

Rischio cardiovascolare residuo dopo infarto miocardico acuto trattato con angioplastica coronarica primaria nei diabetici: follow up a 7 anni



A. De Monte¹, G. Sinagra², M. Chiuch¹, M. De Roia¹, G. Barbati³, A. Perkan², L. Cattin¹
ariella.demonte@aots.sanita.fvg.it

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste; ² Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste; ³ Dipartimento di Medicina Ambientale e Salute Pubblica, Università di Padova

Parole chiave: Diabete mellito, Infarto miocardico, Angioplastica primaria, Rischio cardiovascolare residuo
Key words: Diabetes mellitus, Myocardial infarction, Coronary angioplasty, Residual cardiovascular risk

Il Giornale di AMD, 2012;15:174-179

Riassunto

Scopo. Valutare nei soggetti ricoverati in UTIC per infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato (STEMI) trattato con angioplastica l'impatto prognostico del diabete sulla rivascularizzazione e sul decorso clinico intraospedaliero, sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari a lungo termine.

Risultati. La nostra coorte comprende 794 soggetti di cui 192 (24%) con diabete noto o diagnosticato durante la degenza. I soggetti diabetici risultano più ipertesi ($p<0.0001$) e con più arteriopatia degli arti inferiori ($p<0.007$), si presentano clinicamente con una classe prognostica Killip più elevata ($p<0.001$) e con frequenza cardiaca più elevata ($p<0.011$); hanno trigliceridemia più elevata ($p<0.004$) e più basse HDL ($p<0.027$). Dopo rivascularizzazione hanno più scompenso cardiaco ($p<0.0001$), disfunzione ventricolare sinistra severa ($p<0.004$) e shock ($p<0.012$), creatinemia più elevata ($p<0.020$). Entrambi i gruppi hanno ricevuto lo stesso trattamento riperfusivo meccanico e farmacologico anche alla dimissione. Lo studio della curva di sopravvivenza indica che i diabetici hanno maggior mortalità sia intra che extra-ospedaliera ($p<0.001$) con amplificazione del fenomeno a lungo termine. Nella nostra coorte i predittori di morte dopo angioplastica sono: classe Killip 3-4 (HR 3.565; $p\leq 0.0001$), scompenso cardiaco (HR 2.055; $p<0.011$), età (HR 1.301; $p<0.0001$) e creatinemia (HR 1.301; $p<0.0001$).

Conclusioni. Nonostante trattamento riperfusivo meccanico e farmacologico ottimale dello STEMI, il diabete determina una prognosi peggiore che evidenzia l'importanza di utilizzare precocemente strategie di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare prima che si sviluppino le complicanze.

Summary

Aim. To assess the influence of diabetes mellitus on the effectiveness of mechanical reperfusion and short and long term outcome in patients with STEMI who underwent PCI.

Results. Of 794 patients, 192 (24%) had diabetes mellitus. Diabetic subjects had higher prevalence of arterial hypertension ($p<0.0001$), peripheral arteriopathy ($p<0.007$), heart rate ($p<0.011$), Killip class ($p<0.001$), triglycerides ($p<0.004$) and lower HDL cholesterol ($p<0.027$). Both groups undergone the same mechanical reperfusion and pharmacological procedure, but diabetic had worst outcome after PCI with severe ventricular dysfunction ($p<0.004$), congestive heart failure ($p<0.0001$), and shock occurrence ($p<0.012$). According to Kaplan Meier survival

analysis, diabetics had higher mortality at 30 days and 7 years following STEMI, respectively. In addition, they met an increasing occurrence of CV events in the late follow-up ($p<0.001$).

In diabetic group, the predictive factors of mortality after PCI were Killip class 3-4 (HR 3.565; $p<0.0001$), heart failure (HR 2.055; $p<0.011$), age (HR 1.301; $p<0.0001$) and serum creatinine levels (HR 1.301; $p<0.0001$).

Conclusions. Despite optimum reperfusion and pharmacological heart procedures for STEMI, diabetic subjects suffered for a significantly adverse prognosis. Such an observation underlines the needs to manage aggressively the cardiovascular risk factors before starting and progressing cardiovascular disease.

Introduzione

L'incidenza e la prevalenza del diabete mellito è in continuo aumento nel mondo parallelamente all'aumento dell'età media della popolazione, dell'obesità, dello stile di vita sedentario⁽¹⁾. Nella popolazione diabetica le complicanze cardiovascolari si confermano come la principale causa di morbilità e di mortalità e tra queste la più frequente è la malattia coronarica⁽²⁾.

