

## CASO CLINICO

# Terapia insulinica quale fattore precipitante lo scompenso cardiaco congestizio: presentazione di casi clinici e revisione della letteratura

Franco Cosmi<sup>1</sup>, Deborah Cosmi<sup>2</sup>, Ketty Savino<sup>2</sup>, Giuseppe Ambrosio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sezione di Cardiologia, Ospedale di Cortona (AR), <sup>2</sup>Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera di Perugia

**Key words:**  
Congestive heart failure;  
Edema; Insulin.

We describe the appearance, within a few weeks from the beginning of insulin therapy, of signs and symptoms of congestive heart failure in three diabetic patients with known cardiac disease (one with aortic stenosis, one with hypertensive heart disease and one with ischemic heart disease), who however had never previously shown signs of heart failure. Reduction of the dose of insulin, along with a moderate diuretic therapy, led to resolution of clinical condition. Sodium retention and increased vascular permeability by insulin could be the causes of this phenomenon. In clinical practice it is necessary to remember that the beginning of insulin treatment could exacerbate left ventricular dysfunction to an overt heart failure. Future studies should evaluate whether insulin therapy plays a negative role in the long-term prognosis of patients with asymptomatic left ventricular dysfunction, as it has already been hypothesized in those with overt heart failure.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (7): 509-512)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 18 ottobre 2007; nuova stesura il 6 febbraio 2008; accettato il 19 febbraio 2008.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Franco Cosmi

Sezione di Cardiologia  
Ospedale Valdichiana  
S. Margherita  
N.A. Fratta 145  
52044 Cortona (AR)  
E-mail:  
francocosmi@virgilio.it

## Introduzione

Il trattamento dei pazienti diabetici prevede che, qualora il controllo della glicemia e/o dell'emoglobina glicosilata mediante dieta, esercizio fisico e terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali risulti insoddisfacente, questi vengano sostituiti e/o integrati dalla terapia con insulina<sup>1</sup>. Tuttavia, recentissime osservazioni epidemiologiche e cliniche hanno evidenziato un aumento di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco trattati con insulina, nonché una relazione inversa tra mortalità e controllo dell'emoglobina glicosilata<sup>2,3</sup>.

Sebbene i possibili meccanismi alla base di questi dati non siano noti, queste osservazioni hanno contribuito a riaccendere l'interesse sugli effetti cardiovascolari dell'insulina. Infatti, se alcune complicanze della terapia insulinica, come l'allergia, la lipodistrofia, i difetti di rifrazione visiva, sono ben conosciute e descritte, non altrettanto è la ritenzione idrica indotta dall'insulina<sup>4-7</sup>. Questa, nel paziente cardiopatico con disfunzione ventricolare in fase subclinica può contribuire a precipitare lo scompenso cardiaco.

Riportiamo qui la descrizione di casi di pazienti cardiopatici con diabete mellito presentatisi alla nostra osservazione, nei

quali abbiamo riscontrato l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio a breve distanza dall'inizio della terapia insulinica. Questi pazienti in precedenza non avevano mai presentato segni o sintomi clinici riferibili a scompenso cardiaco, sebbene fossero già presenti segni strumentali ecocardiografici di disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro. Vengono altresì passate in rassegna le attuali conoscenze su questo argomento.

## Descrizione dei casi

### Caso 1

B.A., maschio di 82 anni, affetto da diabete mellito e stenosi aortica non sintomatica, seguito regolarmente in ambulatorio e con anamnesi negativa per episodi di scompenso; non assumeva terapia di modulazione neuroormonale o diuretica. Giungeva alla nostra osservazione per insoddisfacente controllo dei valori di glicemia con la sua usuale terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina e glibenclamide). Sottoposto a visita ed esami strumentali di controllo, si riscontrava: frequenza cardiaca 72 b/min, ritmica; pressione arteriosa 130/85 mmHg; soffio rude da eiezione aortica; non segni di stasi. Gli esami ematobiochimici risultava-

no nei limiti della norma, fatta eccezione per una glicemia a digiuno di 206 mg% (in terapia con ipoglicemizzanti orali). L'ECG mostrava ritmo sinusale, ipertrofia e sovraccarico del ventricolo sinistro. La radiografia del torace dimostrava la presenza di cardiomegalia, ma non segni di stasi del piccolo circolo. L'ecocardiogramma confermava stenosi valvolare aortica severa (area valvolare 1.0 cm<sup>2</sup>, gradiente massimo 86 mmHg e medio 47 mmHg) con frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro conservata (FE biplana 62%), ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico e indice di massa ventricolare sinistra di 140 g/m<sup>2</sup>; presenti segni di alterata funzione diastolica, con rapporto E/A di 0.45 e tempo di decelerazione di 160 ms. Per insoddisfacente controllo della glicemia con gli ipoglicemizzanti orali (metformina e glibenclamide) al paziente veniva prescritta insulina pronta (10 U al mattino, 15 U a pranzo e 7 U a cena, più 15 U di insulina ad azione intermedia alle ore 22.00).

