

PREVENZIONE DELL'ICTUS CEREBRALE NEL DIABETE

G. CERASOLA, G. MULÈ

Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche, Cattedra di Medicina Interna e Unità Operativa di Medicina Interna, Nefrologia e Ipertensione, Università degli Studi di Palermo

riassunto

Diversi studi epidemiologici hanno chiaramente documentato che il diabete mellito costituisce un importante fattore di rischio di ictus ischemico, mettendo altresì in evidenza la peggiore prognosi delle malattie cerebrovascolari nei pazienti diabetici.

Tra le varietà di stroke ischemico quella lacunare sembra essere peculiare del paziente diabetico, essendo legata a una patologia delle piccole arterie penetranti dell'encefalo, nel contesto della tipica microangiopatia diabetica. L'ipertensione arteriosa costituisce il più importante fattore di rischio modificabile di ictus nel paziente diabetico ed è ampiamente dimostrato che la sua correzione farmacologica costituisce oggi la migliore possibilità di prevenzione primaria e secondaria dello stroke. Inoltre, tra le classi di farmaci antipertensivi, sembra delinearsi un ruolo cerebro-protettivo indipendente degli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II. La prevenzione primaria e secondaria dell'ictus si avvale poi di altre misure terapeutiche, quali la riduzione della colesterolemia mediante statine, la correzione dello squilibrio glicometabolico del diabete di tipo 2, preferibilmente mediante le modificazioni dello stile di vita e l'impiego di farmaci insulino-sensibilizzanti, l'impiego degli antiaggreganti piastrinici.

I risultati dello studio STENO-2 sembrano indicare che una efficace strategia di prevenzione degli eventi cerebrovascolari nel paziente diabetico non possa prescindere da un trattamento aggressivo di tutti i principali fattori di rischio modificabili, oggi noti.

Parole chiave. Diabete mellito, ictus, prevenzione, ipertensione arteriosa.

summary

Prevention of stroke in diabetes. Several epidemiological studies clearly documented that diabetes mellitus is an important risk factor for ischemic stroke. The same studies showed also a worse prognosis of cerebrovascular diseases in diabetic patients.

Among ischemic strokes the lacunar subtype seems to be characteristic of the diabetic patient, being linked to a disease of cerebral perforating arterioles, as an expression of the typical diabetic microangiopathy.

Arterial hypertension represents the most important modifiable risk factor for stroke in diabetic patients and it is extensively demonstrated that pharmacological lowering of high blood pressure is the best tool for primary and secondary prevention of stroke. Furthermore, among the major classes of antihypertensive drugs, it seems to emerge an independent cerebroprotective effect of angiotensin II receptor blockers. In addition, primary and secondary prevention of stroke is based on cholesterol reduction by means of statins, better glycemic control in type 2 diabetes, preferably obtained by lifestyle modifications and by using insulin sensitizers, and use of antiplatelet drugs.

STENO-2 study results seem to indicate that the more efficacious strategy to prevent cerebrovascular events in diabetic patients consists of an intensified treatment of all the main modifiable risk factors, so far known.

Key-words. Diabetes mellitus, stroke, prevention, arterial hypertension.

Epidemiologia dell'ictus cerebrale nel diabete

Nonostante siano stati realizzati importanti progressi nella terapia dell'ictus cerebrale negli ultimi anni, l'impatto sociale, economico, familiare e assistenziale che l'evento ictus produce è ancora talmente rilevante da

rendere indispensabile l'intensificazione degli sforzi per la prevenzione dello stroke.

In Italia l'ictus è la terza causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie, causando il 10-12%

di tutti i decessi per anno, e rappresenta la principale causa d'invalidità e la seconda causa di demenza (tab. I) (1).

La prevalenza di tale patologia in Italia nei soggetti di età > 65 anni è del 6,5%, leggermente più alta negli uomini (7,4%) rispetto alle donne (5,9%) (1) e il diabete costituisce uno dei più importanti e documentati fattori di rischio modificabili di ictus.

Lo studio di Framingham, infatti, ha rivelato che l'incidenza dell'infarto cerebrale su base aterotrombotica nella popolazione di età compresa tra 45 e 74 anni, dopo correzione per multipli fattori confondenti, è circa 2 volte maggiore nei pazienti con diabete mellito rispetto ai non diabetici (2).

