

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

La terapia insulinica aumenta il rischio cardiovascolare?

Partecipanti

Saula Vigili de Kreutzenberg

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

Simona Frontoni

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

1) Sono stati descritti potenziali meccanismi attraverso cui la terapia insulinica potrebbe aumentare il rischio cardiovascolare?

► **Saula Vigili de Kreutzenberg:** un ruolo causale dell'insulina nello sviluppo e nella progressione della malattia aterosclerotica è stato suggerito da tempo ed è tuttora oggetto di dibattito. L'insulina svolge le proprie azioni attivando due differenti vie intracellulari: la via della fosfatidilinositol-3 chinasi (PI-3K) che media la maggior parte degli effetti dell'ormone, compresi il trasporto del glucosio, la sintesi del glicogeno, il metabolismo dei lipidi, la sintesi del monossido d'azoto e gli effetti anti-infiammatori e la via della MAPK (*mitogen activated protein kinase*) che media, invece, effetti mitogeni, quali la produzione di molecole pro-infiammatorie (ICAM, VCAM, PAI-1) e quella di matrice extracellulare. L'insulina può quindi svolgere sia azioni pro-aterogene sia anti-aterogene. I potenziali meccanismi fisiopatologici coinvolti nel determinare danno aterosclerotico sono stati indagati soprattutto nell'animale e in studi *in vitro*. Nell'animale da esperimento il trattamento a lungo termine con insulina induce lesioni arteriose ricche in lipidi e stimola l'ispessimento parietale. I meccanismi responsabili sono un'aumentata sintesi cellulare di colesterolo nel tessuto arterioso, uno squilibrio dei recettori per le *low density lipoproteins* (LDL) e per le *high density lipoproteins* (HDL) (con incremento dei primi e riduzione dei secondi) e un aumentato *binding* delle LDL nelle cellule muscolari lisce arteriose, nei monociti e macrofagi. Nell'animale la somministrazione di insulina inibisce la regressione dell'aterosclerosi sperimentale dieta-indotta, mentre il deficit insulinico inibisce lo sviluppo delle lesioni arteriose (1). L'insulina è inoltre un fattore di crescita e promuove l'angiogenesi e la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari attivando le stesse vie attivate dal recettore di *insulin-like growth factor* (IGF)-1 (2). Tali vie dell'azione insulinica sembrano coinvolte nella neovascolarizzazione retinica e svolgere, inoltre, un ruolo chiave nella riduzione dell'aspettativa di vita nei mammiferi (3). Tra gli altri potenziali meccanismi favorevoli l'aterosclerosi sono stati suggeriti la disfunzione endoteliale (4) e l'inibizione dell'apoptosi dei macrofagi (5). La disfunzione endoteliale precede e predice gli eventi macrovascolari. In uno studio condotto nell'uomo è stato dimostrato che l'infusione di insulina a concentrazioni ancora fisiologiche (<120 pmol/L) è in grado di indurre, in soggetti sani, disfunzione endoteliale severa nelle arterie di con-

duttanza, sede del processo aterosclerotico (4). I meccanismi responsabili della disfunzione endoteliale insulino-indotta non sono chiari, ma è ipotizzabile siano ascrivibili prevalentemente a un aumento dello stress ossidativo intracellulare (6). Questi effetti dell'insulina potrebbero contribuire alla patogenesi della più frequente restenosi post-angioplastica osservata nel diabetico (7), favorendo la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce, l'aumentata produzione di matrice extracellulare e lo stato pro-coagulativo (8). Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'insulina stimola la produzione di endotelina (ET)-1 e la sua azione sulla parete vascolare, mentre *in vivo* elevati livelli di insulina determinano un incremento dei livelli circolanti di ET-1 in soggetti sani (9). L'insulina stimola inoltre l'attività simpatica e la ritenzione di sodio (e conseguentemente di acqua). È evidente, quindi, che gli effetti dell'ormone sulla funzione vascolare sono complessi, possono essere sfavorevoli e in parte dipendono dal *milieu* fisiologico o fisiopatologico presente al momento del legame dell'insulina al suo recettore. Tuttavia non è semplice traslare questi potenziali effetti pro-aterogeni dell'insulina alla terapia insulinica. Non va dimenticato che il principale effetto dell'insulina è quello di ripristinare un metabolismo alterato e la correzione dell'iperglicemia e dell'ipernefemia potrebbero di per sé bilanciare e sopravanzare i potenziali effetti sfavorevoli dell'insulina sull'aterogenesi.

