

L'angioplastica coronarica nei diabetici

Giuseppe Steffenino, Eugenio La Scala, Lucilla Riva, Endrj Menardi

Laboratorio di Emodinamica, Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera SS. Croce e Carle, Cuneo

Key words:
Coronary angioplasty;
Diabetes mellitus.

Increased thrombogenicity, endothelial dysfunction, proliferation of both the cells and the matrix in the vessel walls, dyslipidemia and insulin-resistance are the main metabolic alterations in the diabetic scenario, with possible implications in terms of vessel restenosis after coronary angioplasty. The outcome of balloon coronary angioplasty in diabetics is poor. This is due to both increased restenosis and a high incidence of medium/long-term cardiac events; the use of stents in these patients has substantially improved the results, but the recurrence rate has not been abated to the level observed in the general population. Abciximab may be a helpful adjunct to coronary angioplasty in these patients, while coronary artery bypass grafting may still be preferable – as at present – in case of multivessel coronary artery disease. This viewpoint is likely to be substantially modified in the near future, if the promise of “zero restenosis” devices is kept.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 9-15)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 19 novembre
2001; accettato il 28
novembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Steffenino

Laboratorio di
Emodinamica
Divisione di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
SS. Croce e Carle
Via M. Coppino, 26
12100 Cuneo
E-mail: steffenino.g@scroce.sanita.cn.it

Introduzione

Tra i pazienti con cardiopatia ischemica il diabete è una patologia molto prevalente con importanti implicazioni prognostiche; i diabetici rappresentano nelle varie casistiche il 20-25% dei candidati ad angioplastica coronarica (PTCA). La prevalenza del diabete nella popolazione è in aumento. Secondo statistiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'International Diabetes Institute, Caulfield, South Australia, la popolazione mondiale dei pazienti diabetici nel 1997 era di 124 milioni di individui, il 97% dei quali era affetto da diabete mellito non insulino-dipendente; secondo una previsione dei due medesimi Istituti si calcola che nell'anno 2010 gli affetti da tale disordine metabolico saranno circa 221 milioni¹. La definizione correntemente usata del diabete mellito è quella adottata dall'American Diabetes Association nel 1987, cioè glicemia a digiuno > 126 mg/dl, in sostituzione di quella proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1980 (cioè glicemia a digiuno 140 mg/dl). Questa condizione include uno spettro di condizioni cliniche variegato, oltre ai due quadri classici del diabete di tipo I (sostenuto da una distruzione immunomediata delle betacellule pancreatiche con deficit assoluto di insulina e caratterizzato da bassa prevalenza ed esordio giovanile) e del diabete di tipo II (caratterizzato, almeno inizialmente, dalla resistenza dei tessuti periferici all'insulina con insulina circolante

normale o aumentata, eccesso ponderale, e spesso ipertensione, con comparsa in età matura o avanzata ed elevata prevalenza, ovvero > 90% di tutti i casi di diabete). Lo scenario diabetico comprende infatti numerose alterazioni di meccanismi metabolici ed omeostatici; tali alterazioni, trattate diffusamente in una recente rassegna² possono avere implicazioni dirette nei risultati del trattamento interventistico e, schematicamente, si possono riassumere come segue:

- *aumento della trombogenicità*, secondario ad aumentata aggregabilità piastrinica mediata da un aumento dei recettori per le glicoproteine IIb/IIIa, e riduzione della fibrinolisi, mediata da un incremento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 circolante ed intravascolare, conseguente all'aumentata secrezione di insulina e proinsulina tipica del paziente con diabete di tipo II^{3,4};
- *disfunzione endoteliale*, con alterato rilassamento: vi contribuiscono l'iperglicemia, le elevate concentrazioni di molecole glicosilate e di radicali liberi, una produzione ridotta di prostaciline ed aumentata di endotelina-1 (con attività vasoconstrictrice e mitogena nei confronti delle cellule muscolari lisce). Anche l'espressione di molecole superficiali adesive proaterogene sui monociti dei diabetici risulterebbe alterata⁵;
- *proliferazione delle cellule e della matrice della parete vasale*: l'*insulin-like growth factor-1* promosso dall'insulina stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce,

analogamente al *platelet-derived growth factor*; l'iper-glicemia induce anche un *fibroblast growth factor* ed un *transforming growth factor*;

