- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

Il trattamento ipoglicemizzante nel paziente cardiopatico con diabete mellito di tipo 2

Franco Cosmi[1], Deborah Cosmi[2]

[1]*Dipartimento Cardiovascolare, USL 8 Arezzo, Sezione di Cardiologia, Ospedale di Cortona (AR),*
[2]*Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università degli Studi, Perugia*

Key words:
Diabetes mellitus; Heart disease; Hypoglycemia; Insulin.

In type 1 diabetes, insulin treatment reduces complications related to microvascular disease and atherosclerosis. The same holds true in patients with short duration of type 2 diabetes, treated either with oral antidiabetic drugs or with insulin. Conversely, in patients with long-standing type 2 diabetes, advanced age or history of cardiovascular disease, treatment with oral diabetic drugs or insulin must be given with caution because of the unfavorable risk-benefit profile when these drugs are used with too aggressive aims.

In the last year, several studies have clearly demonstrated that an excessive reduction of glycated hemoglobin exposes the patient at risk of hypoglycemia and fattening, with neutral results about clinical events or even with a paradoxical increase of cardiovascular events (hospitalization and mortality). The glycemic goal in heart disease and diabetic patients should be settled on higher values (probably 7-8%).

There are no significant differences among drugs that reduce insulin resistance and drugs that stimulate its secretion. The only drug that proved to be effective in reducing cardiovascular events is metformin, which increases AMP-activated protein kinase activity and has a potent cardioprotective effect against ischemia-reperfusion injury. These findings should be confirmed in larger longitudinal studies in heart disease patients.

Patients in intensive care units should be treated with intravenous insulin with a glycemic target <180 mg/dl (mean 142 mg/dl) because more aggressive goals may lead to increased mortality.

These results demand important considerations about the management of heart disease patients with type 2 diabetes, also because self-monitoring of blood glucose concentration seems to induce an increase in depression. Conversely, an aggressive multifactorial intervention (improvement of lifestyle, blood pressure and dyslipidemia control, platelet aggregation inhibitors in secondary prevention) reduces effectively cardiovascular events and mortality.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (6): 460-466)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 24 giugno 2009; accettato il 20 luglio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Franco Cosmi

Sezione di Cardiologia
Ospedale di Cortona
N.A. Fratta, 145
52042 Cortona (AR)
E-mail:
francocosmi@virgilio.it

Introduzione

L'iperglicemia aumenta il rischio aterosclerotico sia in modo diretto (disfunzione endoteliale, infiammazione locale, stress ossidativo, matrice proteica) sia indiretto (alterato assetto lipoproteico, risposta infiammatoria sistemica, nefropatia)[1]. L'iperglicemia agisce attraverso i prodotti di glicazione non enzimatica, detti *advanced glycated end-products* (AGE); si tratta di proteine modificate che, in presenza di elevati livelli di glucosio, si accumulano nei tessuti provocando numerosi effetti dannosi a carico dell'endotelio: diminuiscono la produzione di ossido nitrico, riducendo la vasodilatazione, stimolano la produzione di specie reattive dell'ossigeno, che provocano stress ossidativo e danno endoteliale, determinano una maggiore permeabilità endoteliale ed hanno un'attività procoagulante[2]. Uno stretto controllo glicemico nel paziente con infarto miocardico acuto riduce l'infiammazione e l'apoptosi in sede perinfartuale, contribuendo ad un rimodellamento favorevole[3].

Un buon controllo della glicemia nel diabete mellito di tipo 1 in un follow-up prolungato riduce gli eventi coronarici di più della metà[4]. L'ottimizzazione del controllo della glicemia nel paziente con diabete mellito di tipo 2 riduce le complicanze microvascolari in modo statisticamente e clinicamente significativo. Più controverso è invece il ruolo del controllo della glicemia nel ridurre la patologia macrovascolare e la mortalità complessiva. Nello studio UKPDS emergeva come nei pazienti con diabete di recente riscontro, relativamente giovani (età media 53 anni), il trattamento intensivo rispetto alla sola dieta riducesse anche le complicanze cardiovascolari e la mortalità totale [numero necessario da trattare (NNT) 14 nel gruppo metformina, NNT 29 nel gruppo insulina-sulfoniluree][5].

Diversa è invece l'evidenza nei soggetti diabetici di età >60 anni o con complicanze cardiovascolari già in atto. Alcuni recenti studi nel lungo periodo (DIGAMI 2, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT, HEART2D, BARI 2D, RECORD)[6-13] e nella fase intensiva (NICE-SUGAR)[14] mettono in dubbio l'utilità del trattamento ipoglicemizzante eccessivamente aggressivo in questi pazienti e l'utilità di alcuni farmaci ampiamente usati, compresa l'insulina stessa. Negli studi ACCORD, ADVANCE, VADT e RECORD un terzo dei pazienti aveva già presentato una malattia car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Nel paziente con diabete mellito di tipo 1 uno stretto controllo glicemico riduce gli eventi clinici legati alla patologia microvascolare e a quella aterosclerotica. Questo accade anche nel paziente con diabete mellito di tipo 2 di recente insorgenza trattato sia con ipoglicemizzanti orali che con insulina.