D'altra parte, altri studi (1, 3) come il Rancho Bernardo Study, il Nurses Health Study, il NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), l'Honolulu Heart Program, il Copenhagen City Heart Study e più recentemente il Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study (3) hanno confermato la stretta associazione tra diabete mellito ed eventi ischemici cerebrali mettendo altresì in evidenza la peggiore prognosi delle malattie cerebrovascolari nei soggetti diabetici (fig. 1). Diverse indagini epidemiologiche (1), e in particolare lo studio MRFIT, hanno poi evidenziato come il diabete incrementi soltanto il rischio di stroke ischemico, mentre nessuna particolare associazione è stata rilevata con l'emorragia intracranica e con quella subaracnoidea.

Ad analoghe conclusioni è giunto uno studio effettuato nel Regno Unito su 23.751 pazienti con diabete di tipo 1 (4) e nel quale nessuna relazione statisticamente significativa è stata dimostrata tra diabete e ictus emorragico, mentre il rischio di stroke ischemico, nei soggetti di età inferiore ai 40 anni, è risultato addirittura 37 volte più alto nelle donne e 18,6 volte più elevato negli uomini con diabete rispetto a quelli senza diabete.

Inoltre, è stato messo in evidenza in soggetti con recente TIA o stroke, senza diabete noto e sottoposti a test da carico orale di glucosio, come il diabete sia presente nel 24% dei casi e la ridotta tolleranza glicidica nel 28% dei soggetti esaminati (5).

Tra i diversi sottotipi di ictus ischemico, quello che sembra essere peculiare del paziente diabetico è rappresentato dalla varietà lacunare, come confermato anche recentemente nello "European BIOMED stroke project" (6), in cui la presenza di ictus lacunare è stata osservata nel 12,9% dei soggetti diabetici e nell'11,1% dei non diabetici (p = 0,03).

Tale studio ha peraltro evidenziato che la paresi degli arti e la disartria sono stati più comuni nei diabetici colpiti da ictus rispetto ai soggetti con normale tolleranza glicidica e inoltre, a distanza di 3 mesi dall'evento acuto, i diabetici hanno anche manifestato una maggiore disabilità residua.

Gli ictus lacunari, che possono essere spesso clinicamente del tutto silenti, sono aree infartuali, del diametro compreso fra 3 e 15 mm, il più spesso localizzate nei gangli della base, nella capsula interna, nel talamo o nel tronco dell'encefalo e sono dovuti usualmente alla occlusione delle piccole arterie cerebrali penetranti profonde paramediali, in relazione a fenomeni di lipoiatosi o di microateromatosi, nel contesto della complicanza microangiopatica propria del paziente diabetico (6). Queste stesse lesioni sono frequenti anche nei pazienti ipertesi e la frequente coesistenza di

Tab. I. Ictus. Le dimensioni del problema

1 ^a causa di disabilità nell'adulto
2 ^a causa di demenza
3 ^a causa di morte in Italia e in molti Paesi industrializzati (essendo responsabile del 10-12% di tutti i decessi per anno, superata solo da neoplasie e cardiopatie)

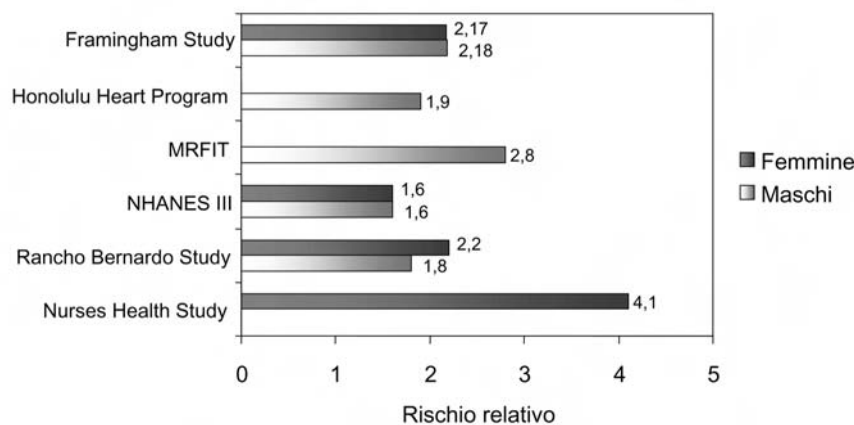


Fig. 1. Rischio relativo di ictus nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici, corretto statisticamente per multipli fattori confondenti, in alcuni studi epidemiologici.

ipertensione e diabete rende altamente probabile lo sviluppo di queste alterazioni ischemiche cerebrali. In uno studio recente condotto in Giappone su 360 ipertesi anziani (7) il diabete ha rappresentato il più potente predittore di infarti silenti lacunari multipli che sono stati riscontrati all'esame RMN nel 65% circa dei pazienti in cui l'ipertensione arteriosa era associata al diabete.