Il diabete è associato ad un eccesso di rischio per infarto miocardico che, seppur ridotto lungo i decenni dalle nuove strategie terapeutiche, persiste determinando una prognosi cardiovascolare peggiore rispetto ai soggetti non diabetici⁽³⁾.

L'angioplastica (PCI) si definisce primaria quando viene eseguita nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) senza precedente o concomitante trattamento fibrinolitico. Diversi studi hanno dimostrato la superiorità della PCI primaria rispetto alla terapia fibrinolitica per un ripristino più efficace della pervietà del vaso, per minor ri-occlusione, per miglioramento della funzione ventricolare sinistra e migliori outcomes clinici se essa viene eseguita entro 6-12 ore dall'inizio dei sintomi⁽⁴⁾. È necessario ridurre al minimo il ritardo per trattare il paziente entro le prime 2 ore dopo l'insorgenza dei sintomi, trasportando il paziente con STEMI ad un

centro di emodinamica che possa offrire un servizio 24 ore su 24 con un team di operatori esperti. Le linee guida ESC/EASD raccomandano di trattare con angioplastica primaria i soggetti con infarto miocardico acuto con ST sopraelevato (STEMI) in particolar modo i diabetici.

In realtà dagli studi sappiamo che sebbene la PCI si dimostri inizialmente efficace sia nei diabetici che nei non diabetici, i primi manifestano più spesso restenosi post-procedurale e una prognosi a lungo termine peggiore⁽⁵⁾. L'uso degli stents medicati ha ridotto complessivamente le restenosi anche se queste avvengono comunque sempre più frequentemente nei diabetici⁽⁶⁾.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica in corso di PCI, l'inibitore della glicoproteina (GP) IIB/IIIa ha dimostrato di migliorare la mortalità a lungo termine soprattutto nei diabetici, ma sarà necessario studiare il suo effetto su campioni di diabetici più numerosi rispetto a quelli finora studiati⁽⁷⁾.

I diabetici sottoposti a bypass coronarico manifestano rispetto ai non diabetici maggior rischio di mortalità postoperatoria sia a 30 giorni che a lungo termine e maggior necessità di re intervento⁽⁵⁾.

I due tipi di rivascularizzazione danno nella popolazione non diabetica effetti simili sulla prognosi ma nel gruppo dei diabetici il bypass risulta progressivamente più efficace nei casi con malattia coronarica più estesa, in particolare nella malattia multi vasale⁽⁸⁾.

Nei diabetici trattati con rivascularizzazione coronarica permane quindi un eccesso di mortalità a lungo termine che non viene interamente spiegato né dal profilo di rischio cardiovascolare più elevato, né dall'età media più avanzata, né dalle caratteristiche morfologiche della malattia coronarica o dalla disfunzione ventricolare.

In letteratura i dati relativi a soggetti diabetici con STEMI trattati con PCI sono ancora pochi e derivano da analisi di sottogruppi selezionati che potrebbero non rappresentare la realtà clinica quotidiana.

Scopo del lavoro

L'obiettivo di questo studio osservazionale è valutare nei soggetti ricoverati in UTIC per STEMI:

- l'impatto del diabete e dei fattori di rischio cardiovascolari ad esso associati sulla rivascularizzazione e sul decorso clinico intraospedaliero;
- la mortalità e gli eventi cardiovascolari nel follow-up a lungo termine (sette anni)

Casistica e Metodi

Raccolta dati. Lo studio è stato condotto su tutti i pazienti con STEMI, sistematicamente sottoposti ad angioplastica e registrati nel database istituito nel 2003 presso il S.C. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste, nel periodo 1.12.2003-1.12.2010. Un follow-up sistematico è stato attuato per tutti i pazienti registrati. Nel registro erano inseriti anche pazienti con STEMI prove-

nienti prevalentemente dal Dipartimento di Cardiologia dell'area Giuliano-Isontina (Cardiologie di Monfalcone e Gorizia) e occasionalmente da altri ospedali. Le valutazioni oggetto della presente analisi derivano dai dati del registro integrati con i dati metabolici ottenuti dal sistema informatico e dalle cartelle cliniche, completati da un'intervista telefonica condotta sui non residenti a Trieste e su coloro che erano sfuggiti al follow up.