In sintesi, l'insulina è un peptide che possiede azione pro-aterosclerotica mediante i seguenti effetti: effetto sinergico con i fattori di crescita; aumento delle lipoproteine aterogene; aumentato tono endotelinergico; disfunzione endoteliale; incremento dello stress ossidativo; apoptosi; rimodellamento vascolare. Queste stesse azioni, dimostrate prevalentemente in studi sperimentali, potrebbero avere un ruolo significativo anche quando l'insulina è impiegata per fini terapeutici.

🔊 **Simona Frontoni:** le maggiori evidenze ad oggi disponibili sembrano supportare l'ipotesi che l'insulina eserciti numerosi meccanismi protettivi sul rischio cardiovascolare (Tabella 1), in particolare a livello dell'endotelio. Infatti, le cellule endoteliali umane presentano un recettore specifico per l'insulina e in topi portatori di una delezione condizionale del gene che codifica per tale recettore i livelli di mRNA che codificano per la ossido nitrico-sintetasi (eNOS) nell'aorta e nel cuore sono ridotti del 60% (11). D'altra parte, è ormai ben dimostrato che l'insulina somministrata per via endovenosa (12) è in grado di esercitare effetti vasoattivi, in particolare inducendo vasodilatazione e aumento del flusso plasmatico ossido nitrico (NO)-dipendenti; tuttavia, la rilevanza fisiologica di queste azioni vasoattive dell'insulina è stata a lungo dibattuta (13, 14). L'insulina aumenta il flusso in diversi vasi, sia nei capillari sia nei vasi di resistenza: nei primi il flusso plasmatico viene aumentato immediatamente incrementando, in questo modo, la captazione di nutrienti e l'utilizzazione di glucosio a livello del muscolo scheletrico; nei vasi di resistenza, invece, l'insulina esercita un effetto più tardivo che richiede diverse ore per raggiungere il livello di stimolo massimale (14). Comunque, malgrado la controversia ancora in corso sulla rilevanza fisiologica degli effetti insulinici sul flusso plasmatico, le interazioni tra insulina e ossido nitrico sono ormai ben note e considerate di grande importanza, in particolare alla luce di evidenze molto solide che indicano come l'ormone aumenti direttamente la produzione di ossido nitrico da parte dell'endotelio, attraverso vie che comprendono l'attivazione della PI-3K che, a sua volta, stimola la fosforilazione di eNOS e anche alla luce dell'osservazione di Federici et al. (15) che un comune polimorfismo di *insulin receptor substrate* (IRS)-1 è associato a una ridotta capacità dell'insulina di attivare questa via di segnale. Inoltre, una ridotta espressione di IRS-1 da parte degli adipociti è un indice di insulino-resistenza e di aumentato rischio di sviluppo del diabete tipo 2 (DMT2) e di complicanze vascolari precoci. Queste osservazioni dimostrano che le azioni metaboliche e vascolari dell'insulina possono coinvolgere una via comune di segnale e che l'insulino-resistenza nelle cellule endoteliali può rappresentare la conseguenza di alterazioni a valle di PI-3K.

Tabella 1 **Effetti fisiologici dell'insulina sull'infiammazione e sullo stress ossidativo**

- Sopprime NF- κ B
- Sopprime ICAM-1 e MCP-1
- Induce il rilascio di ossido nitrico
- Aumenta l'espressione di ossido-nitrico-sintasi
- Riduce NADPH ossidasi
- Riduce il fattore plasmatico tissutale
- Riduce la produzione di metalloproteinasi

NF- κ B = nuclear factor-kappa B; ICAM-1 = interstitial cell adhesion molecule-1; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate. Mod. da (10)

2) Vi sono evidenze cliniche che dimostrino che la terapia insulinica favorisce la malattia cardiovascolare?

