l'angiotensina II, che regolano funzione e struttura dei vasi sanguigni. Il diabete ostacola la vasodilatazione NO-mediata ancora prima della formazione dell'ateroma, attraverso numerosi meccanismi. Lo stato di iperglicemia, ad esempio, inibisce la produzione della NO-sintetasi endoteliale e di conseguenza di NO e incrementa la produzione di radicali liberi dell'ossigeno nelle cellule endoteliali e muscolari lisce. L'insulino-resistenza determina un'eccessiva liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo, con conseguente attivazione dell'enzima proteinchinasi C, inibizione della fosfatidil inositolo 3-fosfato chinasi e aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno. Ne risulta un'inibita produzione di sostanze ad attività vasodilatatrice e antiaggregante come la prostaciclina. Il diabete, inoltre, favorisce la produzione di sostanze vasocostrittrici come l'ET-1, che agisce legandosi al proprio recettore sulle cellule muscolari lisce dei vasi. D'altra parte la stessa ET-1 incrementa la ritenzione di acqua e sale, stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone e contribui-

sce all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce. L'attività dell'ET viene favorita dall'insulina, dalla stimolazione del recettore dei prodotti finali della glicosilazione avanzata e dalle lipoproteine a bassa densità (LDL), che ne inducono un'aumentata trascrizione¹. Altre sostanze vaso-costrittrici come l'angiotensina II e le prostaglandine sono aumentate nel diabete. La migrazione delle cellule mononucleate nello strato intimale è un passo determinante del processo aterosclerotico, i linfociti T sono responsabili della sintesi di citochine infiammatorie e i monociti, dopo essersi infarciti di LDL, si convertono in cellule schiumose, che si accumulano contribuendo così alla formazione del primo strato che costituirà la lesione aterosclerotica.

L'iperglicemia aumenta lo stress ossidativo e la trascrizione di fattori nucleari, come il fattore κB , che regolano l'espressione di mediatori dell'aterogenesi come molecole di adesione per i leucociti, chemochine, mediatori infiammatori come l'interleuchina-1 e il fattore di necrosi tumorale. Il glucosio induce un aumento della produzione del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), del fattore di crescita dei fibroblasti e del fattore di crescita di trasformazione- β (TGF- β) tramite la via della sintesi delle esosamine². L'iperglicemia determina la formazione di prodotti finali di glicosilazione avanzata³, che a loro volta facilitano la produzione di TGF- β nei miofibroblasti e di PDGF nelle cellule del mesangio.

Il diabete promuove inoltre l'instabilità della placca riducendo la sintesi di collagene per le cellule muscolari lisce e aumentando le metalloproteasi, direttamente responsabili della rottura del collagene.

Diabete e sindrome coronarica acuta: terapia

Trombolisi

I ricercatori del Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group⁴ hanno valutato i risultati complessivi di 9 studi clinici nei quali sono stati arruolati pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) assegnati alla terapia con trombolitico vs la terapia anticoagulante convenzionale, selezionando dalla letteratura quelli che presentavano una numerosità del campione rilevante per ciascun braccio di trattamento. I pazienti diabetici hanno dimostrato di rappresentare il 10% circa della popolazione complessiva. Tra questi la riduzione della mortalità determinata dall'agente fibrinolitico è risultata significativamente maggiore di quella nei pazienti non diabetici (37 vite salvate ogni 1000 soggetti vs 15 vite salvate/1000), benché la mortalità complessiva dei diabetici si sia confermata comunque significativamente più elevata di quella dei soggetti con profilo glicemico normale, indipendentemente dal trattamento praticato.

Terapia antiaggregante

La terapia con aspirina in prevenzione primaria è raccomandata nei pazienti diabetici, con età >40 anni, con

altri fattori di rischio e/o storia di diabete di durata >10 anni e/o malattia coronarica. Studi a lungo termine hanno dimostrato il beneficio dell'aspirina in pazienti diabetici con ischemia miocardica.

Dall'analisi nel CAPRIE⁵ dei pazienti diabetici, con pregresso IMA, ictus o arteriopatia periferica accertata, randomizzati all'assunzione di aspirina vs clopidogrel è emersa la maggior efficacia della terapia con clopidogrel nel ridurre il rischio relativo di morte, reinfarto, recidiva di ictus ed ospedalizzazione rispetto all'aspirina. Nel PCI-CURE⁶, dei 504 pazienti diabetici inclusi (38%), 32 (12.9%) trattati con clopidogrel e 42 (16.5%) trattati con placebo, sono andati incontro a morte per cause cardiovascolari o IMA durante il follow-up, mentre un chiaro beneficio del clopidogrel è emerso nei non diabetici. Il diabete potrebbe infatti contribuire ad indurre una forma di resistenza ad aspirina e clopidogrel.

