- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:37:43

La specificità della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico: aspetti prognostici

Francesco Cantù, Pompilio Faggiano*

*Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, *U.O. di Policardiografia, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 42S-46S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Cantù

Dipartimento di Cardiologia IRCCS Policlinico San Matteo Piazzale Golgi, 2 27100 Pavia

È noto che la morbidità nei pazienti diabetici è largamente influenzata dalla comparsa delle complicanze macrovascolari correlate alla malattia aterosclerotica, con manifestazioni cliniche rilevanti dipendenti soprattutto dalla cardiopatia ischemica. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 la mortalità per eventi coronarici acuti è responsabile di circa il 60% dei decessi. Inoltre, i pazienti diabetici con infarto miocardico acuto (IMA) dimostrano una mortalità più elevata dei soggetti non diabetici sia nella fase intraospedaliera che a distanza dal primo episodio[1,2].

I trial clinici

Gli aspetti prognostici relativi al rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito possono essere dedotti dai risultati degli studi osservazionali e dalle analisi eseguite su sottogruppi di pazienti arruolati in trial clinici di grosse dimensioni, i cui dati vengono riesaminati *a posteriori*. In era pre-fibrinolitica la mortalità a breve termine dei pazienti con IMA risultava di circa 1.5-2 volte superiore rispetto a quella dei soggetti non diabetici; le donne diabetiche hanno mostrato una prognosi anche peggiore, con una mortalità pari al doppio di quella maschile. L'età giovanile non sembra inoltre, nei diabetici, associata a un rischio minore di eventi cardiaci avversi maggiori. In particolare, nella maggior parte degli studi clinici è emerso che non vi è alcuna relazione fra la durata del diabete, valutata dal momento in cui si pone diagnosi di malattia, con la mortalità intraospedaliera per IMA[3]. Benché l'introduzione della terapia trombolitica abbia comportato nei diabetici una riduzione degli eventi fatali, la mortalità è rimasta comunque a valori superiori del 40-60% rispetto a quella dei soggetti non diabetici, sia nel breve che nel lungo termine[4]. Lo studio GUSTO I[5] ha arruolato un totale di 41 021 pazienti con IMA, randomizzati a ricevere attivatore tissutale del plasminogeno con una modalità di somministrazione definita "accelerata", streptochinasi o una combinazione di questi due agenti. Nella popolazione globale del trial sono stati inclusi 5944 pazienti diabetici, 1643 dei quali trattati con insulina al momento del ricovero e 4301 con altre terapie. La frequenza del diabete è risultata maggiore nel sesso femminile, mediamente con un'età più avanzata e con storia pregressa di cardiopatia ischemica. Tra i fattori di rischio coronarico è stata osservata anche una maggiore presenza di dislipidemia e di ipertensione arteriosa. Tali caratteristiche hanno pertanto portato a collocare la popolazione dei diabetici, arruolata nello studio, nel profilo di rischio più alto per eventi cardiaci avversi successivi all'infarto. A ciò si aggiunga che i soggetti diabetici sono giunti all'osservazione medica e al trattamento fibrinolitico con una media di 15 min di ritardo rispetto ai non diabetici, più spesso con un IMA anteriore e con una classe Killip peggiore all'esordio della sintomatologia; essi hanno evidenziato anche una maggiore incidenza di malattia coronarica trivasale[4,5]. Analizzando in dettaglio i dati relativi alla mortalità nel gruppo di pazienti diabetici, a distanza di 30 giorni dall'evento infartuale, questa è risultata significativamente più elevata con una percentuale del 12.5% nei soggetti già in terapia insulinica al momento della randomizzazione vs il 9.7% misurato tra i soggetti diabetici trattati con altre terapie e il 6.2% dei pazienti non diabetici. La mortalità complessiva nei pazienti diabetici a 1 anno dall'evento acuto è risultata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:37:43

del 14.5 vs l'8.9% tra i soggetti non diabetici ($p < 0.001$), confermando il trend già evidenziato in fase relativamente precoce e continuando ad aumentare nel tempo, come documentato dall'ulteriore divaricazione delle curve di Kaplan-Meier (Fig. 1), con un incremento della mortalità del 40% nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici a 30 giorni dall'IMA e un incremento del 60% a 1 anno[4,5].

