- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

Quali strategie terapeutiche possono migliorare la prognosi dei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta?

Claudio Cavallini

Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale R. Silvestrini, Perugia

Key words:
Acute coronary syndromes; Coronary angioplasty; Diabetes mellitus; Drug-eluting stents; Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; Insulin.

Diabetes mellitus is a major risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. The burden of cardiovascular disease associated with this condition will increase dramatically, because the prevalence of diabetes is estimated to double over the next few decades. Diabetic patients show a poor short- and long-term outcome in the setting of ST-segment-elevation and non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes, with a 2-fold acute mortality compared with non-diabetics. Although no specifically designed clinical trials in diabetics with acute coronary syndromes are available at present, many data suggest that an aggressive approach, such as early mechanical revascularization with the use of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and of drug-eluting stents, associated with a strict glycemic control during hospital stay, can improve the prognosis of these patients. Nonetheless, these strategies appear to be underused in current practice, representing a missed opportunity for improving outcomes in this high-risk population.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-4): 13S-20S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Cavallini

Struttura Complessa di Cardiologia
Ospedale R. Silvestrini
Località S. Andrea delle Fratte
06156 Perugia
E-mail: clcaval@tin.it

Introduzione

Il diabete mellito si va profilando come un'autentica epidemia e uno dei problemi sanitari più rilevanti del nostro tempo. La sua incidenza infatti appare in progressivo aumento negli ultimi anni, in conseguenza del miglioramento delle condizioni di vita dei paesi occidentali, dell'ipernutrizione, della limitazione dell'attività fisica e della maggiore ricorrenza di obesità[1-4]. Nel 1997 fu stimato che 117 milioni di persone fossero affette da diabete mellito[1,2] e le previsioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ipotizzano un raddoppio di questo numero nei prossimi 20 anni (Figura 1)[2]. Circa un terzo di costoro non riceve una diagnosi definitiva e non viene pertanto sottoposto a terapia farmacologica adeguata.

Un elemento che contribuisce significativamente all'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare in questi pazienti è rappresentato dallo sviluppo prematuro delle complicanze aterosclerotiche dei vasi coronarici[5]. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, che costituiscono il 90% circa di tutti i soggetti diabetici, le morti per cause cardiovascolari costituiscono circa il 50% delle cause di decesso e il 75% di esse è attribuibile a una cardiopatia ischemica (Figura 2).

La patologia coronarica nel diabetico

Lo sviluppo delle complicanze macrovascolari che conducono alla cardiopatia ischemica nasce dalla complessa interazione fra predisposizione genetica e alcuni comportamenti (alimentari, stile di vita, ecc.) condizionati dall'ambiente individuale di crescita e di sviluppo[3,5]. La concomitanza di più fattori di rischio noti e la sovrapposizione delle alterazioni metaboliche proprie della malattia diabetica accentuano la gravità e la precocità delle complicanze macrovascolari. Studi autoptici hanno documentato che il coinvolgimento aterosclerotico delle coronarie dei soggetti diabetici risulta significativamente superiore a quello dei soggetti non diabetici affetti da cardiopatia ischemica.

Tuttavia la ricorrenza e la severità della sindrome coronarica acuta (SCA) nel diabetico sono ascrivibili non solo ad una maggiore diffusione delle placche, ma anche ad una maggiore tendenza di queste a complicarsi con fenomeni di fissurazione e di trombosi coronarica. Tutto ciò è documentato da: 1) aumento della concentrazione di cellule infiammatorie (soprattutto macrofagi) all'interno degli ateromi[6], con conseguente indebolimento/assottigliamento del cappuccio fibroso e maggiore propensione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