Questi due "cattivi compagni", quando si ritrovano associati, oltre a rendere molto più probabile il verificarsi di infarti lacunari, aumentano significativamente anche il rischio di ictus aterotrombotico.

L'aumento dei prodotti avanzati di glicazione (AGE) da un lato, l'aumento dello stress ossidativo, la disfunzione endoteliale, l'aumento della aggregabilità piastrinica e la riduzione della fibrinolisi dall'altro sono alcuni dei meccanismi fisiopatologici che spiegano la facilità con cui i diabetici ipertesi vanno incontro agli eventi ischemici cerebrali (fig. 2).

Fattori di rischio di ictus cerebrale nel diabete

Mentre l'associazione tra diabete e stroke è molto stretta e ben documentata, la relazione tra livelli glicemici e ictus è meno chiaramente definita.

Infatti, mentre alcuni autori hanno descritto una associazione indipendente tra elevati valori glicemici e ictus, anche nei soggetti non diabetici, altri studi hanno riportato una relazione statisticamente significativa solo nelle donne o solo nei fumatori (studio MRFIT) e altri ancora hanno escluso l'esistenza di una tale relazione (1, 8-9).

Inoltre, nel British Regional Heart Study i soggetti non diabetici con livelli al di sopra del 97,5° percentile della distribuzione dei valori glicemici non a digiuno avevano un rischio lievemente più elevato di stroke, rispetto ai soggetti con glicemia più bassa, anche dopo corre-

zione per diverse covariate, compresa la pressione arteriosa. Tuttavia, tale rischio si attenuava, tanto da perdere significatività statistica, se dall'analisi venivano esclusi coloro che durante il follow-up di 16,8 anni svilupparono un diabete franco (8).

Più recentemente in un'ampia corte di pazienti israeliani con malattia coronarica è stata descritta una relazione curvilineare a J tra glicemia a digiuno e probabilità di sviluppare ictus ischemico o TIA. Tale probabilità aumentava, infatti, per valori glicemici sia al di sotto di 80 mg/dl sia al di sopra di 100 mg/dl. La relazione a J era confermata anche escludendo dalla valutazione i soggetti con diabete noto (9).

Lo studio UKPDS 29 (10) ha chiaramente evidenziato come nella popolazione dei diabetici di tipo 2 l'ipertensione rappresenta un potente predittore di ictus, assieme all'età avanzata, al sesso maschile e alla fibrillazione atriale (tab. II). Il ruolo svolto dall'insulino-resistenza appare invece controverso; infatti, l'associazione con l'ictus che appare esclusa nell'UKPDS (10), viene invece osservata da Matsumoto e coll. (11).

Altri studi hanno sottolineato l'importanza, quale amplificatore del rischio di ictus nel paziente diabetico,

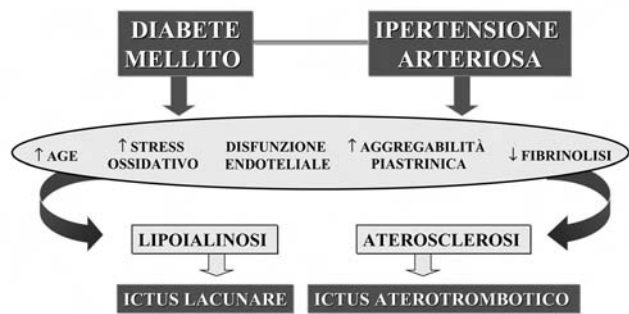


Fig. 2. Meccanismi fisiopatologici favorevoli all'insorgenza dell'ictus ischemico nei pazienti diabetici e ipertesi.

Tab. II. Principali fattori di rischio di ictus nei pazienti diabetici

Fattore di rischio	Rischio relativo	Intervallo di confidenza al 95%
Età (> 60 vs < 50 aa)	4,78*	(2,56-8,92)
Sesso maschile	1,63*	(1,08-2,47)
Iperensione	2,47*	(1,64-3,74)
Fibrillazione atriale	8,05*	(3,52-18,44)
Microalbuminuria	2,20**	(1,29-3,75)
Macroproteinuria	2,33**	(1,28-4,24)
QTc corretto massimo (≥ 470 msec)	2,78***	(1,33-5,81)
Massa ventricolare sx (aumenti di 50 g)	1,43***	(1,14-1,78)
HDL colesterolemia (aumenti di 1 mmol/L)	0,14***	(0,05-0,39)
Trigliceridemia (aumenti di 1 mmol/L)	1,33***	(1,03-0,73)

* I valori di rischio relativo e dell'intervallo di confidenza sono riportati dallo studio UKPDS 29 (10)
 ** I valori di rischio relativo e dell'intervallo di confidenza sono riportati dal Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (12)
 *** I valori di rischio relativo e dell'intervallo di confidenza sono riportati dallo studio di Cardoso CRL et al (13)

della micro- e della macroalbuminuria (12), entrambi espressione di una disregolazione della funzione endoteliale (tab. II).

