

**Giuseppe Derosa^{1 2}
Pamela Maffioli^{1 3}**

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Pavia;

² Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia;

³ Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia

CORRISPONDENZA

GIUSEPPE DEROSA
giuseppe.derosa@unipv.it



Accedi al video-abstract



<http://www.pacinimedica.it/prevenzione-cardiovascolare-primaria-con-asa-nel-paziente-diabetico/>

Prevenzione cardiovascolare primaria con ASA nel paziente diabetico

acidi grassi a livello muscolare; inoltre, il tessuto adiposo viscerale aumenta la lipolisi e libera un maggiore quantitativo di acidi grassi. Questi due fattori fanno sì che si abbia un incremento degli acidi grassi liberi circolanti, con una conseguente aumentata produzione di VLDL a livello epatico, tipica della dislipidemia diabetica;

- un maggiore sviluppo di malattia aterosclerotica (macro- e microangiopatia): l'insulino-resistenza e l'iperinsulinismo causano l'attivazione di citochine pro-infiammatorie, con una conseguente disfunzione endoteliale responsabile dell'aterosclerosi dei grossi vasi (macroangiopatia diabetica) condizionante coronaropatia, arteriopatia periferica, aterosclerosi dei vasi epiaortici, dell'aorta e delle arterie renali. L'iperglicemia, inoltre, causa un aumentato stress ossidativo, favorisce la formazione di prodotti terminali della glicosilazione e di diacilglicerolo. Questi tre fattori sono implicati nell'aterosclerosi dei piccoli vasi (microangiopatia diabetica) con conseguente insorgenza di retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, piede diabetico e disfunzione erettile;
- presenza di uno stato pro-trombotico con aumentata reattività piastrinica e conseguente maggiore vulnerabilità e suscettibilità di rottura della placca aterosclerotica: l'iperglicemia, l'insulino-resistenza e l'obesità portano a un'aumentata produzione di fattori di flogosi e fibrinogeno, l'attivazione della coagulazione, l'inibizione della fibrinolisi e un'aumentata reattività piastrini-

ca con conseguente iperaggregabilità piastrinica. Nei diabetici con malattie CV c'è un eccesso di trombociti A2. Questa sostanza ha un potente effetto vasocostrittore e contemporaneamente induce le piastrine ad aggregarsi, come avviene in presenza di una lesione vascolare per prevenire emorragie;

- presenza di una disfunzione delle cellule muscolari miocardiche (cardiomiopatia diabetica): nel diabetico c'è una modificazione del metabolismo energetico del miocita, con ridotta utilizzazione del glucosio e uso degli acidi grassi come principale fonte energetica, aumento del consumo di ossigeno e minor efficacia contrattile. L'aumentato stress ossidativo e la minor produzione di ossido nitrico, inoltre, portano a una maggiore apoptosi con perdita di miociti, aumento delle proteine della matrice extracellulare e fibrosi miocardica.

Per quanto detto sopra, la prevenzione primaria della malattia CV è particolarmente importante nelle persone con diabete. Questo è stato confermato dal MIND-IT (*Multiple Intervention in type 2 Diabetes Italy*), studio multicentrico italiano recentemente conclusosi, che ha confrontato gli effetti di una strategia di trattamento multifattoriale mirata alla correzione ottimale dell'iperglicemia e degli altri principali fattori di rischio CV, rispetto alla pratica clinica abituale, in pazienti con DMT2 senza eventi CV precedenti. L'obiettivo è stato valutare la fattibilità di un trattamento esteso a tutti i fattori di rischio CV e quantificare la sua efficacia nella pratica clinica quotidiana². Lo studio ha arruolato 1.461 pazienti, di età comprese

Le malattie cardiovascolari (CV) sono la principale causa di morte, ospedalizzazione e disabilità tra le persone con diabete mellito tipo 2 (DMT2). L'incidenza di malattie CV nelle persone con diabete è più del doppio di quella osservata nelle persone non diabetiche e il tasso di mortalità, dopo un primo infarto miocardico, è molto superiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. Questo è stato dimostrato da uno studio condotto da Haffner et al.¹ che ha evidenziato come il rischio di sviluppare un infarto del miocardio durante i 7 anni di osservazione, in soggetti con un'anamnesi negativa per infarto, sia del 4% nei non diabetici e del 20% nei diabetici. Allo stesso modo, il rischio di recidiva di infarto in soggetti che già ne avevano avuto uno è risultato del 19% nei non diabetici e del 45% nei diabetici (Fig. 1).

