

Interazioni tra scompenso cardiaco e diabete mellito: revisione critica della letteratura

Stefania Ferrua, Marco Bobbio, Giorgio Grassi*, Giampaolo Trevi

Divisione Universitaria di Cardiologia, *Divisione di Diabetologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

Key words:
ACE-inhibitors;
Beta-blockers; Diabetes;
Diuretics; Heart failure.

It is known from the Framingham Heart Study that there is a relationship between congestive heart failure and diabetes mellitus. Diabetes can cause myocyte hypertrophy, interstitial fibrosis, impaired myocardial blood flow, increased turnover of free fatty acids, leading to the development of cardiomyopathy. On the other hand, heart failure increases catecholamine plasma levels and it may cause insulin resistance, leading to the development of diabetes. We report and discuss data from the literature: ACE-inhibitors do not alter glucose metabolism, non selective beta-blockers increase insulin resistance, while beta-blockers with vasodilating properties do not seem to alter insulin sensitivity, and high doses of diuretics seem to have a negative effect on glycemic parameters. Since diabetes has a high prevalence among patients with heart failure, it is clinically relevant to monitor glycemic parameters in such patients and also to evaluate changes in the therapy.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1192-1200)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 15 marzo 2001; nuova stesura il 6 agosto 2001; accettato il 22 agosto 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Bobbio

Divisione Universitaria
di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
San Giovanni Battista
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
E-mail:
marcobbio@libero.it

Che esista un rapporto stretto tra scompenso cardiaco e diabete mellito è noto da anni. Il diabete ha infatti un'elevata prevalenza tra i pazienti affetti da scompenso cardiaco, con un valore che varia in base al tipo di casistiche considerato; esso risulta del 13% in uno studio condotto sulla popolazione di Rochester (Minnesota, MN, USA)¹, del 30% in uno studio condotto sulla popolazione anziana della regione Campania², del 26% in uno studio condotto sui pazienti ricoverati al Massachusetts General Hospital³, ed è circa del 24% tra i pazienti arruolati nei principali studi clinici (Tab. I)⁴⁻¹⁵. Inoltre, in questi studi non sembra esserci un rapporto tra gravità dello scompenso (valutata secondo la classe funzionale NYHA e la frazione di eiezione) e percentuale dei diabetici. Nella popolazione anziana già citata², l'associazione tra scompenso e diabete era elevata (odds ratio-OR 2, intervallo di confidenza-IC 95% 1.6-2.5), e aumentava ulteriormente se si consideravano soltanto i pazienti che non ricevevano alcuna terapia per lo scompenso, soprattutto nei pazienti in classe funzionale NYHA III-IV (OR 4, IC 95% 3.1-5.8).

In un recente studio¹⁶ si è visto che non solo il diabete mellito, ma anche l'iperglicemia associata ad insulino-resistenza nei non diabetici, sono frequenti nei pazienti con scompenso cardiaco (più del 40% tra i 663 pazienti analizzati); si è osservato che entrambe le patologie sono associate ad

una maggiore gravità dei sintomi dello scompenso cardiaco e ad una peggiore capacità funzionale, con una distanza percorsa al *6 min walk test* significativamente più bassa rispetto ai pazienti non diabetici.

È stato successivamente dimostrato che anche nei pazienti non diabetici valori più elevati di emoglobina glicata erano correlati ad una mortalità cardiovascolare maggiore, suggerendo che anche modeste alterazioni del metabolismo glicidico (usualmente non considerate significative per la diagnosi di diabete) sono in grado di influenzare significativamente la prognosi cardiovascolare¹⁷.

Da questi dati però non è del tutto chiaro se sia il diabete a causare lo scompenso o viceversa.

Dal diabete mellito allo scompenso cardiaco

Nello studio di Framingham¹⁸ era stato osservato che i pazienti con diabete mellito avevano una maggiore incidenza di scompenso cardiaco rispetto ai pazienti non diabetici. Si calcolò che tra i pazienti diabetici, di età compresa tra 45 e 74 anni, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco era aumentato di circa 2 volte negli uomini e di circa 5 volte nelle donne (Tab. II). Si osservò anche che soltanto i diabetici trattati con insulina avevano un aumento significa-

Tabella I. Prevalenza dei pazienti con diabete nei principali studi clinici sul trattamento dello scompenso cardiaco.

Ricerca	N. pazienti	Classe NYHA (%)				FE media (%)	Diabetici (%)
		I	II	III	IV		
BEST ⁴	2708			92	8	23	35.5
CONSENSUS ⁵	253				100	–	22.5
DIG ⁶	6800	13	54	31	2	28	28.5
ELITE ⁷	722		65	33	2	30	25
ELITE II ⁸	3152		52	43	5	31	24
EMIAT ⁹	1486	47	53		30	17	
MERIT-HF ¹⁰	3991		41	55	4	28	24.5
SAVE ¹¹	2231					31	22
SOLVD Prevention ¹²	4228	67	33			28	15
SOLVD Treatment ¹³	2569	11	57	30	2	25	26
Ve-HeFT II ¹⁴	804	6	51	43	0.3	29	20
Ve-HeFT III ¹⁵	450		79	21		30	30

FE = frazione di eiezione.