Alcuni autori hanno inoltre suggerito che il prolungamento dell'intervallo QT (13), possibile indicatore di cardiopatia ischemica, spesso silente, e/o di neuropatia autonoma cardiaca, possa rappresentare un marker di rischio di eventi cerebrovascolari nel paziente con diabete di tipo II. A questo riguardo va ricordato come la neuropatia autonoma sia stata anche messa in relazione nei soggetti diabetici, oltre che non diabetici, con il mancato decremento notturno della pressione arteriosa (fenomeno *non-dipping*) e con l'aumento della massa del ventricolo sinistro, e come sia la riduzione della variabilità pressoria circadiana (14), sia l'ipertrofia ventricolare sinistra (13, 14), sono risultate entrambe associate con un incrementato rischio di ictus.

Prevenzione dell'ictus nel diabete

Farmaci antipertensivi

La più importante misura di prevenzione del rischio di stroke nel paziente diabetico, così come nel non diabetico, è rappresentata dalla riduzione dei valori pressori. È stato infatti chiaramente dimostrato che una terapia antipertensiva "aggressiva", finalizzata a ridurre i valori pressori al di sotto di 130/80 mmHg nei pazienti diabetici, si associa a una consistente e significativa riduzione del rischio cardiovascolare in generale e di quello cerebrovascolare in particolare (14) (tab. III).

Nello studio UKPDS 38, condotto per 8 anni in Gran

Bretagna su 1148 diabetici di tipo 2 ipertesi, con età media di 56 anni, sono stati confrontati gli effetti di un trattamento antipertensivo intensivo (alla fine dello studio: PA media 144/82 mmHg) con quelli di un trattamento meno intensivo (PA media 154/87 mmHg). Nei soggetti sottoposti a trattamento intensivo sono risultati significativamente più bassi oltre che l'incidenza di scompenso cardiaco e di complicanze microvascolari, anche la percentuale di casi di ictus (-44%). Analoghi risultati sono stati ottenuti nei diabetici normotesi dello studio ABCD, ove nei pazienti i cui valori pressori sono stati ridotti maggiormente l'incidenza di stroke è risultata essere solo dell'1,7%, nettamente inferiore a quella osservata nei soggetti in cui il trattamento è stato meno aggressivo (5,4%; $p = 0,03$).

In numerosi altri trial sul trattamento dell'ipertensione arteriosa, ai quali hanno partecipato anche soggetti diabetici, è apparso evidente che il beneficio clinico della riduzione dei valori pressori è estendibile anche ai pazienti diabetici, anzi, in alcuni di questi trial, tale beneficio, in termini di prevenzione del rischio di stroke, è apparso addirittura superiore a quello ottenibile in soggetti non diabetici. Per esempio nello studio Syst-Eur, effettuato su soggetti anziani con ipertensione arteriosa sistolica isolata, trattati con il calcioantagonista nitrendipina o con placebo, il trattamento attivo è valso a ottenere una riduzione del rischio di stroke del 73% nei 492 pazienti diabetici e del 38% nei 4203 ipertesi non diabetici.

La maggior parte dei benefici del trattamento antipertensivo nella prevenzione dello stroke fino a pochi anni fa era stata dimostrata con certezza solo nella prevenzione primaria dello stroke. Rimanevano delle perplessi-

Tab. III. Principali trial di prevenzione primaria e secondaria dello stroke in soggetti diabetici in cui sono stati confrontati farmaci antipertensivi con placebo o terapie antipertensive più "aggressive" con altre meno "aggressive"