Dopo circa 15 giorni il paziente iniziava a riferire dispnea ingravescente, e quindi ortopnea, e veniva alla nostra osservazione. All'esame obiettivo veniva notata la comparsa di cospicui edemi declivi, senza variazioni del ritmo e della frequenza cardiaca, né della pressione arteriosa. La radiografia del torace mostrava congestione del circolo polmonare e versamento pleurico bilaterale alle basi. Nella norma la funzionalità renale, epatica, gli elettroliti plasmatici ed urinari, la proteinemia. La glicemia oscillava tra 88 e 145 mg%. Non variazioni significative della frequenza cardiaca, pressione arteriosa, né della funzione sistole-diastolica all'ecocardiogramma rispetto al controllo iniziale. Si iniziava terapia diuretica con furosemide 50 mg/die per via orale, oltre ad una dieta iposodica, con appena modesti miglioramenti clinici. Si procedeva quindi alla diminuzione della dose di insulina pronta (7 U + 10 U + 5 U) e insulina intermedia (10 U), mantenendo costante la terapia diuretica. Dopo qualche giorno si assisteva ad un netto miglioramento della sintomatologia e dell'obiettività toracica, con progressiva riduzione degli edemi e regressione della dispnea. Alla scomparsa dei segni di ritenzione idrica veniva interrotta la terapia diuretica. Vista la severità della valvulopatia aortica e il recente episodio di scompenso, si consigliava l'intervento di sostituzione valvolare aortica, che il paziente rifiutava. Ad 1 anno di follow-up la glicemia a digiuno oscilla tra 148 e 192 mg% e il paziente rimane in buon compenso senza segni di stasi, senza effettuare alcuna terapia cardiologica. È insorta invece angina pectoris da sforzo.

### Caso 2

F.D., maschio di 75 anni, affetto da diabete mellito, in trattamento con ipoglicemizzanti orali (metformina), e cardiopatia ipertensiva. Seguito ambulatoriamente, in trattamento con enalapril 20 mg/die e idroclorotiazide 12.5 mg/die con buon controllo pressorio. Per insoddisfacente controllo glicemico aveva iniziato terapia con insulina intermedia (35 U al mattino e 15 U alla sera). Dopo 7 giorni, veniva a ricovero per la comparsa di edemi

declivi e dispnea ingravescente, assenti in precedenza.

Il quadro clinico era tipico per scompenso cardiaco congestizio con ipertensione venosa giugulare e rantoli alle basi polmonari. Nella norma gli esami ematochimici, con glicemia a digiuno oscillante tra 65 e 125 mg% in assenza di sintomi tipici per ipoglicemia. La pressione arteriosa era di 135/85 mmHg. La radiografia del torace mostrava cardiomegalia ed edema interstiziale polmonare. All'ECG, ritmo sinusale con frequenza cardiaca 84 b/min, ipertrofia del ventricolo sinistro per criterio del voltaggio. L'ecocardiogramma dimostrava ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro (spessore parietale relativo 0.52) con indice di massa ventricolare sinistra di 145 g/m<sup>2</sup>, FE 54%, rapporto E/A 0.60, tempo di decelerazione 147 ms.

Veniva subito intrapresa terapia diuretica per via orale con 50 mg/die di furosemide. Dopo 1 settimana di terapia il quadro clinico mostrava solo lievi miglioramenti e quindi veniva ridotta la dose di insulina intermedia a 25 U al mattino e 5 U alla sera, utilizzando lo stesso preparato. La glicemia nei giorni successivi oscillava tra 145 e 182 mg%. In 5 giorni si otteneva un netto miglioramento del quadro clinico, con scomparsa della dispnea e degli edemi declivi. Al controllo radiologico del torace si evidenziava un netto miglioramento dello stato di congestione del piccolo circolo. La successiva sospensione della terapia diuretica non comprometteva lo stato clinico del paziente. Veniva seguita la terapia antipertensiva e quella insulinica a dosaggio ridotto. A distanza di 8 mesi non si sono verificati altri episodi di insufficienza cardiaca.

