

Il controllo glicemico in unità coronarica: valore prognostico e nuove strategie terapeutiche

Rosalinda Madonna, Maria Elena Colella, Raffaele De Caterina

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti

Key words:

Acute coronary syndromes;
Diabetes mellitus;
Glucagon-like peptide 1;
Glucose; Incretins;
Insulin.

Type 2 diabetes and acute coronary syndromes are widely interconnected. Individuals with type 2 diabetes are more likely than non-diabetic subjects to experience silent or manifest episodes of myocardial ischemia as the first presentation of coronary artery disease. Insulin resistance, inflammation, microvascular disease and a tendency to thrombosis are common in these patients. Intensive blood glucose control with intravenous insulin infusion has been demonstrated to significantly reduce morbidity and mortality in critically ill hyperglycemic patients admitted to an intensive care unit. Direct glucose toxicity likely plays a crucial role in explaining the clinical benefits of intensive insulin therapy in such critical patients. However, the difficult implementation of nurse-driven protocols for insulin infusion, able to achieve more rapid and effective blood glucose control without significant episodes of hypoglycemia, has led physicians to consider alternative drugs for this purpose. New intravenous or oral agents include the incretin glucagon-like peptide-1, its analogs, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, which potentiate the activity of glucagon-like peptide-1 and thus enhance glucose-dependent insulin secretion. Improved glycemic control with protective effects on myocardial and vascular tissue, with lesser side effects and a better therapeutic compliance may represent an important therapeutic potential for this class of drugs in acutely ill patients in general, and in patients with acute coronary syndromes in particular. Such drugs should be known by practicing cardiologists for their possible use in intensive care units in the years to come.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 603-614)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 14 maggio 2007; nuova stesura il 3 dicembre 2007; accettato il 5 dicembre 2007.

Per la corrispondenza:

Prof. Raffaele De Caterina

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
"G. d'Annunzio"
c/o Ospedale
S.S. Annunziata
Via dei Vestini
66100 Chieti
E-mail:
rdecater@unich.it

Il valore prognostico del diabete e dell'alterata tolleranza al glucosio nel paziente con sindrome coronarica acuta

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da diabete. La patologia coronarica causa da sola il 60% delle morti nei diabetici, più del doppio rispetto alla popolazione non diabetica¹. La presenza di diabete è un fattore predittivo indipendente di mortalità a breve e a lungo termine dopo un infarto miocardico acuto². Numerosi studi hanno dimostrato che persone con ridotta tolleranza glucidica hanno un rischio aumentato di sviluppare malattie cardiovascolari in genere e cardiopatia ischemica in particolare³. Lo Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart⁴, condotto su 1920 soggetti con sindrome coronarica acuta (SCA) e su 997 pazienti con cardiopatia ischemica stabile in 25 paesi europei, ha fornito dati estremamente allarmanti sulla prevalenza e sul valore prognostico dell'alterata tolleranza glucidica in unità coronarica. Dopo un test da carico orale di glucosio (OGTT),

è stata diagnosticata una ridotta tolleranza glucidica nel 36% e diabete conclamato nel 22% dei pazienti con SCA. Nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile i valori erano rispettivamente del 37% e del 14%. Dunque solo il 42% di tutti i pazienti con SCA e il 49% di tutti i pazienti con cardiopatia ischemica stabile era normoglicemico. È ormai accertata anche una correlazione tra i valori di glicemia riscontrati al momento del ricovero e il rischio di morte. Questa associazione è valida per i pazienti con e senza diabete⁵. Inoltre, la percentuale di aumento della glicemia dopo OGTT è anche un indice prognostico per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Lo studio Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction (GAMI)^{3,6} ha analizzato l'andamento dei valori glicemici dopo OGTT in 181 pazienti (età media 63.5 anni), ricoverati per infarto miocardico acuto senza alcuna pregressa diagnosi di diabete. Le determinazioni sono state eseguite alla dimissione e dopo 3 mesi, quando gli effetti dello stress acuto legato all'infarto, la disfunzione ventricolare sinistra acuta e i fenomeni infiammatori dovrebbero essere

scomparsi. Sono emersi i seguenti dati: alla dimissione solo il 34% dei pazienti era normoglicemico, il 35% era affetto da ridotta tolleranza glucidica, il 31% era diabetico conclamato. A 3 mesi le percentuali erano rispettivamente del 35%, 40% e 25% (Tabella 1)³. Esiste quindi una chiara correlazione tra i valori di glicemia dopo carico di glucosio alla dimissione e quelli dopo 3 mesi. Appare dunque improbabile che l'iperglicemia all'ammissione per una SCA si spieghi, come frequentemente supposto in precedenza, con lo stress controinsulare indotto dall'evento ischemico, mentre è al contrario probabile che l'alterazione della funzionalità della cellula β pancreatica preceda l'insorgenza di una SCA⁶. Un nuovo riscontro di alterata glicemia a digiuno appare addirittura, in uno studio⁶, il più significativo indice predittivo di futuri eventi cardiovascolari, al pari di un pregresso infarto o di un ictus. Per identificare il rischio aumentato sarebbe dunque sufficiente considerare i valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) all'ingresso in ospedale, della glicemia a digiuno al quarto-quinto giorno di ricovero, e della glicemia dopo OGTT prima della dimissione³. Quindi diabete e SCA appaiono patologie fortemente correlate e largamente sovrapposte.

L'ipotesi del ruolo causale dell'iperglicemia nelle complicanze cardiovascolari dopo una sindrome coronarica acuta

I pazienti diabetici non hanno sinora beneficiato dei progressi nel trattamento della patologia coronarica o dei suoi fattori di rischio altrettanto quanto i soggetti non diabetici. Questo è in parte dovuto all'aumentata prevalenza di fattori di rischio associati al diabete, quali obesità, dislipidemia (alti livelli di LDL e di VLDL, bassi livelli di HDL) ed ipertensione⁷. Nello studio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) è stato analizzato il ruolo dei fattori di rischio "non tradizionali" del diabete, che aiutano a capire questa relazione con la malattia cardiovascolare. Lo studio ha dimostrato che, dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali per malattie cardiovascolari, fattori di rischio non tradizionali quali i livelli di albumina, fibrinogeno, fattore von Willebrand, l'attività del fattore VIII e la conta leucocitaria diventano positivamente e significativamente correlati con l'incidenza di patologia corona-

rica in soggetti affetti da diabete tipo 2. Questi fattori non tradizionali in larga parte riflettono l'esistenza di processi infiammatori, di un danno microvascolare, nonché la tendenza alla trombosi nei soggetti diabetici⁸. Un'ipotesi alternativa è che però questi fattori di rischio non tradizionali siano antecedenti sia al diabete che all'evento coronarico, e che queste patologie siano in realtà la manifestazione conclusiva di un'unica disfunzione, l'insulino-resistenza. Valori alterati di fibrinogeno, del fattore di necrosi tumorale- α e dell'inibitore di tipo 1 dell'attivatore tissutale del plasminogeno sono di fatto correlati con l'insulino-resistenza.