Trial	Terapia	Riduzione PAS/PAD (mmHg)	Incidenza di ictus	P
SHEP (n = 583)	Clortalidone vs placebo	-10/-2	-22%	NS
HOT (n = 1501)	Controllo pressorio stretto vs tradizionale	-3/-3	-30%	0,66
UKPDS 38 (n = 1148)	Controllo pressorio stretto vs tradizionale	-10/5	-44%	0,013
ABCD-NT (n = 480)	Maggiore vs minore riduzione PAD	-9/-6	-69%	0,03
SYST-EUR (n = 492)	Nitrendipina vs placebo	-9/-4	-73%	0,02
MICRO-HOPE (n = 3577)	Ramipril vs placebo	-3/-1	-33%	0,007
PROGRESS (n = 761)	Perindopril + indapamide vs placebo	-5/-2	-38%	0,001

tà nel ridurre i valori pressori in soggetti con pregresso evento ischemico cerebrale. Lo studio PROGRESS, condotto su 6105 pazienti con pregressa patologia cerebrovascolare, ma non necessariamente ipertesi, e di cui il 13% era affetto da diabete mellito (11% tipo 2 e 2% tipo 1), ha fugato questi dubbi. Questo grande trial ha infatti chiaramente dimostrato che i soggetti trattati con l'ACE-inibitore perindopril o con l'associazione perindopril-indapamide, presentavano complessivamente, rispetto ai soggetti trattati con placebo, una riduzione del rischio di un nuovo evento cerebrovascolare del 28% ($p < 0,0001$), sia nei soggetti ipertesi, sia nei non ipertesi; nel sottogruppo degli 800 pazienti diabetici la riduzione delle recidive di ictus è stata notevolmente più elevata e pari al 38% (tab. III).

È da sottolineare che l'analisi dei sottogruppi ha mostrato come la riduzione del rischio nei pazienti trattati solo con l'ACE-inibitore, in cui la pressione arteriosa si è ridotta di 5/3 mmHg, è stata solo del 5%, non statisticamente significativa; viceversa nei pazienti in terapia combinata (ACEI + diuretico) si è avuta una riduzione della pressione arteriosa di 12/5 mmHg e del rischio di stroke del 43%.

Meritano di essere ricordati inoltre i risultati ottenuti nello studio HOPE in pazienti ad alto rischio cardiovascolare in cui la terapia con l'ACE inibitore ramipril ha ridotto in maniera marcata rispetto al placebo l'incidenza di ictus, anche nel sottogruppo dei 3577 soggetti diabetici, di cui poco più della metà era anche iperteso (- 33%; $p = 0,007$). Apparentemente tale risultato è solo in parte giustificato dalla maggiore riduzione dei valori pressori (2,4/1 mmHg) nel gruppo trattato con il ramipril, anche se i risultati di un sottogruppo di pazienti dello studio HOPE sottoposti a monitoraggio della pressione hanno evidenziato differenze pressorie più accentuate tra i pazienti trattati con ramipril rispetto ai non trattati (tab. III).

In effetti, sulla base dei dati della più recente metanalisi della "Blood pressure Trialist Collaboration" si ritiene che i farmaci antipertensivi più recenti come i calcioantagonisti e gli ACE-inibitori siano parimenti efficaci nella riduzione dello stroke rispetto ai farmaci più vecchi, rappresentati dai diuretici e dai β -bloccanti e, anche se in alcuni trial è stata rilevata una superiorità nella protezione dagli eventi cerebrovascolari di alcuni antipertensivi rispetto ad altri, ciò pare da ascrivere, almeno in parte, a differenze nel controllo della pressione arteriosa ottenute con i diversi farmaci.

Tuttavia, evidenze più recenti suggeriscono che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (AT1-bloccanti) possano offrire ulteriori vantaggi in termini di prevenzione dello stroke, in aggiunta alla riduzione della pressione arteriosa, legati verosimilmente agli

effetti favorevoli di tali molecole sulla disfunzione endoteliale, sul rimodellamento delle arterie cerebrali, sulla rigidità aortica, sui fattori di rischio concomitanti (come l'albuminuria, l'ipertrofia ventricolare sinistra e la fibrillazione atriale) e soprattutto a un effetto neuroprotettivo mediato dall'iperstimolazione dei recettori AT2 dell'angiotensina II.

Tali evidenze derivano soprattutto dallo studio LIFE, condotto in ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, di cui il 13% era anche portatore di diabete mellito di tipo 2, e in cui, a parità di riduzione della pressione arteriosa, la terapia basata sull'AT1-bloccante losartan si è associata a una riduzione del 25% del rischio di ictus fatale e non fatale rispetto alla terapia a base del β -bloccante atenololo ($p = 0,001$).

In accordo con le conclusioni di tale trial, sembrano essere i dati dello studio MOSES, i cui risultati, non ancora pubblicati, sono stati presentati a settembre 2004 al XXVI Congresso della Società Europea di Cardiologia. In tale studio, in cui oltre il 36% dei soggetti arruolati era anche diabetico, i pazienti ipertesi con pregresso ictus o TIA, trattati con l'AT1-bloccante eprosartan, hanno mostrato una riduzione del rischio di nuovi eventi cerebrovascolari del 25% ($p = 0,02$) quando confrontati ai pazienti, con le stesse caratteristiche, trattati con il calcioantagonista nitrendipina, nonostante una sovrapponibile riduzione della pressione arteriosa nei due gruppi.

