- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 00:30:37

Il paziente diabetico e coronaropatico: come trattare l'iperglicemia?

Umberto Valentini, Massimo Uguccioni*

*U.O. di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia, *U.O.C. Cardiologia II, Ospedale CTO "Andrea Alesini", ASL Roma C, Roma*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 47S-50S)

© 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

Gli obiettivi del trattamento farmacologico del paziente diabetico con patologie cardiovascolari associate sono da un lato il controllo metabolico nella fase acuta della malattia cardiovascolare e nel successivo follow-up e, dall'altro, l'impostazione di una terapia farmacologica che sia efficace nel ridurre morbidità e mortalità cardiovascolare. I risultati resi disponibili dalla letteratura in merito al trattamento farmacologico del paziente diabetico coronaropatico confermano l'utilità e l'efficacia indiscutibile del controllo aggressivo della glicemia, cui si accompagna la drastica riduzione degli eventi e della mortalità cardiovascolare nel breve e lungo termine.

Il primo e unico studio osservazionale condotto prima degli anni '90, è stato lo studio UGDP (University Group Diabetes Program)[1] che ha valutato gli effetti del controllo glicemico sul rischio di complicanze cardiovascolari in 1000 pazienti con diabete mellito di tipo 2 trattati con diversi agenti ipoglicemizzanti e seguiti per un periodo medio di 5.5 anni. I pazienti sono stati randomizzati, in base al profilo glicemico, a un regime dietetico controllato, o a terapia con metformina, sulfonilurea o insulina. I risultati dello studio hanno evidenziato l'assenza di una correlazione fra il controllo ottimale della glicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari, documentando altresì un'aumentata incidenza di infarto miocardico acuto fatale nei pazienti trattati con sulfanilurea e in particolare con tolbutamide.

Successivamente è stato condotto lo studio UKPDS 33 (UK Prospective Diabetes Study)[2], nella prospettiva di documentare il beneficio di un trattamento aggressivo dell'iperglicemia sia sulle complicanze microvascolari che su quelle macrovascolari in una popolazione di oltre 3000 pazienti con diabete di tipo 2, sottoposti ad un follow-up medio di 10 anni. I risultati dello studio hanno evidenziato che il controllo intensivo dei valori glicemici ottenuto con la terapia ipoglicemizzante determina una riduzione del 12% dell'incidenza di ogni complicanza correlata al diabete ($p = 0.029$), del 10% della mortalità correlata allo stato diabetico e del 6% della mortalità per tutte le cause (per entrambi, p = NS). La riduzione del rischio di patologie correlate al diabete è stata raggiunta in larga misura per la riduzione altamente significativa delle complicanze microvascolari (riduzione del 25%, $p = 0.0099$) e, in particolare, della retinopatia diabetica complicata (riduzione del 29%, $p = 0.0031$). I valori di emoglobina glicosilata si sono mantenuti significativamente più bassi nei soggetti in trattamento farmacologico (7%) rispetto a quanto osservato nei soggetti con controllo dietetico della glicemia (7.9%)[2]. Nei pazienti dello studio UKPDS 33, randomizzati ad una terapia intensiva con una sulfonilurea o con insulina esogena, si è assistito a una riduzione del 16% dell'incidenza di infarto miocardico ($p = 0.052$) e ad un aumento dell'11% dei casi di ictus ($p = 0.52$), anche se il numero di eventi totali per questa seconda patologia è risultato del tutto trascurabile. I pazienti in sovrappeso sono stati randomizzati al trattamento intensivo con metformina vs terapia convenzionale, ottenendo una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico e una riduzione rilevante, ma non statisticamente significativa, dell'incidenza di ictus.

Lo studio UKPDS 33 ha pertanto dimostrato che il controllo aggressivo della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 riduce in modo significativo le com-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 00:30:37

plicanze microvascolari, mostrando solo una tendenza favorevole alla riduzione di quelle macrovascolari. A differenza di quanto evidenziato nello studio UGDP, l'UKPDS 33 non ha confermato l'effetto sfavorevole delle sulfoniluree sulla mortalità cardiovascolare, reinserendole a pieno titolo nel trattamento cronico del cardiopatico ischemico.

Lo studio UKPDS 33 ha anche dimostrato che il controllo glicemico si deteriora nel tempo per la progressione naturale della malattia e per la riduzione dell'efficacia delle terapie ipoglicemizzanti impiegate, con la necessità di impostare un trattamento che si avvalga di una politerapia. Gli studi UKPDS successivi[3,4] hanno valutato l'efficacia dell'associazione precoce dell'insulina a una sulfanilurea, quando la glicemia a digiuno è risultata > 108 mg/dl (6.0 mmol/l), in una fase di incompleta e non fallita efficacia dell'ipoglicemizzante orale, unitamente agli effetti dell'aggiunta di acarbosio sul controllo glicemico a lungo termine. La conclusione che se ne trae è che la terapia di associazione, oltre a migliorare in modo rilevante il controllo del profilo glicemico, non ha comportato un incremento significativo del peso corporeo né un'aumentata incidenza di ipoglicemia. Per quel che riguarda i pazienti trattati con acarbosio, va segnalato il rilievo di un migliore controllo della glicemia e di un rischio relativo di "ogni evento avverso correlato allo stato diabetico" e di microangiopatia inferiore a quello del gruppo di controllo.