Questioni aperte. Nel paziente con diabete mellito di tipo 2 insorto già da lungo tempo, anziano o cardiopatico, la terapia con ipoglicemizzanti orali o con insulina impone particolare cautela in quanto il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere non favorevole quando questi farmaci vengano usati con obiettivi eccessivamente aggressivi (emoglobina glicata <7%).

Le ipotesi. Studi clinici mirati dovranno in futuro chiarire la modalità migliore di trattare l'iperglicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 che hanno già avuto un evento cardiovascolare. Per il momento probabilmente l'obiettivo di emoglobina glicata da raggiungere molto gradualmente può essere fissato in un intervallo tra 7 e 8%, ed è molto importante individualizzare il trattamento, tenendo conto dell'età del paziente, della durata del diabete e degli altri fattori di rischio associati.

diovascolare clinicamente evidente mentre negli studi DIGAMI 2, HEART2D, PROactive e BARI 2D tutti i pazienti avevano presentato in precedenza un evento coronarico acuto o presentavano una coronaropatia stabile. Queste osservazioni possono avere importanti ripercussioni sulle modalità gestionali ed organizzative della malattia diabetica soprattutto nel paziente già cardiopatico.

Ruolo degli ipoglicemizzanti orali

Il primo intervento nell'ambito del trattamento dei soggetti con diabete mellito di tipo 2 è rappresentato dalla modificazione degli stili di vita (incremento dell'attività fisica, calo ponderale, abolizione del fumo di sigaretta, consumo moderato di alcool); in genere è però necessario associare un trattamento farmacologico con ipoglicemizzanti orali (Tabella 1).

Metformina

La metformina è una biguanide in grado di ridurre l'insulinoresistenza poiché favorisce la captazione periferica del glucosio e ne riduce la produzione epatica; essa è il farmaco ipoglicemizzante inizialmente indicato nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Se usata in monoterapia, la metformina riduce i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) dell'1-2%. Si tratta di un farmaco generalmente ben tollerato, i cui effetti avversi più comuni si osservano a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea), mentre l'ipoglicemia è un effetto avverso molto raro. Al contrario degli altri ipoglicemizzanti, la metformina tende a ridurre il peso corporeo[15].

Tabella 1. Percentuale di riduzione dell'emoglobina glicata con corretti stili di vita e farmaci ipoglicemizzanti.

Corretti stili di vita	1-2%
Sulfoniluree	1-2%
Metformina	1-2%
Inibitori dell'α-glucosidasi	0.5-0.8%
Tiazolidinedioni	0.5-1.4%
Glinidi	0.6-1.9%
Inibitori delle peptidil-peptidasi-4	0.5-1.5%
Insulina	1.5-3.5%

In passato questo farmaco era controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca, in quanto ritenuto responsabile dell'insorgenza di acidosi lattica. Oggi tale controindicazione non sussiste, poiché si è visto che il rischio di sviluppare acidosi lattica nei soggetti con insufficienza cardiaca (senza altre insufficienze d'organo), è inconsistente; inoltre, pare che l'utilizzo della metformina sia associato ad una minore incidenza di complicanze cardiovascolari rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali[16,17]. Complessivamente in una metanalisi di Selvin et al.[18] la metformina riduce la mortalità cardiovascolare del 26%. L'insufficienza renale (in particolare con filtrato glomerulare <30 ml/min) è considerata una controindicazione all'utilizzo della metformina, in relazione all'aumentato rischio di acidosi lattica[19].

Secondo alcuni studi e metanalisi nei pazienti diabetici con insufficienza cardiaca la metformina rappresenterebbe il farmaco ipoglicemizzante più sicuro riducendo la mortalità del 13% e la frequenza delle ospedalizzazioni dell'8%[20]. Questo probabilmente è dovuto al fatto che la metformina aumenta l'utilizzo insulino-dipendente di glucosio, una sorgente energetica molto importante in condizioni di ischemia cardiaca o aumentato stress parietale; inoltre, agisce positivamente con effetti antinfiammatori e antiossidanti, ed esercita una funzione protettiva sull'endotelio. In alcuni modelli sperimentali su cani la metformina attenua lo stress ossidativo attivando la proteinchinasi AMP-dipendente con un potente effetto cardioprotettivo contro il danno da ischemia-riperfusione[21].

Sulfoniluree

Sono farmaci che stimolano la secrezione di insulina inibendo i canali per il potassio delle cellule α-pancreatiche; inoltre, riducono la produzione epatica di glucosio e migliorano la sensibilità all'insulina. In termini di efficacia sono simili alla metformina, in quanto riducono l'HbA1c dell'1-2%. Il principale effetto collaterale è rappresentato dall'ipoglicemia, che risulta più frequente nell'anziano; inoltre, esse possono determinare un lieve incremento ponderale. L'utilizzo delle sulfoniluree nel soggetto diabetico ad elevato rischio cardiovascolare è alquanto controverso, poiché questi farmaci sembrano essere causa di tossicità cardiovascolare[19].

