- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:23:07

Curare il diabete è prevenzione secondaria?

Sergio Pede, Massimo Uguccioni*

U.O. di Cardiologia, Ospedale "N. Melli", San Pietro Vernotico, AUSL BR/1, Brindisi,
**U.O.C. Cardiologia II, Ospedale CTO "Andrea Alesini", ASL Roma C, Roma*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 16S-19S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Massimo Uguccioni
U.O.C. Cardiologia II
Ospedale CTO
"Andrea Alesini"
ASL Roma C
Via S. Nemesio, 28
00145 Roma
E-mail: muguccioni@hotmail.com

Premessa

Il diabete mellito di tipo 2 è una condizione patologica cronica caratterizzata da un'elevata prevalenza nella popolazione generale e da un continuo trend all'aumento. In Italia i dati di prevalenza più attuali sono quelli forniti dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare; secondo questi dati, nella popolazione di età compresa fra 35 e 74 anni soffre di diabete mellito circa il 9% degli uomini e circa il 6% delle donne[1].

Oltre che per l'elevata prevalenza nella popolazione il diabete mellito si connota anche per l'elevata incidenza di complicanze, le più comuni delle quali sono la retinopatia, la nefropatia, la polineuropatia, la vasculopatia periferica, la cardiopatia ischemica nelle sue diverse manifestazioni, la vasculopatia cerebrale e l'ictus. In particolare, i pazienti diabetici presentano un rischio di sviluppare eventi cardiovascolari da 2 a 5 volte superiore rispetto a quello dei soggetti non diabetici; a questi eventi viene attribuita la responsabilità del 65% dei decessi, di cui il 40% alla cardiopatia ischemica, il 15% ad altre forme di cardiopatia (tra le quali la cardiomiopatia diabetica) e il 10% ad accidenti cerebrovascolari[2]. Le complicanze cardiovascolari si manifestano spesso all'esordio clinico della malattia, come se i presupposti per il loro sviluppo fossero presenti già in fase pre-clinica, in condizione di pre-diabete. Comparsa ed entità delle complicanze appaiono essere influenzate sia dalla durata della malattia, sia dai livelli di iperglicemia che, nonostante il trattamento farmacologico, tendono a rimanere a lungo incontrollati a causa della difficoltà di gestione e del tempo necessario per ottimizzare la terapia ipoglicemizzante[3].

Gli studi clinici

Già alla fine degli anni '70 lo studio Framingham aveva documentato un incremento da 2 a 4 volte del rischio di sviluppare cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione statunitense generale, soprattutto se la malattia metabolica conclamata si era manifestata precocemente (età < 45 anni)[4].

Questo dato è stato confermato in Europa da una serie di studi osservazionali. Fra questi uno dei più recenti è quello che è stato realizzato in Finlandia dal gruppo di Haffner[5] con lo scopo di verificare l'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale in una popolazione di pazienti diabetici ambulatoriali, di età compresa fra i 45 e i 64 anni, rispetto ad un campione della popolazione generale residente nello stesso territorio e di età sovrapponibile.

Complessivamente sono stati studiati 1373 soggetti non diabetici e 1059 soggetti diabetici; in entrambi i gruppi sono stati individuate due coorti, una di soggetti con storia clinica di cardiopatia ischemica e, in particolare di infarto miocardico, l'altra di soggetti senza precedenti di eventi cardiovascolari; l'arruolamento si è svolto nel biennio 1982-1984, il follow-up è durato 7 anni e la popolazione in studio è stata rivalutata nel 1990.

I risultati sono stati i seguenti:
- l'incidenza di infarto miocardico acuto (IMA) nella coorte dei non diabetici è stata del 18.8% nei soggetti con storia clinica di cardiopatia ischemica e del 3.5% negli altri;
- nella coorte dei diabetici l'incidenza è risultata del 45% tra coloro che avevano già avuto un IMA e del 20.2% negli altri.

L'analisi dei risultati dello studio ha fornito due importanti indicazioni:
- in generale è confermata la maggiore esposizione dei soggetti diabetici verso un

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:23:07

evento coronarico acuto rispetto ai soggetti non diabetici omogenei per età e sesso;
- in particolare, nella popolazione dei diabetici, il rapporto di rischio di morte per cardiopatia ischemica nei soggetti non coronaropatici vs i soggetti con pregresso IMA è risultato non significativamente diverso dall'unità (1.4; intervallo di confidenza 95% 0.7-2.6), suggerendo un'analoga propensione fra le due popolazioni a sviluppare un'ischemia miocardica acuta fatale (Fig. 1)[5]; questo rapporto si è mantenuto vicino all'unità anche dopo la correzione per il profilo di rischio cardiovascolare.

