

## IL CONTROLLO GLICEMICO NEL PAZIENTE CON INFARTO MIocardico ACUTO

G. Mathieu

### Introduzione

Nella realtà degli Stati Uniti, negli ultimi 25-30 anni, il numero di pazienti dimessi dall'Ospedale con diagnosi principale o secondaria di Diabete Mellito è più che raddoppiato (dal 1980 al 2003 + 234%, con un numero complessivo che è passato da 2,2 milioni a 5,1 milioni per anno). Inoltre, la presenza di Diabete Mellito risulta essere associata ad una degenza protratta in Ospedale, e quindi con costi maggiori, ma anche con un outcome più sfavorevole e con un rischio aumentato di ricoveri ripetuti. (1)

### Epidemiologia

Nella ben nota casistica pubblicata da Umpierrez nel 2002 (2) il 38% dei pazienti ricoverati in Ospedale in fase acuta di malattia presentava iperglicemia (il 26% con Diabete già precedentemente noto ed il 12% senza precedenti di Diabete); questa condizione risultava associata ad una più elevata mortalità (16% di decessi in Ospedale), un maggior ricorso al ricovero in Unità di terapia intensiva ed una maggiore difficoltà di dimissione. Il tasso di mortalità intra-ospedaliera risultava maggiore nei pazienti con Diabete di nuova diagnosi, rispetto ai pazienti con Diabete noto.

I dati epidemiologici americani documentano come il tasso di mortalità risulti proporzionale al trend di incremento dei valori glicemici (3).

Già in anni precedenti (4) Capes aveva documentato che il rischio relativo di mortalità dopo Infarto Miocardico risultava aumentato in presenza di iperglicemia da stress, sia in presenza che in assenza di Diabete precedentemente noto. E, successivamente, Meier (5) documentò che i livelli di glicemia al momento del ricovero in Ospedale ed il livello del controllo glicemico precedente il ricovero stesso erano fattori determinanti della estensione della lesione necrotica e della sopravvivenza, sia che fosse o meno stata diagnosticata in precedenza la presenza di Diabete Mellito. Anche nel setting della cardiologia interventistica il riscontro di iperglicemia dopo Infarto Miocardico Acuto è risultato associato ad un outcome avverso (6).

In una casistica di pazienti anziani ricoverati in Ospedale per Infarto Miocardico Acuto, i valori glicemici al momento dell'ingresso in Ospedale sono risultati essere direttamente correlati al tas-

so di mortalità, sia a 30 giorni che a lungo termine (1 anno) e ciò indipendentemente dalla presenza o meno di Diabete Mellito precedentemente riconosciuto. (7)

I valori di glicemia a digiuno sono stati confermati come significativo fattore indipendente di rischio di mortalità a 30 giorni in pazienti con Infarto Miocardico Acuto, senza Diabete noto (8).

La curva di relazione tra valori glicemici e outcome avverso in pazienti con STEMI ed elevato TIMI risk score (> 4) presenta una morfologia ad U, con più elevati tassi di mortalità a 30 giorni per valori glicemici < 81 e/o > 150 mg/dl (9).

### Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici che pongono in relazione l'iperglicemia con le malattie acute sono stati ampiamente studiati (10); essi coinvolgono gli ormoni della controregolazione (epinefrina e nor-epinefrina, GH, glucocorticoidi, glucagone) (11), varie citochine e molecole di adesione, i fattori di coagulazione e lo stress ossidativo. L'iperglicemia esercita una azione negativa sulle piastrine, modificandone la risposta al nitroprusiato di sodio (12); stimola inoltre la coagulazione e riduce la fibrinolisi (13); nell'animale da esperimento essa induce apoptosi attraverso lo stimolo alla formazione di nitrotirosina (14). Al contrario, la somministrazione di insulina riduce i livelli di Proteina C reattiva (15, 16, 17) e promuove la sopravvivenza cellulare attraverso un incremento dell'uptake di glucosio (18).