• *dislipidemia*: l'alterato profilo lipoproteico è fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi. Si è osservato come nel diabete sia praticamente costante la dislipidemia, ma i due tipi di diabete presentano fondamentalmente diversi profili lipemici. Nel diabete di tipo I risulta evidente una riduzione delle HDL, che viene normalizzata da un buon controllo glicemico. Nel diabete di tipo II è invece diffuso un aumento delle LDL, di difficile normalizzazione anche con un buon controllo della glicemia. Questo diverso comportamento è attribuito alla diversa origine del disordine metabolico: nei pazienti con diabete di tipo I vi è una ridotta capacità di distruzione dei chilomicroni e delle VLDL, conseguente alla ridotta attività della lipasi lipoproteica, che viene rapidamente restaurata con un buon controllo glicemico. Nel diabete di tipo II invece è noto come la dislipidemia sia legata tanto all'iperinsulinemia quanto all'insulino-resistenza, ma il substrato enzimatico coinvolto non è stato ancora identificato. Nel paziente con diabete (di entrambi i tipi) è inoltre comune il riscontro di ipertrigliceridemia. L'aumento delle LDL in particolare è importante promotore di aterosclerosi nel diabetico perché la facilità di ossidazione o glicosilazione nel diabetico ne aumenta l'azione aterogena;

• *l'insulino-resistenza*: può precedere anche di molti anni l'insorgenza del diabete vero e proprio, si può associare ad uno stato cronico di infiammazione subclinica, evidenziato da valori plasmatici elevati di proteina C reattiva⁶. L'insulino-resistenza può avere un ruolo particolare tra i meccanismi della recidiva dopo PTCA nei pazienti diabetici: l'elevata increzione insulinica durante test con carico orale di glucosio in un piccolo gruppo di pazienti non diabetici giapponesi è risultata correlata alla restenosi dopo PTCA sia elettiva⁷ che primaria in corso di infarto⁸; inoltre, da ricerche parimenti condotte su un gruppo limitato di pazienti giapponesi non diabetici, l'elevata increzione insulinica durante test con carico orale di glucosio è risultata associata ad aumentata neoproliferazione intimale dopo l'applicazione di stent, rilevata mediante controllo con ecografia intravascolare a 6 mesi dall'impianto⁹. Un successivo studio randomizzato dello stesso gruppo¹⁰ su 52 pazienti con diabete di tipo II indicava che il trattamento con troglitazone (un farmaco che aumenta la sensibilità all'insulina e ne riduce l'increzione durante test con carico orale di glucosio) riduce la neoproliferazione intimale intrastent valutata con ecografia intracoronarica a 6 mesi dall'impianto.

Caratteristiche della malattia coronarica nei pazienti diabetici

Sebbene non vi sia alcuna singola caratteristica clinico-strumentale distintiva della coronaropatia del

diabetico, questi pazienti, quando giungono all'esame angiografico, tendono a presentare un peggiore *jeopardy score*, soprattutto nelle fasce di età più giovani¹¹ ed un pattern aterosclerotico più diffuso, con maggiore prevalenza di stenosi di tutti i gradi ed una maggiore incidenza di occlusioni totali¹². Viene inoltre segnalato che potrebbe essere tipica dei diabetici una ridotta disponibilità di circolazione collaterale al territorio miocardico perfuso da lesioni non occlusive dei vasi epicardici¹³.