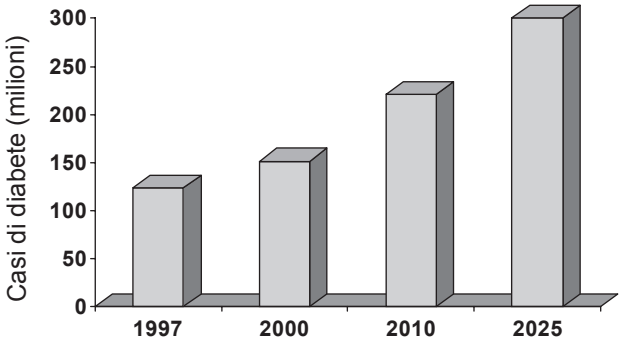

Figura 1. *Progressivo incremento della popolazione di pazienti diabetici: stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Da Howard et al.[2], modificata.*

alla rottura; 2) incremento della concentrazione o dell'attività dei fattori che favoriscono la coagulazione (fattore di von Willebrand, fibrinogeno, trombina, fattore VII[7]); 3) maggiore tendenza all'attivazione e all'aggregazione piastrinica (piastrine più voluminose, aumento della concentrazione di recettori glicoproteici [GP] IIb/IIIa, aumentato rilascio di trombossano A_2[8,9]); 4) profonda soppressione dei meccanismi di fibrinolisi spontanea, come conseguenza di elevati livelli di inibitore del plasminogeno[10]. Inoltre le alterazioni metaboliche proprie della malattia diabetica, caratterizzate da iperglicemia, iperinsulinemia, presenza di acidi grassi liberi, prodotti della glicosilazione delle proteine, danneggiano le cellule endoteliali riducendo la produzione di ossido nitrico e quindi alterando la capacità vasodilatatrice dei vasi arteriosi[11].

Infine, quando sottoposto a rivascolarizzazione percutanea, il paziente diabetico presenta un'incidenza di restenosi nettamente più elevata rispetto al non diabetico[12].

Queste osservazioni fisiopatologiche rendono conto della frequenza e dell'impatto prognostico sfavorevole nei diabetici della SCA, la quale si associa a livelli di mortalità a 30 giorni, sia nelle SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) (Figura 3) sia nelle SCA con sopraslivellamento del tratto ST (SCA-STE), quasi doppi rispetto ai non diabetici[13-17]; allo stesso tempo tali osservazioni individuano potenziali punti di intervento terapeutico per migliorare la prognosi in questi pazienti. Interventi terapeutici teoricamente utili possono essere rappresentati da: 1) strategia precocemente invasiva (stabilizzazione della placca); 2) trattamento antipiastrinico con inibitori delle GPIIb/IIIa (controllo dello stato protrombotico); 3) trattamento insulinico intensivo (correzione dei fattori metabolici); 4) utilizzo degli stent a rilascio di farmaco (prevenzione della restenosi). Analizziamo i risultati conseguiti da questi trattamenti nella popolazione diabetica alla luce delle evidenze disponibili.

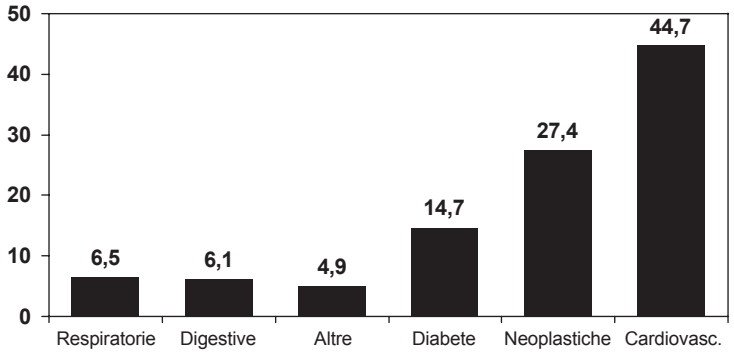

Figura 2. *Cause principali di morte nei pazienti diabetici.*

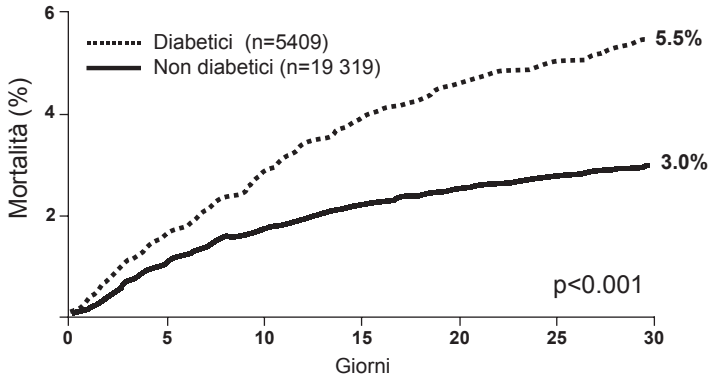

Figura 3. *Marcato incremento di mortalità a 30 giorni nei pazienti diabetici con sindrome coronarica senza sopraslivellamento del tratto ST. Da Roffi et al.[15], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST

Strategia precocemente aggressiva

L'elevata incidenza di eventi maggiori nella popolazione diabetica rende conto del beneficio addizionale che strategie terapeutiche di consolidata efficacia possono avere in questi pazienti. Così un trattamento precocemente aggressivo, caratterizzato dal ricorso alla coronarografia ed all'eventuale rivascolarizzazione miocardica entro 48 h dal ricovero, sembra essere di particolare utilità nei pazienti diabetici. Lo studio FRISC (Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease) II ha arruolato 2457 pazienti che sono stati randomizzati ad un trattamento precocemente invasivo o precocemente conservativo. La riduzione assoluta dell'endpoint primario (morte o [re]infarto a 6 mesi) associato al trattamento precocemente invasivo è risultata superiore tra i 299 pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (6.2 vs 2.3%)[18]. Analogamente nello studio TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-TIMI 18 i pazienti diabetici trattati con approccio precocemente aggressivo presentavano una riduzione assoluta del rischio di morte o (re)infarto a 6 mesi superiore rispetto alla restante popolazione arruolata (7.6 vs 2.3%) (Figura 4)[19].

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Il trattamento con farmaci inibitori delle GPIIb/IIIa risulta di particolare beneficio nei diabetici. Roffi et al.[20] hanno condotto una metanalisi dei sei trial clinici più importanti nei quali questi farmaci sono stati testati, in associazione con la terapia convenzionale con aspirina ed eparina, nei pazienti con angina instabile e infarto miocardico acuto non Q[20]. Nei 6458 pazienti diabetici arruolati, l'utilizzo di questa categoria di farmaci ha indotto una significativa riduzione della mortalità a 30 giorni (6.2 vs 4.6%, p = 0.007) che non è stata apprezzata nella restante popolazione (23 072 pazienti non diabetici). Particolarmente significativa è risultata la riduzione della mortalità nel sottogruppo di soggetti diabetici sottoposti ad angioplastica coronarica, nei quali l'associazione con gli anti-GPIIb/IIIa ha comportato una riduzione del rischio relativo di morte a 30 giorni dell'83% (4 vs 1.2%, p = 0.002) (Figura 5)[20].

Sebbene studi specificamente disegnati per testare l'efficacia di una strategia precocemente aggressiva in associazione con trattamento anti-GPIIb/IIIa nei pazienti diabetici non siano attualmente disponibili, la concordanza e l'entità delle analisi *post-hoc* sopra citate ha portato gli estensori delle linee guida della Società Europea di Cardiologia per il trattamento delle SCA-NSTE a raccomandare l'utilizzo di farmaci inibitori delle GPIIb/IIIa in associazione con una strategia precocemente invasiva in tutti i pazienti diabetici ricoverati per tale patologia[21].

Sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento persistente del tratto ST

Terapia fibrinolitica

La terapia fibrinolitica si è dimostrata altamente efficace nel ridurre la mortalità ospedaliera nei pazienti diabetici. Il gruppo del Fibrinolytic Therapy Trialists'[22] ha valutato i risultati complessivi di nove studi clinici nei quali sono stati arruolati pazienti con infarto miocardico acuto assegnati al trattamento con trombolitico vs terapia eparinica. I pazienti diabetici sono risultati il 10% circa della popolazione complessiva; tra costoro la riduzione della mortalità determinata dall'agente fibrinolitico è risultata significativamente maggiore di quella ottenuta nei pazienti non diabetici (37 vite salvate/1000 trattati vs 15 vite salvate/1000).