L'UGDP, uno studio osservazionale che ha valutato gli effetti del controllo glicemico sul rischio di complicanze cardiovascolari in 1000 pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con diversi agenti ipoglicemizzanti e seguiti per un periodo medio di 5.5 anni, ha evidenziato l'assenza di una correlazione fra il controllo ottimale della glicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari, documentando altresì un'aumentata incidenza di infarto miocardico acuto fatale nei pazienti trattati con sulfonilurea e in particolare con tolbutamide[22].

Nello studio di Simpson et al.[23], è emerso come il gruppo di pazienti trattati con sulfoniluree di prima generazione e con gliburide ad alti dosaggi avesse una mortalità maggiore rispetto a quelli trattati con metformina. Non bisogna dimenticare, tuttavia, che i soggetti trattati con dosi elevate di ipoglicemizzanti probabilmente richiedono questo trattamento perché si trovano in uno stadio particolarmente severo della malattia, e questo può essere un fattore confondente.

Una delle possibili cause di tossicità delle sulfoniluree sembra l'alterato precondizionamento ischemico; questi far-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

maci infatti promuovono il rilascio di insulina dalle cellule α-pancreatiche determinando la chiusura dei canali del potassio ATP-sensibili. Questo effetto non è specifico, ma riguarda anche i miociti, nei quali ciò provocherebbe un'alterazione del precondizionamento ischemico, rendendoli incapaci di sopravvivere a brevi periodi di ischemia[24].

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni agiscono principalmente aumentando la sensibilità all'insulina a livello muscolare, dove interagiscono con il recettore nucleare *peroxisome proliferator-activated receptors*-γ (PPAR-γ).

I tiazolidinedioni determinano una riduzione dell'HbA1c intorno allo 0.5-1.4%, e sembrano avere un effetto più duraturo sul controllo glicemico rispetto alle sulfoniluree. I più comuni effetti avversi dei tiazolidinedioni sono l'aumento ponderale e la ritenzione idrica, con incremento del rischio di scompenso cardiaco. Questi farmaci, infatti, sono controindicati nei pazienti con scompenso cardiaco di qualunque grado in quanto favoriscono la ritenzione idrica[25].

Nello studio RECORD il trattamento con rosiglitazone comporta una riduzione ulteriore dell'HbA1c dello 0.3-0.4% senza però una riduzione degli eventi coronarici e con un aumento delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca[13].

Nello studio PROactive, in cui veniva valutato il pioglitazone, l'endpoint primario era la riduzione di tutti gli eventi cardiovascolari (coronarici, vascolari cerebrali e vascolari periferici). La differenza tra i due gruppi trattati non era significativa. Nello stesso studio erano aumentate le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nel gruppo pioglitazone[7].

Glinidi

Le glinidi (repaglinide e nateglinide) stimolano la secrezione insulinica, legandosi ad un sito differente entro il recettore delle sulfoniluree. Hanno un'emivita inferiore rispetto alle sulfoniluree e stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata, il che le rende particolarmente indicate per il controllo della glicemia postprandiale; riducono l'HbA1c dello 0.6-1.9%.

Tra gli effetti collaterali più comuni vi è l'aumento ponderale, mentre l'ipoglicemia sembra meno frequente rispetto all'utilizzo delle sulfoniluree. Le glinidi possono essere considerate farmaci di prima scelta, in monoterapia, nei diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, normopeso o lievemente in sovrappeso quando persista un'iperglicemia postprandiale, nonostante il trattamento non farmacologico. Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni, per cui ne è indicato l'uso nei pazienti con insufficienza renale iniziando comunque da dosi molto basse per evitare gli episodi ipoglicemici anche asintomatici[25].

Inibitori dell'α-glucosidasi

Riducono l'HbA1c dello 0.5-0.8%. Sono farmaci che inibiscono l'α-glucosidasi intestinale, rallentando la digestione dei carboidrati assunti con la dieta. Sono meno efficaci di metformina e sulfoniluree nel ridurre la glicemia, ma riducono i livelli di glicemia postprandiale senza produrre ipoglicemia.

Uno studio clinico che ha esaminato l'azione dell'acarbosio nel prevenire lo sviluppo del diabete in pazienti ad alto rischio con ridotta tolleranza ai carboidrati ha mostrato un'inaspettata riduzione degli eventi cardiovascolari, ma non vi sono delle reali evidenze a tale proposito. Sono controindicati nel paziente con insufficienza renale[26].

Nuovi ipoglicemizzanti

Sono attualmente disponibili in Italia un analogo del *glucagon-like peptide-1*, exenatide, e due inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4, sitagliptin e vildagliptin, farmaci sviluppati per il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Riducono i livelli di HbA1c dello 0.5-1.5%, senza produrre variazioni significative del peso corporeo e sono generalmente ben tollerati. Gli studi in corso chiariranno il loro ruolo nella pratica clinica[27].

Ruolo dell'insulina

Nei pazienti cardiopatici con diabete mellito di tipo 2 può essere necessario introdurre un trattamento insulinico; l'insulina, infatti, rimane il più efficace farmaco ipoglicemizzante, in grado di ridurre livelli di HbA1c anche molto elevati a valori normali o vicini alla norma e il suo utilizzo è d'obbligo nei pazienti trattati in terapia intensiva. Possibili effetti collaterali sono l'aumento di peso, l'ipoglicemia, la ritenzione idrica.