I dati di mortalità sono stati ricavati dall'archivio ISTAT per i residenti in Regione e, negli altri casi, da interviste telefoniche alle famiglie.

Rivascularizzazione. Per la diagnosi di STEMI sono stati seguiti i seguenti criteri: a) dolore toracico (o equivalenti) da $\geq 20'$ non sensibile a trinitroglicerina; b) sopra-slivellamento ST ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 derivazioni contigue; sottoslivellamento in V1-V4 associato a soprasslivellamento in derivazioni supplementari (V8-9 o in derivazioni inferiori); blocco di branca sinistro di nuova insorgenza all'ECG; c) aumento dei markers sierici di necrosi miocardica: troponina, CPK-MB o CPK totale.

Le procedure di rivascularizzazione sono state eseguite secondo gli standard internazionali ACC/AHA⁽⁹⁾. L'angioplastica viene definita primaria, quando eseguita come primo intervento ripercussivo nello STEMI esordito da meno di 12 ore dall'inizio dei sintomi. L'angioplastica è stata nella maggior parte dei casi completata da uno o più stent coronarici. L'impiego di inibitore della glicoproteina GP IIB/IIIa (Abciximab) è stato lasciato alla scelta dell'operatore. Al termine della procedura tutti i pazienti sono stati trattati con acido acetilsalicilico e clopidogrel (carico di 300 mg seguito da dose giornaliera di 75 mg per almeno 30 giorni). Le altre terapie farmacologiche sono state somministrate a discrezione del Cardiologo curante.

Per la stratificazione del rischio-CV sono stati impiegati, stima della classe Killip, della funzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma (dato qualitativo e quantitativo mediante calcolo della frazione di eiezione), del TIMI index (Thrombolysis in Myocardial Infarction), predittivo di mortalità e di scompenso cardiaco a lungo termine nello STEMI).

Per il calcolo del filtrato glomerulare è stata utilizzata la formula di Cockcroft e Gault*.

Sono stati oggetto di valutazione:

- 1) i tempi coronarici: in fase preospedaliera (dall'insorgenza dei sintomi all'arrivo in ospedale), intraospedaliera (door to balloon: dall'arrivo in ospedale alla rivascularizzazione) e confrontati con il tempo totale di ischemia (dall'insorgenza dei sintomi all'apertura della coronaria)
- 2) il trattamento farmacologico è stato valutato durante la procedura, il decorso clinico dopo rivascularizzazione

* Formula di Cockcroft e Gault per il calcolo del VFG:

$$VFG = \frac{(149 - \text{età}) \cdot \text{Peso}}{(72 \text{ creatinina sierica})}$$

Per le femmine si moltiplica il risultato per il fattore di correzione 0,85.

- rizzazione (durata della degenza, evoluzione ECG, funzione ventricolare sinistra) e alla dimissione
- 3) i dati di mortalità cardiovascolare intraospedaliera e a lungo termine.

Tabella 1. Descrizione della popolazione con STEMI trattata con PCI.

DATI DESCRITTIVI DELL'INTERA COORTE STEMI (N=794)	
Età (anni) $M \pm DS$	66 \pm 12
Sesso (M/F)	595/199
Pregresso infarto n. (%)	111 (15)
Pregressa rivascularizzazione n. (%)	70 (9)
Iperensione arteriosa n. (%)	501 (65)
Familiarità cardiovascolare n. (%)	196 (26)
Arteriopatia arti inferiori n. (%)	115 (15)
Angina pectoris n. (%)	224 (30)
Diabete mellito n. (%)	192 (24)
Fumo n. (%)	384 (50)
Dislipidemia n. (%)	389 (49)
Infarto anteriore n. (%)	387 (49)
Classe Killip 3-4 n. (%)	92 (12)
Pressione arteriosa sistolica $M \pm DS$	134 \pm 29
Pressione arteriosa diastolica M (range)	80 (70-85)
Frequenza cardiaca $M \pm DS$	75 \pm 18
Frazione eiezione basale $M \pm DS$	48 \pm 11
Disfunzione ventricolo sinistro iniziale n. (%)	222 (31)
Emoglobina glicata % (range)	5.8% (5.5-6.4)
Colesterolo totale $M \pm DS$	193 \pm 50
Colesterolo LDL $M \pm DS$	123 \pm 44
Colesterolo HDL $M \pm DS$	45 \pm 11
Trigliceridi M (range)	109 (83-150)
Creatininemia all'ingresso M (range)	1.04 (0.91-1.22)
DATI CORONAROGRAFICI	
Malattia coronarica multivasale n. (%)	330 (42)
TIMI basale 2-3 n. (%)	156 (20)
TRATTAMENTO	
Inibitore GP IIb/IIIa n. (%)	370 (47)
Contropulsazione aortica n. (%)	65 (8)
Cateterismo Swan Ganz n. (%)	48 (6)
DECORSO CLINICO	
Giorni tot. di degenza $M \pm DS$	5 \pm 4
CPK MB massimo $M \pm DS$	315 \pm 310
Evoluzione ECG in onde Q n. (%)	540 (74)
Scompenso cardiaco congestizio n. (%)	165 (21)
Frazione eiezione post-angioplastica n. (%)	50 (42-57)
Disfunzione ventricolo sinistro finale n. (%)	173 (27)
Creatininemia al secondo giorno M (range)	0.95 (0.83-1.13)
TERAPIA IN DIMISSIONE	
ASA n. (%)	727 (98)
Clopidogrel n. (%)	714 (97)
Beta-bloccante n. (%)	556 (76)
ACE-inibitore n. (%)	561 (76)
Nitrati n. (%)	337 (46)
Statina n. (%)	577 (79)