►) **Saula Vigili de Kreutzenberg:** un'associazione significativa tra elevate concentrazioni insulinemiche ed eventi cardiovascolari è stata dimostrata in numerosi ampi studi epidemiologici. Lo studio *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) (16) dimostrò un'associazione significativa tra insulinemia a digiuno e mortalità cardiovascolare in entrambi i sessi; ugualmente lo studio di Parigi (17) e il *Quebec Cardiovascular Study* (18) riscontrarono che l'insulinemia costituiva un predittore di rischio indipendente di un primo evento cardiovascolare in soggetti peraltro sani. Il follow-up a 22 anni del *Helsinki Policemen Study* (19) ha confermato l'associazione tra iperinsulinemia e mortalità cardiovascolare e questi risultati fecero inizialmente attribuire all'ormone un ruolo pro-aterogeno diretto. Tuttavia, questi studi osservazionali non consentono di stabilire se l'insulina svolga un ruolo causale nell'indurre malattia cardiovascolare oppure se l'iperinsulinemia rappresenti uno spettatore innocente e sia solamente la conseguenza di una condizione di insulino-resistenza sistemica e a quest'ultima vada piuttosto attribuito un ruolo pro-aterogeno. Queste osservazioni sono però relative a un'iperinsulinemia endogena e a uno stato di insulino-resistenza e non agli effetti della terapia con insulina per sé, anche se è ipotizzabile che elevate concentrazioni di insulina circolante, indipendentemente che siano endogene o esogene, producano i medesimi effetti. Inoltre, la terapia insulinica intensivizzata è finalizzata al buon controllo glicemico ed è estremamente difficile separare gli effetti potenzialmente anti-aterogeni di quest'ultimo da quelli potenzialmente pro-aterogeni indotti dall'insulina stessa, effetti che potrebbero quindi essere mascherati e contro-bilanciati dal buon controllo glicemico. Come già illustrato, l'insulina attiva potenziali meccanismi favorenti la malattia aterosclerotica, ma sono scarsi gli studi dedicati alla valutazione di questi meccanismi *in vivo* in pazienti insulino-trattati, come pure gli studi randomizzati e controllati che hanno indagato gli effetti pro-aterogeni della terapia insulinica. Lo studio DAI ha dimostrato che il trattamento insulinico (da solo o in associazione a terapia orale) si associa a un maggior numero di eventi coronarici negli uomini e nelle donne diabetici tipo 2 (20). In pazienti con DMT2 è stato dimostrato che il trattamento con insulina si associa a un maggior rischio di sviluppare ipertensione arteriosa (21). Inoltre, sempre in diabetici tipo 2, il trattamento insulinico è risultato essere il principale predittore di aggregazione piastrinica ADP-indotta, indipendentemente dal controllo glicemico e dallo stato infiammatorio (22). I grandi trial che hanno indagato la possibile aterogenicità della terapia insulinica nel DMT2 sono stati lo studio *University Group Diabetes Program* (UGDP) (23), il *Kumamoto Study* (24), l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (25) e il *Veteran Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes* (VA-CSDM) (26). Si tratterà oltre lo studio *Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction* (DIGAMI) che riguarda più specificatamente soggetti con evento acuto in atto. Pur con i diversi limiti di ciascuno studio, le differenze di mortalità cardiovascolare e di infarto del miocardio osservate non risultano statisticamente significative nei pazienti in terapia insulinica intensiva in confronto agli altri trattamenti, mostrando sia un trend di riduzione (UKPDS), sia un trend di incremento (VA-CSDM). È vero che il follow-up post-trial dell'UKPDS (27) ha mostrato, nei pazienti che erano stati allocati nel braccio intensivo, una riduzione significativa dell'infarto miocardico, ma questa sembra imputabile a una "memoria glicemica" e, quindi, ascrivibile al pregresso buon controllo glicemico e non necessariamente alla terapia insulinica.