Generalmente si comincia utilizzando l'insulina intermedia in singola somministrazione alla sera o 2 volte al giorno in base alla necessità. Alternativamente, è indicato l'utilizzo di insulina glargine (a lunga durata d'azione), nei pazienti che abbiano frequenti episodi di ipoglicemia, che richiedano assistenza per la somministrazione dell'insulina o che richiedano iniezioni di insulina basale una volta al giorno in combinazione con ipoglicemizzanti orali. Si consiglia invece una terapia con insulina bifasica premiscelata da somministrare 2 volte al dì quando l'HbA1c sia particolarmente elevata, con valori >9%[25].

L'insulina è un ormone che sembrerebbe avere degli effetti controversi a livello del sistema cardiocircolatorio, oltre a quelli conseguenti alla riduzione della glicemia; in particolare, favorisce la vasodilatazione e quindi la diminuzione del postcarico ed ha un effetto biologico diretto sul miocita, incrementando l'ingresso di glucosio all'interno della cellula ed esercitando un'azione molecolare antiapoptotica. Dall'altra parte, però, si ipotizza che l'insulina possa favorire la disfunzione endoteliale, l'attivazione del sistema nervoso simpatico e l'ipertrofia della tonaca media, ed indurre alterazioni dell'emostasi[28,29].

In letteratura è stato osservato che i pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con insulina hanno una più alta prevalenza ed incidenza di scompenso cardiaco poiché questo ormone favorisce la ritenzione idrica. I soggetti con diabete mellito e disfunzione ventricolare sinistra, trattati con insulina, presentano una mortalità fino a 4 volte superiore rispetto ai pazienti trattati con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali. Non bisogna però dimenticare che la terapia insulinica è una sorta di indice di gravità della malattia, poiché viene riservata ai casi più complessi, con diabete mellito di lunga data e labile controllo metabolico, per cui inevitabilmente si associa ad una prognosi peggiore[30,31].

Rimane controverso, quindi, se il trattamento insulinico più o meno intensivo possa avere degli effetti avversi nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, coronaropatici e/o con disfunzione ventricolare sinistra.

Nei pazienti in terapia intensiva spesso viene usata l'insulina per via infusionale endovenosa. Lo studio NICE-SUGAR ha dimostrato un aumento di mortalità nei pazienti con obiettivi di riduzione della glicemia più aggressivi (81-108 mg/dl) rispetto ad obiettivi più *soft* (<180 mg/dl, media 142 mg/dl)[14].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

Quale obiettivo di emoglobina glicata nel diabetico cardiopatico?

Sebbene ci siano ormai delle chiare evidenze sul fatto che uno stretto controllo glicemico possa ridurre, in termini di incidenza e severità, le complicanze microvascolari, la relazione tra riduzione dell'iperglicemia e riduzione della macroangiopatia non è per ora fondata su chiare evidenze. Rimane inoltre controverso quale sia il *target* di HbA1c da raggiungere nei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Le linee guida europee fissano questo *target* a 6.5% di HbA1c, quelle americane a valori <7%[19,32]. Tuttavia, dai recenti trial pubblicati (soprattutto ACCORD, ADVANCE e VADT) emergono alcune perplessità su questi limiti. Questi trial avevano come obiettivo principale quello di mostrare se una riduzione della glicemia a livelli normali potesse prevenire le complicanze macrovascolari nei soggetti con diabete mellito di tipo 2.

Lo studio ACCORD, che confrontava l'uso di una terapia ipoglicemizzante standard con una terapia intensiva in pazienti diabetici con anamnesi positiva per malattie cardiovascolari o comunque ad elevato rischio cardiovascolare, è stato interrotto precocemente in quanto il numero di morti nel gruppo di pazienti trattati in maniera intensiva (con un *target* di HbA1c <6.0%) superava le morti nel gruppo in terapia convenzionale (*target* di HbA1c 7-7.9%)[8]. Il valore medio di HbA1c a fine studio era di 6.4%. Gli studi ADVANCE e VADT non hanno mostrato differenze nell'incidenza di complicanze macroangiopatiche e di mortalità tra i soggetti trattati in maniera intensiva e quelli trattati in maniera convenzionale[9,10].

Analizzando i dati a disposizione, emerge come soprattutto i pazienti più anziani e con maggiori comorbilità probabilmente non traggano beneficio da una terapia ipoglicemizzante intensiva, mentre l'obiettivo di raggiungere valori normali di HbA1c possa essere considerato ragionevole nei pazienti più giovani, con un diabete mellito di tipo 2 di recente insorgenza. L'ipoglicemia e l'aumento di peso corporeo sembrano i meccanismi alla base dei risultati deludenti (Tabella 2). Purtroppo l'ipoglicemia sia sintomatica che non sintomatica sembra inevitabile quando si prefiggono obiettivi di riduzione glicemica con HbA1c <7%.