### Caso 3

B.A., maschio di 63 anni, affetto da diabete mellito e cardiopatia ischemica postinfartuale, già operato di bypass aortocoronarico ed aneurismectomia del ventricolo sinistro. Seguito da tempo in ambulatorio, in trattamento con enalapril 20 mg/die, carvedilolo 50 mg/die, aspirina 100 mg/die e rosuvastatina 10 mg/die; discreto compenso emodinamico. L'ecocardiogramma mostrava FE del ventricolo sinistro compromessa (FE biplana 35%), massa ventricolare sinistra di 124 g/m<sup>2</sup>, rapporto E/A di 0.65. All'ECG ritmo sinusale con frequenza cardiaca 65 b/min; erano presenti esiti di necrosi anteriore. Lo scompenso della malattia diabetica, fino ad allora ben controllata con ipoglicemizzanti orali (metformina, glibenclamide), induceva ad intraprendere terapia con insulina pronta (7 U al mattino, 10 U a pranzo ed 8 U a cena). Dopo circa 20 giorni di terapia, il paziente presentava per la prima volta dispnea ed edemi declivi. I valori glicemici, ben controllati (glicemia a digiuno tra 102 e 155 mg%), si associavano ad altri valori ematochimici nella norma. La radiografia del torace mostrava la presenza di versamento pleurico bilaterale e globale ingrandimento dell'ombra cardiovascolare con piccolo circolo notevolmente congesto. L'esame ecocardiografico di controllo non mostrava variazioni significative della funzione sistole-diastolica. Si iniziava terapia diuretica orale con 75 mg/die di furose-

mide e 25 mg/die di canrenoato di potassio, con scarso miglioramento. Dopo 5 giorni, la riduzione del dosaggio di insulina a 3 U al mattino, 7 U a pranzo e 7 U a cena, mantenendo invariata la terapia diuretica, veniva seguita da un netto miglioramento della sintomatologia clinica, con incremento della diuresi e cospicuo calo ponderale (-8 kg). I valori glicemici a digiuno erano in un range compreso tra 152 e 205 mg%. Gli edemi scomparvero e la dispnea si ridusse gradualmente. In seguito il paziente, nonostante la sospensione della terapia diuretica, non ha più presentato episodi di insufficienza cardiaca ad un follow-up di 6 mesi.

## Discussione

L'incidenza dello scompenso cardiaco congestizio nel paziente diabetico è 2-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale<sup>8</sup>. Nel registro Kaiser Permanente Northwest Division (KPNW) la prevalenza è risultata dell'11.8% rispetto al 4.5% della popolazione di controllo<sup>9</sup>. Fondamentalmente i meccanismi che determinano disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco nel diabetico sono rappresentati da<sup>10</sup>: 1) cardiopatia ischemica, che incrementa nel diabetico la mortalità del 64% a 5 anni; 2) cardiopatia ipertensiva che nei diabetici è associata a valori più elevati di massa ventricolare sinistra; 3) cardiomiopatia diabetica.

A queste cause bisognerebbe aggiungerne un'altra, poco conosciuta, ma potenzialmente in grado di precipitare lo scompenso cardiaco, rappresentata dalla somministrazione di insulina<sup>11</sup>. La prima descrizione dell'edema da insulina è di Leifer<sup>12</sup>, nel 1928, ad appena 7 anni dalla scoperta dell'insulina. Dopo 80 anni questo effetto collaterale è solo raramente descritto nei libri di medicina interna, di endocrinologia, di diabetologia e di farmacologia. Tuttavia, il fenomeno è da prendere in considerazione in quanto probabilmente è più frequente di quanto sembra, anche se spesso passa misconosciuto<sup>13</sup>.

Alle prime osservazioni aneddotiche si sono infatti aggiunte evidenze di tipo epidemiologico che, seppur indirettamente, forniscono sostegno all'ipotesi. È stato infatti osservato che i pazienti diabetici trattati con insulina hanno una più alta prevalenza ed incidenza di scompenso cardiaco<sup>14</sup>. Soprattutto nelle persone anziane, un più stretto controllo dei valori glicemici si accompagnerebbe, quasi paradossalmente, ad una più elevata incidenza di scompenso cardiaco<sup>15</sup>.