### Studi clinici e metanalisi

I 2 studi storici di Van den Berghe, pubblicati rispettivamente nel 2001 e nel 2006, hanno valutato gli effetti clinici della terapia intensiva con insulina nel setting clinico di Unità di Terapia Intensiva, dapprima su pazienti chirurgici e successivamente in pazienti di area medica. Il trattamento intensivo con insulina nei pazienti critici di area chirurgica ha determinato una aumentata sopravvivenza in Unità di Terapia Intensiva (+ 42%) ed in Ospedale (+ 34%) ed una significativa riduzione di sepsi (- 46%), ricorso alla dialisi (- 41%), ricorso al supporto trasfusionale (- 50%) e comparsa di polineuropatia (- 44%). (19). Nei pazienti di area medica, per contro, la riduzione di mortalità intra-ospedaliera è risultata

essere significativa soltanto nella sottopopolazione di pazienti ricoverati per 3 o più giorni in Unità di Terapia Intensiva, mentre nella popolazione totale dello studio si è osservato soltanto un trend di riduzione della mortalità intraspedale al limite delle significatività statistiche. (20)

La metanalisi di Pittas, effettuata sui dati di 35 trials randomizzati e controllati per un numero complessivo di pazienti arruolati pari a 8.478, ha confermato che la terapia insulinica rispetto ai controlli riduce la mortalità a breve termine (- 15 %) in pazienti critici, sia medici che chirurgici, ricoverati in Ospedale; in questa metanalisi la riduzione di mortalità risultò maggiore (- 29 %) nei trials in cui si raggiungeva un target glicemico più basso. (21)

I 2 studi clinici randomizzati e controllati più noti, ma anche più discussi, che hanno studiato l'impiego della terapia insulinica nel paziente iperglicemico con Infarto Miocardico Acuto sono il DIGAMI 1 ed il DIGAMI 2.

Lo studio DIGAMI 1 (22) ha arruolato 620 pazienti diabetici affetti da Infarto Miocardico Acuto, randomizzandoli a trattamento insulinico intensivo (306 pazienti) vs trattamento standard (314 pazienti). Nei pazienti trattati intensivamente con insulina rispetto ai controlli, la mortalità intraspedale e a 3 mesi è risultata inferiore ma in misura non significativa, mentre la mortalità ad 1 anno è risultata inferiore in misura significativa. I valori di HbA1c sono diminuiti rispettivamente di - 1,3% nel gruppo in terapia insulinica intensiva e di - 0,4 % nel gruppo in terapia standard. In questo studio non era risultato chiaro se il beneficio fosse determinato dal trattamento infusione in acuto ovvero al trattamento intensivo del Diabete a lungo termine.

Lo studio DIGAMI 2 (23) è stato condotto in 48 Ospedali nei Paesi Scandinavi, Paesi Bassi e Gran Bretagna; sono stati arruolati 1.253 pazienti con sospetto Infarto Miocardico Acuto, diabetici noti o con glicemia al momento del ricovero > 200 mg/dl, randomizzandoli in 3 gruppi:  
 gruppo 1: infusione insulinica in acuto + trattamento insulinico intensivo dopo la dimissione  
 gruppo 2: infusione insulinica in acuto + trattamento ipoglicemizzante standard  
 gruppo 3: trattamento metabolico secondo le procedure localmente adottate.

L'età media dei pazienti era di 68 anni; il 67 % era di sesso maschile ed il follow-up medio è stato di 1,94 anni (range 0-3). L'arruolamento è sta-