Pertanto, l'ipotesi di un possibile effetto cardiovascolare deleterio della terapia insulinica, inscindibile peraltro dal migliore controllo glicemico, resta plausibile. Inoltre, la mancata osservazione di una netta superiorità del trattamento insulinico nel ridurre la complicità cardiovascolare suggerisce che, benché la terapia insulinica possa non aumentare il rischio di complicità cardiovascolare, non sia nemmeno in grado di svolgere un'azione anti-aterogena e vasculoprotettiva così importante ed efficace, pari a quella per esempio esercitata dalla metformina.

►) **Simona Frontoni:** sono stati pubblicati diversi studi osservazionali sulla relazione tra terapia insulinica e rischio cardiovascolare, la maggior parte dei quali condotti su pazienti con DMT2. Benché alcuni di questi abbiano riportato un aumento del rischio cardiovascolare nel gruppo di pazienti trattati con insulina, rispetto agli altri gruppi di trattamento, devono essere fatte alcune precisazioni importanti. La prima riguarda il fatto che soltanto in una minoranza di tali studi si raggiungeva la significatività statistica, ma l'aspetto più importante da considerare

è che questo tipo di studi si presta a numerosi errori di interpretazione poiché è evidente che i pazienti che vengono avviati alla terapia insulinica presentano caratteristiche cliniche di maggiore gravità (peggior controllo glicemico, maggiore durata di malattia) e queste non sono completamente aggiustate dall'analisi multivariata effettuata nella maggior parte dei casi. Dati completamente diversi emergono da tutti i grandi trial clinici condotti in pazienti sia con diabete tipo 1 (DMT1) (28, 29), sia con DMT2 (25) nei quali non è mai stata riscontrata un'associazione tra terapia insulinica e aumento degli eventi cardiovascolari.

Apparentemente più disomogenei e di non facile interpretazione i risultati appena pubblicati degli studi *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) e *Veteran Affairs Diabetes Trial* (VADT) (30-32). Questi trial, effettuati su pazienti con DMT2 con l'obiettivo di verificare l'impatto di uno stretto controllo glicemico sugli eventi cardiovascolari, hanno prodotto risultati soltanto apparentemente discordanti. Infatti, comune ai tre studi è risultato il dato di un'assente associazione statisticamente significativa tra terapia intensiva e mortalità cardiovascolare. In particolare, lo studio ACCORD è stato modificato dopo un follow-up medio di 3,5 anni, portando il target di emoglobina glicata (HbA_{1c}) del gruppo intensivo ai valori del gruppo in trattamento standard, per il riscontro di un aumento della mortalità, principalmente cardiovascolare. Poiché nel braccio in trattamento intensivo l'insulina era più frequentemente impiegata, questi risultati sembrerebbero suggerire l'ipotesi che la terapia insulinica possa favorire la comparsa di eventi cardiovascolari. In realtà, un esame più accurato di questi studi ha evidenziato che soprattutto negli studi ACCORD e VADT l'ipoglicemia era più frequente nei soggetti in trattamento intensivo e nel VADT le ipoglicemie severe predicavano in maniera indipendente i successivi eventi cardiovascolari. Pertanto, il problema non sembra risiedere nella terapia insulinica, ma nelle modalità con cui si raggiunge il buon controllo metabolico e in particolare la velocità di discesa dell'HbA_{1c} e il numero di ipoglicemie.

3) Vi sono evidenze che dimostrino differenze tra diabete tipo 1 e diabete tipo 2?