Il tentativo di dare una spiegazione all'effetto negativo delle sulfoniluree nel paziente con cardiopatia ischemica, documentato nei primi studi clinici, presuppone la conoscenza del meccanismo d'azione di questa famiglia di farmaci: la loro azione ipoglicemizzante è secondaria alla stimolazione della secrezione di insulina, mediata dal legame recettoriale con il canale del potassio adenosina trifosfato (ATP)-dipendente sito sulla membrana plasmatica delle cellule beta del pancreas. Questo stesso canale è presente anche sulla superficie dei miociti ed è stato recentemente proposto come sito di attivazione del processo di protezione e resistenza all'ischemia, noto come precondizionamento ischemico[5]. Sembra infatti che l'apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti determini una riduzione della contrattilità miocardica e una marcata vasodilatazione coronarica, con il risultato di limitare lo stunning miocardico e l'incidenza di aritmie da ischemia-riperfusione[6,7]. L'azione ipoglicemizzante delle sulfoniluree, basata sulla chiusura non selettiva di questi canali, renderebbe il cuore più vulnerabile all'ischemia, allargherebbe l'area di stunning miocardico e favorirebbe lo sviluppo di aritmie. L'ostacolo all'effetto benefico del precondizionamento ischemico che le sulfoniluree determinerebbero potrebbe essere il meccanismo che ha determinato l'insuccesso della tolbutamide nella cardiopatia ischemica e in particolar modo nell'infarto del miocardio e nelle sindromi coronariche acute[1].

Per le sulfoniluree di seconda generazione, quali glimepiride, le evidenze cliniche sono profondamente diverse, documentando un'azione benefica sul profilo lipidico, sui processi della coagulazione e sulla riduzione del rischio aritmico nelle fasi precoci postinfartuali[8,9], attribuibile verosimilmente a una interazione recettoriale più selettiva e limitata realmente alle cellule pancreatiche.

La metformina è un farmaco di largo impiego per il controllo metabolico del paziente diabetico coronaropatico, soprattutto se obeso, in quanto non determina l'aumento del peso corporeo che invece è tipico di altri ipoglicemizzanti orali. Essa riduce la produzione epatica di glucosio e aumenta la sensibilità dei tessuti periferici all'azione dell'insulina. Lo studio UKPDS 33 ne ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel paziente diabetico e coronaropatico[2].

Per i derivati dell'acido benzoico, quali nateglinide e repaglinide, che agiscono favorendo la secrezione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas, legandosi anch'esse ai canali del potassio ATP-dipendenti, si è dimostrata l'induzione di un picco di increzione insulinica sovrapponibile a quello che si evidenzia fisiologicamente nel soggetto non diabetico, permettendo un buon controllo della glicemia soprattutto nella fase postprandiale, che sembrerebbe la più delicata all'innesco del processo aterogenico attraverso i meccanismi secondari allo stress ossidativo endoteliale. Sono farmaci di scelta per i pazienti con insufficienza renale in quanto vengono eliminati dal fegato. I derivati dell'acido benzoico hanno una particolare farmacocinetica e farmacodinamica che si concretizza nella loro rapidità d'azione. Le indicazioni attuali alla terapia con derivati dell'acido benzoico sono i pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare con sindrome plurimetabolica e cardiopatia ischemica, i pazienti in cui si rileva un valore particolarmente alto di glicemia postprandiale precoce e i pazienti in terapia con altri ipoglicemizzanti orali (come le sulfoniluree) con episodi di ipoglicemia preprandiale.

Per quanto riguarda l'insulina essa viene preferita a qualsiasi altra terapia ipoglicemizzante nella fase acuta dell'infarto per l'azione antiacidosica e l'assenza di effetti tossici. Nel 1984 alcuni ricercatori britannici avevano pubblicato i risultati deludenti di una piccola esperienza clinica sull'uso dell'insulina in 64 pazienti diabetici con infarto miocardico acuto, in cui il numero di complicanze maggiori nella fase acuta dell'infarto e il tasso di mortalità erano risultati sovrapponibili a quelli riscontrati nel gruppo di controllo trattato con metodi convenzionali[10].