L'angioplastica coronarica con pallone nei diabetici

Le informazioni sull'outcome della PTCA senza uso di stent provengono perlopiù da studi eseguiti alla fine degli anni '80. Stein et al.¹⁴ hanno raccolto una popolazione di 1133 pazienti diabetici e 9300 non diabetici sottoposti ad angioplastica alla Emory University School of Medicine nel periodo 1980-1990. Il successo angiografico e clinico era simile nelle due coorti (mortalità rispettiva 0.44 e 0.26%, infarto miocardico acuto-IMA Q 0.62 e 0.85%). A 5 anni di distanza dall'angioplastica i diabetici avevano una sopravvivenza ed una libertà da infarto minori dei non diabetici (rispettivamente 89 e 81% vs 93 e 89%), mentre la necessità di rivascolarizzazione chirurgica era maggiore (23 vs 14%). I diabetici non in terapia insulinica avevano una sopravvivenza a 5 anni del 91% e libertà da infarto del 77% mentre quelli in terapia insulinica presentavano sopravvivenza dell'82% e libertà da infarto del 64%. I dati del National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry del 1985-1986 su una popolazione di 281 diabetici e 1833 non diabetici (globalmente con profilo di rischio superiore alla popolazione di Stein et al.) trattati con PTCA indicano un significativo vantaggio in acuto per i non diabetici (morte + IMA 4.5 vs 10%, adjusted odds ratio 1.87, intervallo di confidenza 95% 1.13-3.10), e confermano, nel follow-up a 9 anni, l'ampio differenziale di mortalità (17.9 vs 35.9%), di IMA (18.5 vs 29%), di bypass aortocoronarico (CABG) (27.4 vs 36.7%) e di PTCA ripetuta (36.5 vs 43.7%) tra le due coorti¹⁵.

Dati più recenti (1993-1995) su una piccola serie di 300 pazienti consecutivi con controllo angiografico a 6 mesi dopo PTCA monovasale efficace (dunque una popolazione selezionata), 57 dei quali erano diabetici, ha evidenziato un'incidenza di restenosi angiografica del 63% nei diabetici, vs 36% nei non diabetici¹⁶.

Relazione tra restenosi/progressione di malattia ed outcome a lungo termine

Van Belle et al.¹⁷ hanno studiato una coorte di 637 pazienti diabetici trattati con solo pallone, ed hanno cercato di correlare la prognosi a 10 anni dei pazienti

diabetici con il risultato angiografico a 6 mesi dalla procedura; la restenosi occlusiva a 6 mesi della lesione trattata era un fattore fortemente ed indipendentemente correlato con la mortalità a lungo termine. Questo studio non forniva, purtroppo, dati eventualmente osservati all'angiografia a 6 mesi circa la progressione della malattia coronarica in sedi diverse da quella originariamente trattata. La restenosi occlusiva precoce può essere un marker di una maggiore evolutività aterosclerotica, più che una causa in se stessa di peggiore prognosi⁴. Uno studio di Rozenman et al.¹⁸, pur se retrospettivo su una serie limitata e selezionata di 55 diabetici e 193 non diabetici sottoposti a coronarografia dopo almeno un mese dalla PTCA, segnalava una maggiore incidenza di nuove lesioni nei diabetici (23 vs 12%) soprattutto a carico dei vasi trattati con PTCA al di fuori delle sedi trattate, oltre ad una maggiore restenosi delle lesioni trattate; questa evoluzione era specialmente marcata nei diabetici insulino-dipendenti. Uno studio prospettico giapponese (1992-1995)¹⁹ di PTCA multivasale su 490 pazienti con lesioni *de novo* ha osservato una mortalità cardiaca nel follow-up a 5 anni pari a 9 e 5% rispettivamente nei 212 diabetici e nei 278 non diabetici; questo risultato veniva ottenuto con un monitoraggio attento delle recidive ischemiche sintomatiche e non, e con un ricorso liberale alle nuove rivascolarizzazioni, al prezzo, nei diabetici, di una maggiore quota di nuove PTCA per restenosi o per progressione di malattia (67 vs 60%) e di CABG (16 vs 8%).

Caratteristiche della restenosi nei pazienti con diabete mellito

Gli studi con uso seriato di ecografia intracoronarica hanno mostrato che nel paziente diabetico la restenosi dopo PTCA seguita o meno da impianto di stent è dovuta ad un'esagerata iperplasia dell'intima^{20,21}. Uno studio istologico effettuato su materiale recuperato da aterectomia di lesioni restenotiche dopo PTCA in pazienti diabetici e non diabetici²² ha mostrato che la componente cellulare è relativamente meno rappresentata nella placca recidiva del diabetico, mentre è maggiore la quantità di tessuto sclerotico ad elevato contenuto di collagene. Questo suggerirebbe un accentuato e accelerato processo fibrotico quale responsabile della restenosi coronarica dei pazienti diabetici.