Farmaci ipolipemizzanti

Benché una relazione tra livelli di colesterolemia e patologie cerebrovascolari non sia stata mai chiaramente documentata, negli ultimi anni si è dimostrato che una terapia ipolipemizzante a base di statine, anche in soggetti con livelli non necessariamente elevati di LDL colesterolo, costituisce un provvedimento efficace nella riduzione del rischio di ictus nel paziente diabetico (1). Nello studio Heart Protection Study (HPS), che con un campione di 20.536 pazienti con pregressa patologia cardiovascolare o diabete ha rappresentato lo studio più ampio mai realizzato con una statina (simvastatina 40 mg/die), nel sottogruppo dei 5963 pazienti diabetici il trattamento attivo è stato associato a una riduzione del rischio di ictus del 24% ($p = 0,01$). Tale riduzione è stata ancora maggiore (33%) fra i 2912 diabetici privi di patologia vascolare clinicamente evidente e si è rivelato indipendente dai valori di colesterolo (in particolare il trattamento era efficace anche per livelli basali di LDL colesterolo inferiori a 116 mg/dL).

Nello studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), inoltre, condotto su 2838 diabetici di tipo 2, senza precedenti eventi cardiovascolari e con

GDM

Rassegna

25, 77-84, 2005

livelli di LDL colesterolo < 160 mg/dl, il trattamento a base di atorvastatina 10 mg/die ha ridotto il rischio di ictus di ben il 48% (15).

Farmaci antiaggreganti

L'esistenza, nei diabetici di anomalie della funzione piastrinica, con aumentato turnover, aumentata produzione di trombociti dalle piastrine e attivazione dei recettori piastrinici per il fibrinogeno e l'ADP suggerisce l'opportunità di praticare in questi pazienti, anche in prevenzione primaria, un trattamento antiaggregante, di cui sono noti gli effetti protettivi sugli eventi cardiovascolari.

In un *Position Statement* della *American Diabetes Association* (16) si raccomanda, in considerazione dell'alta incidenza di ictus nei pazienti diabetici, di usare l'acido acetilsalicilico (ASA) come strategia di prevenzione secondaria in pazienti diabetici di entrambi i sessi con manifesta macroangiopatia (pazienti con infarto miocardico o interessati da cardiopatia ischemica, soggetti sottoposti a by-pass vascolari, pazienti colpiti da ictus o TIA, da arteriopatia periferica).

Inoltre, si consiglia di usare l'ASA come strategia di prevenzione primaria in soggetti con diabete mellito tipo 1 e 2, di entrambi i sessi, con alto rischio aterosclerotico, attribuendo questa definizione ai soggetti diabetici aventi anche uno solo dei seguenti fattori di rischio associati: anamnesi familiare positiva per cardiopatia ischemica, fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, obesità (BMI > 28 nelle donne, > 27,3 nell'uomo), presenza di micro- o macroalbuminuria, colesterolo totale > 200 mg/dl, LDL-colesterolo > 130 mg/dl, HDL-colesterolo < 40 mg/dl, trigliceridi > 250 mg/dl.

È bene tuttavia sottolineare che, con l'unica eccezione del *Physician Health Study*, l'uso di ASA in altri trial di prevenzione primaria non ha mai ridotto in maniera statisticamente significativa l'incidenza di eventi cardiovascolari. In particolare, nel più recente di tale studi, il *Primary Prevention Project (PPP)*, effettuato in Italia su 4495 soggetti ultracinquantenni con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, nei soggetti trattati con ASA 100 mg/die, si è avuta una notevole riduzione delle patologie vascolari solo nei pazienti non diabetici, mentre nei 1031 soggetti affetti da diabete mellito la riduzione del rischio sia degli eventi cardiovascolari totali sia di ictus è stata solo dell'11% e per entrambi gli end-point non è stata raggiunta la significatività statistica (17). Tali risultati potrebbero indicare che l'attivazione piastrinica e la successiva formazione di trombi nei pazienti diabetici si realizzi attraverso meccanismi insensibili, o solo parzialmente sensibili, agli effetti dell'acido acetilsalicilico. Si rendono pertanto necessari altri trial che valutino gli effetti dell'acido acetilsalicilico

e di altri antiaggreganti piastrinici nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari nei soggetti diabetici.