►) **Saula Vigili de Kreutzenberg:** la maggior parte degli studi che hanno valutato il ruolo della terapia insulinica come potenzialmente sfavorevole nei confronti della complicità macroangiopatica è stata condotta nel DMT2. D'altra parte, nel DMT1 il confronto può essere fatto solamente tra diversi regimi di terapia insulinica, più o meno intensivizzata e ovviamente non è possibile un paragone con altro tipo di terapia ipoglicemizzante. Come abbiamo già detto, nel DMT2 la terapia insulinica per sé non sembra in grado di ridurre significativamente la complicità macrovascolare. Anche i più recenti trial finalizzati a valutare gli effetti di un miglior controllo glicemico sulla complicità cardiovascolare, in cui la terapia insulinica rappresenta un'opzione terapeutica, hanno fornito risultati contrastanti: lo studio ADVANCE (31) ha confermato l'efficacia dell'ottimizzazione glicemica, lo studio VADT (32) ha negato tale efficacia e addirittura lo studio ACCORD (30) ha mostrato un aumento della mortalità, in assenza di una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari. Tenute in conto le diverse caratteristiche delle popolazioni studiate, va ricordato anche che il *milieu* metabolico del DMT2 è molto più complesso del DMT1, in quanto è caratterizzato da comorbidità (insulino-resistenza, obesità addominale, dislipidemia, ipertensione arteriosa, ecc.) che singolarmente contribuiscono alla complicità cardiovascolare e in certa misura possono modificare i reali effetti del buon controllo glicemico e/o dell'insulino-terapia. Una meta-analisi (33), che ha valutato l'efficacia del buon controllo sulla morbilità e mortalità cardiovascolare nel DMT1 e DMT2, ha evidenziato una riduzione del rischio relativo nettamente maggiore nel DMT1 rispetto al DMT2. Un'altra meta-analisi, che ha valutato invece gli effetti della terapia insulinica intensiva nel DMT1 sulla complicità macrovascolare (34), concludeva che la terapia intensivizzata, rispetto a quella convenzionale, non modifica la mortalità per causa macrovascolare, né il numero di pazienti affetti. Nel DMT1 è stata inoltre descritta un'associazione statisticamente significativa tra la dose cumulativa di insulina assunta e lo spessore medio-intimale carotideo, espressione di pre-aterosclerosi (35). Lo studio *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) (29) ha evidenziato gli effetti favorevoli a lungo termine mediati dal buon controllo glicemico sul rischio di malattia cardiovascolare ma, ancora una volta, non è possibile scindere i possibili effetti diretti della terapia insulinica da quelli mediati dal miglior controllo glicemico.

■) **Simona Frontoni:** la somministrazione di alte dosi di insulina a pazienti con DMT2 migliora sia la loro sensibilità insulinica sia la funzione endoteliale, verosimilmente attraverso la riduzione della glucotossicità (36); al contrario, l'iperinsulinemia indotta farmacologicamente in soggetti sani determina disfunzione endoteliale. Oltre all'attivazione della via PI-3K-dipendente e alla conseguente attivazione di eNOS, l'insulina sembra influenzare l'endotelio anche attraverso le vie MAPK-dipendenti che promuovono la migrazione delle cellule muscolari lisce e la produzione di ET-1. È interessante l'osservazione che nei ratti *Zucker* la via PI-3K-dipendente è resistente all'insulina, mentre la via MAPK-dipendente rimane responsiva e proprio l'alterato bilancio tra queste due vie viene considerato responsabile dell'eventuale disfunzione endoteliale.

Pertanto, la controversia riguardante il putativo effetto aterogeno dell'insulina potrebbe riflettere differenze nella modalità con cui l'ormone interagisce con queste due vie nell'individuo con un endotelio non insulino-resistente (come nel soggetto sano, ma anche nel soggetto con DMT1), rispetto a quanto accade in un soggetto con un endotelio insulino-resistente (37). In tali condizioni di resistenza vascolare all'insulina l'ormone potrebbe infatti attivare la via MAPK-dipendente e inibire potenziali meccanismi anti-aterosclerotici, nello stesso tempo lasciando intatti alcuni meccanismi pro-aterosclerotici. Inoltre, le conseguenze dell'iperinsulinemia potrebbero essere diverse quando questa rappresenta la conseguenza di uno stato di insulino-resistenza, anche per la difficoltà di discernere gli effetti dell'insulina da quelli della proinsulina che, come è noto, sono pro-aterogeni.

4) Quali sono le possibili indicazioni/controindicazioni alla terapia insulinica cronica nel paziente diabetico con malattia cardiovascolare?