Angioplastica coronarica versus bypass aortocoronarico

Lo studio randomizzato BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)²³ confrontava la sopravvivenza a 5 anni di 1829 pazienti con malattia coronarica multivasale sottoposti in modo randomizzato a CABG o a PTCA. La sopravvivenza a 5 anni era sovrapponibile nei due gruppi (89.3% dopo CABG vs

86.3% dopo PTCA, $p = 0.19$), tuttavia i pazienti inizialmente sottoposti a rivascolarizzazione percutanea necessitavano più spesso di una nuova procedura (8% dopo CABG vs 54% dopo PTCA). Il sottogruppo dei diabetici in trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina era composto da 353 pazienti. In questi si è osservata una riduzione della sopravvivenza a 5 anni se sottoposti a PTCA (65.5%) rispetto al CABG (80.6%, $p = 0.003$). A 7 anni di distanza dalla procedura il vantaggio della popolazione di diabetici in terapia, sottoposti a CABG è apparso ancora più spiccato (sopravvivenza del 76.4% dopo CABG vs 55.7% dopo PTCA, $p = 0.0011$)²⁴.

Un'osservazione interessante è scaturita dal confronto fra la popolazione randomizzata e quella che costituiva il registro dello studio BARI. Nonostante le caratteristiche di base delle due popolazioni fossero simili, analizzando la sopravvivenza a 5 anni della popolazione inserita nel registro non si è rilevato un vantaggio per i diabetici in terapia sottoposti a CABG rispetto a quelli sottoposti a PTCA (mortalità dopo CABG 14.9 vs 14.4% dopo PTCA, $p = 0.86$)²⁵. Tra le possibili spiegazioni di questa discrepanza, Kuntz²⁶ suggerisce la differenza tra le due popolazioni in termini di prevalenza di malattia trivasale (35% per le PTCA del registro, 45% per la popolazione inclusa nel trial randomizzato, 60% per i CABG del registro); nel registro dunque sarebbe stata operata una logica e comprensibile selezione, assegnando alla chirurgia i pazienti con aterosclerosi più diffusa e minacciosa, cioè quelli che potevano trarne il maggiore beneficio.

Uno studio più recente²⁷ su un registro regionale americano raccolto tra il 1992 ed il 1996, ha valutato il follow-up a 5 anni dopo rivascolarizzazione percutanea o chirurgica, in una popolazione selezionata di 2766 pazienti con malattia coronarica multivasale e con caratteristiche simili a quella del BARI. Anche in questo caso la mortalità dei diabetici dopo CABG era significativamente inferiore a quella rilevata dopo PTCA (rischio relativo 1.49, $p = 0.037$); tale differenza era più marcata nei pazienti con malattia trivasale (rischio relativo 2.02, $p = 0.038$) rispetto a quelli con malattia bivasale (rischio relativo 1.33, $p = 0.21$). In questa casistica solo il 14% dei pazienti sottoposti a PTCA aveva ricevuto lo stent e solo 4 pazienti erano stati trattati con inibitori delle glicoproteine.

Nello studio EAST (Emory Angioplasty versus Surgery Trial)²⁸ i pazienti diabetici in trattamento avevano una sopravvivenza simile a 3 anni dopo PTCA o dopo CABG, mentre a 8 anni si osservava un vantaggio dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica (75.5% dopo CABG vs 60.1% dopo PTCA), che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica.

Lo studio osservazionale di Weintraub et al.²⁹ su 1805 pazienti diabetici sottoposti a CABG ed 834 sottoposti a PTCA per malattia coronarica multivasale non ha rivelato differenze significative fra i due gruppi nella sopravvivenza a 5 anni (76 vs 78%) e a 10 anni (48

vs 45%); il sottogruppo di pazienti in terapia con insulina presentava tuttavia una prognosi peggiore, con una significativa differenza di sopravvivenza a vantaggio dei pazienti sottoposti a CABG.

Anche lo studio osservazionale di Barsness et al.³⁰ su una popolazione di diabetici sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica o percutanea presso la Duke University non ha evidenziato differenze significative di sopravvivenza a 5 anni nei due gruppi (74% dopo CABG, 76% dopo PTCA).