I fattori che contribuiscono all'elevato rischio CV nel paziente diabetico includono:

- una maggiore prevalenza di altri fattori di rischio quali ipertensione e dislipidemia: l'insulino-resistenza caratteristica del diabete, infatti, causa un ridotto assorbimento e utilizzo degli

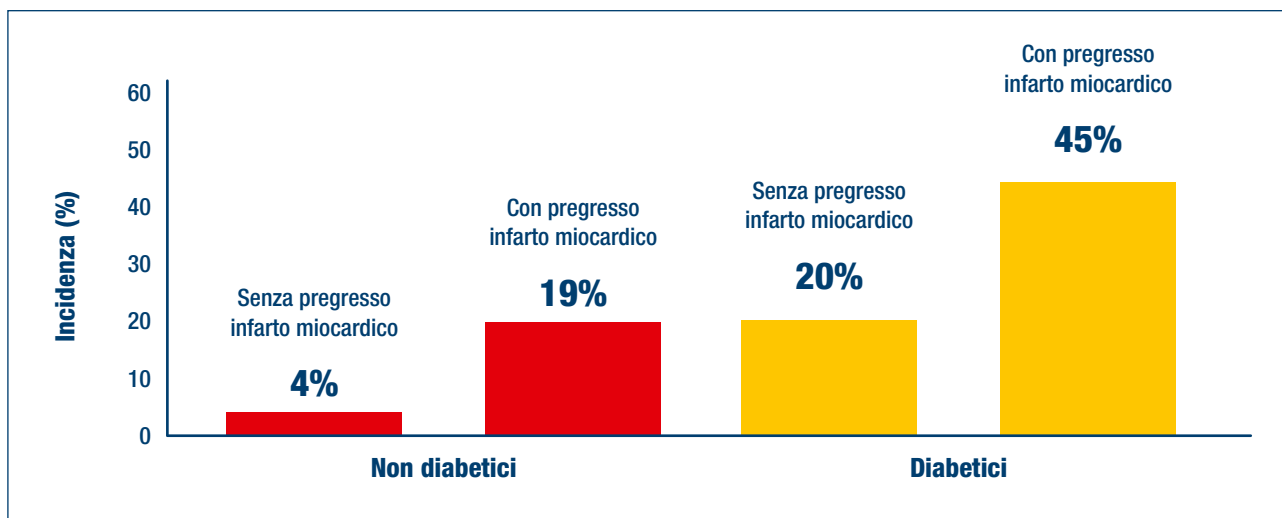


Figura 1.

Incidenza a 7 anni di infarto miocardico nei pazienti diabetici e non diabetici (da Haffner et al., 1998, mod.)¹.

sa tra 50 e 70 anni, con DMT2 diagnosticato da almeno 2 anni e con elevato rischio CV, definito dalla presenza di 2 o più fattori di rischio. I pazienti sono stati sottoposti a un trattamento convenzionale oppure a un approccio multi-fattoriale. Quest'ultimo approccio comprendeva un intervento sugli stili di vita (dieta ed esercizio fisico), sul controllo glicemico e pressorio, sul profilo lipidico e sul peso corporeo; inoltre, prevedeva l'aggiunta di una terapia anti-aggregante con acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi. Dopo 2 anni di osservazione, gli obiettivi terapeutici sono stati centrati in maniera significativamente maggiore nel gruppo in trattamento multi-fattoriale rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento convenzionale: l'emoglobina glicata è risultata entro i limiti nel 54% dei pazienti del gruppo in trattamento intensivo, rispetto al 22% del gruppo sottoposto al trattamento convenzionale. Gli obiettivi per il colesterolo LDL sono stati raggiunti nel 43% dei pazienti del gruppo in trattamento intensivo contro il 24% di quello in terapia convenzionale; quelli per i trigliceridi nell'82% del gruppo in trattamento intensivo contro il 64% del gruppo in terapia convenzionale, quelli per il colesterolo HDL nel 95% dei pazienti del gruppo intensivo e nell'82% di quello convenzionale. Infine, gli obiettivi di pressione arteriosa sono stati raggiunti nel 23% dei pazienti del gruppo in trattamento intensivo contro il 6% del gruppo in terapia convenzionale.