Benché l'introduzione del trombolitico abbia comportato una riduzione degli eventi fatali nei pazienti diabetici, la mortalità risulta comunque del 60-100% più elevata di quella dei soggetti non diabetici. Nello studio GUSTO la mortalità a 30 giorni è risultata signi-

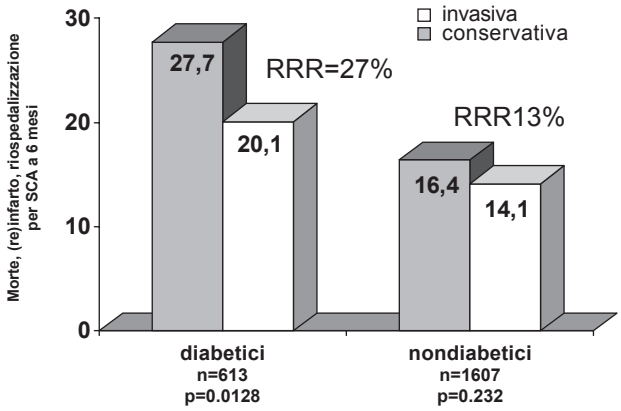

Figura 4. *Differente beneficio della strategia precocemente aggressiva nelle sindromi coronariche acute (SCA) con sopraslivellamento del tratto ST nei diabetici e nei non diabetici. Studio TACTICS-TIMI 18. RRR = riduzione del rischio relativo. Da Cannon et al.[19], modificata.*

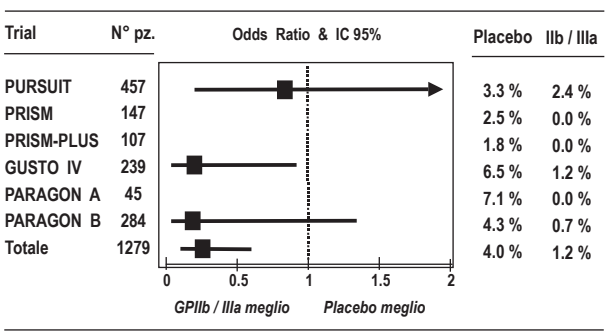

Figura 5. *Beneficio del trattamento con inibitori delle glicoproteine (GP) II/IIIa sulla mortalità a 30 giorni nei pazienti diabetici con sindrome coronarica senza sopraslivellamento del tratto ST sottoposti ad angioplastica coronarica. Metanalisi di sei trial clinici. IC = intervallo di confidenza. Da Roffi et al.[20], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

ficativamente più elevata nei 5944 pazienti diabetici rispetto alla restante popolazione (12.5% nei pazienti in trattamento insulinico al momento del ricovero, 9.7% nei diabetici trattati con altre terapie e 6.2% nei pazienti non diabetici[23]). Dopo la fase acuta, le curve di sopravvivenza continuano a divergere e, a 1 anno dall'evento acuto, la mortalità complessiva dei pazienti diabetici è risultata del 14.5 vs 8.9% dei soggetti non diabetici ($p < 0.001$).

Angioplastica primaria

Quando confrontata con il trattamento fibrinolitico l'angioplastica primaria (PPCI) si è dimostrata più efficace nel ridurre l'incidenza di morte, reinfarto o ictus nella popolazione generale[24], ed è attualmente considerata il trattamento riperfusivo di scelta a patto che possa essere eseguita da un team esperto ed entro un breve arco di tempo (90 min) dal ricovero[25]. Non sono disponibili studi che abbiano analizzato specificamente l'efficacia della PPCI nei pazienti diabetici.