Trattamento ipoglicemizzante

Sebbene un'analisi osservazionale *post-hoc* dello studio UKPDS (UKPDS 35) abbia stimato che nei pazienti diabetici una riduzione pari all'1% dell'HbA_{1c} si associ a una riduzione del 12% ($p < 0,01$) del rischio di stroke (18), il trattamento ipoglicemizzante a base di sulfaniluree o insulina nell'UKPDS 33 ha determinato, piuttosto, una lieve tendenza, anche se non significativa, all'incremento del rischio di ictus (19). Viceversa, nell'UKPDS 34, riguardante i diabetici obesi, dove è stata impiegata come ipoglicemizzante la metformina, si è registrata una riduzione del 41%, che tuttavia non ha raggiunto la significatività statistica (20).

Nonostante che la riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta con i farmaci ipoglicemizzanti non sia particolarmente significativa e sia inferiore alle attese, la correzione dell'iperglicemia resta comunque un importante obiettivo da perseguire sia perché sicuramente rallenta la comparsa e la progressione delle complicanze microangiopatiche, sia perché rende più semplice la gestione degli altri fattori di rischio. È, infatti, ben noto come un cattivo controllo glicemico condizioni spesso un aumento della trigliceridemia e vi sono inoltre alcune evidenze che l'iperglicemia possa determinare un aumento dei valori pressori, verosimilmente attraverso l'induzione di una disfunzione endoteliale e la comparsa della nefropatia diabetica, amplificando in tal modo ulteriormente il rischio cerebrovascolare del paziente diabetico.

Benché gli studi che hanno valutato il ruolo del fumo di sigaretta, quale fattore di rischio di ictus nel paziente diabetico, abbiano dato risultati controversi, la cessazione del fumo di sigarette costituisce uno dei provvedimenti di tipo non farmacologico più importanti per la prevenzione del rischio di stroke nei diabetici fumatori. È stato dimostrato infatti che il rischio di ictus declina dopo la sospensione del fumo nell'arco di 2-4 anni (1). In caso di eccessiva assunzione di alcol, inoltre, è indicata una riduzione del suo consumo a non più di due bicchieri di vino per giorno o quantità di alcol equivalenti negli uomini, e a non più di uno nelle donne (1).

Non meno importanti, anche se mancano solide evidenze scientifiche, possono essere altre misure di tipo igienico-dietetico, che vengono consigliate ai pazienti diabetici per i documentati effetti positivi sull'assetto metabolico e sul controllo pressorio, quali l'attività fisica di moderata intensità, la riduzione dell'apporto di sodio e di grassi saturi, l'aumento dell'intake di grassi

insaturi, di fibre alimentari, di potassio, di antiossidanti e di vitamine del complesso B (queste ultime per i favorevoli effetti sui livelli di omocisteina), ottenibili attraverso un maggior consumo di frutta, cereali integrali, verdura e pesce e un minor consumo di sale da cucina, alimenti conservati e preparati industrialmente e grassi di origine animale (1).

gruppo di 80 soggetti in trattamento intensivo si sono verificati soltanto 3 stroke non fatali (fig. 3) (21). I risultati dello studio STENO-2 suggeriscono pertanto che la strategia più efficace anche per la prevenzione dell'ictus nel paziente diabetico è sicuramente rivolta al controllo simultaneo e ottimizzato di tutti i fattori di rischio modificabili presenti.

Conclusioni

Al di là delle singole misure di tipo farmacologico o non farmacologico per la prevenzione dello stroke e delle patologie cardiovascolari in generale, l'approccio migliore alla riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico non può che essere di tipo multifattoriale, finalizzato cioè al trattamento aggressivo di tutti i fattori di rischio modificabili e i risultati dello studio STENO-2 appaiono confermare appieno questa strategia terapeutica. Infatti, nel confronto fra due approcci terapeutici diversi, uno meno aggressivo (definito intensivo) e l'altro più aggressivo (definito convenzionale) (fig. 3) su vari fattori di rischio in pazienti diabetici microalbuminurici la terapia più aggressiva è stata in grado non solo di migliorare l'incidenza di complicanze microangiopatiche, ma anche di quelle macroangiopatiche (21). Per quanto attiene agli eventi cerebrovascolari in particolare, nel gruppo di 80 pazienti in trattamento convenzionale si sono avuti 20 ictus non fatali, mentre nel

Bibliografia

1. SPREAD (Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion) 2003: Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Pubblicazioni Catel - Hyperphar Group SpA Cap 4. Milano, 2003
2. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* **241**, 2035-2038, 1979
3. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D et al: Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* **28**, 355-359, 2005
4. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter et al: Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* **34**, 418-421, 2003
5. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE et al: Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med* **165**, 227-233, 2005
6. Megherbi SE, Milan C, Minier D et al: Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European