Questa strategia multi-fattoriale è stata ripresa dagli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*³, che raccomandano, nel paziente diabetico in prevenzione primaria, le seguenti azioni:

- modifiche dello stile di vita;
- controllo glicemico;
- controllo pressorio;
- controllo dell'assetto lipidico;
- eventuale introduzione di una terapia anti-aggregante.

Ruolo di ASA nella prevenzione CV primaria

L'ASA nasce come farmaco antidolorifico ma ha dimostrato, in seguito, di avere anche attività antiinfiammatoria ed effetti protettivi cardio- e cerebrovascolari in prevenzione primaria e secondaria. Infatti, l'ASA inibisce l'attivazione e l'aggregazione piastrinica trombossano-dipendente, grazie all'inibizione della ciclo ossigenasi (COX-1) piastrinica. A dispetto del fatto che non sono stati eseguiti studi di comparazione tra soggetti con e senza diabete, è stato suggerito che la somministrazione di basse dosi di ASA potrebbe inibire in modo incompleto l'attività COX-1 e, quindi, la funzione trombossano-dipendente nel paziente diabetico, forse a causa di un aumentato turnover piastrinico. Questo spiegherebbe un'efficacia probabilmente ridotta rispetto

al non diabetico. Proprio per questo fenomeno, tuttavia, si evidenzia una tollerabilità migliore nel diabetico, come dimostrato da un recente studio epidemiologico condotto dall'Istituto Mario Negri Sud nella popolazione pugliese⁴.

Sebbene i benefici derivanti dall'uso di ASA in prevenzione secondaria siano, oramai, ampiamente associati, l'uso di ASA in prevenzione primaria è un argomento ancora molto dibattuto. Anche le principali società internazionali di diabetologia hanno orientamenti diversi sull'argomento: le linee guida della Federazione Internazionale di Diabetologia consigliano di somministrare ASA al dosaggio di 75-100 mg al giorno nei pazienti diabetici con evidenza di patologia CV o ad alto rischio, a eccezione dei pazienti intolleranti o con pressione non controllata⁵. Più precise, a questo riguardo, sono le linee guida della Società Americana di Diabetologia, che affermano che l'ASA, in prevenzione primaria nei diabetici, dovrebbe essere somministrata in uomini con età superiore ai 50 anni e in donne con età superiore ai 60 anni che abbiano almeno un altro fattore di rischio oltre al diabete⁶. I fattori di rischio da considerare includono: storia familiare di patologia CV, ipertensione, fumo, dislipidemia o presenza di albuminuria. Simili sono le indicazioni degli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito* che affermano che la terapia anti-aggregante non è raccomandata nei dia-

betici a rischio CV basso/moderato, mentre può essere considerata nei diabetici in prevenzione CV primaria con elevato rischio CV, cioè con multipli fattori di rischio³, in linea con quanto affermano le linee guida congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea di Diabetologia⁷.

A questo proposito, anche la letteratura presenta dati controversi, in quanto si possono trovare meta-analisi che evidenziano una riduzione significativa – dal 24 al 32% – del rischio di sviluppare un primo infarto miocardico, con un'entità di riduzione del rischio simile

a quella osservata negli studi di prevenzione secondaria, in pazienti che assumono ASA in prevenzione primaria⁸, e altre meta-analisi che, invece, evidenziano come la riduzione di eventi CV maggiori (ictus, infarto, ecc.) sia certa in prevenzione secondaria, ma da ponderare in prevenzione primaria in considerazione del possibile rischio emorragico⁹.

Non si può dimenticare come buona parte degli studi pubblicati abbia arruolato pazienti con profilo di rischio troppo basso, e come la casistica sia, nel diabetico, molto limitata. Per decidere quale strada percorrere, bisogna considerare il rapporto ri-

schio-beneficio legato all'assunzione o alla non assunzione di ASA.

Informazioni importanti ci vengono fornite dallo studio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), condotto selettivamente su pazienti ipertesi, con vari fattori di rischio tra cui il diabete mellito, seguiti per quasi 4 anni. Il paziente iperteso arruolato nello studio HOT aveva un rischio CV medio intorno al 10%, ma nei soggetti con un valore di creatinina > 1,3 mg/dl il rischio poteva raggiungere il 28%, molto elevato. In questo sottogruppo la terapia con ASA ha ridotto sia l'incidenza di infarto miocardico,