I dati generali della popolazione studiata sono descritti nella Tabella 1, mentre nella Tabella 2 è descritto il confronto tra diabetici e non diabetici.

Lo shock è stato definito come severa ipotensione arteriosa sistemica (PAS<100 mmHg) con segni di ipoperfusione periferica e oligoanuria. La malattia coronarica è stata definita multivasale in presenza di almeno due rami principali coronarici con stenosi ≥ 70 %.

La diagnosi di diabete mellito è stata posta sulla base del dato anamnestico e, nel caso di diabete misconosciuto, dalla percentuale di emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6,5\%$ determinata come da IFCC).

La diagnosi di dislipidemia è stata posta in accordo con i criteri del NCEP. Il target dei valori lipidemici è stato fissato in modo individuale in relazione al grado di rischio cardiovascolare in accordo con le linee guida ESC/EAS⁽¹⁰⁾.

I dati di follow-up e, rispettivamente quelli di mortalità, sono stati ricavati dall'archivio informatico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste o dall'archivio dell'ISTAT e, se necessario, completati mediante contatto telefonico.

Test statistici. La popolazione in esame è stata descritta tramite $M \pm DS$ per le variabili continue ad andamento gaussiano e mediana e range interquartile per le variabili continue ad andamento non gaussiano; per le variabili discrete è stata utilizzata la frequenza assoluta e percentuale. Per i confronti tra i gruppi è stato utilizzato il test ANOVA con test post hoc di Bonferroni per le variabili continue ad andamento gaussiano e varianza omogenea tra gruppi, mentre per le variabili continue ad andamento non gaussiano e varianza disomogenea tra gruppi il test robusto di Brown-Forsythe ed il test post-hoc di Tamhane. Per le variabili discrete si è utilizzato il test del χ^2 , sia tra i tre gruppi che per coppie di gruppi. Le variabili continue di particolare interesse sono state trasformate su scala logaritmica per soddisfare il requisito di gaussianità ed elaborate mediante matrice di correlazione di Pearson. La curva di sopravvivenza stratificata per presenza di diabete è stata stimata con il metodo di Kaplan-Meier, applicando il test Log-rank per il confronto della sopravvivenza tra gruppi.

Abbiamo applicato il modello di sopravvivenza multivariato ad azzardi proporzionali di Cox a una lista di variabili scelta in base a criteri clinici, sia di parametri cardiovascolari che metabolici risultati significativi ad una precedente analisi univariata e, tramite procedura di selezione di tipo stepwise backward-conditional, abbiamo selezionato l'insieme di predittori indipendenti più significativi sulla prognosi.

Tutte le analisi sono state effettuate mediante il software SPSS versione 13.0 (Norusis Inc. Ill, USA).

Risultati

Nella tabella1 è riportata la descrizione completa della coorte esaminata. Si tratta di 794 pazienti con in-

Tabella 2. Confronto tra diabetici e non diabetici e significatività statistica delle differenze.