to interrotto precocemente nel 2003 per difficoltà all'arruolamento e per il riscontro di trascurabili differenze di HbA1c tra i 3 gruppi di trattamento. Anzi, nel gruppo 1 con pazienti in trattamento insulinico intensivo non si è riusciti a raggiungere il target previsto di glicemia che era pari a 5-7 mmol/L. La mortalità non è risultata significativamente differente nei 3 gruppi di pazienti. Tuttavia, un aumento della glicemia di 54 mg/dl o della HbA1c del 2 % è risultato essere associato ad un aumento del rischio relativo di mortalità pari al 20%. Uno dei maggiori limiti di questo studio è stato il mancato raggiungimento di un miglior controllo glicemico nel gruppo di terapia insulinica intensiva. A conferma di ciò, nello studio CREATE -ECLA (24), studio internazionale randomizzato di grandi dimensioni (oltre 20.000 pazienti arruolati), l'infusione di Glucosio + Insulina + Potassio nelle prime 24 ore dalla insorgenza di STEMI ebbe un effetto neutro rispetto alla terapia standard sugli end-point mortalità - arresto cardiaco - shock cardiogeno. Anche in questo studio i valori glicemici nel gruppo di pazienti trattati con infusione GIK risultarono più elevati rispetto ai controlli, a testimonianza che la somministrazione di insulina nei giorni e nei mesi successivi ad un Infarto Miocardico Acuto senza che si riesca a conseguire un miglior controllo glicemico non migliora l'outcome clinico (25).

In un recentissimo studio osservazionale, condotto in 201 Ospedali in Inghilterra e Galles negli anni 2003-2005 (MINAP, National Audit of Myocardial Infarction Project), il trattamento intensivo con insulina rivolto ai pazienti con Sindrome Coronarica Acuta ed iperglicemia, ma precedentemente non diagnosticati come diabetici, risultò associato ad una significativa riduzione del rischio relativo di mortalità a 7 giorni dal ricovero, dato favorevole che persisteva ancora a 30 giorni (26).

### Terapia

I benefici potenziali riconducibili all'uso di insulina nella terapia delle patologie cardio-vascolari in fase acuta sono così sintetizzabili (27):

- vasodilatazione coronarica
- miglioramento della funzione endoteliale
- miglioramento della funzione piastrinica
- effetto anti-apoptotico
- effetto anti-ossidante
- effetto anti-trombotico
- riduzione dei livelli di trombossano A2
- incremento del rilascio di prostaciclina

- riduzione dei livelli di PAI-1

Le indicazioni relative ai livelli target di glicemia da raggiungere variano a seconda del setting assistenziale in cui si opera, con differenti raccomandazioni per i pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva o in reparti di degenza ordinaria. Le raccomandazioni fornite dalla American Diabetes Association (ADA) definiscono come ottimali valori glicemici il più possibile vicini a 110 mg/dl e comunque < 180 mg/dl per i pazienti ricoverati in ambito intensivista e valori di riferimento compresi tra 90 e 130 mg/dl ed < 180 mg/dl in fase post-prandiale nei reparti di degenza ordinaria. I riferimenti forniti dalla American College of Endocrinology (ACE) sono più restrittivi (valori glicemici < 110 mg/dl in ambito intensivo e < 110 mg/dl in periodo pre-prandiale e comunque < 180 mg/dl nei reparti di degenza ordinaria). Sulla base delle evidenze attuali, questi target sono considerati da alcuni esperti troppo restrittivi (10). Nell'editoriale firmato da Malhotra (28) a commento della review di Inzucchi pubblicata sul *New England Journal of Medicine* nel 2006, viene proposto come approccio ragionevole il mantenimento dei valori glicemici < 150 mg/dl nei primi 3 giorni di ricovero in UTI, con indicazione ad un controllo più aggressivo (glicemia tra 80 e 110 mg/dl) in caso di mancato miglioramento clinico. Viene inoltre sottolineata l'importanza di procedere ad una graduale rialimentazione per via enterale onde evitare crisi ipoglicemiche con le relative complicanze.

Le reali difficoltà che si riscontrano nel raggiungimento di un controllo ottimale dei valori glicemici con Sindrome Coronarica Acuta sono sottolineate da Abbate (29) in un articolo recentemente pubblicato sull'*European Heart Journal*, dove viene fatto cenno alla necessità di realizzare un approccio clinico giudizioso, in considerazione del fatto che un trattamento sub-ottimale come pure un sovra-trattamento sono associati ad un incremento del tasso di mortalità intraspedaliera ed a lungo termine; l'obiettivo rimane pertanto quello di raggiungere e mantenere livelli normoglicemici evitando episodi di ipo- e di iper-glicemia.