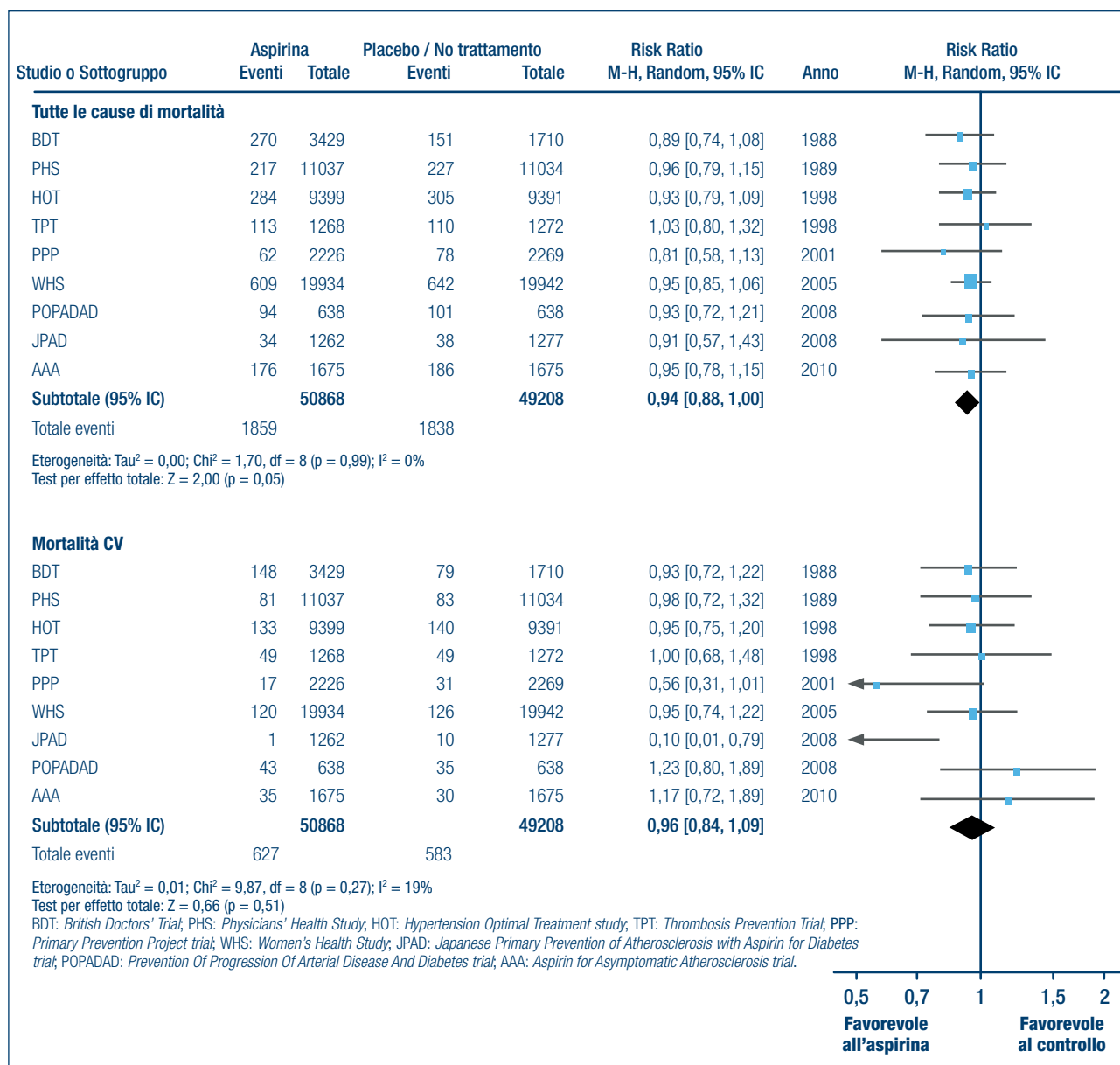


Figura 2. Effetti di ASA sulla mortalità per tutte le cause e sulla mortalità CV (da Raju et al., 2011, mod.)¹⁴.

sia la morte per cause CV¹⁰.