DATI DESCRITTIVI DEI SOGGETTI DIABETICI E NON DIABETICI			
	Non Diabetici (n=602)	Diabetici (n=192)	p
Età anni, $M \pm DS$	65 \pm 12	69 \pm 11	0.000
Rapporto M/F	3,35	2,05	0.004
DATI ANAMNESTICI			
Pregresso infarto n. (%)	85 (15)	26 (14)	n.s.
Pregressa rivascolarizzazione n. (%)	54 (9.5)	16 (8.9)	n.s.
Iperensione arteriosa n. (%)	361 (62)	140 (76)	0.000
Angina pectoris n. (%)	171 (30)	53 (29)	n.s.
Familiarità cardiovascolare n. (%)	159 (28)	37 (20)	0.044
Fumo n. (%)	318 (55)	66 (36)	0.000
Dislipidemia n. (%)	296 (49)	93 (48)	n.s.
Arteriopatia arti inferiori n. (%)	76 (14)	39 (22)	0.007
DATI CLINICI			
Infarto anteriore n. (%)	290 (48%)	97 (51)	n.s.
Classe Killip ≥ 3 n. (%)	57 (9%)	35 (18)	0.001
Pressione arteriosa sistolica $M \pm DS$	133 \pm 28	135 \pm 30	n.s.
Pressione arteriosa diastolica M , (range)	80 (70-85)	77 (64-88)	n.s.
Frequenza cardiaca $M \pm DS$	74 \pm 17	78 \pm 19	0.011
Frazione eiezione basale $M \pm DS$	49 \pm 11	47 \pm 10	n.s.
Disfunzione medio-severa n. (%)	162 (29)	60 (35)	n.s.
DATI DI LABORATORIO			
Emoglobina glicata %, (range)	5.6 (5.4-5.9)	7.3 (6.7-8.3)	0.000
Colesterolo totale $M \pm DS$	196 \pm 50	184 \pm 46	0.003
Colesterolo LDL $M \pm DS$	127 \pm 45	111 \pm 38	0.000
Colesterolo HDL $M \pm DS$	45 \pm 12	43 \pm 11	0.027
Trigliceridi M , (range)	105 (81-147)	120 (92-165)	0.004
Creatininemia all'ingresso M , (range)	1.04 (0.91-1.20)	1.05 (0.92-1.28)	n.s.
DATI CORONAROGRAFICI			
Malattia coronarica multivasale n. (%)	243 (41)	87 (46)	n.s.
TIMI basale 2-3 n. (%)	121 (20)	35 (18)	n.s.
TRATTAMENTO			
Inibitore GP IIb/IIIa n. (%)	275 (46)	95 (50)	n.s.
Contropulsazione aortica n. (%)	41 (7)	24 (13)	0.012
Cateterismo Swan Ganz n. (%)	33 (6)	15 (8)	n.s.
TIMI finale 2-3 post PCI n. (%)	575 (96)	184 (96)	n.s.
DECORSO CLINICO			
Giorni tot. di degenza $M \pm DS$	5.2 \pm 4.3	5.5 \pm 4.4	n.s.
CPK MB massimo $M \pm DS$	310 \pm 313	329 \pm 298	n.s.
Evoluzione ECG in onde Q n. (%)	401 (73)	139 (79)	n.s.
Scopenso cardiaco congestizio n. (%)	105 (18)	60 (32)	0.000
Frazione eiezione post-angioplastica n. (%)	50 (43-57)	49 (38-57)	n.s.
Disfunzione finale medio-severa n. (%)	122 (25)	51 (33)	0.041
Creatininemia al secondo giorno M , (range)	0.94 (0.83-1.10)	0.99 (0.82-1.22)	0.020
TERAPIA IN DIMISSIONE			
ASA n. (%)	557 (99%)	170 (97%)	0.032
Clopidogrel n. (%)	546 (98%)	168 (96%)	n.s.
Beta-bloccante n. (%)	428 (76%)	128 (73%)	n.s.
ACE-inibitore n. (%)	422 (75%)	139 (79%)	n.s.
Nitrati n. (%)	252 (45%)	85 (49%)	n.s.
Statina n. (%)	444 (79%)	133 (76%)	n.s.

farto acuto del miocardio, in prevalenza maschi (75%), con età media di 66 \pm 12 anni. I fattori di rischio prevalenti, rilevati con l'anamnesi, sono stati: l'ipertensione arteriosa (65%); il fumo (50%) la dislipidemia (49%)

e il diabete mellito (24%). Nel 30% dei casi vi era un'anamnesi positiva per angina e nel 15% si era già verificato un infarto acuto del miocardio.