Da queste indicazioni è stata tratta la conclusione che nei diabetici è opportuno e necessario instaurare precocemente un trattamento aggressivo dei più comuni fattori di rischio cardiovascolare e che questo va fatto indipendentemente dalla positività o meno di storia clinica di cardiopatia ischemica.

Un altro studio condotto in Finlandia, il FINMONICA[6], ha rilevato un'incidenza annua di decessi imputabili a un primo episodio di IMA del 45% dei diabetici di sesso maschile e del 39% in quelli di sesso femminile e questa incidenza è risultata significativamente maggiore di quella registrata tra i soggetti non diabetici. Questi dati non solo hanno riproposto la profonda diversità di prognosi fra diabetici e non diabetici ma hanno anche confermato per i soggetti diabetici la necessità di un approccio aggressivo nel controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e, in generale, di una strategia di trattamento simile a quella che si adotta nella prevenzione secondaria nei cardiopatici ischemici.

Altra evidenza è stata fornita dal registro OASIS, che ha valutato in maniera prospettica la prognosi di pazienti ospedalizzati per angina instabile o IMA non Q[7]; nel sottogruppo dei diabetici, di età media di 65 anni, senza storia di pregressa patologia ischemica miocardica, è stato possibile rilevare un'incidenza dei principali endpoint cardiovascolari assimilabile a quella dei pazienti non diabetici ma con cardiopatia ischemica nota (Tab. I).

Nonostante queste evidenze, in letteratura non c'è unanimità di pareri sull'assimilazione, in termini di prognosi, tra pazienti diabetici e pazienti con coronaropatia aterosclerotica nota e vengono sottolineate alcune differenze tra le due popolazioni sulla base del contesto geografico in cui vengono esaminate, con riferimento alle possibili implicazioni di ordine genetico e alle abitudini di vita locali.

Traendo spunto dai risultati dello studio del gruppo di Haffner, un gruppo di ricercatori inglesi ha applicato

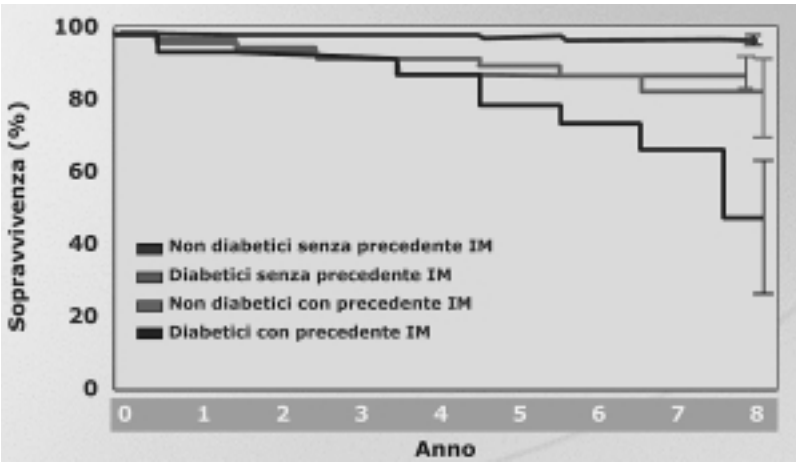

Figura 1. *Mortalità per cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici: lo studio finlandese. Curve di Kaplan-Meier in funzione della presenza di diabete e della storia di infarto miocardico (IM) (si veda testo). Da Haffner et al.[5], modificata.*

Tabella I. Morbidità e mortalità intraospedaliere nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta. Dati di morbidità e mortalità intraospedaliere riferiti ai pazienti con sindrome coronarica acuta diabetici vs non diabetici secondo il registro OASIS.

