- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:58:50

Il trattamento della cardiopatia ischemica in fase acuta: opzioni terapeutiche nel paziente diabetico

Maddalena Lettino, Laura Scelsi

Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 33S-38S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maddalena Lettino

Dipartimento di Cardiologia IRCCS Policlinico San Matteo Piazzale Golgi, 2 27100 Pavia E-mail: m.lettino@smatteo.pv.it

I pazienti con diabete mellito tendono a dimostrare una prognosi meno favorevole dei soggetti non diabetici una volta che la patologia ha determinato la comparsa di complicanze macrovascolari e, in particolare, delle prime manifestazioni di cardiopatia ischemica. La mortalità intraospedaliera e a lungo termine dopo un infarto miocardico acuto (IMA) può essere fino a 2 volte quella della popolazione generale[1] e, nei pazienti con angina instabile, il diabete rappresenta uno dei fattori di rischio che più pesano in senso sfavorevole sulla stratificazione prognostica. Circa il 30% della totalità dei pazienti ricoverati per IMA è affetto da diabete mellito di tipo 2, con una certa prevalenza di età avanzata, sesso femminile e malattia coronarica multivasale. Dall'esame retrospettivo dei dati riguardanti i pazienti diabetici arruolati nei trial clinici o negli studi osservazionali si rileva solitamente un intervallo di tempo più lungo tra l'esordio della sindrome coronarica acuta e il primo contatto medico, rispetto a quanto accade nei soggetti non diabetici. La concomitanza di una neuropatia autonomica può rendere, infatti, irriconoscibili i sintomi dell'ischemia incipiente e mascherare gli episodi acuti pregressi, se di scarsa rilevanza sul piano emodinamico. La stessa disautonomia con squilibrio simpato-vagale candida il soggetto diabetico a una maggiore propensione alle aritmie maligne nel post-IMA, nonché al rimodellamento ventricolare[2].

Nonostante siano pochi gli studi clinici che hanno valutato in modo specifico il trattamento della cardiopatia ischemica nel diabete mellito, molti trial hanno incluso un sottogruppo di diabetici nella popolazione arruolata. È dall'analisi *post-hoc* di questi sottogruppi che abbiamo tratto le maggiori informazioni sui benefici dei diversi trattamenti in fase acuta, che a loro volta hanno influenzato le linee guida delle società nazionali e internazionali.

La riperfusione coronarica nell'infarto miocardico acuto

I pazienti diabetici traggono dalla riperfusione coronarica precoce, ottenuta mediante terapia fibrinolitica, gli stessi benefici dei soggetti non diabetici. I ricercatori del Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group hanno valutato i risultati complessivi di 9 studi clinici nei quali sono stati arruolati pazienti con 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 costoro la riduzione della mortalità determinata dall'agente fibrinolitico è risultata significativamente maggiore di quella ottenuta nei pazienti non diabetici (37 vite salvate ogni 1000 soggetti vs 15 vite salvate/1000), benché la mortalità complessiva assoluta dei diabetici si sia confermata comunque significativamente più elevata di quella dei soggetti con profilo glicemico normale, indipendentemente dal trattamento praticato[3].

Lo studio GUSTO-I ha arruolato 41 021 pazienti con IMA, giunti all'osservazione medica entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, assegnati in modo randomizzato al trattamento fibrinolitico con attivatore tissutale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:58:50

del plasminogeno (rt-PA, somministrazione rapida *front loaded*), con streptochinasi o con una combinazione di entrambi gli agenti, e ha documentato una migliore pervietà del vaso di necrosi e una prognosi più favorevole nei pazienti assegnati al trattamento con rt-PA accelerato. A un'analisi *post-hoc* sono stati confrontati i risultati ottenuti nel sottogruppo dei diabetici, costituito da 5944 pazienti, mediamente più anziani dei soggetti non diabetici e con malattia coronarica più estesa. In questo gruppo l'analisi dei risultati ha confermato una mortalità a 30 giorni superiore a quella dei non diabetici (10.5 vs 6.2%), con un'incidenza più elevata nei soggetti in terapia insulinica al momento dell'arruolamento (12.5%) rispetto ai pazienti in terapia dietetica o con ipoglicemizzanti orali (9.7%). Valutando peraltro i dati ottenuti con l'impiego dei diversi fibrinolitici sono stati comunque ottenuti risultati sovrapponibili a quelli dell'intera popolazione del trial, e il beneficio maggiore anche in questo caso è stato osservato nel gruppo trattato con rt-PA accelerato. Tra le complicanze, l'ictus è risultato significativamente più frequente nei diabetici (1.9%) vs i non diabetici (1.4%, $p < 0.001$), soprattutto per i soggetti già in terapia insulinica, mentre non sono state rilevate differenze nel numero di emorragie intracraniche[4].