Nello studio GUSTO IIb[6] sono stati arruolati 12 142 pazienti con sindrome coronarica acuta, comprendente angina instabile, IMA non Q e IMA con sopraslivellamento del tratto ST. Il gruppo dei pazienti diabetici era composto da 2175 soggetti, risultati mediamente più anziani rispetto ai non diabetici, frequentemente di sesso femminile, con precedente storia di malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e dislipidemia. I pazienti diabetici hanno manifestato una più elevata incidenza di morte o di reinfarto a 30 giorni (13.1 vs 8.5%, $p = 0.0001$) e a 6 mesi (17.8 vs 20.2%) con una prognosi più sfavorevole per coloro che appartenevano al gruppo con anamnesi positiva per angina instabile e per IMA non Q. I soggetti diabetici hanno, infine, presentato una più elevata incidenza di complicanze, tra cui sanguinamenti maggiori (associati all'impiego degli anticoagulanti previsti dal protocollo), ictus, scompenso cardiaco, shock cardiogeno e disturbi della conduzione atrioventricolare. Come già osservato nello studio GUSTO I, è stata confermata la prognosi peggiore nel caso dei pazienti diabetici già in terapia insulinica al momento dell'arruolamento, che trova il proprio razionale in un diabete di più lunga durata e di più difficile controllo, associato pertanto a complicanze micro- e macrovascolari più rilevanti (Fig. 2).

Il registro OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes)[7] ha raccolto in maniera prospettica i dati relativi ai pazienti con angina instabile e IMA non Q, seguiti per 2 anni in 6 differenti paesi occidentali e in 69 centri ospedalieri. Degli 8013 pazienti oggetto dell'osservazione, il 21% (n = 1718) aveva una storia clinica di diabete mellito in trattamento dietetico o farmacologico (ipoglicemizzanti orali o insulina). I soggetti diabetici sono stati più spesso sottoposti a interventi di rivascolarizzazione chirurgica (23 vs 20%, $p < 0.001$), mentre le angiografie coronariche e l'angioplastica sono risultate sovrapponibili nei due gruppi. Il diabete si è confermato associato a un incremento significativo di mortalità globale e mortalità per cause cardiovascolari, ictus e scompenso cardiaco, sia nella fase intraospedaliera che durante l'intero follow-up. I pazienti diabetici hanno inoltre richiesto una permanenza media in ospedale superiore a quella dei soggetti non diabetici (11.4 ± 8 vs 10.3 ± 8 giorni, $p < 0.0001$) (Tab. I).

Diabete e disfunzione ventricolare sinistra

L'elevato numero di decessi intraospedalieri dei pazienti diabetici con IMA è dovuto in prima istanza a un'aumentata incidenza di scompenso cardiocircolatorio, nonché alla comparsa di complicanze ischemiche quali reinfarto e/o eventi ischemici transitori recidivanti, mentre non vengono più frequentemente rilevate aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Nei diabetici lo scompenso e/o lo shock cardiogeno sono più comuni e più gravi di quanto ci si aspetterebbe in base alla