Parametro	Diabetici (n=1718)	Non diabetici (n=6295)	p
Ricovero con IMA non Q (%)	19	19	0.86
Recidiva di infarto intraospedaliero (%)	6	5	0.12
Sanguinamento maggiore (%)	1	1	0.89
Ictus (%)	1.1	0.4	< 0.001
Scompenso cardiaco congestizio di nuova insorgenza (%)	12	8	< 0.001
Decesso intraospedaliero (%)	2.9	2.0	0.033

IMA = infarto miocardico acuto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:23:07

un modello sperimentale "cross sectional" alla popolazione della cittadina di Tayside in Scozia[8].

In fase preliminare sono stati identificati retrospettivamente i soggetti, di età compresa fra i 45 e i 64 anni, che nel 1988 risultavano affetti da diabete mellito di tipo 2 senza aver avuto ancora nessuna manifestazione di cardiopatia ischemica (1155 pazienti) e i soggetti, di età analoga, che prima di quell'anno erano stati ospedalizzati per IMA senza essere diabetici (1347 pazienti); il follow-up dei due gruppi è durato dal 1988 al 1995; gli outcome registrati sono stati la mortalità per tutte le cause e il ricovero ospedaliero per IMA.

Nello stesso arco di tempo è stato condotto anche uno studio di coorte nel quale sono stati inclusi tutti i pazienti che hanno avuto una diagnosi di diabete mellito durante il follow-up (coorte dei pazienti diabetici, 3477 pazienti) e tutti coloro che hanno sviluppato un IMA nello stesso periodo senza essere diabetici (coorte dei pazienti infartuati, 7414 pazienti); in entrambe le coorti non sono stati inclusi soggetti con storia di infarto miocardico precedente il 1988 o la cui diagnosi di diabete mellito fosse risultata concomitante con quella di IMA nel periodo di osservazione; gli outcome valutati in questa seconda osservazione sono stati la mortalità per ogni causa, la mortalità per cause cardiovascolari e il ricovero per IMA.

Né lo studio "cross sectional", il cui disegno era simile a quello del gruppo di Haffner, né quello di coorte, i cui pazienti appartenevano a tutte le fasce di età, hanno confermato i risultati rilevati nella popolazione finlandese; al contrario, essi hanno documentato un profilo di rischio maggiore per i pazienti con cardiopatia ischemica nota rispetto ai soggetti diabetici; in particolare, all'esame delle curve di sopravvivenza delle coorti, sono stati segnalati, durante il follow-up, 1196 decessi nella coorte di soggetti diabetici (35%), 222 dei quali per eventi cardiovascolari, e 142 ricoveri per IMA; per contro, nella popolazione dei cardiopatici ischemici, si sono verificati 2596 decessi (48.8%), 1077 dei quali a causa di malattie cardiovascolari, e 656 nuovi casi di IMA (Fig. 2)[8].

Da questi dati è derivata la conclusione che la popolazione dei diabetici valutata in questo studio, benché a rischio di eventi ischemici vascolari superiore a quello della popolazione generale, non possa essere assimilata a quella dei cardiopatici ischemici noti rispetto ai quali presenta una morbidità e una mortalità significativamente inferiori.

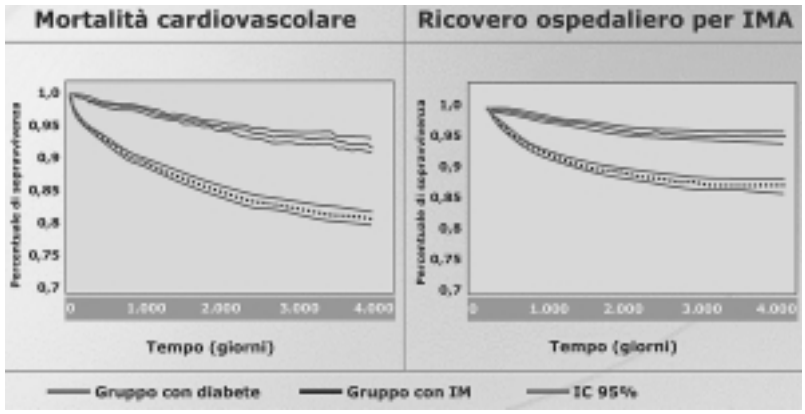

Figura 2. *Profilo di rischio cardiovascolare nei diabetici e nei pazienti con cardiopatia ischemica: lo studio scozzese. Nella figura sono riportate le curve di Kaplan-Meier per le due coorti rispettivamente dei pazienti diabetici e dei soggetti cardiopatici ischemici. La figura sulla* sinistra *esplora la mortalità per cause cardiovascolari mentre quella sulla* destra *si riferisce alle ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto (IMA). IC = intervallo di confidenza. Da Evans et al.[8], modificata.*

Tabella II. Approccio terapeutico alla riduzione del colesterolo LDL in soggetti con cardiopatia ischemica o con una condizione "coronary heart disease risk equivalent"[9].