Nel sottoprogetto "angioplastica" del trial GUSTO-IIb 1138 pazienti con infarto miocardico acuto sono stati randomizzati a ricevere terapia fibrinolitica con alteplase vs PPCI[26]. Di essi, 177 (16%) erano diabetici, trattati con terapia insulinica nel 27% dei casi e con la dieta o con ipoglicemizzanti orali nel 73%. I diabetici presentavano un profilo di rischio di base più elevato ed una coronaropatia più severa e diffusa rispetto ai non diabetici. L'incidenza di endpoint primario (morte, reinfarto o ictus a 30 giorni) era più frequente tra i diabetici rispetto ai non diabetici (11.1 vs 9.3%); tuttavia il beneficio del trattamento riperfusivo meccanico vs quello farmacologico è risultato simile tra i pazienti diabetici (odds ratio = 0.70, intervallo di confidenza 95% 0.29-1.72) e non diabetici (odds ratio = 0.62, intervallo di confidenza 95% 0.41-0.96). In conclusione, pur dimostrandosi la PPCI vantaggiosa rispetto al trattamento fibrinolitico, manca un'evidenza chiara di un beneficio addizionale della riperfusione meccanica rispetto a quella farmacologica proprio in questa popolazione di pazienti a rischio maggiore. Osservazioni recenti hanno documentato che la PPCI, a parità di successo angiografico, è gravata da un tasso di mancata risoluzione del tratto ST e di inadeguata riperfusione microcircolatoria (valutata con tecnica del "myocardial blush" o con ecocontrastografia miocardica) significativamente più elevato nei diabetici rispetto ai non diabetici[27-29]. Queste osservazioni generano l'ipotesi che trattamenti farmacologici potenzialmente efficaci nel migliorare la riperfusione del microcircolo, come gli inibitori delle GPIIb/IIIa, possano avere un ruolo nel trattamento con PPCI della SCA-STE del diabetico.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Nello studio ADMIRAL (Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up) i pazienti con SCA-STE sottoposti a PPCI con stenting venivano randomizzati a ricevere abciximab o placebo[30]. I pazienti con diabete mostravano un beneficio maggiore dal trattamento con abciximab rispetto alla restante popolazione, con una riduzione del rischio assoluto di morte, infarto o rivascolarizzazione urgente a 30 giorni del 13.9 vs 8.0%. Particolarmente significativo l'impatto del trattamento con abciximab sulla mortalità a 6 mesi che, nel gruppo diabetici, è stata ridotta dal 16.7 allo 0% ($p = 0.02$).

Nello studio CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications), i pazienti con SCA-STE < 6 h sono stati randomizzati ad angioplastica da sola, angioplastica + abciximab, stent da solo, stent + abciximab. I pazienti diabetici (16.6% del totale di 2082 pazienti) hanno evidenziato lo stesso beneficio derivante dall'impiego di stent e inibitore delle GPIIb/IIIa della restante popolazione (diabetici: odds ratio = 0.56, intervallo di confidenza 95% 0.32-0.97; tutti i pazienti: odds ratio = 0.54, intervallo di confidenza 95% 0.42-0.69)[31].

Queste analisi *post-hoc* suggeriscono pertanto che i pazienti diabetici con SCA-STE possano ottenere un beneficio da un trattamento riperfusivo che includa PPCI e inibitore delle GPIIb/IIIa[32].

Nonostante questi risultati incoraggianti, la presenza di diabete mellito continua ad incidere pesantemente nella prognosi di pazienti con SCA-STE trattati con PPCI. In un recente studio sono stati confrontati retrospettivamente la mortalità ospedaliera e a 6 mesi di 626 diabetici e 3116 non diabetici inclusi nello studio PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction)[33]. Come in studi precedenti, gli autori hanno osservato che i pazienti diabetici presentavano un profilo di rischio cardiovascolare più sfavorevole (età più avanzata, maggiore ritardo alla presentazione, maggiore estensione della malattia aterosclerotica coronarica ed extracoronarica). Questo peggiore profilo di rischio non era tuttavia in grado di spiegare la maggiore mortalità a 6 mesi (8.1 vs 4.2%, $p < 0.0001$): aggiustando infatti questi risultati per le differenze cliniche e angiografiche di base, la presenza di diabete mellito si confermava un predittore indipendente di prognosi avversa a medio termine.

Gli stent medicati

Gli interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea nei pazienti diabetici si associano ad un elevato tasso di restenosi[12], che spesso assume caratteristiche di restenosi occlusiva, con sfavorevoli ripercussioni sulla funzione ventricolare sinistra[34] e sulla sopravvivenza a medio-lungo termine[35]. Le osservazioni condotte con ecografia intravascolare indicherebbero nelle ridotte dimensioni del vaso da trattare il fattore patogenetico più importante: a parità di diametro del lume vasale vi sarebbe infatti nei diabetici una minore quantità di placca, un minore rimodellamento favorevole (allar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

gamento compensatorio del vaso) e quindi un minore diametro della coronaria misurata a livello della lamina elastica interna[36]. In queste condizioni la distensione dello stent determinerebbe più frequentemente una lesione della tonaca media e una risposta infiammatoria e proliferativa più accentuata. Una proliferazione neointimale eccessiva potrebbe derivare anche da complesse alterazioni ormonali e biochimiche associate alla malattia diabetica.