Dopo 11 anni dalla pubblicazione di questo lavoro, è stato condotto, da un gruppo di ricercatori svedesi, lo studio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)[11-13], con lo scopo di valutare l'efficacia di un protocollo di trattamento aggressivo con insulina in pazienti diabetici con infarto miocardico acuto. L'arruolamento è stato comple-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 00:30:37

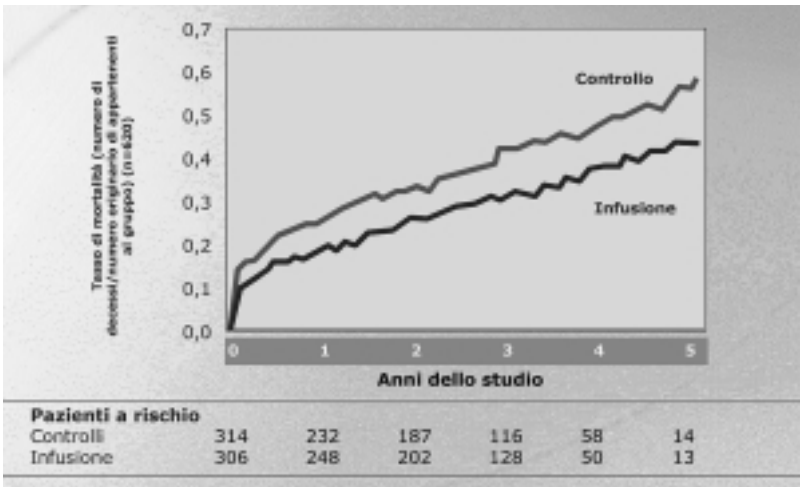

Figura 1. *Controllo aggressivo della glicemia: lo studio DIGAMI. In figura sono riportate le curve relative al tasso di mortalità per i due gruppi di pazienti arruolati nello studio. Durante il periodo di follow-up medio di 3.4 anni la mortalità del gruppo trattato in modo intensivo è stata del 33 vs 44% del gruppo di controllo (p = 0.011).*

tato in 620 pazienti, randomizzati al trattamento aggressivo in fase acuta con infusione continua di soluzione glucosata, insulina e potassio per le prime 24 ore, seguita dalla somministrazione di insulina sottocute 4 volte/die vs un trattamento convenzionale non aggressivo dell'iperglicemia. Il monitoraggio glicemico serrato effettuato nelle prime fasi dell'infarto miocardico acuto si prefiggeva il conseguimento di valori fisiologici di glicemia e di emoglobina glicosilata. Il follow-up medio è stato di 3.4 anni nel corso dei quali la mortalità del gruppo trattato in modo intensivo è stata del 33 vs 44% del gruppo di controllo (p = 0.011) (Fig. 1). Le conclusioni dello studio appaiono interessanti anche quando si prendono in esame solo i risultati ottenuti nel sottogruppo dei pazienti con basso profilo di rischio cardiovascolare non precedentemente trattati con insulina che, con il nuovo protocollo di trattamento, hanno ottenuto il maggior beneficio in termini di riduzione della mortalità sia a breve che a lungo termine. Pensando che questa popolazione rappresenta il 44% di tutti i soggetti presi in esame, la rilevanza statistica della riduzione di mortalità appare ancora più incisiva[14].

Le critiche allo studio DIGAMI, molte delle quali assolutamente motivate, sono state numerose. Innanzitutto non vi sono dati precisi relativi ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, come il tabagismo; mancano inoltre informazioni su quale percentuale di paziente avesse un'iperglicemia motivata dallo stress di fase acuta[15], essendo in letteratura disponibile la dimostrazione dell'esistenza di una correlazione lineare fra i valori di glicemia e la severità della prognosi indipendentemente da una precedente diagnosi di diabete accertato; alcune critiche sono infine state sollevate circa l'utilità di proseguire il trattamento con insulina per un periodo più lungo dei 3 mesi previsti nello studio stesso[16] e, infine, non è stata sufficientemente motivata l'affermazione che la sospensione della terapia con sulfoniluree possa aver contribuito al successo terapeutico[17].

Indipendentemente dalle critiche, la dimostrazione che a un efficace controllo della glicemia si associa una significativa riduzione della mortalità, dimostra come il controllo metabolico possa essere un'ottima misura di prevenzione secondaria, meritevole di ulteriori approfondimenti e di verifiche future.

Bibliografia

1. A study of the effects of hypoglycemia agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. Diabetes 1976; 25: 1129-53.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-53.
3. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care 2002; 25: 330-6.
4. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). Diabetes Care 1999; 22: 960-4.
5. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124-36.
6. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. Am J Physiol 1987; 253 (Part 2): H1470-H1476.
7. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. Circulation 1991; 84: 341-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 00:30:37

8. Guay DR. Repaglinide, a novel short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 1998; 18: 1195-204.
9. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus II. Mortality results. (abstr) Diabetes 1970; 19 (Suppl 2): 785.
10. Gwilt DJ, Petri M, Lamb P, Nattrass M, Pentecost BL. Effect of intravenous insulin infusion on mortality among diabetic patients after myocardial infarction. Br Heart J 1984; 51: 626-30.
11. 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.
12. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom 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 Mellitus Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction. Eur Heart J 1996; 17: 1337-44.
13. 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.
14. Comaschi MA, De Micheli A. Clinica delle malattie cardiovascolari nel diabetico. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2003.
15. Fisher BM. Insulin infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. Effective components of care and patients who might benefit must be determined. (letter) BMJ 1997; 314: 145.
16. Yudkin JS. Insulin infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. Insulin should be continued for 12 months after acute event. (letter) BMJ 1997; 314: 146.
17. Butler R, MacDonald TM, Struthers AD, Morris AD. The clinical implication of diabetic heart disease. Eur Heart J 1998; 19: 1617-27.