Somministrando ASA a basse dosi, il rischio di eventi CV si riduce nel paziente diabetico come dimostrato da diversi studi, tra cui, in ordine di tempo: il *Physicians' Health Study* (PHS), che ha evidenziato una riduzione del rischio di infarto del 61% nei soggetti diabetici¹¹; lo studio HOT, che ha evidenziato una riduzione del rischio del 51% in pazienti con diabete e ipertensione¹⁰ e il più recente studio PPP (*Primary Prevention Project*), che ha arruolato pazienti di età elevata e con almeno un fattore di rischio tra ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, familiarità per storia di infarto miocardico in giovane età. Lo studio PPP ha dimostrato una riduzione della

mortalità CV del 44% con ASA al dosaggio di 100 mg e in particolare ha evidenziato una riduzione del 10% del rischio nei pazienti diabetici¹².

Allo stesso modo, lo studio J-PAD, condotto su soggetti giapponesi da Ogawa et al., ha evidenziato che l'uso di ASA in pazienti diabetici in prevenzione primaria ha portato a una riduzione significativa dell'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari fatali rispetto a quelli in trattamento con placebo. Inoltre, nei soggetti con età superiore a 65 anni, si è avuta una significativa riduzione relativa degli eventi aterosclerotici totali del 32%¹³.

Per quanto riguarda i rischi legati all'assunzione di ASA nel diabetico, invece, ci

viene in aiuto una meta-analisi condotta da Raju et al. pubblicata nel 2011¹⁴, che ha evidenziato come l'uso di ASA in prevenzione primaria prevenga gli eventi CV maggiori (Figg. 2-4), a costo, però, di un aumentato rischio di ictus emorragico e sanguinamenti maggiori.

Oggi possiamo affermare che l'uso di ASA ha sicuramente degli effetti protettivi cardio- e cerebrovascolari, anche se è necessario un accordo delle varie Società scientifiche per avere delle indicazioni precise sul suo uso nel paziente diabetico in prevenzione primaria. Il rischio di emorragie gastro-intestinali deve essere valutato in ogni condizione, ma non deve essere un motivo per non prescrivere.