Tabella II. Incidenza e rischio di scompenso cardiaco in pazienti con o senza diabete, suddivisi per sesso.

	Persone/anno a rischio	Nuovi casi di scompenso cardiaco	Incidenza per 10 000 di scompenso cardiaco	Rischio relativo
Maschi 45-74 anni				
Non diabetici	26 988	86	31.87	2.36
Diabetici	1226	11	89.72	
Femmine 45-74 anni				
Non diabetiche	35 322	69	19.53	5.14
Diabetiche	1190	86	142.85	

tivo dell'incidenza di scompenso cardiaco. È noto che i diabetici hanno una maggior prevalenza di ipertensione e coronaropatia, ma l'aumentato rischio di scompenso cardiaco in tali pazienti non sembra derivare da queste patologie: infatti, anche escludendo i soggetti con coronaropatia o valvulopatia reumatica, dai dati dello studio di Framingham risultava che i pazienti diabetici avevano comunque una maggiore incidenza di scompenso cardiaco rispetto ai pazienti non diabetici, con un rischio aumentato di circa 4 volte negli uomini e di circa 5 volte nelle donne.

Questi risultati suggeriscono quindi che altri meccanismi possano essere coinvolti nel deterioramento della funzione ventricolare sinistra nei pazienti diabetici. Infatti, il diabete è in grado di determinare:

- ipertrofia cellulare e necrosi dei miociti, con sostituzione fibrotica¹⁹, che possono essere più marcate in presenza di ipertensione;
- microaneurismi capillari;
- alterazioni della vasodilatazione endotelio-dipendente, con compromissione del flusso di sangue a livello miocardico, soprattutto in condizioni di elevate richieste metaboliche; l'iperglicemia acuta può infatti alterare la vasodilatazione endotelio-mediata anche in soggetti sani²⁰;
- aumento del turnover degli acidi grassi liberi²¹, con conseguente aumento dell'utilizzazione di ossigeno da

parte del miocardio e accumulo intracellulare di prodotti intermedi. Questo può determinare dei disturbi di conduzione intracardiaca e aritmie, e interferire con le pompe ioniche: l'accumulo di Ca⁺⁺ intracellulare può essere responsabile della disfunzione contrattile, con disfunzione ventricolare inizialmente diastolica, successivamente anche sistolica, con il progredire delle alterazioni.

Probabilmente alcuni casi classificati come cardiomiopatia dilatativa idiopatica sono invece di origine diabetica. La cardiomiopatia diabetica è infatti indistinguibile a livello clinico-patologico da quella idiopatica, ma può migliorare con una terapia che assicuri un buon controllo dei valori glicemici, soprattutto se associata a trattamento dell'ipertensione e a un precoce riconoscimento e trattamento dell'ischemia miocardica. L'importanza di un attento controllo della glicemia è stato sottolineato anche nell'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 35)²², dove si è visto che nei diabetici di tipo II il rischio di sviluppare scompenso cardiaco diminuisce del 16% per ogni riduzione dell'1% dell'emoglobina glicata (p = 0.021).

Dallo scompenso cardiaco al diabete mellito

Lo scompenso cardiaco è frequentemente associato a insulino-resistenza, che potrebbe dipendere dagli ele-

vati livelli di catecolamine circolanti riscontrabili nei pazienti con scompenso cardiaco. Siccome l'insulino-resistenza rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete non insulino-dipendente²³, è possibile che lo scompenso cardiaco possa essere esso stesso causa di una maggiore incidenza di diabete mellito. In uno studio condotto su 79 uomini si osservò che, rispetto ai controlli sani, i pazienti con scompenso cardiaco avevano un'insulinemia decisamente più elevata sia a digiuno sia dopo carico intravenoso di glucosio²⁴.

Si osservò inoltre che l'insulino-resistenza era associata con:

- l'eziologia dello scompenso cardiaco: i pazienti con scompenso cardiaco dovuto a coronaropatia erano più insulino-resistenti dei pazienti con scompenso dovuto a cardiomiopatia dilatativa;
- la gravità dello scompenso cardiaco: un ridotto consumo di ossigeno massimo al test cardiopolmonare era significativamente correlato a un'aumentata insulino-resistenza.