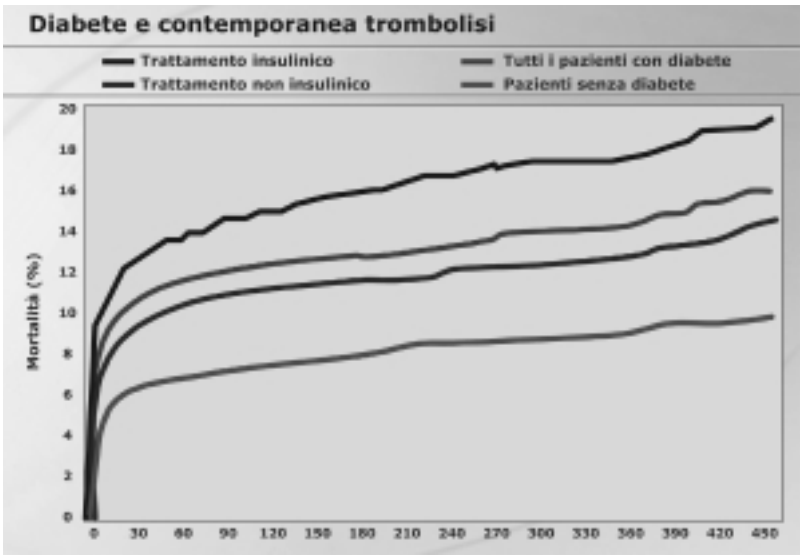

Figura 1. *GUSTO I: mortalità nei soggetti diabetici. Le curve di Kaplan-Meier mostrano la netta differenza di mortalità a 30 giorni dall'evento acuto infartuale nel gruppo di pazienti diabetici rispetto ai non diabetici con un incremento della mortalità del 40% nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici a 30 giorni dall'infarto miocardico acuto e del 60% a 1 anno. Inoltre appare chiara la differenza di mortalità nel gruppo di pazienti diabetici in base al tipo di trattamento antidiabetico in atto, con una differenza a 30 giorni dall'evento significativamente superiore per i pazienti in terapia insulinica (12.5% nei soggetti già in terapia insulinica al momento della randomizzazione vs 9.7% nei soggetti diabetici trattati con altre terapie). Da Mak et al.[4], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:37:43

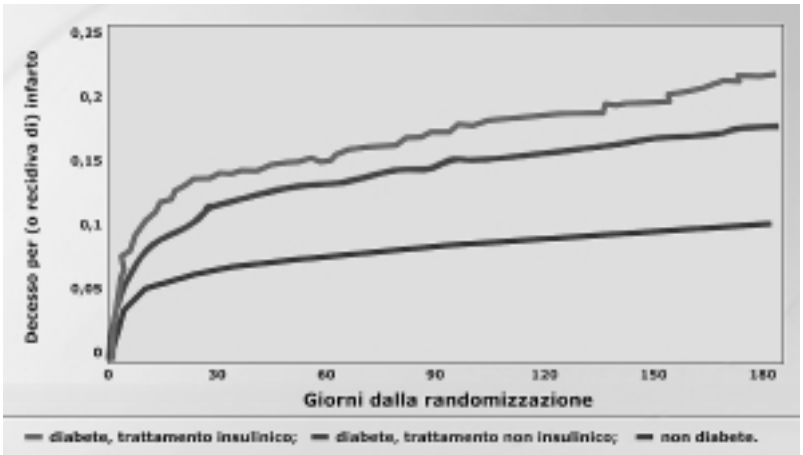

Figura 2. *Diabete e sindromi coronariche acute: lo studio GUSTO IIb. Curve di Kaplan-Meier sulla probabilità di decesso per infarto miocardico o di recidiva infartuale a 6 mesi dalla randomizzazione in base alle richieste di insulina tra pazienti con e senza diabete. I pazienti diabetici hanno manifestato una più elevata incidenza di morte o di reinfarto a 30 giorni (13.1 vs 8.5%, p = 0.0001) e a 6 mesi (17.8 vs 20.2%). Come già osservato nello studio GUSTO I, è stata confermata una prognosi peggiore nel caso dei pazienti diabetici già in terapia insulinica al momento dell'arruolamento, che trova il proprio razionale in un diabete di più lunga durata e di più difficile controllo, associato pertanto a complicanze macro- e microvascolari più rilevanti. Da McGuire et al.[6], 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.

