

Prevenzione secondaria nel cardiopatico ischemico con diabete mellito.

Francesco Barillà MD, Natalia Petrini MD,
Antonietta Evangelista MD, Mariano
Pellicano MD.

Il Cattedra Cardiologia - Dip. Cuore e Grossi Vasi "A.
Reale"-
Università di Roma "La Sapienza"

Il diabete mellito, particolarmente presente nei paesi occidentali, costituisce uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Il diabete predispone allo sviluppo di complicanze microvascolari, di cui la patologia più rappresentata è l'aterosclerosi vascolare, che colpisce più frequentemente i distretti coronarico, cerebrale e gli arti inferiori. Nel paziente diabetico sono inoltre spesso presenti complicanze microvascolari, che interessano prevalentemente il distretto renale, oculare e nervoso periferico.

La disfunzione endoteliale, l'alterato profilo lipidico, l'attivazione della coagulazione con aumento dello stato protrombotico, responsabili delle manifestazioni aterotrombotiche, sono i fattori più frequentemente presenti nel paziente diabetico.⁽¹⁾

La disfunzione endoteliale è dovuta all'alterato equilibrio metabolico e alla concomitanza di iperglicemia, iperinsulinemia, insulino-resistenza e all'aumento della quota di acidi grassi circolanti, soprattutto di lipoproteina a bassa densità.(Fig.1)



Fig. 1

Infatti il profilo lipidico nei soggetti diabetici è caratterizzato da un aumento delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL), una riduzione del colesterolo HDL e aumento dei valori di colesterolo LDL a volte anche con

valori di colesterolo totale e normale o di poco aumentati.

Nei diabetici sono presenti livelli aumentati di trombossano A2, una aumentata adesività e aggregabilità piastrinica, e una ridotta disponibilità di NO e prostacicline ad azione antiaggregante e vasodilatatrice. Tutto questo porta un aumentato stato trombofilico favorito tra l'altro da un incremento dei livelli circolatori di alcuni fattori della coagulazione come il fattore di von Willebrand, il fattore VII, il fibrinogeno, la trombina e di inibitori della fibrinolisi (PAI-1).

Nei pazienti diabetici con coronaropatia aterosclerotica la prognosi è peggiore rispetto a quella di soggetti coronaropatici senza alterazioni del metabolismo glucidico.

Confrontato alla popolazione non diabetica, il rischio relativo di mortalità cardiovascolare nei diabetici risulta essere maggiore di 2-3 volte negli uomini e 3-4 volte nelle donne⁽²⁾. Nell'East West Study (Fig.2)

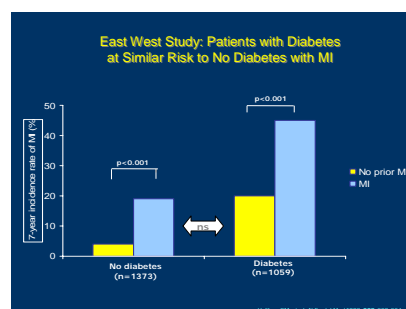


Fig. 2

il rischio di IMA nei diabetici è risultato paragonabile a quello della popolazione non diabetica che ha avuto un evento cardiovascolare (20% versus 19%), dati questi che forniscono un razionale per un trattamento più aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici⁽³⁾, supportando le linee guida NCEP ATPIII che includono il diabete come CHD risk equivalent⁽⁴⁾.

L'obiettivo delle Linee Guida Europee sulla Prevenzione Cardiovascolare è di prevenire la progressione di malattia e la mortalità per cause cardiovascolari attraverso la riduzione dei fattori di rischio ottenuta sia mediante cambiamenti dello stile di vita, sia mediante l'uso profilattico/terapeutico di farmaci⁽⁵⁾.

La terapia non farmacologica è il cardine della terapia sia del diabete che della

prevenzione cardiovascolare, si basa su interventi distinti dello stile di vita, che riguardano l'alimentazione, l'attività fisica ed eventualmente il fumo di sigaretta.(Fig.3)

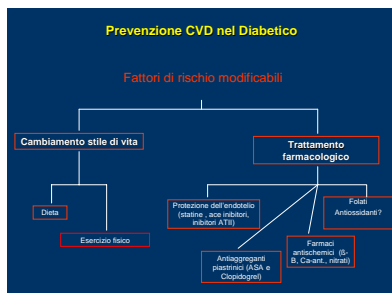


Fig. 3

Nel paziente sovrappeso l'obiettivo è di raggiungere e mantenere un BMI <25 Kg/m² e/o una circonferenza vita <88 cm nelle donne e <102 cm negli uomini, ottenendo una riduzione della mortalità totale correlata al diabete > 20% (6).

Evidenze sperimentali dimostrano che l'efficacia dell'attività fisica nel ridurre la mortalità totale ma soprattutto il rischio cardiovascolare globale del 25%. L'attività fisica migliora il metabolismo dei grassi e dei carboidrati, l'aggregabilità piastrinica, la funzione endoteliale e nei pazienti coronaropatici favorisce lo sviluppo dei circoli collaterali.