Il rapporto tra elevati livelli ematici di catecolamine e insulino-resistenza può dipendere da diversi meccanismi:

- le catecolamine sono *in vivo* dei potenti antagonisti dell'insulina^{25,26};
- le catecolamine interferiscono sia con il processo di trasmissione del segnale insulinico sia con l'attività intrinseca dei trasportatori di glucosio²⁷;
- la vasocostrizione dovuta all'iperattività simpatica determinerebbe una riduzione del flusso sanguigno a livello dei muscoli scheletrici, che sono il principale sito di rimozione insulino-mediata del glucosio, e l'aumento della concentrazione di glucosio comporterebbe un'iperinsulinemia compensatoria;
- le catecolamine determinano un aumento della lipolisi e degli acidi grassi liberi circolanti, che vengono quindi captati in maggior quantità dalle cellule; l'aumento conseguente dell'ossidazione lipidica a livello muscolare può inibire la captazione insulino-mediata del glucosio, mentre a livello epatico può stimolare la gluconeogenesi e aumentare la dismissione di glucosio; l'aumento della concentrazione di glucosio comporterebbe un'iperinsulinemia compensatoria.

Inoltre molti pazienti con scompenso cardiaco sono obesi ed è stato dimostrato che l'obesità addominale rappresenta un'altra condizione in cui si riscontra un'elevata attività del sistema simpatico (come è dimostrato dall'incremento dell'escrezione di noradrenalina urinaria nei soggetti obesi²⁸) che potrebbe contribuire allo sviluppo di insulino-resistenza.

In uno studio longitudinale condotto su 69 pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco², si calcolò che, dopo un periodo di 3 anni, il 29% dei pazienti era diventato diabetico, mentre, nella popolazione sana (controlli), l'incidenza era stata del 18%. Si osservò inoltre che l'indice di massa corporea e il rapporto vita/bacino erano significativamente associati allo sviluppo di dia-

bete (rispettivamente OR 2.1 e OR 1.9), mentre la terapia (digossina, diuretici, ACE-inibitori e betabloccanti) non sembrava aumentare l'incidenza di diabete.

Effetti metabolici dei farmaci utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco

Il trattamento standard dello scompenso cardiaco prevede l'utilizzo di ACE-inibitori e betabloccanti, associati a diuretici in presenza di ritenzione idrica o predisposizione a svilupparla. In diversi studi condotti in soggetti ipertesi sono stati valutati gli effetti che questi farmaci hanno sul profilo glicidico.

Gli ACE-inibitori non hanno alcun effetto significativo sul profilo glicidico, anche se in alcuni studi è stato osservato un miglioramento dell'insulino-resistenza fino a poter ridurre, in alcuni pazienti diabetici, la terapia insulinica o ipoglicemizzante orale²⁹. Questo effetto potrebbe essere dovuto alla vasodilatazione e all'accumulo di bradichinine indotte da questi farmaci, con conseguente incremento della captazione insulino-mediata di glucosio³⁰. È stato osservato che gli ACE-inibitori provvisti di un gruppo sulfidrilico (ad esempio il captopril) migliorano l'insulino-resistenza più dei farmaci senza gruppo sulfidrilico (ad esempio l'enalapril), in quanto determinano un maggior aumento della concentrazione delle bradichinine plasmatiche³¹.

Anche gli antagonisti dell'angiotensina II come il losartan sembrano non avere effetti metabolici di rilievo³².

I betabloccanti hanno un effetto negativo sul profilo glicidico, in quanto possono indurre intolleranza al glucosio e insorgenza di diabete. In un imponente studio prospettico³³ si è visto che tra i pazienti ipertesi in terapia con betabloccanti il rischio di sviluppare diabete era notevolmente aumentato rispetto ai pazienti che non ricevevano alcuna terapia per l'ipertensione (aumento del rischio assoluto 7.3%; aumento del rischio relativo 22% che, dopo 6 anni di follow-up, diventa +28%). Sfortunatamente non sono state riportate né le dosi, né la durata del trattamento e neppure il tipo di betabloccanti (se selettivi o meno) utilizzati. Alcuni studi hanno dimostrato che i betabloccanti (selettivi e non) alterano la capacità dell'insulina di promuovere la captazione di glucosio nei tessuti periferici come nel muscolo scheletrico^{34,35} con conseguente iperinsulinemia compensatoria e leggero aumento delle concentrazioni di glucosio; l'aumento dell'insulinemia compensa infatti il peggioramento dell'insulino-resistenza e l'aumento della glicemia indica che la compensazione non è del tutto efficiente.