Numerosi sono gli schemi di terapia insulinica che si possono adottare nella gestione intensiva del controllo glicemico nella fase acuta di malattia. Tra i più seguiti si possono segnalare quello proposto da Markowitz (30) e quello proposta dalla Yale University (31). I 3 aspetti fonamen-

tali che debbono guidare le decisioni cliniche nella variazione della posologia di somministrazione di insulina sono:

- il valore attuale di glicemia
- il valore precedente di glicemia
- la velocità attuale di infusione di insulina

In altri termini, la velocità di infusione di insulina si basa essenzialmente sulla entità delle variazioni glicemiche piuttosto che sui valori assoluti di glicemia.

Le criticità di questi protocolli sono rappresentate dal fatto che essi sono basati su un numero esiguo di trials clinici controllati; spesso propongono schemi rigidi e poco adattabili ai singoli pazienti in funzione del reale fabbisogno insulinico, che varia in base al grado di insulino-resistenza ed in base all'apporto nutrizionale o alla entità della mobilizzazione.

#### **Linee Guida**

Nelle più recenti Linee Guida presenti in letteratura sono ormai ampiamente consolidate le raccomandazioni ad un trattamento intensivo del diabete e dell'iperglicemia nei pazienti ricoverati in Ospedale. Già nel 2004 Clement (32) poneva l'indicazione alla terapia infusionale con insulina nei pazienti adulti ricoverati in Ospedale in fase acuta di malattia, con riferimento specifico - tra le patologie cardio-vascolari - all'Infarto Miocardico, allo Shock cardiogeno ed al decorso post-operatorio successivo ad un intervento cardiocirurgico.

Più di recente, nel corso del 2007, anche le Linee guida elaborate in modo congiunto dalla European Society of Cardiology e dalla European Association for the Study of Diabetes (33) hanno confermato l'indicazione ad una terapia intensiva per un controllo aggressivo dei valori glicemici nei pazienti adulti sottoposti ad intervento cardiocirurgico (Classe I, Livello di Evidenza B) e nei pazienti adulti in fase critica di malattia (Classe I, livello di evidenza A).

Analoghe raccomandazioni sono contenute nelle Linee Guida licenziate in questi anni dalle Società Scientifiche di area endocrino-metabolica (American Diabetes Association - ADA; American Association of Clinical Endocrinologists - AACE; American College of Endocrinology - ACE) (34, 35, 36).

Anche le più recenti Linee Guida pubblicate dalle Società Scientifiche del settore cardiologico sulla gestione diagnostico-terapeutica delle Sindrome Coronariche Acute NSTEMI e STEMI (ESC, ACC, AHA) sottolineano l'importanza di

uno stretto controllo dei valori glicemici nella fase acuta, così come nel lungo periodo.

### Conclusioni

Nel corso del 2006, è stato pubblicato uno Statement di consenso dell'American College of Endocrinology e dell'American Diabetes Association sul controllo glicemico nel paziente diabetico ricoverato in Ospedale; una sorta di 'a call to action' (37). Le 7 domande contenute in questo documento congiunto riportano le seguenti risposte:

1. Il controllo glicemico accurato migliora l'outcome del paziente diabetico ricoverato in Ospedale? La risposta è affermativa, specialmente per i pazienti con Infarto Miocardico Acuto, dopo procedure cardiocirurgiche, in caso di sepsi o malattie infettive
2. I costi rappresentano una barriera per un più intensivo controllo glicemico nei pazienti ricoverati? Si tratta di procedure con costi elevati e di non facile attuazione, tuttavia vanno considerate come un investimento piuttosto che una perdita economica
3. Vi sono dei dubbi sulla sicurezza e sulla qualità di queste misure? Occorre attivare una cultura della sicurezza ed analizzare in modo approfondito e sistematico le procedure