L'ipoglicemia può favorire l'infarto del miocardio, l'ictus, le aritmie ventricolari, in quanto stimola il sistema nervoso simpatico e la secrezione di catecolamine, con incremento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e sovraccarico di lavoro per il miocardio; vengono inoltre stimolate la vasocostrizione e l'aggregazione piastrinica, che, in associazione all'aumentato *shear stress*, possono determinare instabilità di placca[33,34].

Lo studio DIGAMI I aveva mostrato come una terapia metabolica intensiva migliorasse la prognosi in termini di morbilità successiva e di mortalità dopo un infarto del miocardio; il recente DIGAMI 2 mirava a comprendere se ciò fosse dovuto al trattamento infusionale in acuto o alla terapia insulinica ottimizzata nei mesi successivi, ma ha mostrato effetti sovrapponibili in termini di mortalità tra i pazienti postinfartuati trattati con insulina e quelli trattati con metformina. Dall'analisi *post-hoc* è emerso inoltre che il rischio di infarto del miocardio non fatale e ictus era significativamente aumentato nei pazienti in trattamento con insulina, mentre la metformina aveva un effetto protettivo[6].

Lo studio HEART2D ha confrontato l'efficacia dell'insulina basale con quella prandiale. A fronte di un migliore controllo della glicemia postprandiale nei pazienti con regime insulinico "prandiale" gli esiti clinici non sono risultati differenti[11].

Nel trial BARI 2D il trattamento con il gruppo di ipoglicemizzanti che riducono la resistenza all'insulina *(insulin sensitization)* e quello con ipoglicemizzanti che favoriscono la secrezione di insulina o con l'insulina stessa *(insulin provision)* ha dato risultati sovrapponibili a 5 anni, sia riguardo alla mortalità (12%) che agli eventi cardiovascolari maggiori (24%). Il *target* di HbA1c <7% veniva raggiunto nel 55.5% del gruppo *sensitization* con una frequenza di ipoglicemia severa del 5.9% e nel 40% del gruppo *provision* con un numero di episodi di ipoglicemia quasi doppio (9.2%). Inoltre nel primo gruppo il raggiungimento complessivo dei tre *target* (HbA1c <7%, pressione arteriosa <130/80 mmHg, colesterolo LDL <100 mg/dl) avveniva nel 34.8% dei pazienti, mentre nel secondo gruppo nel 22% dei pazienti. Questi risultati suggerirebbero un profilo metabolico migliore nei pazienti trattati con farmaci che riducono la resistenza all'insulina[12].

Nel recente studio RECORD sono stati studiati soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati in monoterapia con metformina o sulfonilurea e con un'HbA1c media di 7.9%. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere rosiglitazone in associazione al loro regime precedente oppure una combinazione di metformina e sulfonilurea. I valori di HbA1c a 5 anni sono risultati inferiori dello 0.3-0.4% nei soggetti trattati con rosiglitazone. Questi pazienti tuttavia hanno presentato una maggiore percentuale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, senza una riduzione degli eventi coronarici[13].

La metanalisi di Ray et al.[35], che include 5 studi sul trattamento intensivo ipoglicemizzante (UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT, ACCORD), è alquanto criticabile in quanto mette insieme 5 lavori molto eterogenei fra loro. Infatti, nell'UKPDS vengono trattati pazienti con diabete mellito di recente insorgenza (<1 anno) senza complicazioni e con un'età relativamente giovane (53 anni), mentre negli altri studi vengono arruolati pazienti più anziani (media 63 anni), con diabete mellito presente da circa 8-10 anni, con complicanze ed eventi vascolari già in anamnesi (100% nel PROactive, un terzo negli altri studi). C'è poca congruenza tra lo studio PROactive, in cui si aggiungono 15-45 mg di pioglitazone e gli altri in cui viene prefissato un *target* di HbA1c (6-6.5%). Inoltre, in

Tabella 2. Episodi ipoglicemici gravi ed incremento di peso nei pazienti in trattamento ipoglicemizzante intensivo.

	ACCORD (HbA1c target <6%, insulina 77%)	ADVANCE (HbA1c target <6.5%, insulina 40%)	VADT (HbA1c target <6%, insulina 89%)	DIGAMI 2 (glicemia target 7-10 mmol/l, insulina 84%)	HEART 2D (HbA1c target <7%, insulina 100%)
Ipoglicemia severa	16.2%	2.7%	21.2%	12.7%	12.9%
Peso (kg)	+3.5	-0.1	+7.8	+4.7	+4.8

HbA1c = emoglobina glicata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

questo studio la significatività statistica riguarda gli endpoint secondari e non quelli primari.

Per quanto riguarda i pazienti cardiopatici, che abbiano già sviluppato uno scompenso cardiaco e presentino una ridotta frazione di eiezione, recenti osservazioni epidemiologiche suggerirebbero che un controllo troppo stretto della glicemia potrebbe essere associato ad una sopravvivenza inferiore, indipendentemente dal farmaco usato per ottenerlo; in particolare, i soggetti con un'HbA1c ≤7% potrebbero avere un incremento della mortalità rispetto agli altri pazienti. In uno studio di 123 pazienti con scompenso sistolico avanzato ad eziologia ischemica, a 24 mesi la mortalità complessiva è stata del 35% nei pazienti con HbA1c <7% e del 20% in quelli con HbA1c ≥7% (hazard ratio 2.3)[36].