La tecnica del clamp iperinsulinemico-euglicemico è considerata la metodica *gold standard* per stimare la sensibilità all'insulina: tramite infusione per via sistemica, l'insulinemia viene mantenuta costantemente elevata, mentre la quantità di glucosio che viene infusa per mantenere costante la glicemia ai livelli basali equi-

vale alla captazione di glucosio da parte dei tessuti corporei³⁶. In studi di clamp iperinsulinemico-euglicemico è stato osservato che con il betabloccante non selettivo propranololo la captazione di glucosio nei tessuti periferici diminuisce del 32%³⁵, mentre con betabloccanti selettivi come l'atenololo e il metoprololo la captazione si riduce del 25%³⁷. È stato dimostrato inoltre che i betabloccanti con proprietà vasodilatatrice non alterano la sensibilità all'insulina, ma anzi la migliorano leggermente: è stato riportato un incremento dell'insulino-sensibilità pari al 35% dopo somministrazione di celi-prolololo (β_1 bloccante β_2 agonista)³⁸ e del 14% con il carvedilolo³⁹.

L'induzione di insulino-resistenza è quindi maggiore con l'utilizzo di betabloccanti non selettivi, probabilmente perché il blocco dei recettori β_2 produce vasoconstrizione e quindi una diminuzione del flusso a livello dei muscoli scheletrici, che sono il principale sito di rimozione insulino-mediata del glucosio. L'alterazione della sensibilità insulinica potrebbe essere dovuta anche ad un altro meccanismo: si è visto che la clearance insulinica è diminuita nei pazienti ipertesi e il trattamento con betabloccanti sembra ridurla ulteriormente^{40,41}. Così i valori di insulina plasmatica aumentano e la risultante iperinsulinemia potrebbe determinare una down-regulation dei recettori per l'insulina e, di conseguenza, abbassare la sensibilità all'insulina stessa^{42,43}. L'uso di agenti β_1 selettivi parrebbe preferibile nei pazienti diabetici, anche perché i betabloccanti non selettivi potrebbero interferire con la secrezione pancreatica di insulina, attraverso un'inibizione dei recettori β_2 -adrenergici. La produzione epatica di glucosio non appare alterata dai betabloccanti⁴⁴.

Nel nostro Ambulatorio dello Scopenso Cardiaco sono stati valutati gli effetti del carvedilolo in pazienti diabetici e non diabetici⁴⁵. La maggior parte dei pazienti ha un'iperinsulinemia basale. Nei pazienti non diabetici non si sono evidenziate alterazioni significative del profilo glicidico e degli indici di insulino-sensibilità (HOMA, $ISI_{(gly)}$ e ISI composito) durante il trattamento con carvedilolo. Nonostante questi risultati, non si può tuttavia escludere che il farmaco possa avere effetti negativi, visto che il numero dei soggetti con ridotta tolleranza glicidica al carico orale di glucosio e/o alterata glicemia a digiuno prima del trattamento è aumentato durante la terapia con carvedilolo. È difficile però stabilire se il peggioramento del profilo glicidico dei nostri pazienti sia imputabile al carvedilolo o sia piuttosto una tappa della storia naturale di un gruppo di soggetti che già di base presentano diverse condizioni di rischio per lo sviluppo di alterazioni del metabolismo glicidico (sovrappeso/obesità, scopenso cardiaco che comporta iperinsulinemia, età media > 45 anni). Nei pazienti non diabetici non si sono evidenziate alterazioni significative del profilo glicidico, sebbene si sia riscontrata una tendenza al miglioramento dell'insulino-sensibilità durante il trattamento con carvedilolo.

I diuretici sembrano avere un effetto negativo sul profilo glicidico. In alcuni studi, infatti, è stato osservato un aumento della glicemia e dell'emoglobina glicata soprattutto nei pazienti che assumevano elevate dosi di diuretici^{46,47}. Si pensa che la deplezione di potassio indotta da questi farmaci sia associata a una riduzione marcata del rilascio glucosio-mediato di insulina; si è visto infatti che gli effetti sul rilascio insulinico scompaiono completamente se, insieme ai diuretici tiazidici, vengono assunti supplementi di potassio⁴⁸. In studi di clamp euglicemico-iperinsulinemico si è dimostrato che l'idroclorotiazide determina una riduzione della captazione insulino-mediata di glucosio⁴⁹. Tuttavia nello studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)⁵⁰ è stato visto che basse dosi di tiazidici (da 6.25 fino a 25 mg/die di idroclorotiazide) sono ben tollerate nei pazienti diabetici e non sono associate a effetti negativi sul metabolismo glucidico.

I diuretici dell'ansa sembrano inoltre avere un minor effetto negativo sul profilo glicidico e sono quindi preferibili rispetto ai tiazidici.

Rilevanza clinica dei farmaci utilizzati nel trattamento dello scopenso cardiaco nei pazienti diabetici

In alcuni studi clinici sull'efficacia di ACE-inibitori, betabloccanti e diuretici rispetto a eventi cardiovascolari sono stati anche forniti dati separati riguardanti i pazienti con e senza diabete mellito^{51,52}.

