



Insulina esogena e cardiopatia ischemica in pazienti diabetici di tipo 2

Roberto Pollastri

Centro per la Prevenzione e Cura del Diabete, Casa di Cura San Camillo, Cremona, Italia

Abstract

Insulina esogena e cardiopatia ischemica in pazienti diabetici di tipo 2

Scopo di questo studio è quello di indagare le possibili relazioni tra terapia insulinica e cardiopatia ischemica in pazienti con diabete tipo 2. Sono stati esaminati 460 pazienti consecutivi affetti da diabete tipo 2 e suddivisi in due gruppi in base alla terapia (insulino-trattati o IT, e non insulino-trattati o NIT). Sono stati definiti fattori di rischio quali:

- cardiopatia ischemica (CI)
- ipertensione arteriosa se $>130/80$ mmHg (IPA)
- compenso glicemico (glicemia a digiuno ed emoglobina glicata o HBA1c)
- BMI
- Quadro lipidico
- Fibrinogeno plasmatico
- Terapia ipoglicemizzante
- Abitudine al fumo di sigaretta.

I risultati dimostrano come la frequenza in termini di incidenza della cardiopatia ischemica e dell'ipertensione arteriosa sia simile nei pazienti insulino-trattati e non insulino-trattati, mentre per gli altri fattori esaminati non vi è nessuna differenza significativa rispetto alla terapia insulinica sia nei soggetti con che senza cardiopatia ischemica. Solo l'ipertensione sistolica ed il colesterolo HDL mostrano significative differenze (la prima è più alta nei soggetti con cardiopatia ischemica indipendentemente dalla terapia insulinica ed il secondo è più basso nei soggetti con cardiopatia ischemica negli IT rispetto ai NIT).

In conclusione i dati di questo studio non mostrano alcuna relazione tra cardiopatia ischemica e terapia insulinica nei pazienti con diabete di tipo 2, non supportando l'ipotesi di un ruolo aterogeno dell'insulina stessa; viene invece rimarcata l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa e HDL) e complicanza macroangiopatica.

Exogenous insulin and ischemic cardiopathy in patients with type 2 diabetes

The purpose of this study is to investigate the possible connections between insulin therapy and ischemic cardiopathy patients with type B diabetes. We had examined 460 consecutive patients with type 2 diabetes and divided into two groups according to therapy (insulin-treated IT and non-insulin treated NIT). Risk factors were defined as:

- Ischemic cardiopathy
- Arterial hypertension if $\geq 130/80$ mmHg

- Glycemic control (fasting glucose and HbA1c)
- BMI
- Lipidic picture
- Plasmatic fibrinogen
- Hypoglycaemic therapy (insulin or not insulin)
- Smoking addiction.

The results show that the frequency in terms of incidence of ischemic cardiopathy, of hypertension, insulin are similar in insulin-treated and non-insulin treated patients, while concerning the other factors examined, there is not significant difference compared with insulin therapy in patients both with and without ischemic cardiopathy. Only the systolic hypertension and the cholesterol HDL are showing significant differences (the systolic hypertension is higher in patients with ischemic cardiopathy regardless of insulin therapy, the cholesterol HDL is lower in patients with ischemic cardiopathy in IT than the NIT subjects).

In conclusion, the data from this study show no relationship between ischemic cardiopathy and insulin therapy in patients with type 2 diabetes, this does not support the hypothesis of an atherogenic role of insulin itself, is rather remarked the association between cardiovascular risk factors (arterial hypertension and HDL) and complication macroangiopathy.

Introduzione

E' noto che col tempo molti diabetici di tipo 2, col declino della funzione beta-cellulare associato alla maggior durata della malattia, necessitano di insulina per migliorare il controllo metabolico. Evidenze sperimentali suggeriscono che l'insulina possa avere effetti aterogenici; gli studi epidemiologici e clinici, tuttavia, non mostrano al riguardo risultati univoci. Scopo di questo studio è stato di valutare le relazioni tra terapia insulinica e cardiopatia ischemica in pazienti diabetici di tipo 2 [1].

Materiali e Metodi

Sono stati studiati 460 pazienti consecutivi affetti da diabete di tipo 2 (235 M, 225 F, età 65.9±8.11 anni).

La cardiopatia ischemica (CI) è stata definita da una storia di infarto miocardico, e/o presenza di angina, e/o alterazioni all'ECG significative per ischemia.

In base al tipo di terapia i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: insulino-trattati (IT) in terapia con insulina sola o associata ad ipoglicemizzanti orali, e non insulino-trattati (NIT) in terapia con ipoglicemizzanti orali o sola dieta.

