

IPERGLICEMIA E SINDROMI CORONARICHE ACUTE Una presa di posizione dell'American Diabetes Association

È noto da tempo che la presenza di iperglicemia al momento del ricovero in ospedale per una sindrome coronarica acuta (SCA) è frequente e comporta un aumentato rischio di complicanze sia nei pazienti diabetici che in quelli non diabetici. I numerosi studi clinici condotti negli ultimi anni su questo problema non hanno dato sempre risultati definitivi sulla conoscenza dei meccanismi dell'associazione di un elevato livello glicemico con uno sfavorevole decorso della SCA. Per questo motivo l'American Heart Association (AHA) ha pubblicato una presa di posizione sui rapporti tra iperglicemia e sindromi coronariche acute (De-



wedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council of Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610).

mia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council of Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610).

Per quanto concerne i rapporti tra livello glicemico al momento del ricovero per SCA ed esito di questa, sia nei diabetici che nei non diabetici, l'AHA ricorda che la prevalenza dell'iperglicemia in queste evenienze varia, secondo recenti studi epidemiologici, tra il 25% e più del 50% e che il rischio relativo di *obitus* durante il ricovero in pazienti non diabetici con glicemia ≥ 110 mg/dL è di 3,9 a confronto con pazienti non diabetici normoglicemici. Per contro nei pazienti diabetici con glicemia > 180 mg/dL al momento del ricovero questo rischio aumenta del 70% a confronto con pazienti diabetici con glicemia normale al momento del ricovero. Analogo rapporto è stato dimostrato nei riguardi di pazienti con insufficienza ventricolare sinistra e morte cardiaca. Risulterebbe, inoltre, che una particolare importanza nell'aggravare il rischio di *obitus* in questi pazienti abbiano le maggiori dimensioni dell'infarto e, inoltre, che un più elevato rischio di *obitus* è presentato anche dai pazienti esenti da una precedentemente nota condizione diabetica. L'AHA cita infine i risultati di alcuni studi che hanno dimostrato che, in pazienti anziani con infarto miocardico acuto, la mortalità a 30 giorni e quella a un anno, dipendente dall'entità dell'iperglicemia, è del 7% e del 46%, rispettivamente. L'AHA ricorda che è stato osservato che un'iperglicemia comparsa nel corso della degenza per SCA ha un valore prognostico sfavorevole maggiore dell'iperglicemia rilevata al momento del ricovero.

L'AHA passa in rassegna le ipotesi emerse per spiegare i meccanismi che sono alla base della correlazione tra iperglicemia e prognosi della SCA per stabilire se l'iperglicemia può essere considerata un marcatore di aumentato rischio oppure un mediatore di complicanze.

1 – Effetto dannoso diretto su un miocardio ischemico che trae origine da riduzione del preconditionamento ischemico, promozione dell'apoptosi, aumento della pressione sistolica e diastolica e prolungamento del tratto QT.

2 – Effetto osservato nei diabetici, dell'iperglicemia postprandiale sullo sviluppo di difetti della perfusione miocardica, causati da disfunzione microvascolare e che vengono ridotti dal miglioramento dell'equilibrio glicemico.

3 – Disfunzione endoteliale, valutata dalla vasodilatazione dell'arteria brachiale.

4 – Associazione dell'iperglicemia con uno stato pro-trombotico dimostrato da aumento dell'aggregazione piastrinica, accresciuta attività del tromboxano 2 e del fattore di von Willebrand, ridotta emi-vita del fibrinogeno con conseguente aumento dei livelli di fibrinopeptide A, frammenti di piastrine e fattore VII.

5 – Associazione dell'iperglicemia con aumento dei marcatori dell'infiammazione vascolare (proteina C-reattiva, interleuchina 6 e fattore di necrosi tumorale alfa).

6 – Associazione dell'iperglicemia con aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno.

7 – Associazione dell'iperglicemia con aumento della concentrazione degli acidi grassi liberi, dell'insulinoresistenza e con diminuzione dell'utilizzazione del glucosio nelle cellule miocardiche; a questi eventi conseguono aumento del consumo di ossigeno e aggravamento dell'ischemia.

8 – Associazione dell'iperglicemia con compromessa risposta immunitaria.

L'AHA si sofferma sui metodi di controllo della glicemia durante il ricovero per SCA e sul valore prognostico del livello glicemico. Si sottolinea che, in questa evenienza, la misura dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) ha un valore prognostico limitato, poiché in genere questi pazienti sono ricoverati per limitati periodi di tempo. Il controllo della glicemia va dunque effettuato ripetutamente nel decorso della malattia. L'AHA ricorda che la misura della glicemia su plasma fornisce risultati di circa il 10% superiori dalla misura su sangue *in toto* e di questa differenza è consigliabile tenere conto. L'AHA accenna inoltre alle nuove tecniche di misura della glicemia recentemente introdotte, come, ad esempio, il monitoraggio continuo del livello glicemico, che possono semplificare il controllo nel corso della degenza. Peraltro, al momento attuale, non sono disponibili dati sull'uso di questi metodi in pazienti ricoverati per SCA.

La relazione compilata dall'AHA contiene un capitolo dedicato ai rapporti tra intensa terapia insulinica e controllo della glicemia con l'esito di pazienti iperglicemici con SCA.

Sono citati i risultati di recenti studi clinici che nel complesso hanno indicato che uno stretto controllo della glicemia, ottenuto con diversi metodi di trattamento intensivo con insulina, comporta una riduzione significativa della mortalità, anche se non raramente è causa di aumentata frequenza di episodi di ipoglicemia. A questo proposito l'AHA sottolinea che una ipoglicemia nel corso del ricovero per SCA comporta, secondo recenti studi, un aumento fino al 93% dell'aumento del rischio a lungo termine di *obitus*.