Gli stent medicati si sono dimostrati in grado di ridurre in maniera drammatica l'incidenza di restenosi nella popolazione generale[37-41], e alcune osservazioni derivanti da analisi *post-hoc* sembrerebbero suggerire un beneficio analogo anche nei diabetici (Figura 6).

È probabile pertanto che la prognosi dei pazienti diabetici sottoposti a strategia precocemente aggressiva a seguito di una SCA possa essere ulteriormente migliorata dall'impiego nella pratica clinica corrente degli stent medicati.

Il controllo dell'iperglicemia

Gli effetti favorevoli di uno stretto controllo dell'iperglicemia nella prevenzione primaria o secondaria del diabetico[42,43] possono essere estesi anche ai soggetti con SCA. In queste circostanze, infatti, un trattamento "metabolico" intensivo può contrastare gli effetti negativi diretti ed indiretti dell'iperglicemia e probabilmente affiancare altri effetti pleiotropici positivi (modulazione dell'infiammazione, inibizione della funzione piastrinica e della trombosi). Vi sono dati convincenti che suggeriscono che un controllo molto accurato dell'iperglicemia durante la fase acuta delle SCA si associ ad un significativo miglioramento della prognosi a lungo termine.

Lo studio DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)[44,45] ha arruolato 620 pazienti con infarto miocardico acuto e diabete mellito noto o glicemia > 200 mg/dl; i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con infusione di soluzione glucosata e insulina nelle prime 24 h, seguita dalla somministrazione di insulina sottocute per 3 mesi, vs un trattamento convenzionale non aggressivo dell'iperglicemia. Il follow-up medio è stato di 3.4 anni nel corso dei quali la mortalità del gruppo trattato in modo intensivo è stata del 33 vs 44% del gruppo di controllo (p = 0.011) (Figura 7)[34]. I vantaggi maggiori della terapia insulinica aggressiva si sono verificati nel sottogruppo di soggetti diabetici (n = 272) che non avevano mai assunto l'insulina prima dell'arruolamento e che all'ingresso presentavano un basso profilo di rischio cardiovascolare.

Lo studio DIGAMI lascia aperte alcune incertezze interpretative: il beneficio a lungo termine è collegato al trattamento intensivo in fase acuta, al seguente trattamento insulinico sottocute o ad entrambi? Per cercare una risposta a questi interrogativi è stato recentemente disegnato lo studio DIGAMI-2[46] nel quale i pazienti con infarto miocardico acuto, diabetici noti o con glicemia al momento del ricovero > 200 mg/dl venivano randomizzati a tre bracci: 1) infusione insulinica in acuto + trattamento insulinico intensivo dopo la dimissione (4 iniezioni di insulina/die); 2) infusione insulinica in acuto + trattamento ipoglicemizzante standard; 3) trattamento metabolico routinario secondo la pratica locale. I risultati del trial (interrotto prematuramente per difficoltà nell'arruolamento) non sono stati in linea con quelli dello studio precedente: al termine del follow-up di 3 anni non si sono osservate differenze significative di mortalità e morbilità tra i tre gruppi di pazienti. Peraltro, e abbastanza sorprendentemente, i livelli medi di glicemia e di emoglobina glicosilata sia in acuto sia nel follow-up risultavano assai simili, con un ottimo compenso glicemico anche nei gruppi di controllo (valori medi di emoglobina glicosilata 6.8%). All'analisi multivariata il valore medio di glicemia risultava uno dei più potenti predittori indipendenti di mortalità. Le conclusioni dello studio suggeriscono che la prognosi del paziente diabetico in trattamento ipoglice-

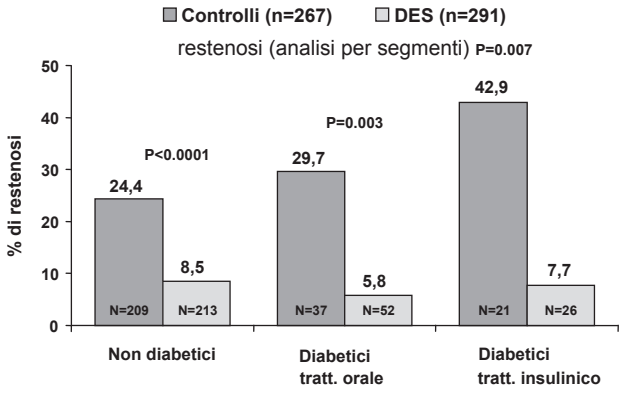

Figura 6. *Percentuale di restenosi al controllo angiografico a 9 mesi nei pazienti non diabetici, nei diabetici in trattamento orale e nei diabetici in trattamento insulinico. Analisi post-hoc dallo studio TAXUS-IV. DES = stent a rilascio di farmaco. Da Stone et al.[40], modificata.*