Le linee guida attuali

Attualmente, in base alle linee guida dell'American Diabetes Association, nei pazienti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo 2 è necessario intraprendere un trattamento che preveda la modificazione degli stili di vita (cessazione del fumo, calo ponderale, attività fisica, moderato uso di alcool) e la somministrazione di metformina titolandola fino alla dose di 850-1000 mg 2 volte al giorno (Tabella 3). Se entro 2-3 mesi non si ottiene il compenso si consiglia di associare un secondo farmaco che può essere una sulfonilurea oppure l'insulina (quest'ultima viene preferita se l'HbA1c è >8.5%). Uno di questi due farmaci può essere iniziato subito se la metformina è controindicata o non tollerata. La terapia insulinica raccomandata all'inizio consiste nella somministrazione di insulina intermedia alla sera oppure insulina a lunga durata d'azione alla sera o al mattino. Se neppure in questo modo si ottiene il controllo glicemico lo *step* successivo prevede l'inizio dell'insulina (se si era scelto come secondo *step* la sulfonilurea) oppure il potenziamento della terapia insulinica aggiungendo un'insulina rapida ai pasti. Se il paziente stava assumendo una sulfonilurea o una glinide si consiglia di sospendere il trattamento perché non vi è alcuna sinergia di questi farmaci con l'insulina. Un approccio che preveda l'uso di tre agenti orali non è di solito preferito perchè è più costoso e non più efficace dell'insulina.

Un secondo schema prevede l'uso di farmaci ancora da validare in studi più approfonditi. Possono essere presi in considerazione in contesti particolari, per esempio se il paziente è a rischio elevato di ipoglicemia, oppure quando l'ipoglicemia può essere molto pericolosa (ad es. per il tipo di lavoro espletato). In questo secondo algoritmo il primo *step* prevede ancora l'intervento sugli stili di vita associato alla metformina. Il secondo *step* prevede l'aggiunta di pioglitazone oppure exenatide. Il rosiglitazone non è consigliato. L'exenatide è consigliata se si desidera un calo di peso e se l'HbA1c è <8%. Se questo non bastasse si passa al terzo *step* che prevede l'aggiunta di una sulfonilurea oppure, in alternativa, la sospensione dei farmaci, esclusa la metformina, e l'inizio della terapia insulinica. Questo trattamento ha come obiettivo, se possibile, quello di ridurre l'HbA1c a valori <7%; tuttavia, dalle linee guida emerge come sia necessario personalizzare il trattamento a seconda del tipo di paziente, tenendo conto del fatto che un monitoraggio troppo stretto può avere degli importanti effetti avversi, in particolare per quel che riguarda gli anziani, che sono a maggior rischio per episodi di grave ipoglicemia[19,25].

È molto importante invece associare alla terapia ipoglicemizzante un adeguato trattamento degli altri fattori di rischio, che frequentemente si riscontrano nel diabetico di tipo 2, quali ipertensione, dislipidemia, obesità, stili di vita inadeguati, che aumentano ulteriormente il rischio di complicanze cardiovascolari ed accelerano l'insorgere delle complicanze macrovascolari. Ciò emerge chiaramente dallo studio danese STENO-2, in cui un trattamento multifattoriale di pazienti diabetici, che associava la riduzione della glicemia all'intervento su pressione arteriosa, ipercolesterolemia e microalbuminuria, ha portato nell'arco di circa 8 anni ad una forte riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (NNT 5)[37] (Tabella 4). In particolare, nel diabetico si raccomanda di mantenere i valori di pressione arteriosa al di sotto di 130/80 mmHg. In caso di nefropatia conclamata, con una proteinuria >1-2 g/die si raccomanda una riduzione dei valori pressori a valori ≤120/75 mmHg.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) sono farmaci molto importanti nel trattamento del paziente diabetico iperteso, poiché prevengono l'insorgenza della microalbuminuria. Inoltre, nei soggetti già nefropatici, gli ACE-inibitori riducono il rischio di mortalità per tutte le cause del 21% e la transizione dalla micro- alla macroalbuminuria di ben il 55%. Sono meno chiare invece le evidenze per quel che riguarda gli eventi macrovascolari, anche se in un'ampia metanalisi di Pahor et al.[38], è stato documentato un beneficio significativo degli ACE-inibitori rispetto ad altri trattamenti nell'ambito dell'infarto miocardico acuto, sul totale degli eventi cardiovascolari e sulla mortalità da tutte le cause.

Recentemente numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo nefroprotettivo dei sartani. Tra questi, L'IDNT in cui il rischio di raggiungere l'endpoint primario (raddoppio della creatinina basale, insufficienza renale terminale, mortalità totale) è diminuito del 20% nei pazienti trattati con irbesartan rispetto al placebo e del 23% rispetto all'amlodipina[39]; in maniera simile, nello studio IRMA2, l'irbesartan ha ridotto la comparsa di microalbuminuria del 70% rispetto al placebo, pur in presenza di livelli pressori simili nei due gruppi studiati. Non è ancora chiaro quali siano le differenze tra le due classi di farmaci in termini di nefroprotezione, e se una delle due classi sia superiore rispetto all'altra[40].