L'iperglicemia merita, a questo riguardo, una discussione a parte. L'iperglicemia è un fattore di rischio importante e graduale per la mortalità cardiovascolare sia nei soggetti noti diabetici che nei soggetti non ancora diagnosticati come tali^{9,10}. L'importanza prognostica della ridotta tolleranza al glucosio è particolarmente evidente nei pazienti con una SCA, in cui i valori di glicemia al momento del ricovero sono indipendentemente correlati con la mortalità sia a breve che a lungo termine^{11,12}. Il tasso di mortalità ad 1 anno è del 19% per valori elevati di glicemia al momento dell'ingresso in ospedale¹³ (Tabella 2). I meccanismi ipotizzati per spiegare la relazione tra glicemia all'ingresso e prognosi sono diversi, e così sintetizzabili:

- l'iperglicemia è espressione di una riduzione del substrato glicolitico, con compromissione del metabolismo glucidico non solo nelle aree ischemiche, ma anche in quelle sane¹⁴;
- l'iperglicemia è conseguenza di un aumento della lipolisi e di un eccesso di acidi grassi liberi circolanti, tossici per il miocardio (condizione ulteriormente accentuata dallo stress acuto collegato all'evento ischemico)⁹; gli acidi grassi liberi possono danneggiare la membrana dei cardiomiociti⁹, indurre un sovraccarico di calcio e dunque aritmie^{9,15};
- l'iperglicemia è indice di un maggior danno miocardico nell'infarto e, conseguentemente, di un aumento di attività degli ormoni da stress, aumento di attività che promuove la glicogenolisi^{9,16}, aggravato anche dall'aumentata incidenza del fenomeno del "no-reflow"¹⁵;
- l'iperglicemia può alterare l'equilibrio osmotico, interferendo con l'inotropismo, con possibile conseguente insorgenza di scompenso cardiaco (rischio aumentato di scompenso e shock cardiogeno nei pazienti diabetici)⁹;

Tabella 1. Metabolismo glucidico alla dimissione dall'unità coronarica e dopo 3 mesi in pazienti con infarto miocardico acuto.

	Glicemia dopo OGTT		
	Normoglicemia (<141 mg/dl)	IGT (141-201 mg/dl)	Diabete (>201 mg/dl)
Alla dimissione (n=164)	55 (34%)	58 (35%)	51 (31%)
3 mesi post-dimissione (n=144)	50 (35%)	58 (40%)	36 (25%)

IGT = ridotta tolleranza al glucosio; OGTT = test da carico orale di glucosio (2 h). Dati da Norhammar et al.³.

Tabella 2. DIGAMI 1: disegno sperimentale e principali risultati.

	Gruppo 1	Gruppo 2
Randomizzazione	Infusione glucosio-insulina per 24 h seguita da insulina s.c. multidosi	Antidiabetici orali
N. pazienti	306	314
Criteri di inclusione	Diabete tipo 2 in trattamento oppure di nuova diagnosi (glicemia >199.1 mg/dl), diagnosi di IMA	Diabete tipo 2 in trattamento oppure di nuova diagnosi (glicemia >199.1 mg/dl), diagnosi di IMA
Glicemia dopo 24 h (mg/dl)	174 ± 60	212 ± 74
ΔHbA _{1c} dopo 1 anno (%)	↓0.9 ± 1.9	↓0.35 ± 1.8
Mortalità dopo 1 anno (%)	18.6	26.1

HbA_{1c} = emoglobina glicata; IMA = infarto miocardico acuto.

- l'iperglicemia provoca aumento dell'attività piastrinica, con tendenza alla trombosi¹⁵;
- l'iperglicemia determina o si associa ad un aumento dei valori degli indici di infiammazione (per esempio della proteina C-reattiva), espressione di un'amplificazione delle reazioni infiammatorie e immunitarie, e produzione di radicali liberi, condizionante una peggior ripresa funzionale del miocardio dopo l'insulto ischemico^{9,15,16}.

Alcuni di questi meccanismi ipotizzati sono di tipo associativo: l'iperglicemia sarebbe un marcatore di una situazione fisiopatologica associata che, a sua volta, è legata casualmente al danno miocardico e alla prognosi; altri meccanismi ne invocano invece un ruolo causale. Gli studi di associazione non possono, per loro natura, chiarire il ruolo causale dell'iperglicemia. Un chiarimento di questo tipo richiede un intervento che modifichi selettivamente l'iperglicemia, valutando l'eventuale alterazione, di conseguenza, della prognosi.

Interventi sul controllo glicometabolico e prognosi dopo una sindrome coronarica acuta

Lo studio Diabetes Mellitus, Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) ha riaccess

l'interesse per il trattamento con insulina somministrata per infusione nei pazienti con infarto miocardico acuto. Si tratta di una serie di pubblicazioni a partire dal 1994¹¹. Nella prima pubblicazione sono riportati i dati di fattibilità ed efficacia del trattamento insulinico (infusione endovenosa continua nelle prime 24 h dal ricovero) sul controllo metabolico glicemico in confronto alla terapia convenzionale (antidiabetici orali). I risultati dimostravano come il trattamento insulinico fosse in grado di fornire un migliore e più rapido controllo glicemico nei pazienti con infarto miocardico acuto rispetto alla terapia convenzionale¹⁷. Due pubblicazioni successive^{14,18} hanno riportato il tasso di mortalità e morbilità ad 1 anno dall'episodio ischemico in funzione del tipo di trattamento. Su un totale di 620 pazienti, 306 sono stati sottoposti ad infusione endovenosa continua di insulina e glucosio, seguita, alla dimissione dall'ospedale, da un trattamento con insulina per via sottocutanea per almeno 3 mesi; per i restanti 314 pazienti (gruppo di controllo) si seguivano le indicazioni della terapia tradizionale con somministrazione di antidiabetici orali (Tabella 2). Dopo 1 anno era deceduto il 18.6% dei soggetti nel gruppo sperimentale a fronte del 26.1% dei soggetti nel gruppo di controllo, con un tasso di mortalità per infarto miocardico acuto ad 1 anno ridotto del 29% nel gruppo sperimentale (Tabelle 2 e 3). La terapia infu-

Tabella 3. Controllo glicometabolico e mortalità nello studio DIGAMI in pazienti con sindrome coronarica acuta al ricovero in unità coronarica e dopo la dimissione.

	Controllo metabolico		Mortalità	
	In trattamento insulinico (n=306)	Non in trattamento insulinico (n=314)	In trattamento insulinico (n=306)	Non in trattamento insulinico (n=314)
Al ricovero	Glicemia 279 ± 72 HbA _{1c} 8.0 ± 1.9	Glicemia 284 ± 72 HbA _{1c} 8.2 ± 2.0		
24 h post-ricovero	Glicemia 174 ± 60	Glicemia 212 ± 74	ND	ND
Alla dimissione	Glicemia 148 ± 56	Glicemia 163 ± 54	9.1%	11.1%
3 mesi post-dimissione	ΔHbA _{1c} ↓1.1 ± 1.6	ΔHbA _{1c} ↓0.4 ± 1.5	12.4%	15.6%
1 anno post-dimissione	ΔHbA _{1c} ↓0.9 ± 1.9	ΔHbA _{1c} ↓0.35 ± 1.8	18.6%	26.1%
Follow-up a lungo termine	ND	ND	33%	44%

Glicemia in mg/dl, HbA_{1c} in %. HbA_{1c} = emoglobina glicata; ND = non disponibile.