La mortalità nella popolazione totale nel *follow up*

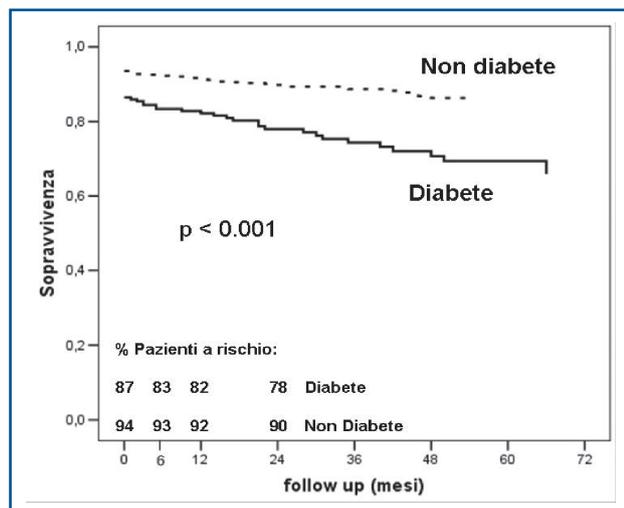


Figura 1. Curva di mortalità dopo STEMI trattato con PCI, secondo Kaplan-Meier.

di 6 anni è risultata di 119 eventi, di cui 55 nel periodo intraospedaliero.

Nella tabella 2 sono riportate le differenze tra gruppi con e senza diabete mellito. Nei diabetici è presente con maggiore frequenza anamnesi positiva per ipertensione (76% vs. 62%) e vasculopatia periferica (22% vs. 14%). Dal punto di vista clinico, i diabetici presentano una classe di rischio Killip più elevata (≤ 3 : 18% vs. 9%; $p < 0.001$) e frequenza cardiaca basale più alta (78 ± 20 vs. 74 ± 17 ; $p < 0.011$). L'assetto lipidico nei diabetici presenta valori più elevati di trigliceridemia (mediana di 120 mg/dl vs. 105 mg%; $p < 0.004$) e più bassi di HDL colesterolo (43 ± 11 vs. 45 ± 12 mg/dl; $p < 0.027$).

A parità di parametri coronarografici, i diabetici sono stati trattati con frequenza doppia rispetto ai non diabetici con contropulsazione aortica (13% vs 7%; $p < 0.012$). Nel decorso clinico post-PTCA, i diabetici sono andati incontro con frequenza maggiore a scompenso cardiaco (32% vs 18%; $p < 0.0001$) e a disfunzione ventricolare severa (33% vs. 25%; $p < 0.04$); inoltre, la creatininemia mediana post-PTCA è risultata più elevata nei diabetici rispetto ai non diabetici (0.99 vs. 0.94 mg/dl; $p < 0.02$). Entrambi i gruppi di pazienti sono stati dimessi con la raccomandazione di continuare a domicilio la medesima terapia, con un prescrizione lievemente minore di aspirina (97% vs 99%; $p < 0.032$).

Lo studio della curva di sopravvivenza indicata nella Figura 1 evidenzia che dopo STEMI i diabetici hanno maggior mortalità sia intraospedaliera che a lungo termine ($P \leq 0.001$), con amplificazione del fenomeno nel follow-up.

Lo studio si è inoltre focalizzato sui fattori predittivi di morte nel campione in esame, distinguendo i fattori cardiovascolari da quelli metabolici.

L'analisi multivariata secondo il modello di Cox per la sopravvivenza ha mostrato che i predittori di morte dopo PTCA sono tra i parametri cardiovascolari (Tabella

3) in ordine decrescente le classi Killip 3-4 di rischio (HR 3.565; IC 95% 2.089- 6.085; $p \leq 0.0001$) e lo scompenso cardiaco (HR 2.055; IC 95% 1.183-3.571; $p \leq 0.011$), mentre il fattore più efficace di protezione è risultato il flusso coronarico alla fine della procedura di PCI (TIMI 2-3: HR 0.405; IC 95% 0.198-0.829; $p \leq 0.013$).

Tabella 3. Parametri cardiovascolari predittori di morte.

Variabile	HR	95% CI	p
KILLIP 3-4	3.565	2.089-6.085	<0.0001
TIMIF 2-3	0.405	0.198-0.829	<0.013
SCC*	2.055	1.183-3.571	<0.011

(*Scompenso cardiaco congenito).