valutazione dell'estensione della necrosi: i pazienti diabetici con IMA complicato da insufficienza ventricolare sinistra non mostrano, infatti, una dimensione dell'infarto superiore ai soggetti non diabetici che appaiono invece omologhi per tutte le altre variabili, quando la stima dell'area infartuale viene effettuata mediante rilevazioni enzimatiche, ventricolografia radioisotopica o ecocardiogramma[8]. Tra le ipotesi che spiegano la maggiore probabilità che si manifesti un'insufficienza di pompa nel paziente diabetico prevale la considerazione che vi sia in questa condizione un'alterazione preesistente della funzione contrattile del ventricolo sinistro, verosimilmente in fase subclinica al momento della sindrome coronarica acuta. La normale risposta ipercinetica compensatoria, che si verifica nei segmenti miocardici non colpiti da ischemia in soggetti non diabetici, non avverrebbe in quelli diabetici[9]. In fase subclinica la cardiomiopatia è caratterizzata dalla prevalente disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, spesso aggravata da una concomitante ipertensione arteriosa sistemica, frequente sia nei diabetici che nei soggetti con sindrome metabolica. Le cellule miocardiche non sono in grado di utilizzare al meglio il glucosio disponibile nella circolazione ematica a causa della scarsità, sulla propria superficie, del "carrier" fisiologico della molecola (denominato GLUT-4), la cui traslocazione dal comparto intracellulare alla membrana è comunemente indotto dall'insulina a cui sono resistenti. Al contrario, in presenza di una condizione di normale efficienza della funzionalità legata all'ormone (pazienti non diabetici), in corso di ischemia acuta si verifica un'aumentata disponibilità di GLUT-4 sulla superficie delle cellule miocardiche che consente, nei territori risparmiati dal deficit perfusorio, un maggior uptake di glucosio dalla circolazione e il suo conseguente impiego come substrato energetico per incrementare la contrattilità[10].

Estensione della malattia coronarica

Nel corso di un IMA la riserva contrattile globale del ventricolo sinistro è condizionata anche dall'estensione della coronaropatia aterosclerotica: una malattia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:37:43

significativa dei vasi differenti da quello coinvolto nell'occlusione trombotica acuta condiziona un'inadeguata perfusione del miocardio risparmiato dalla necrosi e, di conseguenza, una sua minore capacità contrattile. La letteratura suggerisce che stenosi > 50% nelle coronarie diverse dal vaso interessato dalla necrosi compromettono, in fase acuta, la risposta ipercinetica compensatoria del muscolo cardiaco non necrotico[11]. Diversi studi autoptici hanno documentato che il coinvolgimento aterosclerotico delle coronarie dei soggetti diabetici risulta significativamente superiore a quello dei soggetti non diabetici affetti da cardiopatia ischemica. Gli stessi studi angiografici dei grossi trial clinici che coinvolgono soggetti con IMA sottoposti a riperfusione coronarica meccanica o farmacologica rilevano, nel sottogruppo dei diabetici, una malattia coronarica significativamente più estesa e, a parità di numero di vasi colpiti, solitamente più grave, con localizzazione delle lesioni in sede prossimale e distale. È peraltro noto che la malattia coronarica multivasale è positivamente correlata con un aumento della mortalità a breve termine dopo IMA, come evidenziato anche dagli studi GUSTO[12] e TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction)[13]. Nei pazienti diabetici, alla malattia ateromasica dei vasi epicardici si associa la disfunzione endoteliale che coinvolge sia le grosse coronarie che il microcircolo, con ridotta capacità di vasodilatazione compensatoria in condizioni di ischemia critica e con un aumento della sofferenza tissutale[14].

Diabete e successo della terapia fibrinolitica

È noto che una terapia fibrinolitica efficace riduce la mortalità per IMA soprattutto se la pervietà del vaso responsabile della necrosi viene raggiunta in breve tempo. È altresì documentata la tendenza alla riocclusione trombotica del vaso inizialmente riaperto in una percentuale di casi che varia dal 10 al 15%[15]. Alcuni studi che hanno rivalutato la riperfusione miocardica dopo fibrinolitico con metodiche non invasive sembrano adombrare una relativa resistenza dei pazienti diabetici all'azione litica del farmaco, riportando una percentuale di successo della terapia minore di quella dei soggetti non diabetici[16,17]. Il dato non sembrerebbe confermato dalle valutazioni angiografiche dello studio TAMI che ha dimostrato un'analoga percentuale di flusso TIMI 2 e 3 nei pazienti infartuati con e senza diabete, con percentuali sovrapponibili anche per ciò che concerneva la riocclusione precoce della coronaria[18]. Un'eventuale resistenza alla riperfusione nel paziente diabetico può trovare spiegazione nella diatesi trombofilica che si associa alla malattia, unita a una inadeguata fibrinolisi endogena. È noto, infatti, che nel diabete mellito di tipo 2 viene spesso rilevato un incremento di alcuni fattori coinvolti nella cascata coagulatoria, un'aumentata attività piastrinica con rilascio di mediatori ad azione pro-aggregante e vasocostrittrice e, infine, una patologica riduzione di efficacia della fibrinolisi spontanea[19].