Tabella 3. Trattamento ipoglicemizzante nel diabetico di tipo 2 cardiopatico.

Metformina	→ Metformina + solfanilurea → metformina + insulina intensiva → Metformina + insulina basale
In caso di insufficienza renale (VFG <30 ml/min): - Repaglinide → insulina	
Evitare in ogni caso accuratamente ipoglicemia anche asintomatica ed incremento del peso corporeo	

Tabella 4. Principali interventi da consigliare nel diabetico di tipo 2 cardiopatico.

Corretti stili di vita: principalmente abolizione del fumo di sigaretta, almeno 5 porzioni/die di frutta e vegetali, camminare almeno 30 min/die, assunzione moderata di alcolici (1-2 bicchieri di vino/die)
Controllo ottimale dei valori pressori (obiettivo <130/80 mmHg)
Controllo ottimale dei valori di colesterolemia LDL (obiettivo <100 mg/dl)
Aspirina nella prevenzione secondaria
Trattamento ipoglicemizzante con obiettivo individualizzato (probabilmente HbA1c 7-8%)

HbA1c = emoglobina glicata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

Per quanto riguarda il trattamento dell'ipercolesterolemia, l'American Diabetes Association raccomanda l'introduzione di una terapia con statine, indipendentemente dai valori di colesterolo, nei pazienti diabetici cardiopatici o nei diabetici che abbiano un altro o più fattori di rischio cardiovascolare, o di età ≥40 anni, in associazione con l'intervento sugli stili di vita (dieta ipocalorica, calo ponderale, attività fisica, abolizione del fumo di sigaretta), con un target di LDL <100 mg/dl, che nei pazienti diabetici e cardiopatici può scendere sino a 70 mg/dl[19]. Viene raccomandato inoltre l'utilizzo di aspirina nei pazienti diabetici cardiopatici in prevenzione secondaria. In prevenzione primaria, invece, l'utilizzo dell'aspirina non è supportato da evidenze cliniche che dimostrano invece un effetto fondamentalmente neutrale nella riduzione degli eventi clinici[41].

Molti dubbi suscita la pratica dell'autocontrollo della glicemia, in quanto questa modalità di gestione comporterebbe una maggiore incidenza di depressione nei pazienti che effettuano questa procedura, senza effetti significativi sul controllo glicemico (studio ESMON)[42].

Conclusioni

Nel paziente con diabete di tipo 2 affetto già da cardiopatia è tutt'altro che chiaro quale sia il trattamento ipoglicemizzante ottimale per ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari. Solo la metformina ha dimostrato una riduzione degli eventi clinici. Questo farmaco non è più controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile. È controindicato nei pazienti con malattia renale cronica al IV stadio (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min). Gli altri farmaci ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, presentano un effetto neutro o addirittura dannoso. Tutti vanno usati con cautela evitando accuratamente gli eventi ipoglicemici e l'incremento di peso corporeo. Studi clinici mirati dovranno in futuro chiarire la modalità migliore di trattare l'iperglicemia nei pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare. Per il momento probabilmente l'obiettivo di HbA1c da raggiungere molto gradualmente può essere fissato in un intervallo tra 7 e 8%, ed è molto importante individualizzare il trattamento, tenendo conto dell'età del paziente, della durata del diabete e degli altri fattori di rischio associati.

Riassunto

Il trattamento insulinico nel diabete mellito di tipo 1 riduce gli eventi clinici legati alla patologia microvascolare e a quella aterosclerotica. Questo accade anche nel paziente con diabete mellito di tipo 2 di recente insorgenza trattato sia con ipoglicemizzanti orali che con insulina. Diversamente, nel paziente con diabete mellito di tipo 2 già da lungo tempo, anziano o cardiopatico, la terapia con ipoglicemizzanti orali o con insulina impone particolare cautela in quanto il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere non favorevole quando questi farmaci vengano usati con obiettivi eccessivamente aggressivi.

Nell'ultimo anno numerosi studi hanno chiaramente dimostrato come un'eccessiva riduzione dell'emoglobina glicata che esponga il paziente a rischio di ipoglicemia e di incremento ponderale comporti dei risultati neutri riguardo agli esiti clinici o addirittura un incremento paradossale degli eventi cardiovascolari (in termini di ospedalizzazione e mortalità) piuttosto che la loro riduzione. Di conseguenza il *target* di emoglobina glicata nei pazienti diabetici già cardiopatici andrebbe fissato a valori più elevati rispetto a soggetti non cardiopatici (probabilmente tra 7-8%).

Non sono state evidenziate significative differenze tra farmaci che riducono la resistenza all'insulina e farmaci che ne favoriscono la secrezione. L'unico farmaco che ha dimostrato un *trend* di riduzione degli eventi cardiovascolari è la metformina, per una probabile attivazione della proteinchinasi AMP-dipendente che ha un potente effetto cardioprotettivo contro il danno da ischemia/riperfusione. Questo dato va confermato con studi longitudinali *ad hoc* nel paziente cardiopatico.