Il controllo della glicemia con il raggiungimento di valori ottimali di glicemia a digiuno compresi tra 80-120 mg/dl, rappresenta un obiettivo fondamentale nel paziente diabetico che si associa ad una riduzione del rischio assoluto di eventi coronarici dal 17.4% al 14.7% (7). Infatti un controllo glicemico intensivo con insulina effettuato nello studio DIGAMI in pazienti con diabete mellito tipo II, ha mostrato una riduzione della mortalità totale nel post-infarto del 30% (8).

Il trattamento con statine si è dimostrato efficace nel ridurre in modo significativo il rischio relativo di eventi CV (Fig. 4) in tutti i pazienti, specie nei diabetici. E' consigliabile raggiungere un target di colesterolo LDL inferiore a 80 mg/dl e mantenere livelli di colesterolo HDL > 40 mg/dL (9).

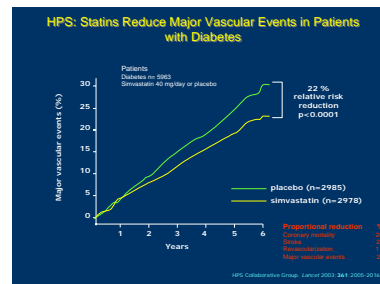


Fig.4

Studi in vitro hanno dimostrato che la terapia con statine, oltre a ridurre i valori di LDL e a ridurre lo spessore della tonaca Intima-Media, esercita effetti su molti altri fattori coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi, compresi la trombogenicità della placca, la proliferazione e la migrazione cellulare, la funzione endoteliale (10).

E' dimostrato che circa il 60% dei pazienti diabetici sviluppa ipertensione arteriosa sistemica. La compresenza di diabete mellito ed ipertensione arteriosa non aumenta solo la probabilità delle complicanze cardiache ma anche la probabilità che si sviluppino la retinopatia e la nefropatia diabetica.

Studi clinici hanno confermato il beneficio della somministrazione di ARBs come il Losartan vs Atenololo nel ridurre di circa il 25% del rischio relativo di IMA, ictus e morte cardiovascolare. Tra gli effetti farmacologici degli ARBs va ricordata la loro capacità, in particolare del telmisartan, di attivare i recettori PPAR-γ, con conseguente riduzione dell'insulino-resistenza, della dislipidemia, della flogosi e della proliferazione cellulare (11). Nella nefropatia diabetica gli ACE-inibitori diminuiscono la proteinuria e prevengono la progressione della nefropatia diabetica in pazienti con diabete mellito tipo I, mentre gli ARBs sono renoprotettivi in pazienti con diabete mellito tipo 2 (12).

La terapia antiaggregante in assenza di controindicazioni (sanguinamento intestinale recente, epatopatia attiva, tendenza al sanguinamento, allergia) è raccomandata come misura di prevenzione secondaria nei pazienti diabetici di ambo i sessi che hanno avuto pregressi episodi ischemici coronarici o cerebrali o pregresse procedure di rivascularizzazione (13). (Fig.5)

La combinazione di ASA con altri antiaggreganti, come il Clopidogrel nel lungo termine (>2 anni dopo un evento ischemico

acuto), non ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in maniera significativa (14) rispetto alla monoterapia, anche se un'analisi per sottogruppi, ancora non disponibile, potrebbe evidenziare una maggiore efficacia nei pazienti a più alto rischio.

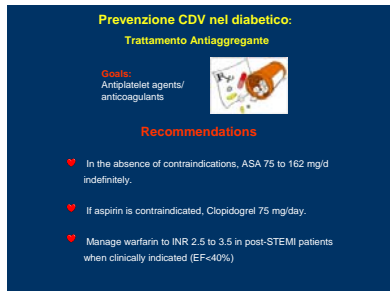


Fig. 5

Infine, nei diabetici con malattia coronaria, la terapia con beta-bloccanti ha dimostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 30-40% e una riduzione del rischio relativo di IMA del 13%.

CONCLUSIONI: Nonostante le numerose strategie di trattamento e prevenzione, il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico rimane pur sempre molto elevato, sia in fase acuta che nel lungo termine un evento ischemico acuto. Comunque sia, solo un

trattamento aggressivo, mirato e a lungo termine, che incida su tutti i fattori di rischio cardiovascolare, è in grado di ridurre in modo significativo (50% circa) il rischio di nuovi eventi.

Bibliografia

1. Gregg E.W. et al. JAMA 2005. 293: 1868-74
2. Sanchez PL et al, Heart 90:264-269,2004
3. 3 i Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. N Engl J Med 1998;339:229-234.
4. GUSTO V Trial. JACC 43:542-548,2004
5. Sprafka JM et al. Diabetes Care. 1991;14:537-543
6. UKPDS Lancet 1998
7. Malmberg K, Ryden L et al. DIGAMI study J Am Coll Cardiol 1995 Jul; 26(1): 57-65.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB et al. Circulation 2004;110:227-239.
9. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care. 2000; 23 (suppl 1):S36-S39.
10. Hansson L, Zanchetti A, et al. Lancet 1998 Jun 13
11. Benson S.C. et al., Hipertension, 43: 993-1002,2004
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71-86
13. The CURE Investigators. N Eng J Med August 2001
14. CHARISMA study NEJM 20(16): 354: 1706-1717- April 2006