sionale con insulina riduceva non solo la mortalità, ma diverse componenti della morbilità, quali scompenso cardiaco e reinfarto^{14,18}. In due ulteriori successive pubblicazioni venivano riportati i dati sulla mortalità a lungo termine (periodo medio 3-4 anni), che confermavano la tendenza alla migliore prognosi (di circa l'11%) nei pazienti sottoposti alla terapia sperimentale rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (Figura 1A). L'analisi della mortalità è stata effettuata in relazione alle categorie rischio (dove l'"alto rischio" veniva definito dalla presenza di almeno due dei seguenti criteri: età >70 anni, precedente infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco cronico, terapia con digitale), e presenza di terapia insulinica all'ammissione allo studio (il 36% dei pazienti nel gruppo controllo e il 33% dei pazienti del gruppo trattato con insulina risultavano in terapia insulinica all'ammissione). Nel complesso, i risultati migliori si osservavano nel gruppo di pazienti a basso rischio o non riceventi insulina all'ammissione (il 44% della popolazione totale arruolata nello studio)^{19,20}. Van den Berghe et al.²¹ confermavano questi dati in uno studio prospettico randomizzato nella situazione di una terapia intensiva post-chirurgica. Nel loro studio vennero arruolati 1548 pazienti ricoverati in una terapia intensiva post-chirurgica. Di questi, una parte era sottoposta a terapia insulinica intensiva (infusione continua di insulina finalizzata al raggiungimento di valori glicemici compresi fra 80 e 110 mg/dl); i restanti pazienti erano sottoposti a terapia insulinica convenzionale (infusione continua di insulina finalizzata al raggiungimento di valori glicemici compresi fra 180 e 200 mg/dl). A 12 mesi la mortalità era dell'8% nei pazienti in controllo allocati al trattamento tradizionale, e del 4,6% nei pazienti in trattamento intensivo, con una differenza netta del 40%. I risultati più significativi si osservavano nei pazienti ricoverati per più di 5 giorni (rispettivamente 20% contro 10% nei pazienti di controllo e del gruppo sperimentale). Inoltre si osservava una mortalità intraoperatoria inferiore del 34%, e minori incidenze di sepsi (del 46%), di insufficienza renale da sottoporre a trattamento diali-

tico (del 42%), di trasfusioni (del 50%), di polineuropatie (del 44%). Una riduzione significativa della mortalità veniva raggiunta solo nei pazienti sottoposti ad un regime terapeutico intensivo a base di insulina, in grado di condurre la glicemia a valori ≤ 110 mg/dl^{21,22}.

Tuttavia nel successivo studio DIGAMI 2, riportato nel 2005, i risultati non confermavano i dati originari²³. Erano reclutati 1253 pazienti (con diabete tipo 2 e infarto acuto), di cui 474 erano sottoposti a terapia infusione in acuto (per 24 h) e successivamente a terapia insulinica per via sottocutanea per il controllo metabolico a lungo termine (gruppo 1); 473 pazienti ricevevano terapia insulinica infusione in acuto (per 24 h) e terapia standard a lungo termine (gruppo 2); i restanti 306 pazienti erano trattati convenzionalmente (gruppo 3). I tre gruppi di trattamento, tuttavia, non ebbero differenze significative di HbA_{1c} (circa il 6,8%, in media, nei tre gruppi). Il tasso di mortalità medio fu del 18,4% e nei singoli gruppi era rispettivamente del 23,4%, 21,2% e 17,9%. Le differenze tra i gruppi non erano statisticamente significative. Le ragioni di questo vanno ricercate innanzitutto nella tipologia di pazienti ricoverati in unità coronarica, prevalentemente infartuati acuti, nei quali è difficile, e di fatto non è stato ottenuto, il raggiungimento di un ottimale controllo glicemico con insulina. Inoltre, diversa è stata la compliance alla terapia ipoglicemizante fra i gruppi (migliore nel gruppo 1 e 2 rispetto al gruppo 3). Diversa è stata inoltre la somministrazione di insulina nel gruppo 3, che ha ricevuto un'infusione insulina-glucosio ed iniezioni estemporanee di insulina al di fuori dal protocollo sperimentale. Infine, la numerosità dei pazienti arruolati nel gruppo 1 era maggiore rispetto agli altri gruppi. Un'analisi epidemiologica dei dati del DIGAMI 2 conferma tuttavia che l'iperglicemia rimane un fattore prognostico di mortalità molto rilevante²³ (Tabella 4 e Figura 1B).

Un ulteriore lavoro di van den Berghe et al.²⁴ ha dimostrato che la terapia insulinica infusione a breve termine in unità di terapia intensiva medica non cardiologica riduce significativamente la morbilità, ma non la

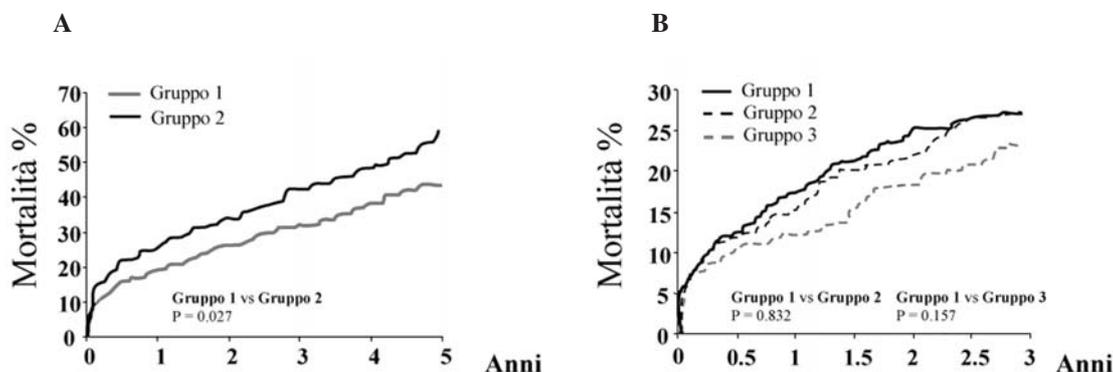


Figura 1. Analisi della mortalità per tutte le cause nel DIGAMI 1 (A) e DIGAMI 2 (B). Le curve di Kaplan-Meier mostrano: (A) riduzione statisticamente significativa ($p = 0.027$) della mortalità nel gruppo sperimentale (in trattamento insulinico) rispetto al gruppo di controllo (in trattamento con antidiabetici orali); (B) nessuna differenza statisticamente significativa nella mortalità tra i tre gruppi di trattamento (gruppo 1: terapia infusione in acuto per 24 h e successivamente terapia insulinica per via sottocutanea per il controllo metabolico a lungo termine; gruppo 2: terapia insulinica infusione in acuto per 24 h e terapia standard a lungo termine; gruppo 3: terapia convenzionale). Da Malmberg et al.^{19,23}, modificata.

Tabella 4. DIGAMI 2: disegno sperimentale e principali risultati.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
Randomizzazione	Infusione glucosio-insulina per 24 h seguita da insulina s.c. multidose	Infusione glucosio-insulina per 24 h seguita da antidiabetici orali	Antidiabetici orali
N. pazienti	474	473	306
Criteri di inclusione	Diabete tipo 2 in trattamento oppure di nuova diagnosi (glicemia >199 mg/dl), diagnosi di IMA	Diabete tipo 2 in trattamento oppure di nuova diagnosi (glicemia >199 mg/dl), diagnosi di IMA	Diabete tipo 2 in trattamento oppure di nuova diagnosi (glicemia >199 mg/dl), diagnosi di IMA
Glicemia dopo 24 h (mg/dl)*	165 ± 54	165 ± 51	181 ± 65
ΔHbA _{1c} dopo 1-3 anni (%)**	↓8	↓8	↓8
Mortalità dopo 2 anni (%)§	23.4	21.2	17.9

HbA_{1c} = emoglobina glicata; IMA = infarto miocardico acuto. * p < 0.001 gruppi 1 e 2 vs gruppo 3; ** nessuna differenza significativa (valore di p non disponibile); § p = 0.83 gruppo 1 vs gruppo 2; p = 0.157 gruppo 1 vs gruppo 3; p = 0.203 gruppo 2 vs gruppo 3. Dati da Malmberg et al.²³.