Una recente metanalisi ha evidenziato un aumento della sopravvivenza nei pazienti diabetici a cui era stato somministrato abciximab (4.5 vs 2.5%; $p = 0.03$). La riduzione di mortalità a 30 giorni nei pazienti diabetici con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, trattati con inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, è risultata maggiore nei pazienti sottoposti ad angioplastica⁷.

Betabloccanti

I betabloccanti sono in grado di migliorare la prognosi sia nella fase acuta di una SCA che nelle fasi successive. Tuttavia, il loro utilizzo nella popolazione dei diabetici è stato ampiamente posto in discussione per il rischio che potessero influire negativamente sul profilo lipidico plasmatico, ridurre i sintomi dell'ipoglicemia, accelerare l'intolleranza al glucosio e inibire il rilascio di insulina. L'uso di tale classe di farmaci nei pazienti diabetici con IMA ha solide basi fisiopatologiche, determinando una riduzione della mortalità; per tali motivi e in assenza di specifiche controindicazioni, la somministrazione di betabloccanti è raccomandata in tutti i diabetici con SCA.

I betabloccanti possono favorire il ripristino dell'equilibrio simpatovagale nei pazienti diabetici con neuropatia autonoma e ridurre l'utilizzo miocardico degli acidi grassi con conseguente diminuzione della richiesta di ossigeno. In caso di trattamento insulinico, dovrebbero essere preferiti gli antagonisti β_1 -selettivi mentre gli antagonisti α_1 -adrenergici (ad esempio il carvedilolo) potrebbero avere un ruolo nei pazienti con arteriopatia periferica o insulino-resistenza⁸.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) riducono l'estensione dell'area infartuale, agiscono sul rimodellamento ventricolare, migliorano la sopravvivenza dopo infarto miocardico e risultano efficaci anche nei pazienti diabetici. Nello studio GISSI-3⁹ il sottogruppo di pazienti diabetici trattato con lisinopril presentava mortalità ridotta. Il CONSENSUS II¹⁰ ha ottenuto un risultato analogo, eviden-

ziando un miglioramento della prognosi nel sottogruppo dei pazienti diabetici trattati con enalapril nella fase acuta dell'IMA, a fronte di un mancato beneficio nella popolazione dei non diabetici.

Lo studio HOPE¹¹ ha mostrato una riduzione del 25% di IMA, ictus o morte cardiovascolare nei diabetici suggerendo la possibilità che il ramipril possa concorrere a prevenire eventi cardiovascolari in questi pazienti. Più recentemente lo studio EUROPA¹² ha confermato questi risultati anche se in una popolazione con profilo di rischio più basso rispetto a quella dello studio HOPE. Nonostante il vantaggio conferito dal perindopril sia risultato paragonabile a quello della popolazione non diabetica, il beneficio assoluto è tuttavia maggiore per il più elevato tasso di eventi nella popolazione diabetica.

Gli ACE-inibitori hanno la potenzialità di interferire sia direttamente che indirettamente con alcuni dei processi che espongono il paziente diabetico ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari e di morte dopo un evento ischemico acuto, in particolare la disfunzione ventricolare sinistra manifesta o subclinica determinata dalla presenza di una cardiomiopatia diabetica.

Terapia ipolipemizzante

Lo scarso controllo glicemico aggrava la dislipidemia diabetica. Una stretta regolazione della glicemia può contribuire a ridurre il flusso di acidi grassi liberi e la sintesi epatica di lipoproteina a bassissima densità. Le alterazioni metaboliche e lipidiche migliorano con il calo ponderale, l'attività fisica, la cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta e un'attenta dieta. Per tale motivo il primo provvedimento terapeutico consiste nel cambiamento dello stile di vita. La terapia farmacologica, d'altra parte, ha dimostrato in numerosi trial di ridurre gli eventi cardiovascolari nei diabetici. I pazienti diabetici sono ad alto rischio di eventi ricorrenti e la terapia ipolipemizzante fornisce loro una riduzione del rischio superiore che nei non diabetici¹³. In alcuni importanti studi di intervento quali il CARE¹⁴ e il 4S¹⁵ e più recentemente l'HPS¹⁶ l'analisi di sottogruppi di pazienti diabetici ha dimostrato che questi pazienti beneficiavano particolarmente della terapia con statine; anche il recente studio CARDS¹⁷, effettuato esclusivamente su pazienti diabetici ad alto rischio trattati con una statina, ha documentato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari rispetto al gruppo di controllo.