4. Quali sono le barriere e le sfide da superare? La mancanza di formazione specifica, la contrazione degli organici infermieristici ed il timore di indurre ipoglicemia
5. Quali strategie sono da perseguire? Attivare un approccio multi-disciplinare, acquisire un supporto amministrativo, realizzare protocolli ed algoritmi
6. Quali strategie si dovrebbero implementare? Occorre sviluppare un piano a breve ed a lungo termine, verificando nel tempo i risultati raggiunti
7. Quali aree richiedono ulteriore ricerca? I meccanismi attraverso i quali si sviluppa l'iperglicemia ed attraverso i quali l'iperglicemia produce danni, ma soprattutto le migliori modalità pratiche nel raggiungimento di un controllo ottimale dei valori glicemici.

Le considerazioni riportate in questo recente documento sintetizzano lo stato dell'arte su un tema di grande rilevanza che è sicuramente destinato nel futuro ad assorbire maggiormente l'interesse del clinico, chiamato già oggi a gestire in Ospedale pazienti sempre più gravi e complessi, per la cura dei quali si rende necessario un approccio multi-disciplinare e multi-professionale coordinato ed integrato.

### Bibliografia

- 1) <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/dmany/fig1.htm>
- 2) Umpierrez GE, J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 978
- 3) Mayo Clinic Proc 2003, 78: 1471
- 4) Capes SE, Lancet 2000, 355: 773
- 5) Meier JJ, Diabetes Care 2005, 28: 2551
- 6) Ishihara M, Am Heart J 2005, 150: 814
- 7) Kosiborod M, Circulation 2005, 111: 3076
- 8) Suleiman M, Circulation 2005, 111: 754
- 9) Pinto DS, J Am Coll Cardiol 2005, 46: 178
- 10) Inzucchi SE, New Engl J Med 2006, 355: 1903
- 11) Lewis KL, Ann Pharmacother 2004, 38: 1243
- 12) Worthley MI, J Am Coll Cardiol 2007, 49: 304
- 13) Stegenga ME, Diabetes 2006, 55: 1807
- 14) Ceriello A, Diabetes 2002, 51: 1076
- 15) Wong VW, Diabetes Care 2004, 27: 2971
- 16) Ceriello A, Diabetes Care 2004, 27: 3017
- 17) Chaudhuri A, Circulation 2004, 109: 849
- 18) Sack MN, J Am Coll Cardiol 2003, 41: 1404
- 19) Van den Berghe G, New Engl J Med 2001, 345, 1349
- 20) Van den Berghe G, New Engl J Med 2006, 354: 449
- 21) Pittas AG, Arch Intern Med 2004, 164: 2005
- 22) Malmerg K, Circulation 1999, 99: 2626
- 23) Malmerg K, Eur Heart J 2005, 26: 650
- 24) The CREATE-ECLA randomized controlled trial, JAMA 2005, 293:437
- 25) Van den Berghe G, Eur Heart J 2005, 26:639
- 26) Weston C, Heart 2007, 93: 1542
- 27) Zarich SW, Circulation 2007, 115, e 436
- 28) Malhotra A, New Engl J Med 2006, 355: 516
- 29) Abbate A, Eur Heart J 2005, 26: 1245

- 30) Markowitz L, Endocr Pract 2002, 8: 10
- 31) Yale Insulin Infusion Protocol, Diabetes Care 2004, 27: 461
- 32) Clement S, Diabetes Care 2004 27, 554
- 33) The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases - ECS and EASD, Eur Heart J 2007, 28: 88
- 34) ADA – Standards of medical care in diabetes - 2007, Diabetes care 2007, 30 (suppl 1): S4
- 35) AACE, Inpatient diabetes and metabolic control - conference proceedings, Endocr Pract 2004, 10 (suppl 2): 1
- 36) ACE position statement, Endocr Pract 2004, 10 (suppl 2): 4
- 37) The ACE/ADA Task Force on inpatient diabetes, Diabetes Care 2006, 29: 1955