mortalità. In questo studio prospettico caso-controllo furono randomizzati 1200 pazienti in un gruppo di controllo (terapia convenzionale con antidiabetici orali, accompagnata da somministrazione infusionale di insulina solo per valori di glicemia >215 mg/dl ed interrotta per valori di glicemia <180 mg/dl) e in un gruppo sperimentale (terapia insulinica intensiva per infusione continua). In ambedue i gruppi il trattamento era finalizzato al raggiungimento di livelli glicemici di 80-110 mg/dl. Nei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva per soli 3 giorni non si osservarono differenze significative di mortalità intraospedaliera tra il gruppo controllo e il gruppo sperimentale (il 40% nel gruppo allocato a terapia convenzionale contro il 37.3% nel gruppo allocato a terapia intensiva insulinica). Nei pazienti ricoverati per più di 3 giorni si osservò una mortalità intraospedaliera significativamente minore nel gruppo sperimentale (43 contro 52.5%, p = 0.009). Indipendentemente dalla durata del ricovero in unità di terapia intensiva, una riduzione significativa della morbilità e della durata dell'ospedalizzazione veniva raggiunta nei soli pazienti sottoposti a terapia insulinica intensiva.

Il vantaggio del controllo della glicemia tramite insulina, in termini di riduzione della morbilità e mortalità, è stato riportato anche in altri studi, eterogenei fra loro per tipologia di protocollo ipoglicemizzante e rivolti a pazienti in unità di terapia intensiva. Nel protocollo di gestione dell'iperglicemia seguito da Furnary²⁵, dove la glicemia veniva mantenuta nel range 100-150 mg/dl tramite singole iniezioni in bolo di insulina, l'autore ha documentato una riduzione della mortalità e una completa eliminazione delle infezioni della ferita sternale in pazienti dopo intervento di cardiocirurgia. Krinsky²⁶ ha dimostrato una riduzione della mortalità del 30% in unità di terapia intensiva medico-chirurgica attraverso l'uso di un protocollo con obiettivo glicemico <145 mg/dl, raggiunto attraverso infusione di insulina. In particolare questo studio, che

arruolava una popolazione eterogenea di 1826 pazienti in unità di terapia intensiva generale, ha documentato una bassa incidenza di mortalità intraospedaliera (9.6%) per valori di glicemia fra 80 e 99 mg/dl. La mortalità intraospedaliera aumentava progressivamente all'aumentare della glicemia, raggiungendo valori del 42.5% nei pazienti con glicemia >300 mg/ml. Lo studio di Finney et al.²⁷ ha infine arruolato 531 pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva cardiorespiratoria. I dati indicano una significativa riduzione della mortalità associata a valori di glicemia <145 mg/dl, raggiunti attraverso singole iniezioni in bolo di insulina.

Nel documento di consenso redatto dall'American College of Endocrinology ed American Diabetes Association²⁸ vengono evidenziate le posizioni delle Società nei confronti del controllo glicemico nei pazienti cardiologici e non, ricoverati in unità di terapia intensiva e nei reparti di chirurgia. Nel documento vengono evidenziati i vantaggi del controllo intensivo della glicemia tramite insulina, non solo in termini di riduzione di morbilità e mortalità, ma anche in termini economici, poiché capace di ridurre la durata e dunque i costi dell'ospedalizzazione a carico del sistema sanitario. L'ipoglicemia rimane tuttavia il principale ostacolo al controllo intensivo della glicemia. Per ovviare a questo, le Società raccomandano frequenti controlli giornalieri della glicemia durante terapia insulinica e un'adeguata dieta basata sull'utilizzo di carboidrati complessi.

Le attuali linee guida congiunte europee (European Society of Cardiology-European Association for the Study of Diabetes)²⁹ pongono in classe I di raccomandazione il controllo glicemico tramite terapia intensiva insulinica nei pazienti che hanno subito un intervento cardiocirurgico (livello di evidenza B) e nei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (livello di evidenza A). Una recente analisi di 999 pazienti diabetici ricoverati in 44 ospedali americani di medicina generale e sottoposti a tre diversi regimi di trattamento insulinico (1: sola insulina rapida a dosi scalari; 2: insulina

rapida a dosi scalari + insulina ad azione prolungata o intermedia o infusione insulinica; 3: solo insulina ad azione prolungata o intermedia o infusione insulinica) ha documentato una maggiore prevalenza di iperglicemia nella coorte di pazienti trattati con sola insulina rapida a dosi scalari (16% nei pazienti con diabete tipo 1 e 35% nei pazienti con diabete tipo 2), a fronte di una bassa prevalenza di episodi di ipoglicemia occasionale ed ipoglicemia ricorrente (<5%)³⁰. L'analisi richiama dunque l'attenzione sulle limitazioni dei protocolli basati sull'utilizzo della sola insulina rapida a dosi scalari, gravati da ampie variazioni e scarso controllo dell'iperglicemia, ed avvalorare le indicazioni delle recenti linee guida, le quali suggeriscono che un'ottimale gestione del paziente diabetico deve includere l'utilizzo di insulina ad azione prolungata ed intermedia piuttosto che la sola insulina rapida^{28,31,32}.

Il ruolo dell'insulina nella prognosi dopo una sindrome coronarica acuta: meccanismi molecolari

È ormai accertato che qualsiasi patologia o trauma in acuto, e dunque anche le situazioni di ischemia miocardica acuta, comportano insulino-resistenza, intolleranza glucidica e iperglicemia, il tutto definito come "diabete da stress"^{33,34}. A livello epatico si ha un aumento della produzione di glucosio nonostante l'iperglicemia e l'aumentata liberazione di insulina. Questa insulino-resistenza è caratterizzata da elevati livelli di "insulin growth factor binding protein-1" (IGFBP-1) circolanti³⁵. Una situazione di insulino-resistenza locale si ha anche nel muscolo scheletrico e nel cuore. La captazione di glucosio è peraltro aumentata nei tessuti insulino-indipendenti quali tessuto nervoso e globuli rossi. Nei pazienti con patologia acuta, coronarica e non, è stata

osservata una proporzionalità diretta tra concentrazione ematica di glucosio, livelli di IGFBP-1 e mortalità a 3 settimane^{16,36}. Inoltre il processo di alterazione del metabolismo glucidico è amplificato da risposte ormonali controinsulari (catecolamine, cortisolo, glucagone, ormone della crescita) e dalla liberazione di citochine proinfiammatorie (che agiscono indirettamente sulla secrezione di insulina e direttamente alterano il segnale del recettore insulinico)^{37,38}. In aggiunta, le catecolamine, la cui secrezione aumenta durante stress, inibiscono la secrezione insulinica da parte delle cellule β pancreatiche. Le basi molecolari di questa situazione di insulino-resistenza sono state in parte chiarite^{33,39,40}. In condizioni fisiologiche, nei tessuti periferici e nel fegato, il legame dell'insulina con il dominio extracellulare del suo recettore, appartenente alla classe delle tirosinchinasi, induce una modificazione conformazionale del recettore che comporta, in sequenza, una dimerizzazione del recettore stesso, un'autofosforilazione, con conseguente attivazione enzimatica, e una fosforilazione tirosinica conseguente di substrati proteici intracellulari (tra cui "src homology 2 and collagen homology" e "insulin receptor substrate-1" [IRS-1]) (Figura 2). Da qui si attivano due meccanismi di segnale: il primo riguarda il segnale a cascata delle "mitogen-activated protein kinases", con cui si attivano vie metaboliche che regolano la proliferazione, la divisione cellulare e l'antiapoptosi ("growth signal pathway"); il secondo, iniziato dalla fosforilazione di IRS-1, coinvolge l'attivazione della fosfatidil-inositolo-3'-kinasi, che induce la sintesi di ossido nitrico e facilita il trasporto intracellulare del glucosio ("metabolic signal pathway")^{41,42}. Nelle situazioni di insulino-resistenza si verificherebbe un difetto selettivo della via metabolica, comportante riduzione del trasporto del glucosio all'interno della cellula con conseguente iperglicemia, e alterata sintesi di ossido nitrico^{43,44}. Peraltro il braccio mitogeno del segnale insulinico rimane attivo e,