Per i pazienti con diabete, il beneficio degli ACE-inibitori è stato osservato, oltre che nel postinfarto, anche in presenza di una ridotta frazione di eiezione o di scopenso cardiaco⁵³.

Nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)⁵³ il trattamento con enalapril determinava analoghi effetti positivi sia nei diabetici sia nei non diabetici, soprattutto nel ridurre la mortalità e la frequenza di ricoveri (Tab. III)^{12,13}. Combinando i risultati del SOLVD Treatment Trial con quelli del Prevention Trial, si è visto che la presenza di diabete aumentava significativamente il rischio di morte per qualsiasi causa (RR 1.285, IC 95% 1.100-1.501, $p = 0.0016$), il rischio di ricovero per scopenso cardiaco (RR 1.548, IC 95% 1.317-1.819, $p < 0.001$), il rischio di ricovero per qualsiasi causa (RR 1.121, IC 95% 1.011-1.243, $p = 0.0299$), il rischio combinato di morte o ricovero per scopenso (RR 1.516, IC 95% 1.337-1.718, $p < 0.001$) rispetto ai pazienti non diabetici. Il trattamento con enalapril riduceva l'incidenza di eventi cardiovascolari in modo analogo nei pazienti con diabete e senza diabete.

Nello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁵⁴ sono stati valutati gli effetti del ramipril in 9541 pazienti senza scopenso cardiaco, ma con storia di coronaropatia, ictus, vasculopatia periferica, oppure diabete più almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, elevati livelli di coleste-

Tabella III. Endpoint clinici per i pazienti con e senza diabete, in terapia con enalapril o placebo.

Endpoint clinico	SOLVD Treatment ¹³			SOLVD Prevention ¹²		
	Enalapril	Placebo	RAR (%)	Enalapril	Placebo	RAR (%)
Diabetici						
Totale	320	343		326	321	
Mortalità per tutte le cause	137 (43%)	145 (42%)	-1	59 (18%)	76 (24%)	6
Ricovero per scompenso cardiaco	95 (30%)	150 (43%)	13	46 (14%)	68 (15%)	1
Ricovero per qualsiasi causa	196 (61%)	232 (68%)	7	145 (45%)	164 (51%)	6
Morte o ricovero per scompenso cardiaco	175 (55%)	229 (67%)	12	88 (27%)	119 (37%)	10
Non diabetici						
Totale	965	941		1785	1796	
Mortalità per tutte le cause	315 (33%)	364 (39%)	6	253 (14%)	258 (14%)	-
Ricovero per scompenso cardiaco	242 (25%)	318 (34%)	9	136 (8%)	205 (11%)	3
Ricovero per qualsiasi causa	529 (55%)	575 (61%)	6	718 (40%)	790 (44%)	4
Morte o ricovero per scompenso cardiaco	439 (46%)	506 (54%)	8	345 (19%)	399 (22%)	3

RAR = riduzione assoluta del rischio.

rolo totale, bassi livelli di colesterolo HDL, fumo di sigaretta o microalbuminuria documentata). Il 38% circa della popolazione aveva il diabete. Nel gruppo trattato con ramipril è stata osservata una notevole riduzione dell'incidenza di complicanze correlate al diabete (come la nefropatia diabetica, la necessità di dialisi o di laserterapia in presenza di retinopatia diabetica) rispetto al gruppo trattato con placebo (6.4 vs 7.6%; RR 0.84, IC 95% 0.72-0.98, p = 0.03). Tra i pazienti che non erano diabetici all'inizio dello studio si osservò una minor incidenza di diabete nel gruppo trattato con ramipril rispetto al gruppo trattato con placebo (3.6 vs 5.4%; RR 0.66, IC 95% 0.51-0.85, p < 0.001). Questi effetti potrebbero essere dovuti ad un'umentata sensibilità all'insulina, alla riduzione della sua clearance a livello epatico, al miglioramento del flusso di sangue al pancreas⁵⁵ indotti dall'ACE-inibitore stesso.

Nell'ambito dello studio HOPE⁵⁶ si è visto che anche nel sottogruppo dei pazienti diabetici il ramipril riduceva significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (Tab. IV): questi benefici sono stati osservati indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero in trattamento con insulina o con ipoglicemizzanti orali, fossero affetti da diabete di tipo I o di tipo II, o

avessero una storia di eventi patologici cardiovascolari o di ipertensione. Pur avendo ridotto il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, il ramipril non ha avuto alcun effetto sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo. I pazienti diabetici avevano inoltre una maggiore incidenza di scompenso cardiaco, soprattutto nel gruppo trattato con placebo, ed anche un maggior numero di ricoveri in ospedale per scompenso rispetto ai pazienti non diabetici. Questi dati confermano in modo prospettico i risultati del Framingham Study. Anche nello studio HOPE, come nello studio SOLVD, gli ACE-inibitori hanno ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari in misura analoga tra pazienti diabetici e non diabetici.

Nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)⁵⁷ sono stati valutati gli effetti di due dosaggi di lisinopril in 3164 pazienti affetti da scompenso cardiaco. Si è visto che la presenza di diabete aumentava significativamente il rischio combinato di morte e ricovero in ospedale (88 vs 80% nei non diabetici), ma dosi elevate di lisinopril (32.5-35 mg/die) riducevano il numero di ospedalizzazioni e di giorni in ospedale per ogni paziente, in misura maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici.

Tabella IV. Endpoint clinici per i pazienti con e senza diabete, in terapia con ramipril o placebo.

Endpoint clinico	Ramipril	Placebo	RRR (%)	RAR (%)
Diabetici				
Totale	1808	1769		
IMA, ictus, morte cardiovascolare	277 (15.3%)	351 (19.8%)	25	4.5
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	81 (4.5%)	79 (4.5%)	1	0
Scompenso cardiaco	198 (11%)	236 (13.3%)	20	2.3
Non diabetici				
Totale	2837	2883		
IMA, ictus, morte cardiovascolare	374 (13.2%)	475 (16.5%)	20	3.3
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	60 (2.1%)	81 (2.8%)	25	0.7
Scompenso cardiaco	219 (7.7%)	299 (10.4%)	26	2.7

IMA = infarto miocardico acuto; RAR = riduzione assoluta del rischio; RRR = riduzione relativa del rischio.

È stato dimostrato che anche gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II possono ritardare o prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Comunque nelle ricerche cliniche finora pubblicate (ELITE I⁷, ELITE II⁸, RESOLVD⁵⁸) non sono stati forniti i dati separati riguardanti l'efficacia nei pazienti diabetici e non diabetici. In numerose ricerche sono stati dimostrati gli effetti positivi di alcuni ACE-inibitori nel rallentare l'evoluzione della nefropatia diabetica. Analoghi risultati sono stati ottenuti con gli inibitori dei recettori dell'angiotensina II: nello studio CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria)⁵⁹ si è dimostrato che un inibitore dei recettori dell'angiotensina II (candesartan) è tanto efficace quanto un ACE-inibitore (lisinopril) nel ridurre significativamente la microalbuminuria in pazienti ipertesi con diabete di tipo II. Al XVI Congresso della Società Americana dell'Ipertensione nel maggio 2001 sono stati comunicati i risultati dello studio RENAAAL (Reduction of Endpoints in Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan), nel quale il losartan è stato in grado di ridurre significativamente il rischio di progressione della nefropatia diabetica fino alla dialisi o al trapianto renale, mentre non ha influenzato la mortalità. Non sono ancora disponibili i dati sull'efficacia degli ACE-inibitori e degli inibitori dei recettori dell'angiotensina II in pazienti con scompenso cardiaco e diabete, ma è verosimile attendersi ulteriori informazioni dai trial in corso.

Per quanto riguarda i betabloccanti, nello studio MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)¹⁰ il 24% della popolazione aveva il diabete. Tra costoro sia il rischio combinato di morte o di essere ricoverati in ospedale per qualsiasi causa, sia il rischio combinato di morte o di essere ricoverati per peggioramento dello scompenso cardiaco, erano minori nel gruppo trattato con metoprololo rispetto a quello trattato con placebo. I pazienti diabetici morivano o erano ospedalizzati più frequentemente dei pazienti non diabetici e il metoprololo riduceva questo rischio in entrambi i gruppi in modo analogo (Tab. V).

Nello studio MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment)⁶⁰ si è visto che il carvedilolo riduce significativamente la mortalità, rispetto al placebo, sia nei pazienti diabetici (6.1 vs 30%) sia nei non diabetici (3.4 vs 8.8%). Questa riduzione della mortalità è più marcata utilizzando dosi elevate del farmaco, soprattutto nel gruppo dei diabetici che, rispetto ai non diabetici, paiono dunque trarre un maggior beneficio dal dosaggio pieno di carvedilolo.

Infine, per quanto riguarda i diuretici, nello studio SHEP⁵⁰ sono stati valutati gli effetti di basse dosi di clortalidone (12.5-25 mg) in pazienti ipertesi. L'incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità per qualsiasi causa era più alta nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, ma si riduceva in entrambi i gruppi con il trattamento con clortalidone rispetto al gruppo placebo. Siccome i pazienti diabetici avevano una maggior frequenza di eventi cardiovascolari, la riduzione del rischio assoluto attribuibile al trattamento con clortalidone era più elevata nei pazienti diabetici (Tab. VI).