La presenza di ipertensione arteriosa (IPA) è stata definita da una pressione arteriosa (PA) $\geq 130/80$ mmHg. Il compenso glicemico è stato valutato in termini di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata (HbA1c) considerando la media dei valori degli ultimi 5 anni.

Sono state rilevate misure anche antropometriche per il calcolo del BMI (Kg/m^2), ed è stata valutata l'abitudine al fumo di sigaretta.

Infine sono stati considerati il colesterolo totale, il colesterolo HDL ed LDL, i trigliceridi ed il fibrinogeno.

Risultati

Nella coorte di pazienti esaminati la frequenza della CI è del 25%; i pazienti in terapia insulinica sono il 19.3% e quelli in terapia non insulinica l'80.7% (figura 1). La prevalenza della CI nei soggetti insulino-trattati e non insulino-trattati è ugualmente rappresentata (figura 2).

Il dosaggio insulinico giornaliero nei pazienti con e senza CI non mostrava significative differenze (figura 3).

La frequenza della CI è simile nei soggetti insulino-trattati e non insulino-trattati, negli ipertesi e nei normotesi, come pure nelle femmine rispetto ai maschi (figura 4).

La frequenza dell'IPA è simile nei soggetti insulino-trattati e non insulino-trattati mentre l'HbA1c è più elevata nei primi rispetto ai secondi (tabella 1).

La PA sistolica ma non la diastolica era significativamente più elevata nei pazienti con CI che in quelli senza CI, sia negli insulino-trattati che nei non insulino-trattati (tabella 2).

La durata del diabete, il BMI, il fibrinogeno, l'HbA1c e l'abitudine al fumo di sigaretta erano simili nei soggetti con e senza CI, sia negli IT che nei NIT (tabella 3)

Il colesterolo HDL era significativamente più basso nei soggetti con CI rispetto a quelli senza CI; nessuna differenza vi era per il colesterolo totale ed LDL, come pure per i trigliceridi (tabella 4).

Discussione

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati [2] hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c =7%, 1% circa al di sopra del *range* di normalità) sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cardiovascolari. Altri studi hanno dimostrato [3-4], inoltre, come gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia cardiovascolare persistano nei diabetici tipo 1 anche a 11 anni di distanza dal termine del *trial*. Per quanto riguarda il diabete tipo 2, lo studio ha messo in evidenza nei pazienti in terapia intensiva una riduzione del rischio cardiovascolare di significatività *borderline* rispetto ai pazienti in terapia convenzionale, che riflette verosimilmente la patogenesi multifattoriale della malattia cardiovascolare. Lo studio STENO-2, infatti, ha mostrato come sia opportuno introdurre, accanto al buon compenso glicemico, anche un adeguato controllo della dislipidemia e dell'ipertensione, nonché il trattamento con aspirina e ACE-inibitori nei diabetici con microalbuminuria.

In alcuni studi epidemiologici [5] un'elevata glicemia dopo carico (2-h OGTT) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale. Una glicemia post-prandiale >140 mg/dl è inusuale in soggetti non diabetici, anche se abbondanti pasti serali possono essere seguiti da valori glicemici fino a 180 mg/dl. Sono attualmente disponibili nuovi farmaci che controllano prevalentemente la glicemia post-prandiale riducendo parallelamente l'HbA1c; pertanto, nei diabetici con valori ottimali di glicemia pre-prandiale, ma non di HbA1c, è verosimilmente possibile ottenere una ulteriore riduzione deH'HbA1c con trattamenti miranti a valori di glicemia post-prandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) <180 mg/dl. È tuttavia da sottolineare come l'effetto di questo approccio sulle complicanze micro- e macrovascolari non sia ancora stato definito. Anche l'aumentata variabilità della glicemia a digiuno a lungo termine aumenta la mortalità generale e, in particolare, la mortalità cardiovascolare nei diabetici tipo 2 [6-7].

Il raggiungimento degli obiettivi glicemici è dipendente non solo dal paziente, ma anche dalle convinzioni del medico, come evidenziato dallo studio QuED. Lo studio, condotto su un campione di 342 medici distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha indicato come esista una netta correlazione tra livello di HbA1c considerato come obiettivo terapeutico e il livello raggiunto dai propri pazienti. Il dato sottolinea quanto importante sia la consapevolezza del medico sulla importanza di raggiungere valori glicemici tendenti alla normalità per ottenere una adeguata prevenzione primaria e secondaria delle complicanze micro- e macroangiopatiche.

I dati di questo studio non evidenziano alcuna relazione tra terapia insulinica e cardiopatia ischemica nella popolazione di diabetici di tipo 2 esaminata, e non supportano quindi l'ipotesi di un ruolo aterogeno

dell'insulina esogena nel trattamento di questi pazienti. Viene invece ribadita l'associazione tra alcuni fattori di rischio cardiovascolare (PAe colesterolo HDL) e la complicità macroangiopatica.