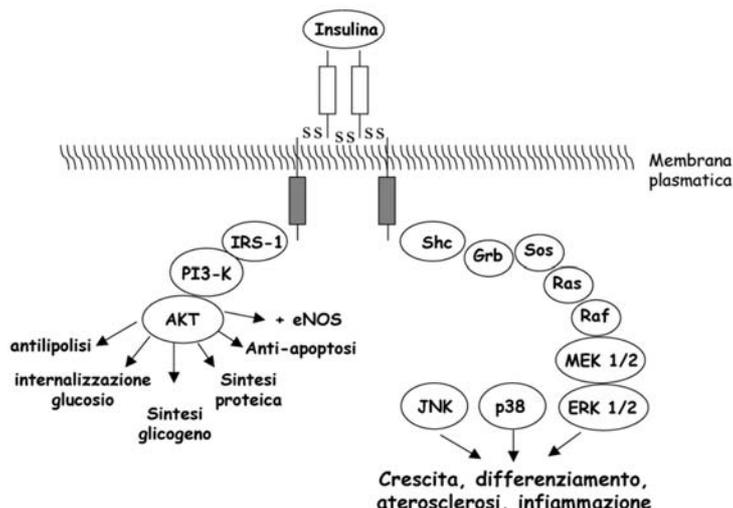


Figura 2. Meccanismi molecolari dell'insulina. AKT or protein kinase B (PKB); eNOs = ossido nitrico-sintetasi endoteliale; IRS-1 = insulin receptor substrate-1; JNK = c-Jun NH₂-terminal kinase; MEK, MAPK (mitogen activated protein kinase)/ERK (extracellular receptor kinase)-kinase; Shc = src homology 2 and collagen homology; PI3-K = fosfatidil-inositolo-3'-kinasi; Grb = growth factor receptor-bound protein.

in presenza di elevate concentrazioni di insulina, permette l'esplicarsi – cronicamente – delle azioni proliferative e pro-aterogene dell'insulina. Un esempio al riguardo è dato dalle cellule muscolari lisce e dalle cellule endoteliali⁴³. Nei pazienti con insulino-resistenza, un'aumentata proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari, l'aumento di produzione di matrice extracellulare e una situazione di attivazione endoteliale promuovrebbero lo sviluppo di aterosclerosi^{45,46}.

Nelle SCA, l'iperglicemia determinerebbe di per sé danno cellulare, e sarebbe questo il principale fattore condizionante la prognosi in una SCA. Ci sono due principali ipotesi che spiegano, a livello cellulare, l'azione tossica dell'iperglicemia soprattutto nei pazienti in acuto, e che sono importanti per comprendere i benefici dell'azione acuta dell'insulina. Secondo la prima ipotesi, citochine, angiotensina II, endotelina-1, fattore di crescita endoteliale vascolare, "transforming growth factor- β " ed ipossia, tutti aumentati durante una SCA, stimolano l'espressione e la localizzazione di membrana dei trasportatori di glucosio insulino-indipendenti (GLUT)-1 e -3 a livello delle cellule dell'endotelio, del sistema nervoso, degli astrociti, delle cellule muscolari lisce dei vasi. Questo fenomeno da stress induce un accumulo tossico di glucosio intracellulare. Al contrario, il muscolo scheletrico e il miocardio sono relativamente protetti dall'effetto tossico dell'iperglicemia poiché captano glucosio tramite il trasportatore GLUT-4, insulino-dipendente^{16,47}. Un'altra ipotesi, non necessariamente alternativa, è che la tossicità da glucosio sia indotta dall'accumulo di radicali liberi derivanti dalla glicolisi e dalla fosforilazione ossidativa. I prodotti di questi processi biochimici interferiscono con le proteine mitocondriali (complesso I e IV, superossido dismutasi manganese-dipendente, gliceraldeide fosfato deidrogenasi e canali anionici voltaggio-dipendenti)^{16,47}. Ne deriva una soppressione dell'attività della catena respiratoria mitocondriale, alterata rimozione di anione superossido, produzione di sostanze tossiche dai processi glicolitici e aumento dell'apoptosi. Prevenire l'iperglicemia con la somministrazione endovenosa di insulina migliora, di fatto, la funzionalità mitocondriale epatocitaria⁴⁸.

Questi effetti sarebbero particolarmente rilevanti a livello miocardico. Infatti la principale causa di mortalità e morbilità nel paziente diabetico dopo una SCA è lo scompenso cardiaco⁴⁹, potendosi parlare di una vera e propria cardiomiopatia diabetica, esacerbata dall'ipertensione e dall'ischemia miocardica⁴⁹. In queste situazioni, l'infusione di insulina esplicherebbe effetti benefici soprattutto controllando il metabolismo glucidico e promuovendo l'aumentata captazione di glucosio a livello del miocardio (e del muscolo scheletrico), con conseguente maggiore refrattarietà del miocardio all'ischemia, un aumento dell'ossidazione del glucosio, maggiore offerta di supporto metabolico alle aree non ischemiche durante successivi episodi ischemici, e un'azione globalmente anabolica che contrasta il catabolismo del paziente in acuto. In aggiunta, l'insulina

determinerebbe una riduzione della produzione di trombosano A₂ piastrinico ed effetti favorevoli sulla produzione di ossido nitrico e la funzione endoteliale, con conseguente riduzione del rischio di trombosi, e un'azione antinfiammatoria mediata dall'aumentata produzione di ossido nitrico^{14,16,18,19}. È probabile che questi meccanismi favorevoli non siano mantenibili cronicamente, in quanto la situazione di insulino-resistenza è essa stessa capace di innescare fenomeni pro-infiammatori e pro-aterogeni⁵⁰, ma siano tuttavia prevalenti in acuto¹⁶.

Problemi con la somministrazione di insulina in unità coronarica

A seguito del primo studio DIGAMI⁵¹ rimaneva il dubbio di quanto il beneficio in termini di ridotta mortalità fosse dovuto all'effetto dell'infusione di insulina in acuto e quanto piuttosto a un ottimale controllo nei giorni e mesi successivi all'episodio acuto⁵². Uno degli scopi del DIGAMI 2 era quello di chiarire questo problema. Tuttavia nel DIGAMI 2 si è verificato che l'obiettivo di raggiungere una glicemia <110 mg/dl nel gruppo di soggetti trattati con insulina endovenosa in acuto (e poi con insulina sottocute) non è stato raggiunto, e per conseguenza non sorprende che i tassi di mortalità non mostrassero differenze significative rispetto agli altri gruppi²³. L'interpretazione più logica di questi dati appare essere che a) non è facile ottenere un controllo glicemico ottimale (quale quello cercato nel DIGAMI 2) nel contesto di una terapia intensiva cardiologica; b) che somministrare insulina senza ottenere un buon controllo glicometabolico non migliora la prognosi⁵³. Tutti i benefici della terapia insulinica sembrano dunque dovuti principalmente alla prevenzione della tossicità da glucosio, piuttosto che ad altre azioni dell'insulina⁵⁴, che peraltro potrebbero essere sfavorevoli sulle complicanze vascolari a medio-lungo termine. Se tuttavia questo controllo glicemico non è stato ottenuto neanche nell'ambito di uno studio controllato come il DIGAMI 2, è chiaro che questo tipo di terapia è tutt'altro che facile da implementare praticamente.