Per lungo tempo, dopo l'introduzione della terapia fibrinolitica, la retinopatia diabetica è stata considerata una controindicazione assoluta al trattamento nei pazienti con IMA. Proprio il riesame dello studio GUSTO-I ha contribuito a combattere ciò che si configurava più come un timore concettuale che come un'evidenza scientifica. Mahaffey et al.[5], infatti, hanno riportato un'incidenza di emorragie oculari pari allo 0.03% nella popolazione generale del trial (12/41 021) con un solo caso di emorragia subretinica in un paziente non diabetico (0.002%); degli oltre 5000 diabetici arruolati, di cui è disponibile un follow-up accurato sulle complicanze emorragiche, un solo paziente ha lamentato un'emorragia oculare, peraltro non retinica bensì a carico del tessuto molle della palpebra, secondaria a un trauma precedente l'iniezione di fibrinolitico.

La nota condizione di ipercoagulabilità e di ridotta fibrinolisi spontanea legate allo stato diabetico hanno fatto ipotizzare, in questo contesto, una minore efficacia del trattamento fibrinolitico nella riapertura del vaso responsabile della necrosi o nella prevenzione della riocclusione precoce, dopo un iniziale successo terapeutico, non confermata dalle sperimentazioni cliniche. Già nel sottogruppo di diabetici dello studio TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction), la pervietà a 90 min dell'arteria responsabile di necrosi in coloro che erano stati trattati con la riperfusione farmacologica era paragonabile a quella dei soggetti non diabetici[6]. Nel sottostudio angiografico del GUSTO-I è stata effettuata la stessa valutazione dopo la somministrazione del fibrinolitico in 2431 pazienti, il 12.8% (n = 310) dei quali era rappresentato da soggetti diabetici; la ripetizione della coronarografia a 5-7 giorni ha consentito una stima della percentuale di riocclusione spontanea del vaso, che può verificarsi in assenza di una reale ripresa dei sintomi. Il successo della terapia fibrinolitica (flusso TIMI 2-3) è risultato sovrapponibile nei soggetti diabetici e non diabetici (70.1 vs 66.6%, $p = 0.7$), allo stesso modo della percentuale di riocclusione di un'arteria inizialmente pervia dopo terapia farmacologica (9.2% nei pazienti diabetici vs 5.3% nei non diabetici, $p = 0.17$), benché in quest'ultimo caso il numero quasi doppio di eventi nel primo gruppo rispetto al secondo sembra suggerire una debolezza statistica del dato qualora la numerosità del campione fosse superiore[7]. Nella tabella I sono riportati tut-

Tabella I. Reperti angiografici dello studio GUSTO-I. Sono riportate le misurazioni effettuate con l'angiografia quantitativa a 90 min dalla somministrazione del fibrinolitico nei soggetti diabetici e non diabetici.

	Diabete	Non diabete	p
Diametro di stenosi (%)	77.8 (70.0-100) (n=147)	78.4 (68.4-100) (n=940)	0.7
Area di stenosi (%)	95.3 (91.0-100) (n=147)	95.4 (90.0-100) (n=940)	0.2
Diametro luminale minimo (mm)	0.70 (0.44-0.87) (n=109)	0.73 (0.56-0.99) (n=657)	0.002
Diametro medio normale* (mm)			
Segmento di riferimento			
RCA	2.9 (2.6-3.3) (n=93)	3.2 (2.6-3.5) (n=573)	0.004
LCx	2.5 (2.1-2.9) (n=23)	3.0 (2.5-3.3) (n=182)	0.007
LAD	2.5 (2.0-2.8) (n=77)	2.7 (2.3-3.0) (n=512)	0.004