Nei pazienti in terapia intensiva la somministrazione endovenosa di insulina si deve prefissare un *target* di glicemia <180 mg/dl (media 142 mg/dl), in quanto obiettivi più aggressivi comportano un aumento della mortalità.

Questi risultati impongono importanti riflessioni sulle modalità organizzative e gestionali dei pazienti diabetici già cardiopatici, considerato anche che l'autocontrollo della glicemia da parte del paziente non sembra comportare benefici in termini di controllo della glicemia a fronte di un aumento dell'incidenza di depressione. Al contrario, gli interventi multifattoriali (miglioramento dello stile di vita, controllo della pressione arteriosa e della dislipidemia, antiaggreganti in prevenzione secondaria) con obiettivi aggressivi riducono efficacemente gli eventi cardiovascolari e la mortalità complessiva.

Parole chiave: Diabete mellito; Insulina; Ipoglicemia; Malattia coronarica.

Bibliografia

1. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. Lancet 2008; 371: 1800-9.
2. Beckman JA, Libby P, Creager AM. Diabetes mellitus, the metabolic syndrome and atherosclerotic vascular disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005: 1038-43.
3. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1425-36.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al, for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-53.
5. **Holman RR, Paul SK, Bethel AM, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1577-89.**
   Il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti diabetici relativamente giovani e senza complicazioni riduce gli eventi cardiovascolari complessivi.
6. Malmberg K, Ryde L, Wedel H, et al, for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005; 26: 650-61.
7. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al, for the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279-89.
8. **Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al, for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.**
   Lo studio è stato interrotto precocemente per maggiore mortalità complessiva nel paziente diabetico trattato con terapia ipoglicemizzante intensiva.
9. Patel A, MacMahon S, Chlamers J, et al, for the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular out-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.162 Sat, 27 Apr 2024, 07:16:40

comes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-39.
11. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. Diabetes Care 2009; 32: 381-6.
12. Frye RL, August P, Brooks MM, et al, for the BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 2503-15.
13. **Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al, for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125-35.**
Il rosiglitazone aumenta le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca.
14. **Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al, for the NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009; 360: 1283-97.**
Nei pazienti in terapia intensiva il trattamento aggressivo con insulina per via endovenosa aumenta la mortalità.
15. Food and Drug Administration. Product label approval: metformin: 2006.
16. **Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care 2005; 28: 2345-51.**
La metformina riduce gli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza cardiaca e diabete mellito.
17. Santeusanio F. Le controindicazioni all'uso della metformina: è tempo per una loro ridefinizione. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2006; 26: 1-4.
18. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med 2008; 168: 2070-80.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2009. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl 1): S13-S61.
20. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005; 111: 583-90.
21. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. Circulation 2009; 119: 2568-77.
22. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. Diabetes 1976; 25: 1129-53.
23. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. CMAJ 2006; 174: 169-74.
24. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type ii diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. Circulation 1996; 94: 2297-301.
25. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.**
Vengono definite le linee guida dell'American Diabetes Association. Viene sottolineata l'importanza della metformina come terapia di prima scelta nella maggior parte dei diabetici di tipo 2.
26. Hanefeld M, Cagaty M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25: 10-6.
27. Agenzia Italiana del Farmaco. Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA. BIF 2008; 4: 157-65.
28. Tumminello G, Guazzi M. Effetti cardiocircolatori dell'insulina nel paziente con insufficienza cardiaca. G Ital Cardiol 2003; 4: 368-74.
29. Reboldi GP, Castello CM, Perriello G. La sindrome metabolica: un "cluster" di fattori di rischio. Ital Heart J 2004; 5: 20-4.
30. **Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2005; 149: 168-74.**
Nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado avanzato la terapia con insulina aumenta la mortalità rispetto ad altri trattamenti ipoglicemizzanti.
31. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. Arch Intern Med 2004; 164: 2273-9.
32. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
33. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287: E32-E41.
34. Pladziewicz DS, Nesto RW. Hypoglycemia-induced silent myocardial ischemia. Am J Cardiol 1989; 63: 1531-2.
35. **Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009; 373: 1765-72.**
La metanalisi è alquanto criticabile in quanto assembla 5 lavori molto eterogenei riguardo alle caratteristiche basali dei pazienti diabetici.
36. Dokken BB. The paradox of glycemic control and cardiovascular complications: sorting out the data. Diabetes Spectrum 2008; 21: 150-2.
37. **Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580-91.**
Un controllo multifattoriale riduce in modo nettamente significativo gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici. Il controllo della glicemia ha un peso minore.
38. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 888-92.
39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-60.
40. Parving HH, Lenhert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 870-8.
41. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, for the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care 2003; 26: 3264-72.
42. **O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE, for the ESMON Study Group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. BMJ 2008; 336: 1174-7.**
L'automonitoraggio della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 aumenta il rischio di depressione senza una riduzione degli eventi cardiovascolari.