Invece nei pazienti diabetici trattati con dosi elevate di diuretici è stato riscontrato un aumento di mortalità pari a 4 volte rispetto ai pazienti che non li assumevano⁶¹. Si pensa che questa maggiore mortalità possa essere associata all'ipokaliemia, allo sviluppo di una pericolosa predisposizione all'insorgenza di aritmie⁶² e forse alla deplezione di volume indotta da elevate dosi di diuretici.

Prospettive future

L'insulino-resistenza che si riscontra nei pazienti con scompenso cardiaco potrebbe avere degli effetti deleteri anche direttamente sul cuore: si è ipotizzato che, a livello miocardico, la resistenza all'azione insulinica possa diminuire la disponibilità di glucosio come fonte di energia per le cellule muscolari cardiache, ma non è stata trovata ancora una relazione significativa fra frazione di eiezione ventricolare e misure dell'insulino-resistenza.

Tabella V. Endpoint clinici per i pazienti con e senza diabete, in terapia con metoprololo o placebo.

Endpoint clinico	Metoprololo	Placebo	RRR (%)	RAR (%)
Diabetici				
Totale	495	489		
Mortalità totale o ospedalizzazione per qualsiasi causa	206 (41.6%)	231 (47.2%)	12	5.6
Mortalità totale o ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco	107 (21.6%)	143 (29.2%)	26	7.6
Non diabetici				
Totale	1495	1512		
Mortalità totale o ospedalizzazione per qualsiasi causa	435 (29%)	536 (35.4%)	18	6.4
Mortalità totale o ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco	204 (13.6%)	296 (19.5%)	30	5.9

Abbreviazioni come in tabella IV.

Tabella VI. Endpoint clinici per i pazienti con e senza diabete, in terapia con clortalidone o placebo.

Endpoint clinico	Clortalidone (%)	Placebo (%)	RRR (%)	RAR (%)
Diabetici				
Eventi cardiovascolari	21.4	31.5	34	10.1
Coronaropatie	9.2	16.1	54	6.9
Mortalità per qualsiasi causa	17.5	17.8	26	0.3
Non diabetici				
Eventi cardiovascolari	13.3	18.4	34	5.1
Coronaropatie	6.9	7.6	19	0.7
Mortalità per qualsiasi causa	9.7	10.9	15	1.2

Abbreviazioni come in tabella IV.

L'iperinsulinemia potrebbe essere dannosa nei pazienti con scompenso cardiaco anche perché è stato dimostrato che l'insulina possiede un marcato effetto antinatriuretico⁶³. Un trattamento farmacologico in grado di migliorare l'insulino-resistenza nei pazienti con scompenso potrebbe quindi non solo migliorare l'apporto di glucosio al cuore e ridurre l'iperinsulinemia, ma anche prevenire un peggioramento della funzione cardiaca, migliorando la prognosi dello scompenso cardiaco. Potrebbero rivelarsi utili quindi farmaci come i glitazoni, recentemente introdotti nel trattamento del diabete di tipo II, in quanto esplicano il loro effetto aumentando la sensibilità all'insulina sia a livello epatico, sia a livello muscolare, con riduzione della glicemia, dell'emoglobina glicata e dell'insulinemia^{64,65}. Finora sono stati approvati dalla Food and Drug Administration tre glitazoni: il troglitazone (che è stato in seguito ritirato dal mercato americano per la sua elevata tossicità epatica), il rosiglitazone e il pioglitazone. Gli ultimi due sono stati approvati a livello europeo, e tra poco verranno commercializzati anche in Italia. Questi farmaci causano ritenzione idrica, che è un effetto collaterale di particolare rilievo nei pazienti con scompenso cardiaco, e per tale motivo attualmente è controindicata la somministrazione di glitazoni ai pazienti diabetici con scompenso cardiaco latente o manifesto. Dato però il potenziale beneficio nei pazienti con scompenso, inizierà presto uno studio clinico sul rosiglitazone, con lo scopo di valutare il rapporto rischio/beneficio in pazienti con scompenso cardiaco, in modo da stabilire se la ritenzione idrica potrà essere controllata adeguatamente aumentando i diuretici e se la migliore insulino-sensibilità avrà effetti positivi anche in questi pazienti.

Riassunto

Dalla pubblicazione dei risultati dello studio Framingham negli anni '70 è noto il rapporto esistente tra scompenso cardiaco e diabete mellito. Da una parte il diabete può determinare ipertrofia cellulare, fibrosi interstiziale, compromissione del flusso ematico a livello miocardico, aumento del turnover degli acidi grassi liberi, facilitando l'insorgenza di cardiomiopatia. Dal-

l'altra parte lo scompenso cardiaco, aumentando il livello ematico di catecolamine, può determinare insulino-resistenza, facilitando l'insorgenza di diabete. Vengono riportati e discussi i dati tratti dalla letteratura, da cui si dimostra che gli ACE-inibitori non modificano il profilo glicidico, i betabloccanti non selettivi aumentano l'insulino-resistenza, mentre i betabloccanti con proprietà vasodilatatrice non sembrano alterare la sensibilità all'insulina, e infine alte dosi di diuretici sembrano avere un effetto negativo sul profilo glicidico.