Il quadro sembrerebbe essere ancora più allarmante quando la somministrazione di insulina si verifica a pazienti in cui è già presente una condizione di deficit del ventricolo sinistro. Infatti, sia studi prospettici che valutazioni di registro concordano nell'indicare che il trattamento con insulina si accompagnava ad una mortalità fino a 4 volte superiore rispetto al trattamento con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali<sup>3,4,15</sup>. Tuttavia in questi studi i pazienti trattati con insulina sono più frequentemente affetti da cardiopatia ischemica e tendono ad avere una più lunga durata del diabete<sup>15</sup>, e quindi il

trattamento con insulina potrebbe essere semplicemente un marker di maggiore gravità della malattia diabetica. Allo stesso tempo, è anche difficile valutare con precisione la prevalenza, perché in questa tipologia di pazienti è naturale imputare il peggioramento alla progressione della malattia di base piuttosto che alla terapia insulinica, e quindi è possibile che il fenomeno venga spesso misconosciuto.

Dal punto di vista clinico, l'edema conseguente a terapia insulinica è stato osservato in tutte le fasce di età. La sua entità può andare da forme lievi, in cui è presente solo una modesta succulenza dei tessuti, che regredisce spontaneamente, a forme gravi con comparsa di versamento anche nelle cavità sierose<sup>16,17</sup>. Nei casi riportati in letteratura l'edema di solito insorge dopo 1-2 settimane dall'inizio della terapia insulinica, così come anche da noi osservato, sebbene alcuni autori ne abbiano descritto l'insorgenza anche dopo molto tempo dall'inizio del trattamento<sup>5,6</sup>.

Nei casi da noi osservati, si trattava di pazienti già noti cardiopatici (stenosi aortica nel primo, cardiopatia ipertensiva nel secondo, cardiopatia ischemica con disfunzione ventricolare sistolica nel terzo), che in precedenza più volte (quando non assumevano insulina) erano giunti alla nostra osservazione, senza aver peraltro mai presentato episodi di insufficienza cardiaca o di ritenzione idrica. La comparsa o lo scarso controllo dell'iperglicemia con ipoglicemizzanti orali aveva reso necessaria la terapia insulinica, che otteneva il ripristino del controllo glicemico, ma anche lo sviluppo di segni importanti di congestione polmonare e sistemica. Il quadro clinico, gli esami strumentali e di laboratorio non hanno consentito di individuare altri fattori che potenzialmente avrebbero potuto causare ritenzione idrica. In particolare potevano escludersi un improvviso aggravamento della patologia cardiaca sottostante, tachiaritmie, nonché insufficienza renale, epatica, ipoalbuminemia di qualsiasi origine, anemia, altre cause iatrogene. La somministrazione di diuretici, ma soprattutto la riduzione della dose di insulina portavano alla regressione del quadro clinico dopo alcuni giorni, senza che successivamente i pazienti presentassero segni di insufficienza cardiaca, continuando la loro usuale terapia. La concomitanza tra la comparsa di sintomi e segni di insufficienza cardiaca e l'inizio della terapia insulinica, e la loro remissione dopo sospensione o riduzione della stessa, inducono a pensare ad una correlazione tra i due eventi sulla scorta di quanto descritto in letteratura<sup>11-13</sup>.

Circa i possibili meccanismi alla base della ritenzione di liquidi dopo instaurazione di terapia insulinica, va sottolineato che l'insulina tende a stimolare il riassorbimento renale di sodio con conseguente aumento del sodio totale corporeo e quindi della volemia<sup>18</sup>. Inoltre, soprattutto a dosi elevate potrebbe causare un aumento della permeabilità vascolare e quindi un passaggio di liquidi nell'interstizio<sup>19</sup>. Koltai et al.<sup>20</sup> hanno descritto, in seguito alla somministrazione di insulina, la produzione di un fattore denominato AIPF (*anaphylactoid-inflam-*

*mation-promoting factor*), dipendente dalle dosi di insulina e dal tempo di esposizione. L'AIPF, capace di aumentare la permeabilità capillare, sarebbe prodotto dai linfociti B e la sua produzione è bloccata dal trattamento con antiblastici come la ciclofosfamide. È evidente che la ritenzione idrica può ovviamente precipitare una insufficienza cardiaca in presenza di una cardiopatia fino a quel momento compensata<sup>11</sup>.

Da ricordare infine che l'insulina può causare attivazione del sistema simpatico, aumento delle resistenze vascolari, ipertrofia cardiaca e vascolare con disfunzione endoteliale<sup>10</sup>, e che un controllo aggressivo della glicemia nei diabetici anziani si accompagna più facilmente a fenomeni di ischemia silente che a loro volta potrebbero precipitare lo scompenso cardiaco<sup>21,22</sup> ed aumentare la mortalità<sup>3</sup>.

