

## LO STUDIO DIGAMI: INFUSIONE PRECOCE DI GLUCOSIO-INSULINA E MORTALITÀ NELL'IMA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Lo studio DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) ha riacceso l'interesse nei confronti del trattamento insulinico precoce per infusione nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA). È uno studio prospettico, randomizzato, effettuato nelle unità di cura coronariche in 19 ospedali svedesi tra il 1 gennaio 1990 e il 31 dicembre 1993. Pazienti con sospetto di IMA nelle 24 ore precedenti, con e senza precedente diagnosi di diabete mellito (DM) ma con glicemia all'ingresso > 11 mmol/L (198 mg/dL), venivano assegnati in modo randomizzato alla terapia insulinica *basal-bolus* (B-B) per un periodo di almeno 3 mesi o al trattamento convenzionale (antidiabetici orali, ADO). Su un totale di 620 pazienti, 306 sono stati sottoposti a infusione endovenosa continua di insulina e glucosio, seguita, alla dimissione dall'ospedale, da un trattamento con insulina per via sottocutanea B-B per almeno 3 mesi; per i restanti 314 pazienti (gruppo di controllo) si seguivano le indicazioni della terapia tradizionale con somministrazione di ADO.

L'end point primario era rappresentato dalla mortalità (1).

Nella prima pubblicazione vennero forniti i dati riguardanti l'efficacia del trattamento insulinico (infusione endovenosa continua nelle prime 24 h dal ricovero) sul controllo glicemico: il trattamento insulinico intensivo forniva un migliore e più rapido controllo glicemico nei pazienti con IMA rispetto alla terapia convenzionale.

Successivamente, vennero valutati i tassi di mortalità a distanza dall'episodio ischemico. Dopo 1 anno era deceduto il 18.6% dei soggetti nel gruppo B-B a fronte del 26.1% dei soggetti ADO, con un tasso di mortalità per IMA a 1 anno ridotto del 29% nel gruppo B-B. **La terapia insulinica B-B riduceva non solo la mortalità, ma anche l'insorgenza di scompenso cardiaco e re-infarto.** Anche sulla mortalità a lungo termine (periodo medio 3-4 anni), si confermava la tendenza alla migliore prognosi (di circa l'11%) nei pazienti sottoposti alla terapia B-B rispetto a quelli sottoposti ad ADO. L'analisi della mortalità è stata effettuata anche in relazione alle categorie di rischio (dove l'"alto rischio" veniva definito dalla presenza di almeno due dei seguenti criteri: età > 70 anni, precedente IMA, scompenso cardiaco cronico, terapia con digitale), e presenza di terapia insulinica al momento dell'ammissione allo studio (il 36% dei pazienti nel gruppo ADO e il 33% dei pazienti del gruppo B-B risultavano in terapia insulinica all'ammissione). Nel complesso, i risultati migliori si osservavano nel gruppo di pazienti a basso rischio o non già in trattamento con insulina prima del ricovero (2).

Nell'accesa discussione riguardo l'utilità di uno stretto controllo glicemico sulla longevità nei pazienti DMT2, la **revisione dei dati a 20 anni del DIGAMI** rappresenta un importante punto di vista.

Durante un periodo di *follow-up* di circa 7 anni, l'89% dei pazienti appartenenti al gruppo B-B era deceduto, rispetto al 91% del gruppo ADO (3). **La sopravvivenza media nei pazienti insulinizzati era di circa 7 anni, rispetto al gruppo di controllo dove si attestava intorno a 4.7 anni.**

Il DIGAMI 1, andando a valutare gli effetti dell'insulinizzazione precoce, estende le osservazioni dei dati del DCCT anche ai pazienti DMT2 con patologia cardiovascolare. Questi risultati confermano i risultati dei *trial* ACCORD e ADVANCE: nonostante un controllo glicemico vicino al normale si associ a un significativo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause cardiovascolari, la terapia insulinica precoce determina un miglioramento dell'end point cardiovascolare. Nell'ACCORD, la causa di questo aumento, inatteso, dei decessi è stato a lungo dibattuto: 19 delle 41 morti per cause cardiovascolari sono state attribuite a "inattesa o presunta malattia cardiovascolare", che potrebbe essere correlata o precipitata dall'ipoglicemia.

Le differenze tra lo studio DIGAMI e gli altri studi possono essere legate alle differenze nella scelta dei pazienti da un punto di vista glico-metabolico e dall'utilizzo delle terapie cardiovascolari. Infatti, il DIGAMI incoraggiava l'utilizzo di ASA,  $\beta$ -bloccanti e ACE-inibitori (anche se assunti in una piccola percentuale di pazienti). L'utilizzo di ASA,  $\beta$ -bloccanti e ACE-inibitori era minore nello UKPDS vs il DIGAMI (4).

L'importanza e la forza del DIGAMI sta nel lungo periodo di *follow-up* con pochi *drop-out*. Tuttavia, esistono diverse **criticità**:

- l'utilizzo di ACE-inibitori,  $\beta$ -bloccanti e statine potrebbe aver migliorato di per sé il profilo cardiovascolare, al punto da "sminuire" il ruolo del buon controllo glicemico;
- la terapia ADO era nota solo per il primo anno di *follow-up*.



In ogni caso, il DIGAMI mostra come un controllo glicemico intensivo con terapia insulinica, soprattutto nei pazienti con nuova diagnosi di DMT2 o con un evento acuto, migliori la sopravvivenza, con effetti positivi per almeno 8 anni.

Come conseguenza di questo studio sono partiti numerosi protocolli per la gestione della terapia anti-diabetica durante un evento acuto.

In conclusione, il *follow-up* ventennale ribadisce ancora una volta che il buon controllo glicemico nei pazienti con DMT2 non è importante solo per la prevenzione del rischio cardiovascolare, ma anche per la riduzione della mortalità a lungo termine.

#### Bibliografia

1. Ritsinger V, et al. Intensified insulin-based glycemc control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow up of the randomised Diabetes mellitus insulin glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI 1). *Lancet Diabetes Endocrinol* [2014, 2: 627-33](#).
2. Madonna R. Il controllo glicemico in unità coronarica: valore prognostico e nuove strategie terapeutiche. *Giornale Italiano Cardiologia* [2008, 9: 603-14](#).
3. Malmberg K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effect on mortality and morbidity. *Eur Heart J* [2005, 26:650-61](#).
4. Gaede P, et al. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long term prognosis. *Diabetes* [2004, 53: S39-47](#).
5. Falasca P. Sindrome coronarica nel diabetico. [Endowiki](#).