Il principale tallone d'Achille della somministrazione di insulina per controllare i livelli glicemici è l'ipoglicemia⁵⁵ (Figura 3). Nel DIGAMI 1, su 620 pazienti arruolati nello studio (di cui 306 trattati con insulina e 314 controlli), 28 pazienti sottoposti a terapia insulina infusione (18%) hanno avuto documentati episodi di ipoglicemia durante il ricovero¹⁹. Risulta inoltre oggi chiaro che sia l'iperglicemia al momento del ricovero che l'ipoglicemia durante l'ospedalizzazione sono entrambi fattori predittivi di mortalità a 2 anni⁵⁶. L'ipoglicemia (<55 mg/dl) può essere concausata da patologie concomitanti, quali insufficienza renale, disturbi epatici, sepsi, tumori o altre condizioni cliniche già accertate o di recente insorgenza che alterino il controllo gli-

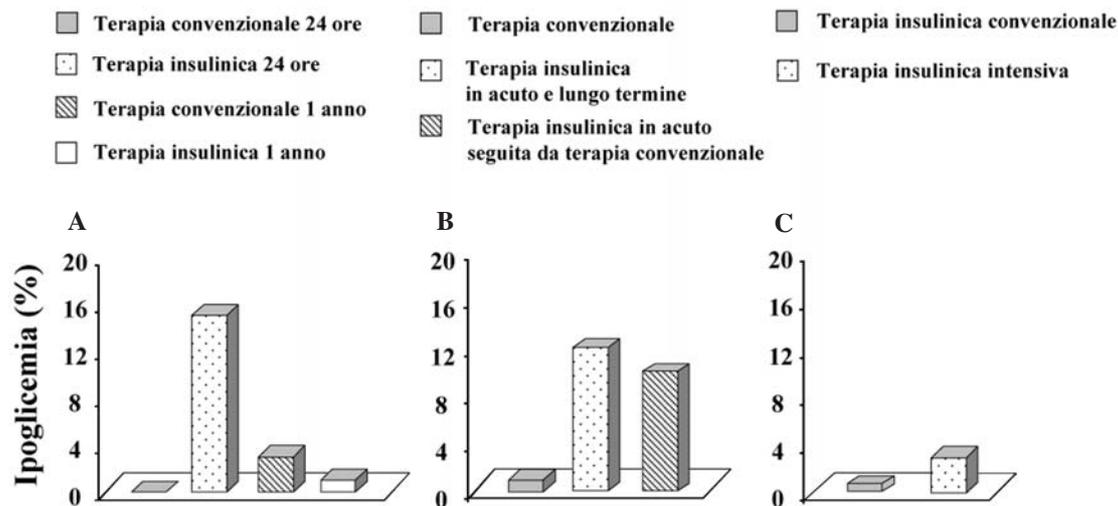


Figura 3. Incidenza di episodi ipoglicemici registrati in diversi studi: (A) DIGAMI 1¹⁹, dopo terapia convenzionale (ipoglicemizzanti orali) e terapia insulinica (infusione glucosio-insulina per 24 h seguita da insulina sottocutanea multidose); (B) DIGAMI 2²³, dopo terapia convenzionale (ipoglicemizzanti orali), terapia insulinica (infusione glucosio-insulina per 24 h seguita da insulina sottocutanea multidose) e terapia insulinica eseguita con infusione glucosio-insulina per 24 h seguita da ipoglicemizzanti orali; (C) dati da van den Berghe et al.²¹, dopo terapia insulinica convenzionale (infusione continua di insulina finalizzata al raggiungimento di valori glicemici compresi fra 180 e 200 mg/dl) e terapia insulinica intensiva (infusione continua di insulina finalizzata al raggiungimento di valori glicemici compresi fra 80 e 110 mg/dl).

cometabolico del paziente in terapia intensiva. Inoltre l'ipoglicemia può peggiorare o far precipitare una situazione di ischemia miocardica⁵⁶. In associazione con la riduzione dei valori di glicemia si osserva inoltre un aumento dei livelli di catecolamine e una riduzione della potassiemia, aspetti entrambi sfavorevoli nel contesto di una SCA⁵⁷. Infine l'ipoglicemia è responsabile di un alterato metabolismo miocardico e di un'aumentata apoptosi nelle zone infartuate⁵⁸. Per questi motivi il controllo glicemico aggressivo con insulina infusione nelle unità coronariche non è diventato a tutt'oggi, anche nella realtà italiana, pratica comune.

Oltre l'insulina: nuovi farmaci per il controllo glicometabolico

Esistono delle alternative all'insulina per il controllo glicemico acuto durante una SCA? Di fatto sono oggi all'orizzonte nuovi farmaci che hanno la promessa di superare almeno alcune delle limitazioni attuali dell'insulina infusione per l'uso in unità di terapia intensiva. Il "glucagon-like peptide 1" (GLP1) è un'incrina, cioè un ormone secreto da cellule specializzate dell'intestino in risposta all'ingestione orale di carboidrati. Si parla di effetto "incrinico" riferendosi all'aumentata risposta insulinica osservata quando si ingeriscono glucidi, in aggiunta rispetto a quanto avviene con la loro somministrazione endovenosa. Il GLP1 è un ormone di natura proteica a sequenza e struttura simile al glucagone, con recettori localizzati a livello delle cellule α e β delle isole pancreatiche, dello stomaco, del cuore, dei reni, dei polmoni e del cervello. A livello della cellula β pancreatica il GLP1 aumenta la biosintesi di insulina e stimola la proliferazione cellulare, nel contem-

po antagonizzandone l'apoptosi, e riducendo così potenzialmente la progressione della malattia diabetica. A livello delle cellule α pancreatiche il GLP1 antagonizza la secrezione del glucagone. A livello dello stomaco il GLP1 riduce il transito di glucosio, modulando la contrattilità della muscolatura gastrica tramite la presenza di recettori sul sistema vagale afferente. A livello epatico il GLP1 riduce la captazione del glucosio attraverso un'induzione della glicogeno-sintetasi⁵⁹ (Figura 4). A livello del tessuto cerebrale il GLP1 regola il senso di sazietà, favorendo una riduzione del peso corporeo^{57,60,61}. A livello del cuore il GLP1 attiva segnali antiapoptotici tramite una stimolazione della via della fosfatidil-inositolo-3'-kinasi e del cAMP, aumentando la captazione di glucosio, migliorando la funzionalità ventricolare e proteggendo il miocardio dall'insulto ischemico^{62,63}. A livello del tessuto adiposo⁶⁴ e del muscolo scheletrico^{65,66} il GLP1 aumenta la captazione del glucosio, la glicogeno-sintetasi e l'ossidazione del glucosio; nel tessuto adiposo, il GLP1 aumenta la lipogenesi (Figura 4). Inoltre, nel paziente con diabete tipo 2, la sensibilità della β -cellula alla sua azione è ridotta. Tuttavia somministrazioni soprattutto infusionali di GLP1 regolano nettamente gli sbalzi iperglicemici, anche a dosi ridotte, senza il rischio di ipoglicemia, poiché l'effetto dell'incrina si esaurisce per concentrazioni di glicemia ≤ 70 mg/dl.