Tra i fattori demografici e metabolici (Tabella 4) i più potenti predittori di morte sono l'età e la creatininemia in corso di STEMI.

Tabella 4. Parametri demografici/metabolici predittori di morte.

Variabile	HR	95% CI	p
Età	1.084	1.059-1.109	<0.0001
Creatinina	1.301	1.126-1.504	<0.0001

Conclusioni

Il dato saliente che emerge dallo studio è l'aumento significativo di mortalità nei diabetici infartuati trattati con angioplastica primaria rispetto ai soggetti non diabetici. Questa osservazione è ancora più rilevante se si considera che l'aumento di mortalità nei diabetici si verifica già nei primi giorni del ricovero ospedaliero che seguono la procedura interventistica e si mantiene costantemente più elevata nel corso del lungo periodo di osservazione seguito all'angioplastica. E ciò avviene nonostante il fatto che tutti i soggetti infartuati vengano sottoposti anche in prevenzione cardiovascolare secondaria a trattamento farmacologico ottimale e sovrapponibile ai non diabetici.

La spiegazione di questa rilevante differenza potrebbe risiedere nel decorso clinico dei diabetici, caratterizzato da maggiore instabilità emodinamica, più frequentemente complicato da shock cardigeno, da più frequente insufficienza ventricolare sinistra nella fase post-acuta e da un aumento significativo della creatininemia, a conferma di una maggiore instabilità dell'emodinamica cardio-renale.

Va sottolineato che l'utilizzo in prevenzione secondaria delle statine nel follow up a lungo termine non migliora la mortalità dei diabetici studiati, contrariamente a quanto hanno invece dimostrato diversi studi⁽¹¹⁾, per fattori non facilmente riconoscibili. Possiamo dunque affermare che nel gruppo di diabetici della nostra coorte è presente un rischio cardiovascolare residuo che non viene azzerato dalla terapia medica.

L'instabilità dell'emodinamica renale è nota nei diabetici e il grado di insufficienza renale rappresenta un potente fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Nel nostro campione il controllo glicemico non emerge mai come significativo fattore di rischio. A conferma di questo dato sono i risultati dello studio UKPDS⁽¹²⁾, in cui la riduzione dell'emoglobina glicata mostrava un potere predittivo del rischio-CV inferiore a colesterolo LDL e pressione arteriosa, confermando che nella storia naturale della malattia fattori di rischio cardiovascolare extra-glicemici hanno un ruolo più rilevante. Queste considerazioni trovano riscontro nel nostro studio, considerando che i diabetici studiati si presentano al momento del ricovero ospedaliero più frequentemente ipertesi e dislipidemici quindi con un profilo di rischio cardiovascolare più elevato (Tabella 2).

Tali fattori hanno agito verosimilmente per anni prima dell'infarto e ne condizionano pesantemente la prognosi, tanto che la loro correzione farmacologica dopo lo STEMI non annulla il rischio di morte e di malattia cardiovascolare, come se esistesse una memoria metabolica sfavorevole anche per questi fattori. Così come hanno dimostrato gli studi sull'effetto del controllo glicemico sulle complicanze cardiovascolari del diabete (ACCORD, VADT, ADVANCE) è probabile che il tardivo trattamento dei fattori cardiovascolari nei diabetici non risulti efficace nel ridurre le complicanze cardiovascolari.

Il maggior sforzo terapeutico deve essere fatto quindi all'esordio del diabete non solo per mantenere un adeguato controllo glicemico ma per ridurre il rischio cardiovascolare prima che compaiano le alterazioni molecolari che condizionano pesantemente l'evoluzione della malattia cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047.
2. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119:1728.
3. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626.
4. Nielsen PH, Maeng MD, et al. Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction. Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. *Circulation* 2010; 121(13):1484-91.
5. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293:1501-58.
6. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: Results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 2008; 118:2277.
7. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 113:166.
8. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary intervention for multivessel disease: A collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1190.
9. Kusner FG, Hand M, Smith SC, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patient With ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous coronary Intervention. *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
10. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Europ Heart J* 2011; 32:1769-1818.
11. Metha J, Bursal Z, Haver-Jensen M, et al. Comparison of mortality rates in statin users versus non statin users in a United States Veteran Population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 98:923-928.
12. Turner RC et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316:823.