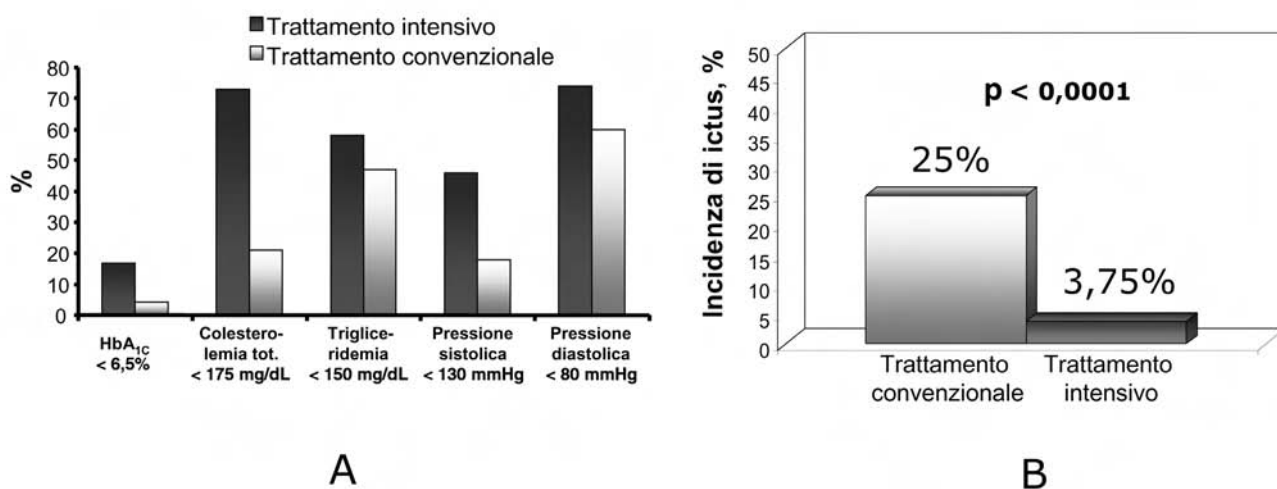


Fig. 3. Studio Steno-2. A) Obiettivi terapeutici di un trattamento intensivo e percentuale di pazienti che li hanno raggiunti nel gruppo randomizzato a tale intervento e in quello in terapia convenzionale, in 160 diabetici di tipo 2 microalbuminurici seguiti per 7,8 anni. B) Effetti del trattamento intensivo rispetto a quello convenzionale sull'incidenza di stroke nei soggetti diabetici partecipanti allo studio Steno-2.

GDM

Rassegna

25, 77-84, 2005

- BIOMED Stroke Project. *Stroke* **34**, 688-694, 2003
7. Eguchi K, Kario K, Shimada K: Greater Impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* **34**, 2471-2474, 2003
 8. Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG: Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* **30**, 1780-1786, 1999
 9. Tanne D, Koren-Morag N, Goldbourt U: Fasting plasma glucose and risk of incident ischemic stroke or transient ischemic attacks. A prospective cohort study. *Stroke* **35**, 2351-2355, 2004
 10. Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC: Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med* **159**, 1097-1103, 1999
 11. Matsumoto K, Miyake S, Yano M et al: Insulin resistance and classic risk factors in type 2 diabetic patients with different subtypes of ischaemic stroke. *Diabetes Care* **22**, 1191-1195, 1999
 12. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* **160**, 1093-1100, 2000
 13. Cardoso CRL, Salles GF, Deccache W: QTc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* **34**, 2187-2194, 2003
 14. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* **21**, 1011-1053, 2003
 15. Colhoun MH, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **364**, 685-696, 2004
 16. American Diabetes Association: Position statement. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* **27**, 72S-73S, 2004
 17. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al: Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* **26**, 3264-3272, 2003
 18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* **321**, 405-412, 2000
 19. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* **352**, 837-853, 1998
 20. UK prospective diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformine on complications in over weight patients with type 2 diabetes. *Lancet* **352**, 854-865, 1998
 21. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O: Multifactorial interventions and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **348**, 383-393, 2003
-
- Corrispondenza a: Prof. Giovanni Cerasola, Via Principe di Belmonte 1/H, 90100 Palermo
e-mail: medint@unipa.it*
- Pervenuto in Redazione il 15/4/2005 - Accettato per la pubblicazione il 25/5/2005*