In conclusione, nei pazienti diabetici cardiopatici, la terapia insulinica può talvolta agire da fattore precipitante lo scompenso cardiaco congestizio per aumento della ritenzione idrica. Nella diagnosi e nel trattamento bisogna tener presente questa eventualità per non incorrere in errore. Modeste dosi di diuretico e soprattutto la riduzione della dose di insulina portano generalmente ad un riequilibrio delle condizioni cliniche. Resta da verificare in studi su larga scala se nei pazienti con disfunzione ventricolare asintomatica, come già ipotizzato in quelli con scompenso cardiaco congestizio cronico, la somministrazione di insulina possa ridurre la sopravvivenza.

## Riassunto

In 3 pazienti diabetici cardiopatici (uno con stenosi aortica, uno con cardiopatia ipertensiva ed uno con cardiopatia ischemica), che mai avevano presentato manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca, nelle 3 settimane successive all'inizio della terapia insulinica compariva un quadro clinico di scompenso cardiaco congestizio in concomitanza con il riequilibrio dei valori glicemici, ed in apparente assenza di cause cardiache o extracardiache che avessero potuto precipitare la condizione. La diminuzione della dose di insulina, insieme ad una modica terapia diuretica, portavano al ristabilimento delle condizioni cliniche. Il meccanismo sodio-ritentivo a livello dei tubuli renali e l'aumento della permeabilità vascolare indotto dall'insulina potrebbero essere alla base del fenomeno. Nella pratica clinica cardiologica quotidiana bisogna tener presente l'eventualità della comparsa di sintomi e segni clinici di insufficienza cardiaca successivamente all'inizio della terapia insulinica, per un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico. Rimane da stabilire se la somministrazione di insulina nel paziente cardiopatico asintomatico per scompenso abbia un ruolo negativo nella prognosi a lungo termine come già ipotizzato in alcuni studi clinici riguardo al paziente sintomatico.

**Parole chiave:** Edema; Insulina; Scompenso cardiaco congestizio.

## Bibliografia

1. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Dis-

- eases 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.
2. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007; 335: 497-507.
3. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. Am Heart J 2006; 151: 91.
4. Lawrence JR, Dunnigan MG. Diabetic (insulin) oedema [letter]. BMJ 1979; 2: 445.
5. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. Diabetes Care 1993; 16: 1026-8.
6. Hirshberg B, Muszkat M, Marom T, Shalit M. Natural course of insulin edema. J Endocrinol Invest 2000; 23: 187-8.
7. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kaimanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. J Paediatr Child Health 2006; 42: 655-7.
8. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 2004; 27: 1879-84.
9. Brown JB, Nichols GA, Glauber HS. Case-control study of 10 years of comprehensive diabetes care. West J Med 2000; 172: 85-90.
10. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002; 287: 2570-81.
11. Sacerdote A, Bleicher SJ. Congestive heart failure as a complication of improved diabetic control. Diabetes Care 1983; 6: 419-21.
12. Leifer A. A case of insulin oedema. JAMA 1928; 90: 610-1.
13. Bleach NR, Dunn PJ, Khalafalla ME, McConkey B. Insulin oedema. BMJ 1979; 2: 177-8.
14. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2005; 149: 168-74.
15. Maru S, Koch GG, Stender M, et al. Antidiabetic drugs and heart failure risk in patients with type 2 diabetes in the UK primary care setting. Diabetes Care 2005; 28: 20-6.
16. Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusion, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir - an unusual presentation of insulin oedema. Diabet Med 2007; 24: 1282-5.
17. Bronstein HD, Kantrowitz PA, Schaffner F. Marked enlargement of the liver and transient ascites associated with the treatment of diabetic acidosis. N Engl J Med 1959; 261: 1314-8.
18. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55: 845-55.
19. Wheatley T, Edwards OM. Insulin oedema and its clinical significance: metabolic studies in three cases. Diabet Med 1985; 2: 400-4.
20. Koltai M, Blazso G, Minker E, Lonovics J, Ottlecz A. Anaphylactoid-inflammation-promoting factor. An insulin-induced factor derived from non-sensitized lymphocytes increases anaphylactoid inflammation in rats. Int Arch Allergy Appl Immunol 1975; 49: 358-70.
21. Shuman CR. Optimum insulin use in older diabetics. Geriatrics 1984; 39: 71-4.
22. Pladziewicz DS, Nesto RW. Hypoglycemia-induced silent myocardial ischemia. Am J Cardiol 1989; 63: 1531-2.