La principale limitazione del GLP1 come antidiabetico è la breve emivita (1-2 min). L'ormone infatti viene scisso all'estremità NH₂ (alanina 8) dall'enzima dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV), ed escreto a livello renale. Analoghi del GLP1 sono l'exenatide e la liraglutide. L'exenatide è costituita da una sequenza aminoacidica omologa per il 53% al GLP1, ma priva dell'alanina 8 sensibile all'azione della DPP-IV (emivita di 26 min)^{60,61}. L'effetto an-

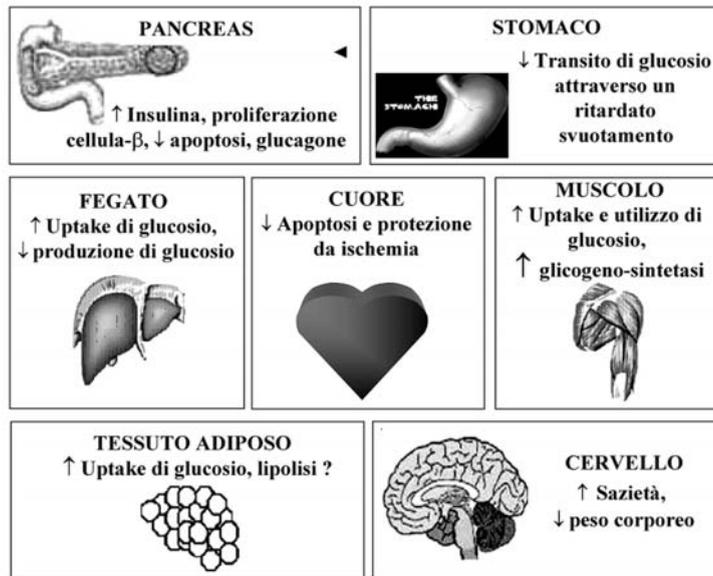


Figura 4. Azioni delle incretine in diversi organi e tessuti coinvolti nel controllo dell'omeostasi del glucosio. Le incretine promuovono la biosintesi e la secrezione di insulina, nonché l'aumentata captazione di glucosio nei tessuti periferici ed il mantenimento della massa pancreatica di cellule β. Esercitano inoltre azioni aggiuntive sulla regolazione dell'omeostasi glicemica, quali l'inibizione della secrezione di glucagone e dello svuotamento gastrico e l'induzione del senso di sazietà. Esplicano infine un'azione antiapoptotica e antischemica sul tessuto cardiaco.

tidiabetico di questa molecola è stato ripetutamente dimostrato in numerosi studi su animali. Attualmente l'organo regolatore internazionale europeo European Agency for the Evaluation of Medicinal Products e l'American Food and Drug Administration hanno approvato l'impiego di exenatide (disponibile in penne pre-riempite pronte all'uso da 5 o 10 µg di exenatide per dose sottocutanea) nel trattamento del diabete tipo 2 in associazione ad altri farmaci antidiabetici (metformina e/o sulfaniluree) in pazienti che non raggiungano un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di antidiabetici orali. La liraglutide (NN2211), con omologia di sequenza del 97% con il GLP1, non subisce la degradazione della DPP-IV grazie al suo legame con l'albumina (emivita di 12 h)^{60,61}. Effetti collaterali degli analoghi di GLP1, registrati con frequenza minima, sono stati prevalentemente nausea e vomito (Figura 5). Sono infine in sviluppo gli inibitori della DPP-IV, denominati gliptine: vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina. Attualmente la sitagliptina (disponibile in compresse da 100 mg di principio attivo) può essere uti-

lizzata per i pazienti con diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico, in associazione a metformina o a un agonista "peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γ", quando dieta ed esercizio fisico più il farmaco antidiabetico non forniscono un controllo adeguato della glicemia. I dati finora ottenuti hanno confermato l'azione antidiabetica di queste molecole e ne hanno chiarito i meccanismi d'azione molecolari, dimostrando una riduzione della secrezione di glucagone e della glicemia post-prandiale e a digiuno, un aumento della secrezione insulinica, il mantenimento della massa delle cellule β pancreatiche attraverso la stimolazione della proliferazione cellulare e l'inibizione dell'apoptosi⁶⁷. Gli inibitori della DPP-IV non sono associati a significativa perdita di peso e rallentamento dello svuotamento gastrico; questo è probabilmente dovuto alla modesta, ma significativa, stabilizzazione dei livelli di GLP1 in seguito all'inibizione della DPP-IV (Figura 6)⁶⁸.

Sulla base dei dati finora in possesso, l'importanza e l'innovatività di queste sostanze consisterebbero nel-

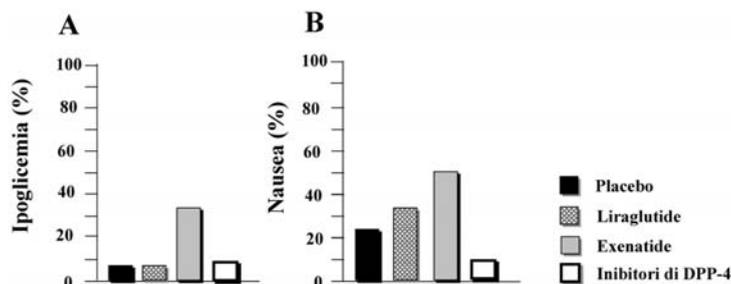


Figura 5. Principali effetti collaterali dopo assunzione per 2 settimane di ipoglicemizzanti orali in associazione con agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (incretino-mimetici) o inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-IV (incretino-induttori), rispetto al placebo. Dosi di riferimento: exenatide 5 µg/die; liraglutide 2 mg/die; inibitori della DPP-IV 200 mg/die. Da Drucker e Nauck⁶⁸, modificata.

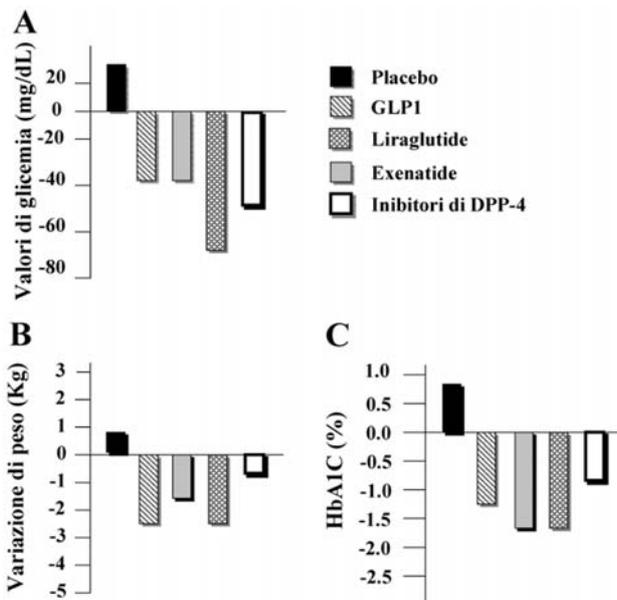


Figura 6. Effetti clinici, dopo assunzione per 2 settimane, del glucagon-like peptide 1 (GLP1), degli agonisti del recettore di GLP1 (incretinomi) rispetto al placebo, su glicemia a digiuno (A), peso corporeo (B) ed emoglobina glicata (HbA_{1c}) (C). Dosi di riferimento: exenatide 5 µg/die; liraglutide 2 mg/die; inibitori della DPP-IV 200 mg/die. Da Drucker e Nauck⁶⁸, modificata.

l'ulteriore miglioramento del controllo glicemico, con possibile effetto protettivo sul miocardio dopo un evento ischemico, in presenza di ridotti effetti collaterali. Gli studi clinici sinora effettuati hanno registrato anche per l'exenatide e la sitagliptina una rilevante incidenza di ipoglicemie quando i farmaci vengono utilizzati in associazione con altri ipoglicemizzanti, quali solfaniluree e agonisti PPAR γ . Non sono stati però riportati squilibri elettrolitici. Questi farmaci rappresentano ulteriori armi a disposizione per il trattamento delle iperglicemie in unità coronarica, perché appaiono maneggevoli e non richiedono titolazioni di dose. Con essi non sono probabilmente necessari controlli ripetuti giornalieri dei valori di glicemia così fitti come sotto terapia insulinica. Una loro introduzione in unità coronarica appare dunque auspicabile, previa tuttavia l'effettuazione di studi adeguati.