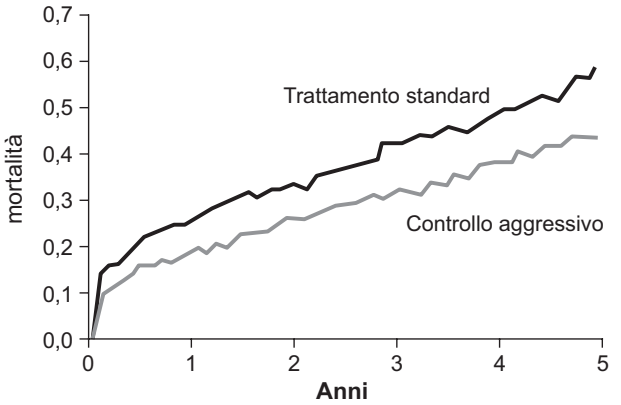

Figura 7. *Effetto sulla mortalità del controllo aggressivo della glicemia in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST: lo studio DIGAMI. Da Van Belle et al.[34], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

mizzante è fortemente condizionata dal grado di compenso glicemico ottenuto, indipendentemente dalle modalità terapeutiche con le quali esso viene ricercato.

Il mondo reale

Nonostante l'evidenza dei dati sull'utilità di strategie terapeutiche intensive e aggressive nei pazienti diabetici con SCA, le raccomandazioni emanate dalle Società Scientifiche internazionali vengono di fatto rispettate in una percentuale relativamente modesta di casi. Così infatti dallo studio osservazionale BLITZ-2, promosso dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), emerge che solo una quota minoritaria di diabetici ricoverati nelle unità di terapia intensiva coronarica italiane per SCA-NSTE riceve un trattamento ottimale: solo il 58% viene sottoposto a coronarografia, il 29% a rivascolarizzazione miocardica e il 48% a trattamento con inibitori delle GPIIb/IIIa. Un comportamento analogo traspare in paesi economicamente più avanzati del nostro. Nel registro statunitense CRUSADE, che arruola pazienti con SCA-NSTE, si evidenza un atteggiamento discriminatorio nei confronti dei diabetici, che meno frequentemente vengono sottoposti a coronarografia entro 48 h (39 vs 49%), ad angioplastica precoce (20 vs 30%) e a trattamento con inibitori delle GPIIb/IIIa nelle prime 24 h dal ricovero (39 vs 49%) rispetto ai non diabetici[47].

Queste osservazioni sottolineano gli ampi margini di miglioramento tuttora presenti nei livelli assistenziali in questa popolazione di pazienti a rischio molto alto; il progressivo recepimento da parte della comunità cardiologica dei messaggi contenuti nelle linee guida porterà, ci si augura, a diffondere la consapevolezza della necessità inderogabile dell'attuazione di strategie terapeutiche appropriate in questa popolazione.

Conclusioni

La cardiopatia ischemica rappresenta la causa più frequente di mortalità tra i diabetici. In questi pazienti la comparsa di una SCA si associa ad un rischio di eventi cardiaci maggiori a breve e a lungo termine nettamente superiore rispetto ai pazienti non diabetici. Sebbene studi di intervento mirato nella popolazione diabetica con SCA non siano disponibili, molti dati indiretti suggeriscono che strategie terapeutiche invasive quali la riperfusione meccanica nella SCA-STE (eseguita in tempi ristretti e da team esperti) o un trattamento precocemente aggressivo nella SCA-NSTE (con utilizzo di anti-GPIIb/IIIa e ricorso precoce alla coronarografia e alla rivascolarizzazione miocardica) possano migliorare significativamente la prognosi di questi pazienti. Nonostante la consistenza e la rilevanza di queste osservazioni, e le conseguenti raccomandazioni al riguardo contenute nelle linee guida delle Società Scientifiche internazionali, la maggioranza di pazienti diabetici non riceve questi trattamenti.