Data l'elevata prevalenza di diabetici tra i pazienti con scompenso cardiaco, è necessario un attento controllo del profilo glicidico in questi pazienti, anche in relazione a variazioni della terapia.

Parole chiave: ACE-inibitori; Betabloccanti; Diabete mellito; Diuretici; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community. Arch Intern Med 1999; 159: 29-34.
2. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. Diabetes Metab 1997; 23: 213-8.
3. Polanczyk CA, Rohde LEP, Dec GW, DiSalvo T. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure. Improved outcomes and increased use of resources. Arch Intern Med 2000; 160: 325-32.
4. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. N Engl J Med 2001; 344: 1659-67.
5. The CONSENSUS Trial Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
6. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
7. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747-52.
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan

- compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. Randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
9. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 667-74.
 10. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *JAMA* 2000; 283: 1295-302.
 11. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 12. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
 13. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 14. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
 15. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. V-HeFT III. *Circulation* 1997; 96: 856-63.
 16. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-75.
 17. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-8.
 18. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
 19. Hardin NJ. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 99-108.
 20. Ryden L, Malmberg KA. Reducing the impact of the diabetic heart's increased vulnerability to cardiovascular disease. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2000; 5: 5-20.
 21. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998; 180: 53-7.
 22. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
 23. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies on Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988-92.
 24. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-32.
 25. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717-21.
 26. Lager I, Atvall S, Eriksson BM, von Schenk H, Smith U. Studies on the insulin-antagonistic effect of catecholamines in normal man. *Diabetologia* 1986; 29: 409-16.
 27. Lönnroth P, Davies JJ, Lönnroth I, Smith U. The interaction between the adenylate cyclase system and insulin-stimulated glucose transport. *Biochem J* 1987; 243: 789-95.
 28. Landsberg L, Troisi E, Parker D, Young JB, Weiss ST. Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. *Ann Epidemiol* 1990; 1: 295-303.
 29. Buller GK, Perazella M. ACE inhibitor-induced hypoglycaemia. *Am J Med* 1991; 91: 104-5.
 30. Dietze G. Modulation of the action of insulin in relation to the energy state in skeletal muscle. Possible involvement of kinins and prostaglandins. *Mol Cell Endocrinol* 1981; 25: 127-49.
 31. Uehara M, Kishikawa H, Isami S, et al. Effect of insulin sensitivity of angiotensin-converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300-7.
 32. Laakso M, Karjalainen L, Lempiainen-Kuosa P. Effects of losartan on insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Hypertension* 1996; 28: 392-6.
 33. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
 34. Pollare T, Lithell H, Mörlin C, Pröntare H, Hvarfner A, Ljunghall S. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551-9.
 35. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press* 1992; 1: 92-101.
 36. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
 37. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298: 1152-7.
 38. Malmiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 295-304.
 39. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
 40. Haenni A, Lithell H. Treatment with a betablocker with beta 2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455-61.
 41. Swislocki ALM. Impaired insulin clearance in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 185-90.
 42. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 595-607.
 43. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, and dyslipidemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-7.
 44. MacLeod MJ, McLay J. Drug treatment of hypertension complicating diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 56: 189-202.
 45. Ferrua S, Bobbio M, Grassi G, Trevisan G. Metabolic effects of carvedilol in patients with chronic congestive heart failure. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2001; 3 (Suppl 1): S28.
 46. Rengtsson C, Blohme G, Lapidus L. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* 1984; 289: 1495-7.
 47. Donahue R, Abbott R, Wilson P. Effect of diuretic use on the development of diabetes mellitus: the Framingham study. *Horm Metab Res* 1990; 22: 46-8.
 48. Helderman J, Elahi D, Anderson D. Prevention of the glu-

- cose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-11.
49. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-73.
 50. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Cooperative Research Group. JAMA* 1996; 276: 1886-92.
 51. Soläng L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
 52. Maggioni AP, Zuanetti G. What is the most effective management of heart failure in diabetic patients? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2000; 5: 30-4.
 53. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-20.
 54. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
 55. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1998; 41: 127-33.
 56. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 57. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 1967-78.
 58. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation* 1999; 100: 1056-64.
 59. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin-dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
 60. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Effect of carvedilol on left ventricular function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischaemic or non-ischaemic dilated cardiomyopathy. (abstr) *Eur Heart J* 1996; 17: P450.
 61. Warram J, Laffel LM, Valsania P, Christlieb AR, Krolewski AS. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1350-6.
 62. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effects of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29: 498-502.
 63. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-71.
 64. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 861-6.
 65. Schoonjans C, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-10.