Nello studio di O'Keefe et al.³¹ su 1938 diabetici consecutivi raccolti prospetticamente in un registro multicentrico, il follow-up a 10 anni evidenziava un vantaggio di sopravvivenza significativo per i pazienti sottoposti a CABG; il vantaggio conferito dal CABG, dopo aggiustamento per il rischio era massimo per i diabetici in terapia con agenti orali e minimo per quelli in terapia dietetica o insulinica. I fattori determinanti indipendenti di cattiva prognosi nei pazienti sottoposti ad angioplastica erano la terapia con sulfonilurea e la rivascolarizzazione incompleta, mentre l'utilizzo dell'arteria mammaria interna sinistra migliorava il risultato a distanza dopo bypass.

Angioplastica coronarica con stent nei diabetici

È incerto quanto l'impianto di stent possa ridurre l'incidenza di recidiva dopo PTCA nei diabetici. La restenosi risultava ridotta dall'impianto dello stent nei 92 pazienti diabetici arruolati negli studi STRESS I e II (24 vs 60%)³². Tuttavia, sebbene l'impianto di stent possa ridurre la restenosi anche nei pazienti diabetici, questi ultimi hanno una prognosi peggiore rispetto ai non diabetici ugualmente trattati con stent. Carrozza et al.³³ hanno dimostrato nel 1993, in uno studio su 220 pazienti che, dopo angioplastica con stent su un vaso nativo o su graft, i diabetici hanno un'incidenza di restenosi significativamente maggiore rispetto ai non diabetici (55 vs 20%, $p = 0.001$). Il lavoro di Elezi et al.³⁴ del 1998 è fondamentale: 715 pazienti diabetici e 2839 non diabetici sono stati sottoposti a controllo angiografico a 6 mesi e follow-up ad 1 anno dall'impianto di stent coronarico. La sopravvivenza (91.7 vs 96.2%), la libertà da infarto (89.9 vs 94.4%), l'incidenza di restenosi (37.5 vs 28.3%) e di occlusioni dello stent erano significativamente a sfavore dei pazienti diabetici. La tendenza ad una maggiore restenosi rispetto ai pazienti non diabetici si estendeva a tutta la gamma di diametri vascolari, raggiungendo un tasso di 49.1% nelle lesioni complesse a carico di vasi < 3 mm. Dati sovrapponibili vengono da un recente lavoro tedesco³⁵.

Abizaid et al.³⁶ riportano i dati di uno studio retrospettivo su una popolazione di 954 pazienti sottoposti a stenting elettivo. Rispetto ai non diabetici i pazienti con diabete mellito insulino-dipendente avevano una maggiore mortalità intraospedaliera, una maggiore percentuale di *target lumen revascularization* ed una minore

sopravvivenza libera da eventi, mentre i pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente avevano una prognosi in fase acuta ed a distanza sovrapponibile a quella dei non diabetici.

Da un'analisi ad 1 anno di distanza dopo stenting multivasale in pazienti diabetici vs non diabetici, lo stesso autore ha rilevato una maggiore incidenza di eventi cardiaci (morte 12.5 vs 4.1%) ed una maggiore necessità di nuova rivascolarizzazione (17.7 vs 9.1%) rispetto ai pazienti non diabetici; i risultati in fase acuta erano invece sovrapponibili³⁷.

Anche l'analisi dei dati del DESTINI trial³⁸, studio prospettico randomizzato di stenting diretto o angioplastica ottimizzata con guida Doppler, ha rilevato ad 1 anno dalla procedura una più bassa sopravvivenza libera da eventi nei pazienti diabetici, indipendentemente dalla strategia di rivascolarizzazione percutanea assegnata. Il lavoro di Van Belle et al.¹⁶ del 1997, su una casistica di 56 diabetici e 244 non diabetici, resta dunque l'unico a indicare una pari restenosi angiografica a 6 mesi dopo stenting nei pazienti con e senza diabete (25 vs 27%).