■) **Saula Vigili de Kreutzenberg:** la terapia insulinica, se correttamente impiegata, non presenta di per sé controindicazioni, ad eccezione dell'allergia. D'altra parte, nel paziente con malattia d'organo avanzata o con DMT1 il controllo glicemico è ottenibile solamente con la terapia insulinica e quindi in questi pazienti viene a mancare il significato di possibili controindicazioni. Pertanto, la questione è quali vantaggi o svantaggi potrebbe apportare il trattamento insulinico rispetto ad altra terapia anti-iperglicemizzante nel paziente diabetico tipo 2 con malattia cardiovascolare. I principali eventi avversi della terapia insulinica sono un più elevato rischio di ipoglicemia (risultato statisticamente significativo pressoché in tutti gli studi condotti nel DMT2 in corso di trattamento intensivo) e un maggior incremento ponderale. Tali evenienze sono entrambe particolarmente temibili e da evitare nel paziente con malattia cardiovascolare. L'ipoglicemia stimola infatti la risposta catecolaminica, con conseguente rischio di aritmia e/o morte per causa coronarica. L'incremento ponderale si associa a una maggiore produzione di citochine e a più elevate concentrazioni di fattori della coagulazione, di acidi grassi e di altri mediatori potenzialmente favorevoli la coronaropatia e la morte cardiovascolare. Un altro meccanismo potenzialmente sfavorevole della terapia insulinica è rappresentato dalla ritenzione di sodio e di liquidi che potrebbe aggravare o slatentizzare uno scompenso cardiaco, condizione che è prevalentemente associata a cardiopatia ischemica. A fronte di tali potenziali rischi, le più recenti indicazioni per il trattamento dell'iperglicemia nel paziente diabetico affetto da cardiopatia suggeriscono la terapia insulinica come un mezzo per raggiungere il controllo glicemico, ma non necessariamente per la presenza di malattia cardiovascolare (38). Al contrario, vi è un sempre maggiore aumento di evidenze che suggerisce l'impiego, anche in pazienti "complicati", di alcuni farmaci ipoglicemizzanti orali, in particolare della metformina. Attualmente, anche nei pazienti con cardiopatia ischemica e/o insufficienza cardiaca è dunque opportuno considerare l'opzione terapeutica orale ed è modificato il precedente atteggiamento terapeutico che era più propenso alla terapia insulinica in questa tipologia di paziente.

■) **Simona Frontoni:** nello studio UKPDS il controllo glicemico intensivo con insulina o sulfoniluree riduceva significativamente gli endpoint microvascolari (25). Per quanto riguarda l'infarto miocardico, la riduzione del rischio relativo raggiungeva una significatività borderline, ma né l'insulina né le sulfoniluree aumentavano il rischio cardiovascolare, malgrado l'incremento ponderale e l'iperinsulinemia. È interessante notare che nella recente pubblicazione del report 80 dell'UKPDS veniva dimostrata una riduzione continuativa del rischio microvascolare (RR 24%, $p=0,001$) e una diminuzione emergente del rischio di infarto miocardico (RR 33%, $p=0,005$), nonostan-

te una precoce perdita delle differenze glicemiche (27).

Il DCCT/EDIC ha dimostrato una significativa riduzione non soltanto della patologia microvascolare (che si manteneva nel tempo anche quando venivano perse le differenze in termini di controllo glicemico nei due gruppi) ma anche dell'ispessimento medio-intimale. D'altra parte, un ulteriore follow-up del gruppo trattato in maniera intensiva per una media di 17 anni ha dimostrato che una precoce terapia intensiva riduceva il rischio di infarto miocardico non fatale, *stroke* o morte del 57% (29).

Come precedentemente accennato, la lezione imparata dall'ACCORD e dal VADT ci ha insegnato che la vera controindicazione è una discesa troppo rapida dei valori di HbA_{1c} e un numero troppo elevato di ipoglicemie severe, soprattutto in presenza di un paziente vulnerabile, con lunga durata della malattia, con pre-esistente malattia cardiovascolare e in molti casi anche con neuropatia autonoma e microangiopatia.