Altri fattori che influenzano la prognosi a lungo termine

La compromissione della funzione contrattile residua del miocardio colpito da necrosi e l'estensione della malattia coronarica, unite ad un *milieu* favorevole alla trombosi e all'aterogenesi condizionano una prognosi a lungo termine più sfavorevole nel paziente diabetico rispetto ai pazienti con IMA e profilo glicemico normale. A ciò si aggiunge la demodulazione del sistema nervoso autonomo che si esprime con un'iperattività simpatica e un ridotto tono vagale, e che rappresenta da sola un fattore di rischio indipendente di aumentata mortalità per i pazienti che sopravvivono a un infarto del miocardio[20]. Un profilo autonomico sfavorevole è maggiormente rappresentato nei soggetti diabetici, con prevalente attivazione simpatica scarsamente controllata dal tono vagale, con conseguente maggiore probabilità di eventi cardiaci avversi potenzialmente fatali[21].

In conclusione, nei pazienti diabetici sopravvissuti a un primo IMA la mortalità a breve e a lungo termine risulta superiore a quella dei soggetti non diabetici; tale differenza risulta mantenuta anche dopo l'introduzione e la diffusione della terapia fibrinolitica. Gli eventi clinici che si dimostrano più spesso fatali nel follow-up sono rappresentati dal reinfarto e dalla comparsa di scompenso cardiaco. I fattori che condizionano l'evoluzione sfavorevole del post-IMA nei diabetici sono rappresentati dall'estensione della disfunzione contrattile globale del ventricolo sinistro e dalla quantità di miocardio a rischio di un nuovo evento ischemico, a loro volta correlati alla coronaropatia aterosclerotica. Ad essi si associano la diatesi trombofilica e la disfunzione del sistema nervoso autonomo che caratterizzano lo stato diabetico.

Bibliografia

1. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 49-57.
2. Rytter L, Troelson S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in diabetic patients. Diabetes Care 1985; 8: 230-4.
3. Yudkin JS, Oswald GA. Determinants of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. Diabetes Care 1988; 11: 351-8.
4. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 171-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:37:43

5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
6. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO IIb study. Eur Heart J 2000; 21: 1750-8.
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. Aronson D**,** Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 296-306.
9. McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): S366-S375.
10. Runnman EM, Lamp ST, Weiss JN. Enhanced utilization of exogenous glucose improves cardiac function in hypoxic rabbit ventricle without increasing total glycolytic flux. J Clin Invest 1999; 86: 1222-33.
11. Grines CL, Topol EJ, Califf RM, et al. Prognostic implications and predictors of enhanced regional wall motion of the noninfarct zone after thrombolysis and angioplasty therapy of acute myocardial infarction. The TAMI Study Group. Circulation 1989; 80: 245-53.
12. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. N Engl J Med 1993; 329: 1615-22.
13. Muller DW, Topol EJ, Ellis SG, Sigmon KN, Lee K, Califf RM. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. Am Heart J 1991; 121 (Part 1): 1042-9.
14. Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. Circulation 1995; 91: 635-40.
15. Braunwald E. The open – artery theory is alive and well-again. N Engl J Med 1993; 329: 1650-2.
16. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1788-94.
17. Gray RP, Yudkin JS, Patterson DL. Enzymatic evidence of impaired reperfusion in diabetic patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a role for plasminogen activator inhibitor? Br Heart J 1993; 70: 530-6.
18. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 920-5.
19. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. Circulation 2002; 105: E138-E143.
20. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. Circulation 2001; 103: 2072-7.
21. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW. Effect of the autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 956-62.