Quando poi si osservano casistiche sufficientemente numerose e non strettamente selezionate, la presenza di diabete sembra influenzare significativamente anche l'outcome acuto della rivascolarizzazione percutanea: il Registry dell'American College of Cardiology (ACC-NCDR) 1998-1999³⁹ ha valutato l'outcome intraospedaliero delle procedure in 4380 diabetici e 12 904 non diabetici trattati consecutivamente in 45 istituzioni. I dati confermano che i diabetici vs i non diabetici erano più anziani, più spesso ipertesi, donne, con precedenti rivascolarizzazioni o episodi di insufficienza cardiaca, e mostrano anche che, a dispetto di una pari probabilità di successo angiografico acuto (93 vs 92%), i diabetici avevano una mortalità significativamente più elevata in generale (2.26 vs 1.45%), ed anche limitatamente alle rivascolarizzazioni percutanee elettive (0.86 vs 0.50%), differenza che persisteva dopo aggiustamento per le variabili di base.

Controllo glicemico e restenosi coronarica

L'assenza di sostanziale rallentamento delle lesioni macrovascolari, a differenza di quelle microvascolari, osservata nello studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)⁴⁰ e nello studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)⁴¹ suggerisce uno scarso effetto del controllo euglicemico ottenuto con antidiabetici orali o insulina ed è coerente con il ruolo determinante di insulina e proinsulina nella macroangiopatia del diabete di tipo II⁴. Questa possibilità è sostenuta anche dal ruolo dell'iperinsulinemia come fattore di rischio indipendente per la cardiopatia ischemica⁴², e dai risultati di due piccoli studi con il troglitazone, un agente sensibilizzante all'insulina, vs trattamento euglicemizzante semplice, ove si dimostrava una riduzione dello spessore della media carotidea⁴³ e una minore iperplasia intimale dopo

stenting coronarico¹⁰. La relazione, tuttavia, tra restenosi e controllo glicemico ottimale è stata poco studiata: un lavoro su 239 pazienti seguiti per 2 anni dopo PTCA elettiva indica che i diabetici con controllo subottimale (emoglobina A1c > 7%) hanno un'incidenza maggiore di recidive sintomatiche e di rivascolarizzazioni ripetute, rispetto ai diabetici con controllo ottimale⁴⁴.

Un altro studio, randomizzato ed in doppio cieco, dimostra come lo stato di ipercoagulabilità del diabetico di tipo II venga sostanzialmente migliorato da un più stretto controllo metabolico ottenuto mediante somministrazione di troglitazone⁴⁵. L'argomento resta aperto.

Angioplastica coronarica con stent versus bypass aortocoronarico

Un sottostudio dell'ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study)⁴⁶ ha dimostrato come i pazienti diabetici trattati con stent multivasale abbiano una sopravvivenza libera da eventi ad 1 anno inferiore rispetto a quelli sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica (63.4 vs 84.4%, $p < 0.001$) per un'alta incidenza di nuove procedure di rivascolarizzazione⁴⁷. La mortalità ad 1 anno pur essendo superiore nel gruppo sottoposto a stent non raggiunge la significatività statistica (6.3 vs 3.1%). I costi tuttavia sono a favore della procedura di rivascolarizzazione percutanea, questo perché i soggetti diabetici sottoposti a CABG vanno incontro a frequenti complicazioni quali infezioni sternali, insufficienza renale, sanguinamento gastrico che ne prolungano la degenza o causano riospedalizzazioni.

I dati dello studio britannico SOS (Stent or Surgery)⁴⁸ non sono ancora stati pubblicati per esteso. Ha destato interesse l'analisi dell'outcome dei diabetici nel trial e nel registro AWESOME dei Veterans; in tale studio recente era ammesso l'uso di CABG "off-pump", di stent e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, ed i pazienti erano soggetti ad elevato rischio per la presenza di angina instabile associata ad almeno un fattore aggiuntivo (precedente intervento cardiocirurgico, IMA < 7 giorni, funzione ventricolare sinistra compromessa, età avanzata, necessità di contropulsazione intraortica). Le differenze nell'outcome a 3 anni a favore della rivascolarizzazione percutanea non raggiungevano la significatività né nei pazienti randomizzati né in quelli del registro.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Lincoff⁴⁹ ha analizzato i risultati dei pazienti diabetici nel trial EPISTENT; tra i pazienti randomizzati allo stent, l'abciximab riduceva la mortalità ad 1 anno rispetto al placebo dal 4.1 all'1.2% per i pazienti diabetici, e solo dall'1.9 all'1.0% nei non diabetici.