Sottocategoria di colesterolemia LDL	Valore ottimale di LDL da raggiungere	Livello a partire dal quale iniziare le modificazioni dello stile di vita	Livello a partire dal quale iniziare la terapia farmacologica
≥ 130 mg/dl	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	Associare subito la terapia farmacologica allo step precedente
100-129 mg/dl	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	Valutare l'opzione farmacologica, eventualmente trattare l'ipertrigliceridemia
< 100 mg/dl	< 100 mg/dl	Potenziare il controllo del peso e l'attività fisica	Non sono richiesti farmaci

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:23:07

Le indicazioni dell'Adult Treatment Panel III. La considerazione che i pazienti diabetici manifestano quasi sempre la concomitanza di più fattori di rischio cardiovascolare e che alcune evidenze scientifiche documentano una probabilità di morte per cause vascolari o di primo evento cardiaco avverso maggiore analoga a quella di pazienti già affetti da cardiopatia ischemica, ha orientato gli esperti statunitensi del National Cholesterol Education Program a presentare, dal punto di vista prognostico, il diabete mellito di tipo 2 come una condizione assimilabile alla coronaropatia aterosclerotica ("coronary heart disease risk equivalent").

Di conseguenza, nell'ultimo documento prodotto dal gruppo e noto come ATP III (Adult Treatment Panel III)[9], per i pazienti diabetici viene proposto un trattamento preventivo aggressivo e di entità pari a quella che si applica nei cardiopatici ischemici cronici; ciò implica che il livello ottimale di colesterolemia LDL da raggiungere sia < 100 mg/dl e che il trattamento di un'eventuale dislipidemia sia lo stesso nelle due categorie.

Pertanto nei soggetti con colesterolemia LDL ≥ 130 mg/dl viene ribadita l'opportunità di intervenire farmacologicamente con una statina, ferme restando le modifiche dello stile di vita; invece nei soggetti con valori compresi fra 100 e 129 mg/dl, una volta messe in atto, in ogni caso, le modificazioni dello stile di vita e delle abitudini alimentari, si suggeriscono varie opzioni, tra cui un'ulteriore restrizione calorica nella dieta, l'incremento del consumo di cibi ricchi in fibra e l'aggiunta di uno o più farmaci ipolipemizzanti, con eventuale trattamento di documentata ipertrigliceridemia (Tab. II)[9].

Nei pazienti con sindrome metabolica è raccomandato ogni sforzo per raggiungere una soddisfacente riduzione del peso corporeo valorizzando non solo la dieta ma soprattutto l'attività fisica.

In conclusione, i soggetti diabetici, rispetto alla popolazione generale, risultano in ogni caso una popolazione ad aumentato rischio di eventi coronarici acuti e questi ultimi sembrano gravati da un maggiore tasso di letalità. In alcuni contesti geografici del mondo occidentale i diabetici di età > 45 anni sembrano avere una prognosi analoga a quella di pazienti che hanno già avuto una manifestazione clinica di cardiopatia ischemica e, pertanto, sembrano necessitare di un trattamento particolarmente aggressivo dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Il National Cholesterol Education Program, nel suo ultimo documento, definisce il diabete mellito di tipo 2 una condizione a rischio equivalente a quello di una cardiopatia ischemica nota ("coronary heart disease risk equivalent") e pertanto meritevole di una correzione rigorosa della dislipidemia, con la definizione di valori ottimali di colesterolo LDL identici a quelli previsti per i pazienti coronaropatici in prevenzione secondaria.

Bibliografia

1. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 4): 9S-121S.
2. White JR, Davis SN, Cooppan R, et al. Clarifyng the role of insulin in type 2 diabetes management. Clinical Diabetes 2003; 21: 14-21.
3. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002; 347: 1342-9.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. Diabetes Care 1979; 2: 120-6.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
6. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Registry Study Group. Diabetes Care 1998; 21: 69-75.
7. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation 2000; 102: 1014-9.
8. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2002; 324: 939-42.
9. Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.