Tabelle e Figure

	IA (%)	HbA1c (media+deviazione standard)
IT (n=89)	66.3	9.8±2.2
NIT (n=371)	70.9	7.9±2.1
p	non significativa	<0.001

Tabella 1. Frequenza di ipertensione arteriosa (IPA) e valori di HbA1c nei pazienti insulino-trattati (IT) ed in quelli non insulino-trattati (NIT).

	IT (n=89)		NIT (n=371)	
	Senza CI	Con CI	Senza CI	Con CI
PAS (mmHg)	157.0±21.2	172.8±21.9*	160.7±21.6	168.4±20.0
PAD (mmHg)	91.1±10.5	92.0±9.3	93.5±10.7	95.2±11.5

Tabella 2. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) nei pazienti insulino-trattati (IT) ed in quelli non insulino-trattati (NIT) con e senza cardiopatia ischemica (CI) (media+deviazione standard) (Abbreviazioni: *)p=0.005; °)p=0.002).

	IT (n=89)		NIT (n=371)	
	Senza CI	Con CI	Senza CI	Con CI
Durata malattia (anni)	15.6±8.3	18.7±8.5	10.2±7.3	10.6±6.3
BMI (kg/m ²)	27.7±5.7	28.3±5.0	27.8±4.1	28.0±4.2
Fibrinogeno (mg/dl)	355.8±91.2	382.4±65.0	337.3±82.8	355.8±94.5
HbA1c (%)	9.9±2.3	9.6±2.0	7.8±2.1	8.2±2.0
Fumo di sigaretta	22.5	36.3	28.6	26.3

Tabella 3. Valori dei parametri considerati nei pazienti insulino-trattati (IT) ed in quelli non insulino-trattati (NIT) con e senza cardiopatia ischemica (CI) (percentuale e media+deviazione standard).

	IT (n=89)		NIT (n=371)	
	Senza CI	Con CI	Senza CI	Con CI
Colesterolo totale (mg/dl)	271.4±52.4	231.8±59.4	230.1±50.7	229.6±40.7
Colesterolo HDL (mg/dl)	54.9±14.6	47.8±14.9*	47.1±12.8	43.0±12.6
Colesterolo LDL (mg/dl)	133.7±41.8	137.3±39.1	151.9±45.0	156.7±34.4
Trigliceridi (mg/dl)	161.2±84.0	142.0±63.0	158.1±96.0	152.3±80.5

Tabella 4. Valori dei parametri lipidici considerati nei pazienti insulino-trattati (IT) ed in quelli non insulino-trattati (NIT) con e senza cardiopatia ischemica (CI) (percentuale e media+deviazione standard) (Abbreviazioni: *)p=0.02).

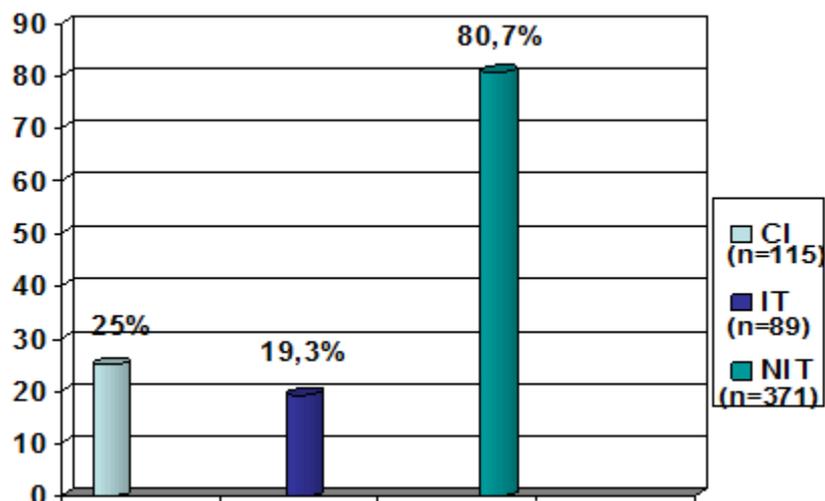


Figura 1. Frequenza della cardiopatia ischemica (CI) e del tipo di terapia (insulino-terapia IT e non insulino-terapia NIT).