I dati sono espressi come mediane (25° e 75° percentile). LAD = arteria coronaria discendente anteriore; LCx = arteria circonflessa sinistra; RCA = arteria coronaria destra. * segmento di riferimento dell'arteria coinvolta dall'infarto; i dati sono basati sui segmenti vasali epicardici maggiori in tutti i pazienti dello studio angiografico GUSTO-I. Da Woodfield et al.[7], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:58:50

ti i principali rilievi angiografici dello studio; in essa appare evidente che nei diabetici il diametro minimo medio del lume coronarico residuo misurabile in corrispondenza della lesione "colpevole" dell'IMA è significativamente inferiore a quello dei soggetti non diabetici. Confrontando peraltro il diametro medio normale dei segmenti di riferimento sani dei tre vasi coronarici maggiori nei soggetti diabetici e non diabetici, si evidenziano dimensioni significativamente e diffusamente minori nei primi, suggestive di una patologia del vaso coronarico più estesa lungo il suo decorso e non valutabile con la sola coronarografia. A completamento delle osservazioni raccolte nel follow-up va segnalato infine che i pazienti diabetici sottoposti ad angioplastica coronarica elettiva nella settimana successiva all'infarto hanno manifestato una mortalità 3 volte superiore a quella dei non diabetici e una più elevata mortalità al follow-up è stata rilevata anche nei diabetici sottoposti ad angioplastica di salvataggio a breve distanza dalla terapia fibrinolitica[7].

Il successo della riperfusione meccanica è risultato assai diverso se impiegata come prima scelta terapeutica. Le informazioni relative all'impiego dell'angioplastica primaria nei pazienti diabetici sono ancora una volta il risultato dell'esame *post-hoc* di sottogruppi di pazienti arruolati in trial clinici più ampi. Tra questi uno dei maggiori è lo studio GUSTO-IIb, disegnato per valutare prospetticamente il ruolo della terapia con eparina vs irudina nei pazienti con sindrome coronarica acuta, il cui sottostudio "angioplastica" ha confrontato la riperfusione meccanica con la fibrinolisi sistemica mediante rt-PA come trattamento di prima scelta dell'infarto acuto[8]. Dei 1138 pazienti randomizzati 177 sono risultati diabetici, trattati con terapia insulinica nel 27% dei casi. I diabetici hanno manifestato la tendenza ad avere più frequentemente una coronaropatia multivasale così come vasi di calibro minore o il lume intrastenotico significativamente più ristretto. Durante la degenza l'incidenza di eventi cardiaci avversi tra i soggetti diabetici e quelli non diabetici è risultata sostanzialmente sovrapponibile, fatta eccezione per lo scompenso e lo shock cardiogeno che si sono manifestati più frequentemente nei diabetici, indipendentemente dal trattamento impiegato. Come per la popolazione generale dello studio, la prognosi a 30 giorni e a 1 anno nei diabetici sottoposti ad angioplastica primaria è risultata migliore di quella dei diabetici trombolisati, nonostante una progressiva perdita di significatività nel tempo; l'angioplastica primaria ha comportato in particolare una significativa riduzione dell'ischemia ricorrente. Nonostante il peggior quadro coronarico basale nel gruppo dei diabetici, la procedura ha avuto una percentuale di successo paragonabile a quella dei non diabetici, suggerendo l'opportunità di ricorrere a questo approccio terapeutico tutte le volte in cui esso è indicato e possibile.

Riesaminando infine il sottogruppo dei diabetici arruolati negli studi PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), pari al 17% di oltre 4000 soggetti candidati all'angioplastica primaria per un IMA, Harjai et al.[9] hanno riconsiderato la mortalità intraospedaliera e la mortalità a 6 mesi, nonché l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori al follow-up. Anche in questo caso gli autori rilevano nei diabetici una malattia coronarica più estesa, così come la tendenza a giungere alla terapia riperfusiva più tardivamente e in condizioni cliniche più compromesse, ottenendo peraltro un successo procedurale pari se non migliore di quello dei pazienti non diabetici. La prognosi dei pazienti diabetici resta gravata da una maggiore mortalità a breve e lungo termine così come da una maggiore incidenza di complicanze cardio-cerebrovascolari, imputabili in larga misura all'estensione del danno miocardico iniziale e alla maggiore propensione allo sviluppo di insufficienza ventricolare sinistra.