Terapia interventistica

Le prime perplessità circa la procedura di angioplastica (PCI) vs bypass aortocoronarico (CABG) nei pazienti diabetici derivano da un'analisi *post-hoc* dello studio BARI¹⁸, in cui la sopravvivenza a 7 anni era più elevata nei pazienti trattati chirurgicamente rispetto a coloro che erano stati sottoposti a PCI. Seppur BARI non era stato disegnato specificatamente per studiare l'effetto

della rivascolarizzazione nei pazienti con diabete mellito, il sospetto di prognosi meno favorevole dopo PCI rispetto a CABG nei diabetici venne confermato da un altro ampio studio¹⁹. Peraltro osservazioni successive non hanno confermato differenze statisticamente significative di sopravvivenza tra le due metodiche, ma la maggior probabilità di dover essere sottoposti a rivascolarizzazioni ripetute a causa delle frequenti restenosi nei pazienti diabetici.

L'avvento di stent medicati (DES) ha messo a disposizione altri strumenti terapeutici, ma sono ancora pochi gli studi sui pazienti diabetici. Una recente meta-analisi²⁰ ha confrontato l'utilizzo di stent metallici vs DES, ma osservazioni ancor più recenti non confermano una maggior efficacia dei DES rispetto agli stent metallici nei pazienti diabetici o rispetto alla terapia medica. Nello studio AWESOME²¹ tra pazienti diabetici sottoposti a PCI (54% con stent) e quelli sottoposti a CABG, non si è osservata alcuna differenza di sopravvivenza tra i due gruppi (simile sopravvivenza a 30 giorni, 6 e 36 mesi). Pertanto l'indicazione chirurgica deve essere riservata ai pazienti che presentano anatomia coronarica sfavorevole tale da non consentire una PCI.

Uno scarso controllo glicemico è correlato ad anomalie strutturali e funzionali dei condotti venosi utilizzati per il CABG a differenza di quelli arteriosi²². L'indicazione è pertanto quella dell'utilizzo di graft arteriosi vs venosi nei pazienti diabetici che devono essere sottoposti a CABG.

Riassunto

Il diabete mellito è un'epidemia mondiale, la cui incidenza e prevalenza stanno aumentando rapidamente negli ultimi decenni. I soggetti affetti da diabete hanno un'aumentata mortalità e morbidità associata a cardiopatia ischemica e hanno una maggiore probabilità di sviluppare malattia coronarica multivasale rispetto ai non diabetici. Un evento coronarico acuto è la principale causa di morte nella popolazione diabetica. I diabetici con sindrome coronarica sono a maggior rischio di sviluppare complicanze e recidive sia durante la fase acuta sia a medio e lungo termine. Il diabete è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e l'evoluzione della malattia aterosclerotica ed è associato ad anomalie della coagulazione e dell'aggregazione piastrinica.

Parole chiave: ACE-inibitori; Antagonisti beta-adrenergici; Bypass aortocoronarico; Cardiopatia ischemica; Diabete mellito; Terapia trombolitica.

Bibliografia

1. Cardillo C, Campia U, Bryant MB, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 1783-7.
2. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest* 2001; 108: 1853-63.

3. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-4.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
5. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-8.
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
7. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.
8. Gheorghiade M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002; 106: 394-8.
9. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-45.
10. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
12. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML, for the EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369-78.
13. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
14. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. The CARE Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513-9.
15. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-7.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, for the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
18. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1122-9.
19. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al, for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1008-15.
20. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VM. Drug-eluting stents: a meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 2167-8.
21. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, et al, for the Investigators of the Dept of Veterans Affairs Cooperative Study 385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1555-66.
22. Lorusso R, Pentiricci S, Raddino R, et al. Influence of type 2 diabetes on functional and structural properties of coronary artery bypass conduits. *Diabetes* 2003; 52: 2814-20.