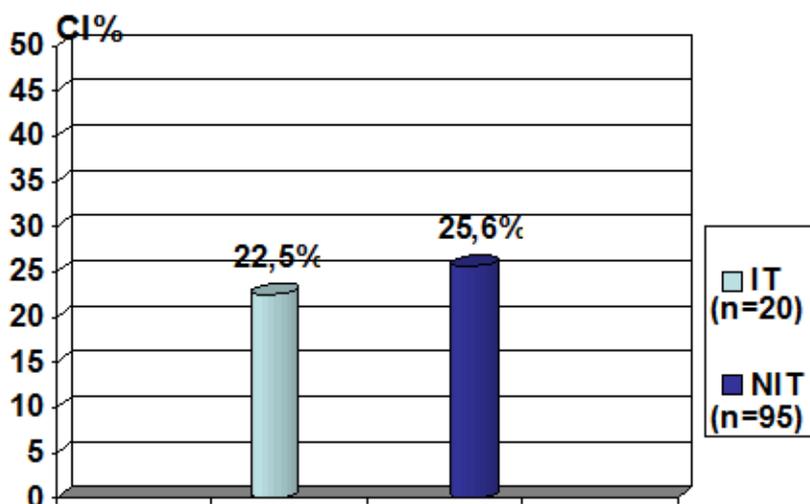


Figura 2. Frequenza della cardiopatia ischemica (CI) in relazione al tipo di terapia (insulino-terapia IT e non insulino-terapia NIT).

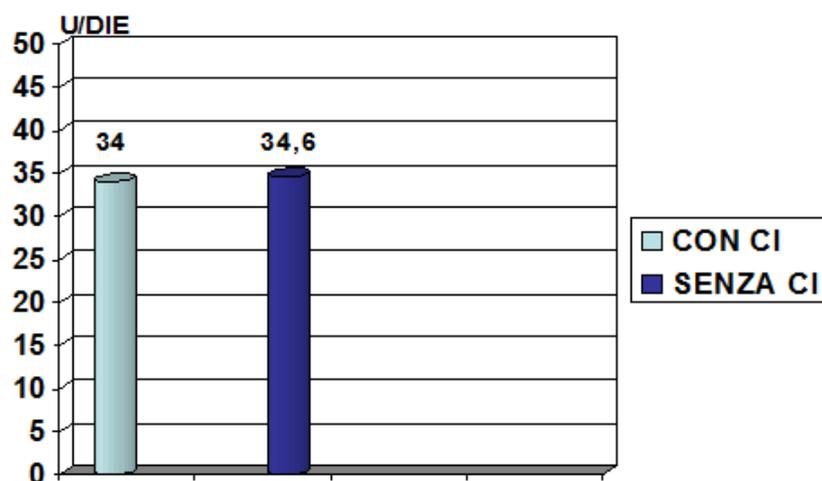


Figura 3. Dosaggio insulinico giornaliero nei pazienti con e senza cardiopatia ischemica (CI).

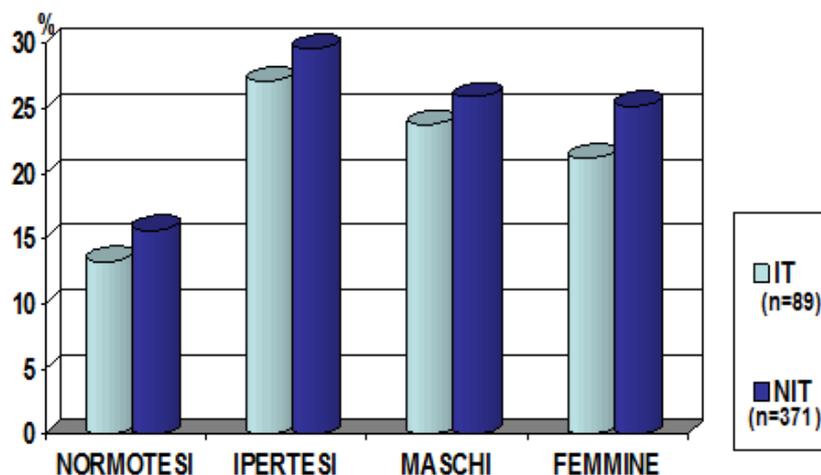


Figura 4. Frequenza della cardiopatia ischemica (CI) nei pazienti insulino-trattati (IT) e non insulino-trattati (NIT) in relazione alla pressione arteriosa e al sesso.

Bibliografia

1. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di Diabetologia italiani. *Ann Ist Sup Sanità* 2003; 39: 165-171.
2. Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. *Il Diabete* 2002; 14: 359-617.
3. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. *Circulation* 2002; 136, 161-172.
4. Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI. *Ann Ist Super Sanità* 2003; 39: 139-144.
5. Bruno G, Merletti F, Moffetta R et al. Impact of glyceimic control, hypertension and insulin- treatment on general and cause-specific mortality. An Italia population- based cohort of type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 297-301.
6. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigator. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetics subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961.
7. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A et al. Detection of artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Coll Cardiol* 2006; 47: 65-71.