La terapia antitrombotica

L'impiego di aspirina nei pazienti diabetici con cardiopatia ischemica comporta una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardio-cerebrovascolari (morte per cause vascolari, [re]infarto miocardico e ictus), come documentato dalla prima metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration del 1994 e confermato dalla successiva del 2002, per un totale di 4961 pazienti diabetici arruolati in 9 trial clinici randomizzati[10,11]. Eventuali sanguinamenti a carico della mucosa gastrica o del tratto duodeno-intestinale, che costituiscono la maggior quota del rischio emorragico dose-dipendente legato all'aspirina, sono stati ridotti alla stessa incidenza del placebo quando vengono impiegate posologie comprese fra 75 e 325 mg/die. D'altro canto la terapia con aspirina si è rivelata sicura anche a dosi maggiori quando si è valutato il rischio di emorragia oculare (vitreo e retina) nei pazienti con retinopatia o maculopatia diabetica come è avvenuto nello studio ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study)[12]. I risultati suggeriscono pertanto l'importanza dell'aspirina come terapia di prima linea nei cardiopatici ischemici affetti da diabete mellito, e sono stati completamente acquisiti dalle linee guida delle maggiori Società Internazionali, che ne raccomandano l'impiego a basso dosaggio e per tutta la vita, salvo controindicazioni assolute.

Sebbene, a paragone di quanto prodotto con l'aspirina, i risultati delle sperimentazioni con gli inibitori del recettore per l'adenosina difosfato e in particolare con clopidogrel nella popolazione dei diabetici siano ancora limitati, il farmaco può essere considerato una valida alternativa in caso di allergia o intolleranza all'aspirina. Lo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), che ha confrontato clopidogrel vs aspirina nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti con storia di stroke ischemico, recente IMA o arteriopatia periferica, ha arruolato oltre 3800 pazienti diabetici, do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:58:50

cumentando in coloro che sono stati assegnati al trattamento con clopidogrel una maggiore riduzione, ai limiti della significatività statistica, del rischio assoluto di eventi cardiovascolari gravi rispetto all'aspirina, con un minor numero di complicanze emorragiche[13].

Tra gli antiaggreganti per uso endovenoso gli inibitori del recettore glicoproteico (GP) IIb/IIIa, impiegati nel trattamento delle sindromi coronariche acute hanno prodotto i loro maggiori benefici proprio nei pazienti diabetici. La metanalisi di 6 importanti studi clinici, che hanno impiegato questa classe di farmaci vs placebo nei pazienti con angina instabile e IMA non Q, in associazione alla terapia anticoagulante-antiaggregante convenzionale, ha documentato una riduzione della mortalità a 30 giorni nel sottogruppo dei diabetici (6458 soggetti) con un livello di significatività che non è stato rilevato nella restante popolazione (23 072 pazienti non diabetici); la mortalità è stata ancora minore nei soggetti diabetici sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (Fig. 1)[14]. È peraltro nota la condizione di iperattività piastrinica associata al diabete mellito così come è stato rilevato un maggior numero di recettori GP sulla superficie di ciascuna piastrina[15]. Considerate queste premesse e la maggiore incidenza di aterotrombosi generata dal diabete, l'impiego di anti-GPIIbIIIa nelle fasi di instabilizzazione della cardiopatia ischemica è in quel contesto fortemente raccomandato per ottimizzare la prognosi e ridurre le complicanze cardiovascolari a breve e medio termine. Gli inibitori del recettore GPIIb/IIIa rappresentano peraltro anche l'unico trattamento impiegato nelle sindromi coronariche acute con il quale si ottiene un allineamento della prognosi tra pazienti diabetici e non diabetici.