Bhatt et al.⁵⁰ hanno valutato il risultato a distanza della PTCA associata all'utilizzo di abciximab nel sottogruppo dei 1462 diabetici estrapolato dalle popula-

zioni prese in esame negli studi EPIC⁵¹, EPILOG⁵², EPISTENT⁵³. Ad 1 anno dalla procedura la mortalità dei pazienti diabetici trattati con abciximab vs placebo era 2.5 vs 4.5% ($p = 0.031$), nel sottogruppo in terapia con insulina era 4.2 vs 8.1%, e nel sottogruppo con rivascolarizzazione multivasale era 0.9 vs 7.7%.

Può essere interessante ricordare i risultati di un'altra analisi *post hoc*⁵⁴ effettuata sui dati dello studio CADILLAC, ove 346 dei 2082 pazienti erano diabetici: il potenziale beneficio dell'abciximab nella riduzione degli eventi avversi a 6 mesi era evidente nei non diabetici, ma non nei diabetici.

Conclusioni

Ad oggi la rivascolarizzazione miocardica con PTCA nel paziente diabetico rimane problematica, soprattutto in caso di malattia multivasale, in relazione all'elevata probabilità di restenosi (legata soprattutto a vasi di piccolo calibro, e solo in parte corretta dallo stent) e in relazione all'elevata probabilità di eventi avversi/progressione della malattia coronarica (eventi avversi forse in parte ovviati dall'abciximab).

Non è chiara l'entità del beneficio derivante dall'uso di inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa in questi pazienti, e se esso sia limitato all'abciximab o vi sia un "class effect". Non è definito l'eventuale beneficio del trattamento con ACE-inibitori e/o statine nei diabetici sottoposti a rivascolarizzazione percutanea. In caso di malattia coronarica multivasale il ricorso al CABG sembra, in linea generale e sulla base degli studi randomizzati disponibili, ad oggi vantaggioso soprattutto perché comporta un minore rischio che il paziente abbia necessità di una nuova rivascolarizzazione. Non è chiaro se la necessità di trattamento insulinico e/o la presenza di proteinuria⁵⁵ (due marker prognostici negativi nel paziente diabetico) debbano orientare al CABG piuttosto che alla PTCA. È verosimile che la disponibilità di nuovi stent a basso o nullo tasso di restenosi⁵⁶ porterà a rivedere le preferenze a favore della rivascolarizzazione percutanea nei pazienti diabetici, ed anche il ruolo degli anti-IIb/IIIa in questo contesto dovrà essere ridefinito.

Riassunto

Aumento della trombogenicità, disfunzione endoteliale, proliferazione delle cellule e della matrice della parete vasale, dislipidemia ed insulino-resistenza sono i principali meccanismi metabolici dello scenario diabetico che possono avere implicazioni nella restenosi dopo angioplastica coronarica. I risultati dell'angioplastica coronarica con solo pallone nei diabetici si sono rivelati deludenti per l'alto tasso di restenosi a breve termine, e di eventi avversi a medio-lungo termine. L'uso dello stent ha sostanzialmente mi-

gliorato i risultati, ma non ha normalizzato la restenosi dei pazienti diabetici. In questi pazienti l'uso di abiximab può essere utile, ed il ricorso al bypass aorto-coronarico può essere, ad oggi, preferibile in caso di malattia coronarica multivasale. Questo punto di vista può essere soggetto a radicali cambiamenti nel prossimo futuro, in relazione alla disponibilità di stent a "restenosi zero".

Parole chiave: Angioplastica coronarica; Diabete mellito.