Conclusioni

Il riconoscimento del valore prognostico dell'iperglicemia durante una SCA ha permesso di ipotizzare un suo ruolo causale nelle complicanze a breve e medio termine nella cardiopatia ischemica. Tuttavia la dimostrazione di causalità attraverso interventi terapeutici è stata – e in parte ancora rimane – un obiettivo elusivo, per le limitazioni teoriche e pratiche all'uso dell'insulina. Il GLP1, i suoi derivati e i farmaci che ne prolungano l'emivita inibendone la degradazione appaiono agenti promettenti per l'uso anche cardiologico negli anni a venire.

Riassunto

Il diabete mellito tipo 2 e le sindromi coronariche acute sono patologie fortemente interconnesse, in cui l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia compensatoria, l'infiammazione, il danno microvascolare e lo stato protrombotico rappresentano comuni elementi fisiopatologici. I risultati di recenti studi clinici hanno dimostrato che il mantenimento della normoglicemia attraverso il trattamento infusionale con insulina può migliorare morbilità e mortalità in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva. La prevenzione della tossicità esercitata dall'iperglicemia è il principale meccanismo dell'effetto benefico dell'insulina in questi pazienti. Tuttavia le difficoltà pratiche gestionali del controllo glicemico aggressivo con insulina infusionale e il frequente verificarsi di pericolosi episodi ipoglicemici hanno indotto a considerare l'impiego di farmaci alternativi per il controllo glicometabolico nel paziente acuto. Le incretine, quali *glucagon-like peptide 1* e suoi analoghi, e farmaci che inibiscono la loro degradazione sono farmaci di recente introduzione, in grado di aumentare la risposta insulinica dopo ingestione di glucosio. L'ottimo controllo della glicemia esercitato da questi nuovi farmaci, la dimostrata capacità di esplicare un effetto protettivo sul miocardio dopo l'evento ischemico, la presenza di ridotti effetti collaterali e una migliore aderenza terapeutica con essi da parte dei pazienti sono i presupposti per il loro impiego nella gestione dell'iperglicemia nel paziente acuto in generale e nel paziente con sindrome coronarica acuta in unità coronarica in particolare. I cardiologi dovrebbero cominciare a conoscere questi farmaci per il loro possibile futuro impiego nelle sindromi coronariche acute negli anni a venire.

Parole chiave: Diabete mellito; Glicemia; Glucagon-like peptide 1; Incretine; Insulina; Sindrome coronarica acuta.

Bibliografia

- Colagiuri S. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1861-2.
- Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838-44.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-4.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
- Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1321-5.
- Wallander M, Bartnik M, Efendic S, et al. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 2005; 48: 2229-35.
- Fonseca VA. Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 154-6.
- Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81-91.

9. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
10. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 116: 315-20.
11. Davies MJ, Lawrence IG. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction): theory and practice. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 289-95.
12. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2770-6.
13. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-14.
14. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
15. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a "new" risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 328-31.
16. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-95.
17. Malmberg KA, Efendic S, Ryden LE. Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial: DIGAMI. *Diabetes Care* 1994; 17: 1007-14.
18. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996; 17: 1337-44.
19. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
20. Malmberg K, McGuire DK. Diabetes and acute myocardial infarction: the role of insulin therapy. *Am Heart J* 1999; 138 (Pt 1): S381-S386.
21. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
22. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.
23. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. 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.
24. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
25. Furnary AP. Insulin infusions for cardiac surgery patients with diabetes: a call to reason. *Endocr Pract* 2002; 8: 71-2.
26. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-8.
27. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
28. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Diabetes Care* 2006; 29: 1955-62.
29. 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 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.
30. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 US hospitals. *Diabetes Care* 2007; 30: 367-9.
31. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10 (Suppl 2): 4-9.
32. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
33. Frayn KN, Le Marchand-Brustel Y, Freychet P. Studies on the mechanism of insulin resistance after injury in the mouse. *Diabetologia* 1978; 14: 337-41.
34. Greisen J, Juhl CB, Grofte T, Vilstrup H, Jensen TS, Schmitz O. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001; 95: 578-84.
35. Lee PD, Giudice LC, Conover CA, Powell DR. Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 216: 319-57.
36. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5516-23.
37. Van den Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 1-13.
38. Weekers F, Michalaki M, Coopmans W, et al. Endocrine and metabolic effects of growth hormone (GH) compared with GH-releasing peptide, thyrotropin-releasing hormone, and insulin infusion in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2004; 145: 205-13.
39. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982; 196: 420-35.
40. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1040-52.
41. Combettes-Souverain M, Issad T. Molecular basis of insulin action. *Diabetes Metab* 1998; 24: 477-89.
42. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85-96.
43. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 1794-9.
44. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
45. Ridray S. Hyperinsulinemia and smooth muscle cell proliferation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (Suppl 1): S39-S51.
46. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000; 87: 746-52.
47. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 304-11.

48. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365: 53-9.
49. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433-41.
50. Madonna R, Pandolfi A, Massaro M, Consoli A, De Caterina R. Insulin enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in human cultured endothelial cells through a pro-atherogenic pathway mediated by p38 mitogen-activated protein-kinase. *Diabetologia* 2004; 47: 532-6.
51. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
52. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096-105.
53. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006; 29: 765-70.
54. Van den Berghe G. Insulin vs. strict blood glucose control to achieve a survival benefit after AMI? *Eur Heart J* 2005; 26: 639-41.
55. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1160-6.
56. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-61.
57. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-30.
58. Abbate A, Biondi-Zoccai GG. The difficult task of glycaemic control in diabetics with acute coronary syndromes: finding the way to normoglycaemia avoiding both hyper- and hypoglycaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 1245-8.
59. Redondo A, Trigo MV, Acitores A, Valverde I, Villanueva-Penacarrillo ML. Cell signalling of the GLP-1 action in rat liver. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 204: 43-50.
60. Deacon CF. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2004; 53: 2181-9.
61. D'Alessio DA, Vahl TP. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E882-E890.
62. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-5.
63. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146-51.
64. Perea A, Vinambres C, Clemente F, Villanueva-Penacarrillo ML, Valverde I. GLP-1 (7-36) amide: effects on glucose transport and metabolism in rat adipose tissue. *Horm Metab Res* 1997; 29: 417-21.
65. Luque MA, Gonzalez N, Marquez L, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose metabolism in human myocytes. *J Endocrinol* 2002; 173: 465-73.
66. Acitores A, Gonzalez N, Sancho V, Valverde I, Villanueva-Penacarrillo ML. Cell signalling of glucagon-like peptide-1 action in rat skeletal muscle. *J Endocrinol* 2004; 180: 389-98.
67. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078-84.
68. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.