Infine l'impiego di stent medicati nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea, un controllo glicemico intensivo durante il ricovero ospedaliero (e probabilmente dopo la dimissione), associato a interventi di prevenzione secondaria a lungo termine, possono ulteriormente contribuire a ridurre l'incidenza di eventi maggiori nel follow-up di questi pazienti.

Riassunto

L'incidenza della malattia diabetica appare in progressivo aumento negli ultimi anni e, consensualmente, è in continua crescita il numero di diabetici affetti da sindrome coronarica acuta (SCA). Nella coorte dei pazienti con SCA, i diabetici presentano una prognosi a breve e lungo termine sensibilmente peggiore, con un tasso di mortalità in fase acuta 2 volte superiore ai non diabetici. Sebbene studi specifici di intervento cardiologico nella popolazione diabetica con SCA non siano disponibili, molti dati indiretti suggeriscono che strategie terapeutiche aggressive quali la rivascolarizzazione meccanica precoce, l'utilizzo di inibitori delle glicoproteine piastriniche IIb/IIIa e l'impiego di stent a rilascio di farmaco, associati ad un controllo glicemico intensivo durante il ricovero ospedaliero, possano migliorare significativamente la prognosi di questi pazienti. Nonostante la consistenza e la rilevanza di queste osservazioni, la maggioranza dei pazienti diabetici non riceve tali trattamenti, evidenziando in tal modo notevoli possibilità di miglioramento nei livelli assistenziali per questi pazienti.

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Diabete mellito; Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa; Insulina; Sindromi coronariche acute; Stent a rilascio di farmaco.

Bibliografia

1. McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. Am Heart J 1999; 138 (Pt 1): S366-S375.
2. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group I: Epidemiology. Circulation 2002; 105: e132-e137.
3. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 296-306.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
5. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. Circulation 2002; 105: e138-e143.
6. 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.
7. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. J Diabetes Complications 2001; 15: 44-54.
8. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1990; 20: 166-70.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

9. Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1990; 322: 1769-74.
10. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ, Holt RE, Marutsuka K, Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. Circulation 1998; 97: 2213-21.
11. Martina V, Bruno GA, Trucco F, et al. Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM. Thromb Haemost 1998; 79: 520-2.
12. Ho KK, Senerchia C, Rodriguez O, et al. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from 5 randomized stent trials. (abstr) Circulation 1998; 98: I-362.
13. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. Eur Heart J 2000; 21: 1750-8.
14. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000; 102: 1014-9.
15. Roffi M, Cho L, Bhatt DL, et al. Dramatic increase in 30-day mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (abstr). J Am Coll Cardiol 2002; 39 (Suppl A): 5.
16. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. Diabetes Care 2001; 24: 1422-7.
17. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction. The Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) trial. Circulation 2004; 110: 1572-8.
18. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
19. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879-87.
20. 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.
21. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
22. 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.
23. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
24. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361: 13-20.
25. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.
26. Hasdai D, Granger CB, Srivasta SS, et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1502-12.
27. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1-7.
28. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Impact of insulin-requiring diabetes mellitus on effectiveness of reperfusion and outcome of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004; 93: 1170-2.
29. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 508-14.
30. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL (Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up) Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1895-903.
31. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957-66.
32. Mak KH, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 563-8.
33. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Investigators. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 91: 1041-5.
34. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 476-85.
35. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C, et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. Circulation 2001; 103: 1218-24.
36. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1997; 95: 1366-9.
37. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL Study Group (Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Mon, 14 Jul 2025, 21:53:28

of Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions). A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
38. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349: 1315-23.
39. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al, for the E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; 362: 1093-9.
40. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al, for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350: 221-31.
41. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al, for the SES-SMART Investigators. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. JAMA 2004; 292: 2727-34.
42. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al, on behalf of the American Diabetes Association, Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004; 27: 553-91.
43. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2004; 164: 2005-11.
44. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ 1997; 314: 1512-5.
45. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 57-65.
46. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al, for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005; 26: 650-61.
47. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al, for the CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. JAMA 2004; 292: 2096-104.