L'AHA elenca i problemi attualmente in discussione sui rapporti tra iperglicemia e SCA.

1 - Necessità di stabilire se un'iperglicemia persistente in corso di SCA ha un'influenza sulla prognosi maggiore di un'iperglicemia presente soltanto al momento del ricovero e di studiare i metodi più adatti per valutare nel suo complesso il controllo della glicemia in corso di SCA.

2 - Stabilire se esiste un periodo critico di pericolosità di un'iperglicemia in pazienti con SCA.

3 - Definire quale è il valore glicemico che va raggiunto, che sia associato al migliore esito possibile nei pazienti con SCA e inoltre stabilire se questo valore è differente nei pazienti con e in quelli senza diabete.

4 - Stabilire se esiste oppure no un beneficio nell'ottenere uno specifico valore glicemico per mezzo di un controllo intensivo della glicemia sia nei pazienti diabetici che non diabetici.

5 - Definire gli attuali schemi di controllo della glicemia nei pazienti ricoverati per SCA.

6 - Dimostrare l'attuabilità, l'innocuità e l'efficacia dei protocolli di controllo glicemico con terapia intensiva nei pazienti con SCA.

7 - Identificare i meccanismi responsabili di modificazione della prognosi nei pazienti iperglicemici ricoverati per SCA e con diabete precedentemente ignorato.

L'AHA osserva che molti di questi problemi potranno essere risolti da studi clinici randomizzati e multicentrici che dovranno in particolare stabilire se un intensivo controllo glicemico può ridurre le complicanze e la mortalità nei pazienti ricoverati in ospedale per SCA.

Secondo l'AHA questi studi dovranno:

1) includere pazienti iperglicemici diabetici e non diabetici (definendo iperglicemia un valore glicemico >140 mg/mL),

2) adottare protocolli di controllo glicemico efficaci e innocui, con l'obiettivo di ottenere una glicemia normale, evitando l'ipoglicemia,

3) garantire una significatività statistica nella valutazione della mortalità.

L'AHA conclude il suo rapporto con alcuni consigli.

1) La misura della glicemia deve far parte degli esami di laboratorio in tutti i pazienti con SCA sospettata o accertata.

2) Il livello glicemico deve essere strettamente controllato nei pazienti con SCA con iperglicemia significativa (>180 mg/dL) accolti in unità di terapia intensiva, indipendentemente dalla anamnesi o meno di precedente diabete; al momento attuale non è accertato se tale procedimento sia utile in caso di iperglicemia di grado lieve; comunque lo scopo della terapia deve essere quello di raggiungere un normoglicemia (90-140 mg/dL).

3) L'infusione venosa di insulina è considerata il metodo più efficace per controllare l'equilibrio glicidico nei pazienti ricoverati per SCA in unità di terapia intensiva, evitando l'ipoglicemia che ha un significato prognostico sfavorevole.

4) Il trattamento dell'iperglicemia va istituito quanto prima possibile, senza compromettere il trattamento della SCA.

5) Nei pazienti non accolti in unità di terapia intensiva la terapia deve essere diretta a mantenere la glicemia a livelli inferiori a 180 mg/dL con iniezioni sottocutanee di insulina.

6) I pazienti con SCA e iperglicemia, ma esenti da precedente storia di diabete, debbono essere completamente valutati, prima della dimissione, per stabilire la gravità del disturbo metabolico, misurando la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicosata e, in alcuni casi, con prova di tolleranza glicidica orale dopo la dimissione.

7) Prima della dimissione questi pazienti devono essere valutati per un completo controllo glicemico, sia che si tratti di soggetti con diabete già conosciuto o di diabete di nuova insorgenza o di condizione di insulinoresistenza.

Nel commentare la presa di posizione dell'AHA Opie ricorda che la terapia metabolica delle SCA si prefigge di ridurre le alterazioni metaboliche che conseguono alla stimolazione catecolaminica indotta acutamente dallo stress e consistente in aumento del livello sierico degli acidi grassi non esterificati (NEFA o FFA: "free fatty acids"), insulinoresistenza e iperglicemia (**Opie LH: Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation 2008; 117: 2172**). Questa terapia va iniziata quanto prima possibile e si fonda "logicamente" sul blocco beta-adrenergico, tenendo ovviamente presenti i rischi emodinamici. Secondo l'autore la terapia insulinica può correggere tutte le più importanti alterazioni, riducendo, se iniziata tempestivamente, le dimensioni dell'infarto. L'autore ricorda i due metodi seguiti a questo scopo: 1) l'infusione di glucosio, insulina e potassio (GIK) che mira a ridurre il livello di NEFA, attenuando l'insulinoresistenza e incrementando il flusso glicolitico proteggendo il miocardio in ischemia e 2) intensa terapia insulinica al fine di ridurre la glicemia senza provocare ipoglicemia e, in tal modo, ridurre lo stress ossidativo proinfiammatorio. L'autore cita al riguardo due studi clinici attualmente in corso: IMMEDIATE con GIK e INTENSIVE con trattamento insulinico intensivo (**The Immediate Metabolic Myocardial Enhancement During Initial Assessment and Treatment Emergency (IMMEDIATE) care study. www.clinicaltrials.gov/show/NCT00091507; Nesto RW, Lago RM. Glucose: a biomarker in acute myocardial infarction ready for prime time? Circulation 2008; 117: 990**).