Bibliografia

1. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 5): S1-S85.
2. Marso SP, Mak KH, Topol EJ. Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1999; 4: 129-43.
3. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ, et al. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patient. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-35.
4. Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes. Pathogenetic implications. *Circulation* 2001; 103: 1185-7.
5. Neubauer J, Peschel F, Beitz F, et al. Diabetes mellitus type 2 is associated with upregulation of atherogenic surface markers. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 645.
6. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000; 102: 42-7.
7. Nishimoto Y, Miyazaki Y, Toki Y, et al. Enhanced secretion of insulin plays a role in the development of atherosclerosis and restenosis of coronary arteries: elective percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1624-9.
8. Osanai H, Kanayama H, Miyazaki Y, Fukushima A, Shinoda M, Ito T. Usefulness of enhanced insulin secretion during an oral glucose tolerance test as a predictor of restenosis after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty during acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1998; 81: 698-701.
9. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 731-8.
10. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529-35.
11. Gilutz H, Tzruya Y, Cafri C, et al. Coronary angiographic jeopardy score is worse in diabetics: the gap is largest in the young age group. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 722.
12. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1543-50.
13. Tamita K, Akasaka T, Takagi T, et al. Effect of diabetes mellitus on coronary collateral circulation: assessment by pressure-derived fractional collateral blood flow. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 12A.
14. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-89.
15. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-25.
16. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients. A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
17. 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.
18. Rozenman Y, Sapoznikov D, Gotsman MS. Restenosis and progression of coronary disease after balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 2000; 23: 890-4.
19. Kitano K, Kobayashi T, Tamai H, et al, for the MRT investigators. Is the long-term outcome of multivessel PTCA in diabetic patient inferior to that of non diabetic patient? 5-year follow-up in the multivessel PTCA multicenter study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 64A.
20. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.
21. Inoue N, Nanasato M, Hirayama H, et al. The influence of diabetes mellitus on neointimal hyperplasia in stent, assessed by three-dimensional intravascular ultrasound. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 239.
22. Moreno PR, Fallon JT, Murcia AM, et al. Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1045-9.
23. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
24. 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.
25. Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-40.
26. Kuntz RE. Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy. The diabetes-PTCA dilemma. *Circulation* 1999; 99: 847-51.
27. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al. 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.
28. King SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS, for the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) Investigators. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1116-21.
29. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 10-9.

30. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 2551-6.
31. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1998; 19: 1696-703.
32. Salvage M, Fischman D, Slota P, et al. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following intra-coronary stent placement. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29A: 188A.
33. Carrozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 344-9.
34. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-73.
35. Sueselbeck T, Latsch A, Siry H, et al. Diabetes mellitus is associated with an increased rate of in-stent restenosis in small vessels. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 495.
36. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-9.
37. Abizaid A, Dangas G, Mehran R, et al. One-year results after multivessel stenting in diabetic vs non diabetic patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 68A.
38. Moussa I, Colombo A, Di Mario C, et al, on behalf of the DESTINI-CFR study Group. Long-term outcome of patients with versus without diabetes mellitus in the DESTINI trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 1A-648A.
39. Brindis R, McKay C, Anderson V, et al, on behalf of the ACC-NCDR Database Committee. The influence of diabetes on the hospital outcome of PCI in the ACC-NCDR database. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 1A-648A.
40. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
42. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
43. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, et al. Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1818-20.
44. Corpus R, George PB, Ajluni SC, et al. Optimal glycemic control is associated with lower rates of target vessel revascularization in diabetics undergoing elective percutaneous coronary intervention. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 66A.
45. Osende J, Badimon JJ, Fuster V, et al. The hypercoagulable state of type-2 diabetes can be reduced by improving metabolic control: a randomized double-blind study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 276A.
46. Serruys PW, Unger F, Sousa E, et al, for the Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2000; 344: 1117-24.
47. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al, on behalf of the ARTS Investigators. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Trial. *Circulation* 2001; 104: 533-8.
48. Sedlis SP, Morrison DA, Sethi G, et al, for the Investigators and Patients of VA cooperative #385 (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery: outcome of diabetics in the AWESOME randomized trial and registry. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 336A.
49. Lincoff AM. Potent complementary clinical benefit of abciximab and stenting during percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT trial. *Am Heart J* 2000; 139: S46-S52.
50. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-8.
51. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
52. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
53. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
54. Stuckey T, Grines CL, Cox DA, et al. Does stenting and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improve the prognosis of diabetics undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction? The CADILLAC trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 342A.
55. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu M, et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1269-77.
56. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.