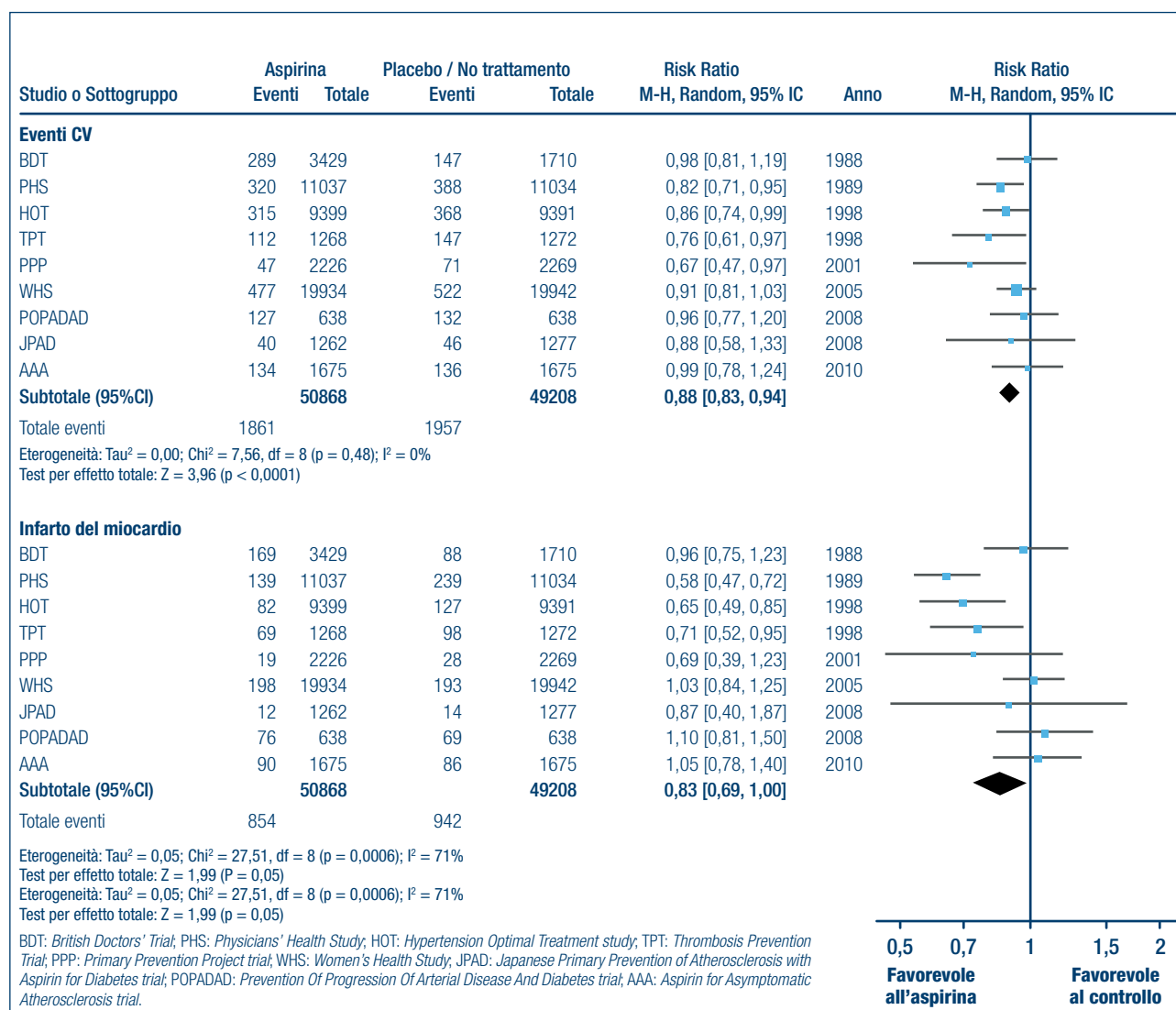


Figura 3.

Effetti di ASA sul verificarsi di eventi CV e sull'infarto del miocardio (da Raju et al., 2011, mod.)¹⁴.

ASA e benefici oncologici nel paziente CV

Questa trattazione non poteva terminare senza almeno un accenno a un argomento che sta assumendo una connotazione tale da richiedere un nuovo articolo: la prevenzione delle neoplasie.

I dati sull'effetto protettivo di ASA a basse dosi nei confronti di varie neoplasie – soprattutto del colon-retto – sono molteplici e raccolti da anni in tutto il mondo.

I dati propendono per un effetto evidente a basse dosi e tempo dipendente (almeno 3-5 anni di osservazione) con un effetto protettivo anche sulla diffusione delle metastasi.

Secondo i dati di Peter Rothwell, sommando l'impatto della protezione oncologica a quella CV, in prevenzione primaria, confrontato con gli eventi avversi, il beneficio clinico netto è a favore dell'uso di ASA^{15,16}.

Anche le valutazioni di Thun e Jakobs dell'*American Cancer Society* e di Carlo Patrono propendono per un beneficio clinico favorevole addirittura in una popolazione più ampia di quella oggi considerata dalle linee guida¹⁷.

E così pure le linee guida recenti americane (CHEST 2012), europee dell'ipertensione ESH-ESC 2013, le raccomandazioni dell'*ESC Working Group on Thrombosis*¹⁸⁻²⁰ e, infine, il Consenso Intersocietario Italiano 2014⁴ hanno considerato, nella valutazio-

ne del paziente in prevenzione CV primaria, il beneficio oncologico.

Non esistono ancora analisi specifiche sul beneficio cardio-oncologico nella popolazione diabetica, tuttavia una seria e approfondita valutazione clinica del paziente a rischio CV, e un'attenta valutazione delle evidenze, ci può guidare nella scelta migliore.

Bibliografia

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N Engl J Med 1998;339:229-34.
- Vaccaro O, Franzini L, Miccoli R, et al.; for