Gli ACE-inibitori

Gli studi clinici che hanno utilizzato i farmaci ACE-inibitori nel postinfarto hanno documentato importanti benefici per il sottogruppo dei pazienti diabetici. Un'analisi retrospettiva dello studio GISSI-3 ha suggerito che la gran parte del beneficio sulla mortalità, rilevato nei pazienti con IMA sottoposti al trattamento con lisinopril vs placebo entro 24 ore dall'esordio della sintomatologia ischemica, è da attribuire al sottogruppo dei diabetici che costituivano circa il 15% della popolazione arruolata (2790/18 131). In questo gruppo il farmaco ha infatti determinato una riduzione significativa di mortalità a 6 settimane, traducibile in 37 vite salvate su 1000 pazienti trattati, riduzione che si è mantenuta anche a 6 mesi, nonostante non sia stata protratta l'assunzione dell'ACE-inibitore[16]. Già lo studio CONSENSUS II (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II) aveva rilevato un risultato analogo, evidenziando un miglioramento della prognosi nel sottogruppo dei pazienti diabetici trattati con enalapril nella fase acuta dell'IMA[17], a fronte di un effetto francamente sfavorevole dello stesso farmaco nella popolazione dei non diabetici (Fig. 2)[18]. Gli ACE-inibitori hanno la potenzialità di interferire sia direttamente che indirettamente con alcuni dei processi che concorrono a fare del paziente diabetico un soggetto ad aumentato rischio di complicanze cardiovascolari e di morte dopo un evento ischemico acuto, come la disfunzione ventricolare sinistra clinica o subclinica, determinata in buona parte dalla presenza di una cardiomiopatia diabetica latente, e le alterazioni del sistema nervoso autonomo.

I betabloccanti

Nei pazienti con diabete mellito i betabloccanti migliorano significativamente la prognosi se impiegati durante e dopo una sindrome coronarica acuta. Sono disponibili dati di morbidità e di mortalità dei pazienti diabetici arruolati in alcuni trial clinici degli anni '80 il cui scopo era la valutazione dell'efficacia del betabloccante nel post-IMA, come lo studio MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) con metoprololo[19]

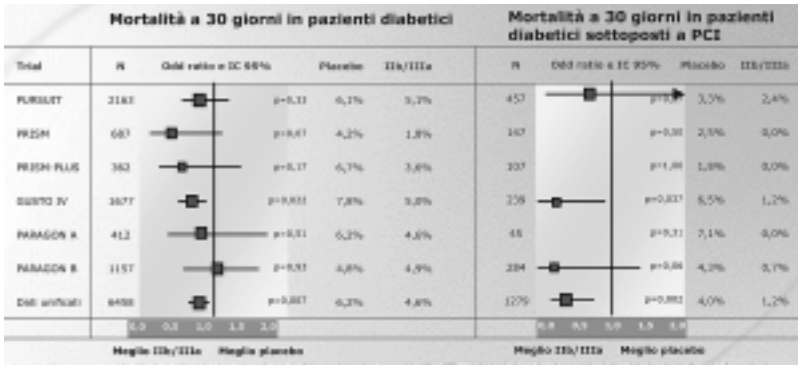

Figura 1. *Effetto sulla mortalità del trattamento con inibitori del recettore glicoproteico (GP) IIb/IIIa in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta. Nella figura sono riportati i risultati ottenuti nei trial clinici con la sola terapia medica nel sottogruppo di pazienti diabetici* (a sinistra) *e quelli ottenuti con l'associazione anti-GPIIb/IIIa-angioplastica coronarica percutanea (PCI)* (a destra). *In entrambi i casi la mortalità è stata valutata a 30 giorni dall'evento ischemico. Da Roffi et al.[14], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:58:50