5) Quali sono le possibili indicazioni/controindicazioni alla terapia insulinica nel paziente diabetico con evento cardiovascolare acuto?

►) **Saula Vigili de Kreutzenberg:** il controllo glicemico si è dimostrato un approccio indispensabile per il miglioramento di quasi tutti gli *outcomes* nel soggetto iperglicemico con evento cardiovascolare acuto in atto (39). Tuttavia, a meno che non sia praticabile solo la terapia per via infusiva (e in questo caso l'insulina rappresenta l'unica opzione), sembra più importante il target euglicemico che non l'approccio terapeutico impiegato per ottenerlo. Il primo studio che valutò l'efficacia del trattamento insulinico nel paziente diabetico con evento acuto in atto fu il DIGAMI (40) che randomizzò pazienti diabetici con infarto miocardico o a trattamento insulinico e.v. o a terapia convenzionale. Entrambi i gruppi presentarono approssimativamente un uguale numero di complicanze intraospedaliere e non si evidenziarono differenze significative nella mortalità tra i due tipi di trattamento, né durante la degenza né a 3 mesi di distanza dall'evento. Anche lo studio DIGAMI 2 (41) non ha dimostrato superiorità del trattamento insulinico in acuto rispetto a quello con antidiabetico orale in pazienti diabetici con infarto miocardico. In questo studio i livelli glicemici erano simili, indipendentemente dal tipo di terapia, corroborando l'ipotesi che probabilmente conta di più l'obiettivo euglicemico piuttosto che il mezzo terapeutico impiegato. Il CREATE-ECLA *Randomized Controlled Trial* (42) è lo studio che ha randomizzato il più ampio numero di soggetti con evento miocardico acuto e ha valutato gli effetti dell'infusione di glucosio, insulina e potassio (GIK) in confronto a terapia standard. I risultati non hanno evidenziato differenze degli *outcomes* vascolari tra il gruppo di controllo e quello in trattamento, anche valutando i sottogruppi di pazienti diabetici e non diabetici. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati per quanto riguarda il ruolo della terapia insulinica risulta difficile in quanto questo non era un obiettivo specifico dello studio.

Come per il trattamento in cronico, la complicanza più temibile del trattamento insulinico è rappresentata dalla crisi ipoglicemica che non dovrebbe costituire un problema, se la terapia è correttamente gestita, nel paziente acuto. Va peraltro ricordato che sono stati descritti alcuni casi di edema polmonare acuto non cardiogeno in concomitanza con crisi ipoglicemica da terapia insulinica. I meccanismi responsabili sono riconducibili a una doppia genesi neurogena e metabolica che, con effetto sinergico, determina aumento della pressione capillare idrostatica e della permeabilità vascolare in presenza di elevate concentrazioni di catecolamine (43). Questa evenienza, benché molto rara, è temibile e va tenuta in considerazione qualora siano presenti le condizioni favorevoli.

►) **Simona Frontoni:** nello studio DIGAMI 1 l'infusione di insulina e glucosio seguita da terapia insulinica intensiva sottocutanea, in pazienti con infarto del miocardio acuto, ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza a lungo termine e di ridurre il rischio assoluto di mortalità totale dell'11% (44). Tali differenze si sono mantenute per oltre tre anni. Lo studio DIGAMI 2 (41) è stato disegnato per investigare se questa sostanziale riduzione della mortalità era dovuta alla glicemia o all'effetto dell'insulina di per sé. Tuttavia, lo studio non è riuscito a dimostrare differenze significative tra i due gruppi di intervento in termini di impatto sulla mortalità a lungo e breve termine. Sfortunatamente, questo studio deve essere considerato non conclusivo, dal momento che i tre gruppi non differivano in termini di HbA_{1c}. L'analisi epidemiologica derivata dal DIGAMI 2 supporta il concetto che un accurato con-

trollo glicemico, piuttosto che il trattamento insulinico di per sé, rappresenti il maggior determinante dell'aumentata sopravvivenza in soggetti con iperglicemia e infarto del miocardio. Tuttavia, è stato recentemente suggerito dagli stessi autori che l'insulina di per sé potrebbe essere dannosa, se il suo impiego non si associa al raggiungimento della normoglicemia (45), nei diabetici con elevato rischio cardiovascolare.