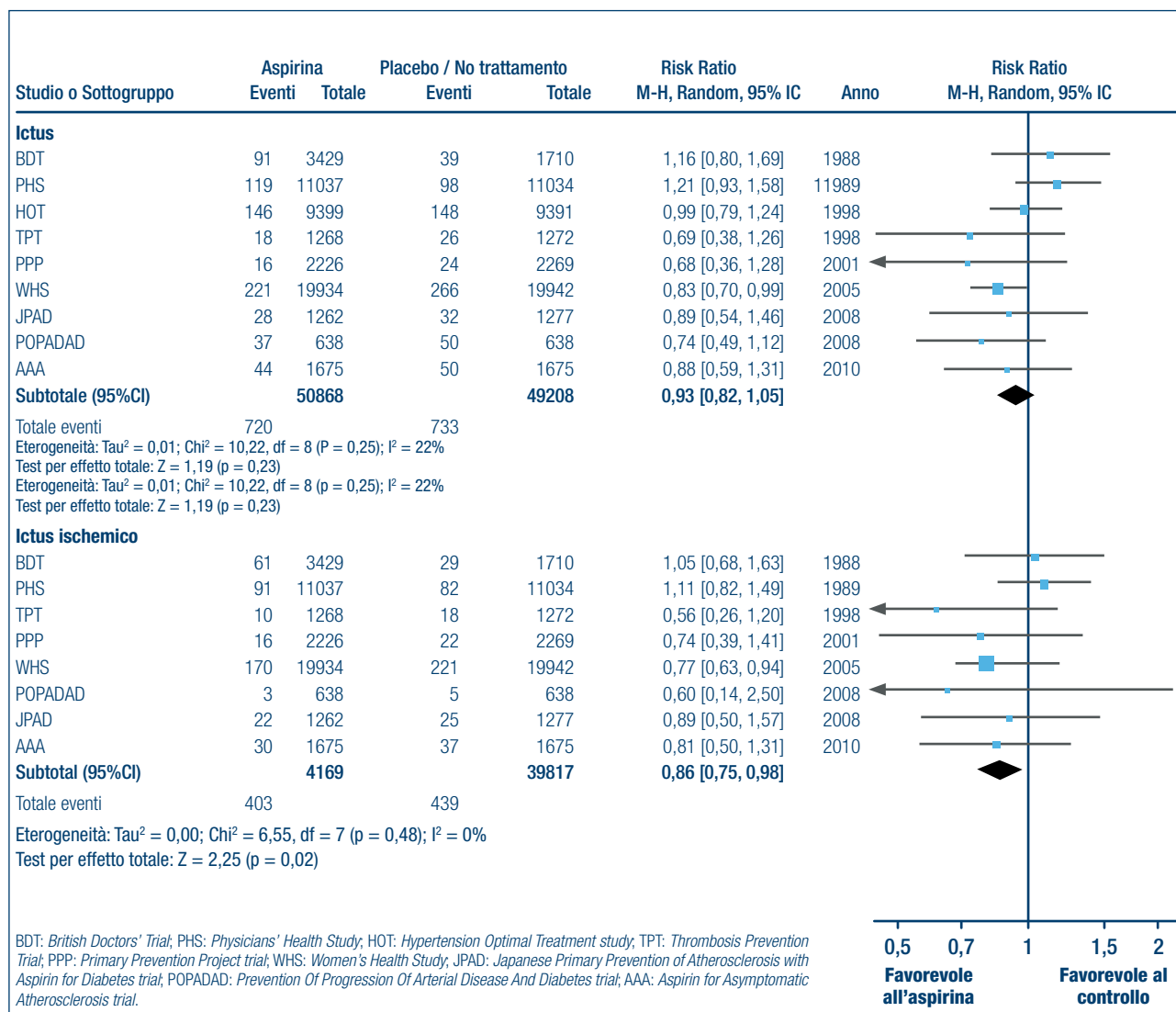


Figura 4. Effetti di ASA sul verificarsi di ictus e sull'ictus ischemico (da Raju et al., 2011, mod.)¹⁴.

- the MIND.IT Study Group. *Feasibility and effectiveness in clinical practice of a multifactorial intervention for the reduction of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: the 2-year interim analysis of the MIND.IT study: a cluster randomized trial*. *Diabetes Care* 2013;36:2566-72.
- 3 http://WWW.aemmedi.it/news/single/1/standard_italiani_per_la_cura_del_diabete_mellito_2014
 - 4 Volpe M. *La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria*. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15:442-51.
 - 5 <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>
 - 6 American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2014*. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
 - 7 Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary*. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11:133-73.
 - 8 Bartolucci AA, Howard G. *Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin*. *Am J Cardiol* 2006;98:746-50.
 - 9 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 - 10 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
 - 11 PHS study Investigators. *Physician's health study: aspirin and primary prevention of coronary heart disease*. *N Engl J Med* 1989;321:1825-8.
 - 12 de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice*. *Collaborative Group of the Primary Prevention Project*. *Lancet* 2001;357:89-95.
 - 13 Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.; for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. *Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2008;300:2134-41.
 - 14 Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. *Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease*. *Am J Med* 2011;124:621-9.
 - 15 Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. *Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials*. *Lancet* 2012;28;379:1602-12.
 - 16 Algra AM, Rothwell PM. *Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials*. *Lancet* 2012;13:518-27.
 - 17 Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues*. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:252-66.
 - 18 Guyatt GH, Ak EA, Crowther M, et al.; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. *Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest* 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
 - 19 Mancia G. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
 - 20 Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. *Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis*. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319-27.