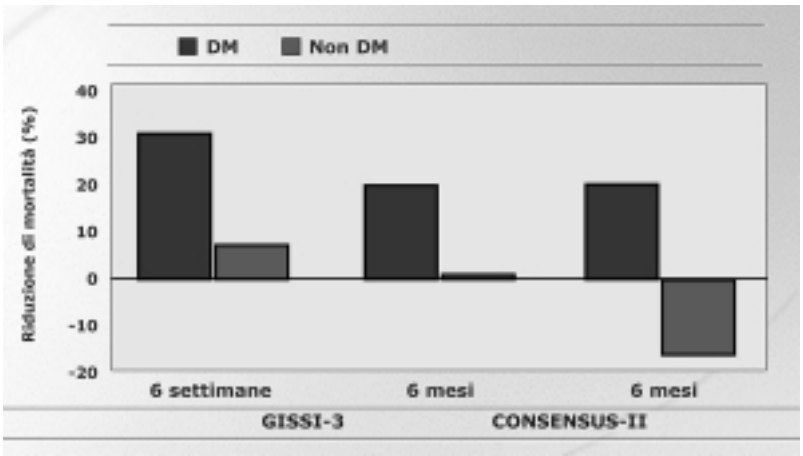

Figura 2. *ACE-inibitori nei pazienti diabetici con infarto miocardico acuto: effetto sulla mortalità. DM = diabete mellito; non DM = pazienti con profilo glicemico normale. Da McGuire e Granger[18], modificata.*

o l'ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) con atenololo[20]. In questi pazienti la riduzione della mortalità e del reinfarto, ottenuta con il farmaco, risulta doppia rispetto a quella osservata nei soggetti non diabetici. Nonostante tali osservazioni, viene segnalato da alcuni autori un impiego non ancora così esteso dei betabloccanti in questa categoria di pazienti, adducendo come possibile spiegazione il timore del medico pratico per l'influenza sfavorevole di questi farmaci sul metabolismo glucidico e per il potenziale peggioramento della dislipidemia, entrambi di scarsa rilevanza e non tali da condizionare il non impiego nel contesto di una cardiopatia ischemica. Anche la possibilità che il betablocco possa mascherare un'eventuale crisi ipoglicemica non costituisce una ragione di risparmio d'uso, considerate la bassa incidenza del fenomeno e la modesta rilevanza clinica, ampiamente controbilanciate dai benefici ottenibili in termini di vite salvate e di eventi cardiaci avversi evitati[18]. Nella scelta del betabloccante ideale per il paziente diabetico, la selettività per il recettore beta-1 sembra essere un caratteristica rilevante ai fini di ottenere la massima protezione cardiovascolare (bisoprololo, metoprololo, atenololo)[21].

In conclusione, considerata l'elevata morbidità e mortalità del paziente diabetico al manifestarsi di un evento ischemico coronarico acuto, è indicato un trattamento precoce e aggressivo della patologia cardiaca sia in termini di riperfusione miocardica che di controllo-prevenzione dell'insufficienza ventricolare sinistra. Se la terapia fibrinolitica si è dimostrata altrettanto efficace nei diabetici e nei non diabetici con IMA, l'impiego di inibitori del recettore GPIIb/IIIa in caso di angina instabile o IMA non Q ha dato nei diabetici i migliori risultati in termini di morbidità e sopravvivenza. La riperfusione coronarica con angioplastica primaria è praticabile in modo sicuro nei diabetici, con risultati angiografici ottimali, anche se spesso l'estensione della malattia coronarica e la compromissione della funzione contrattile precipitata dall'ischemia miocardica acuta condizionano una prognosi comunque meno favorevole di quella dei soggetti a profilo glucidico normale. I farmaci infine che riducono il rimodellamento ventricolare e si oppongono all'alterato equilibrio del sistema nervoso autonomo, come i betabloccanti e gli ACE-inibitori, sono indicati nel trattamento della fase acuta e vanno proseguiti cronicamente nel maggior numero di pazienti possibile.

Bibliografia

1. 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.
2. Bonow RO, Mitch WE, Nesto RW, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group V: management of cardiovascular-renal complications. Circulation 2002; 105: E159-E164.
3. 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.
4. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 171-9.
5. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1606-10.
6. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 920-5.
7. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Angiograph-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 08:58:50

ic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1661-9.
8. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa 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.
9. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Comparison of outcomes of diabetic and nondiabetic patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 91: 1041-5.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
12. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effect of aspirin on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Ophthalmology 1991; 98 (Suppl): S757-S765.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from GISSI-3 study. Circulation 1997; 96: 4239-45.
17. 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.
18. McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): S366-S375.
19. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI). A randomised placebo controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6: 199-226.
20. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; 2: 57-65.
21. Cruickshank JM. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good. Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16: 457-70.