Concludendo, malgrado il grande numero di evidenze derivanti dai trial clinici, il ruolo dell'insulina nel ridurre il rischio cardiovascolare non è ancora totalmente definito. I risultati di alcuni studi in corso (46) potranno forse aiutarci a risolvere questa controversia.

Bibliografia

1. Stout RW. Insulin and atheroma. 20-yr perspective. *Diabetes Care* 13: 631-654, 1990.
2. Ruiz-Torres A, Lozano R, Melón J, Carraro R. On how insulin may influence ageing and become atherogenic throughout the insulin-like growth factor-1 receptor pathway: In vitro studies with human vascular smooth muscle cells. *Gerontology* 51: 225-230, 2005.
3. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 421: 182-187, 2003.
4. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in human: Sites and mechanisms. *Circulation* 105: 576-582, 2002.
5. Iida KT, Suzuki H, Sone H, et al. Insulin inhibits apoptosis of macrophage cell line, THP-1 cells, via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 380-386, 2002.
6. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 87: 840-844, 2000.
7. Radke PW, Friese K, Buhr A, et al. Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 98: 1218-1222, 2006.
8. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 27: 528-535, 1996.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Review: Insulin and endothelin: An interplay contributing to hypertension development? *J Clin Endocrinol Metab* 92: 379-385, 2007.
10. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: A new paradigm. *Diabetologia* 45: 924-930, 2002.
11. Vicent D, Ilany J, Kondo T, et al. The role of endothelial insulin signalling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 111: 1373-1380, 2003.
12. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 41: 1076-1083, 1992.
13. Steinberg HO, Baron AD. Insulin-mediated vasodilation: Why one's physiology could be the other's pharmacology. *Diabetologia* 42: 493-495, 1999.
14. Yki-järvinen H, Utriainen T. Insulin-induced vasodilation: Physiology or pharmacology? *Diabetologia* 41: 369-379, 1998.
15. Federici M, Pandolfi A, De Filippis EA, et al. G972R IRS-1 variant impairs insulin regulation of endothelial nitric oxide synthase in cultured human endothelial cells. *Circulation* 109: 399-405, 2004.
16. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyörälä K. DECODE Insulin Study Group. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: A metaanalysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 47: 1245-1256, 2004.
17. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 34: 356-361, 1991.
18. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952-957, 1996.
19. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular and noncardiovascular mortality: The 22-year follow-up results of Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 23: 1097-1102, 2000.
20. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: Impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30: 1241-1247, 2007.
21. Tseng CH. Exogenous insulin use and hypertension in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 166: 1184-1189, 2006.
22. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 48: 298-304, 2006.
23. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124: 104-109, 1996.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
26. Abaira C, Colwell JA, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med* 157: 181-188, 1997.
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of

- intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1589, 2008.
28. Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 75: 894–903, 1995.
 29. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643–2653, 2005.
 30. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
 31. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560–2572, 2008.
 32. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
 33. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 152: 27–38, 2006.
 34. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2): B35–B39, 1999.
 35. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, et al. High cumulative insulin exposure: A risk factor of atherosclerosis in type 1 diabetes? *Atherosclerosis* 181: 185–192, 2005.
 36. Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, et al. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 89: 431–434, 2002.
 37. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: Endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 46–56, 2007.
 38. Inzucchi SE MD, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 117: 574–584, 2008.
 39. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449–461, 2006.
 40. Malmberg K, Rydén L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström 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 Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 17: 1337–1344, 1996.
 41. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26: 650–661, 2005.
 42. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 293: 437–46, 2005.
 43. Uchida D, Ohigashi S, Hikita S, et al. Acute pulmonary edema caused by hypoglycemia due to insulin overdose. *Intern Med* 43: 1056–1059, 2004.
 44. 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* 314: 1512–1515, 1997.
 45. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: A report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 29: 166–176, 2008.
 46. Origin Trial Investigator, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 155: 26–32, 2008.

