

# Diabete mellito e “resistenza” a clopidogrel

Laura Massarelli<sup>1</sup>, Giuseppe Musumeci<sup>2</sup>, Carlo Bussolino<sup>1</sup>, Valerio Tomaselli<sup>1</sup>

## Abstract

*In our Department arrives a 75-year-old patient with hypertension, diabetes mellitus (DM) treated with hypoglycaemic drugs, dyslipidaemia and ischaemic heart disease post-acute myocardial infarction treated with triple coronary artery bypass surgery and subsequent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). After a new PTCA and positioning of medical stent he is discharged with a double antiplatelet therapy. But after one month two thrombotic events occur in this patients almost simultaneously. Antiplatelet therapy such as clopidogrel and aspirin in combination, is the current gold standard for reducing cardiovascular events in patients with DM, providing a synergistic platelet inhibition through different platelet activation pathways, but platelets of DM patients are characterised by dysregulation of several signalling pathways which may play a role not only in the higher risk of developing cardiovascular events and the worse outcome, but also in the larger proportion of DM patients with inadequate response to antiplatelet drugs compared to non DM subjects.*

**Keywords:** diabetes mellitus, acute coronary syndrome, antiplatelet therapy  
*Diabetes mellitus and clopidogrel “resistance”*  
*CMI 2011; 5(Suppl 2): 55-58*

<sup>1</sup> Dipartimento Medico.  
Ospedale Cardinal  
Massaia, Asti  
<sup>2</sup> Divisione di Cardiologia.  
Ospedali riuniti di  
Bergamo

## CASO CLINICO

Descriviamo il caso di un uomo di 75 anni affetto da ipertensione, diabete mellito (DM) in terapia con ipoglicemizzanti orali, dislipidemia e cardiopatia ischemica post-infarto miocardico acuto (post-IMA) già trattata con triplice by-pass aorto-coronarico e successiva angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA) su by-pass.

Nel mese di aprile del 2010 veniva sottoposto a nuova PTCA con posizionamento di stent medicato; dalla dimissione il paziente assumeva doppia terapia antiaggregante (TA) (clopidogrel 75 mg/die + acido acetil-salicilico 100 mg/die), oltre a beta-bloccante, ACE inibitore, nitroderivato e insulina.

A un mese dalla dimissione veniva nuovamente ricoverato per dolore toracico associato ad afasia ed emiparesi facio-brachio-cruale destra, con la prima TC encefalo basale, e curva dei marcatori cardio-specifici seriata

nella norma. La TC encefalo di controllo a 48 ore mostrava una vasta lesione ischemica fronto-parietale sinistra, ma nello stesso giorno compariva dolore toracico, che, unitamente ai risultati dell'elettrocardiogramma suggeriva la diagnosi di sindrome coronarica acuta (SCA). Veniva sottoposto a nuova coronarografia con evidenza di trombosi intra-stent sottoposta a rivascolarizzazione, con buon esito della procedura.

Nonostante la doppia TA praticata, il paziente ha manifestato quasi contemporaneamente ben due eventi trombotici in altrettanti distretti vascolari.

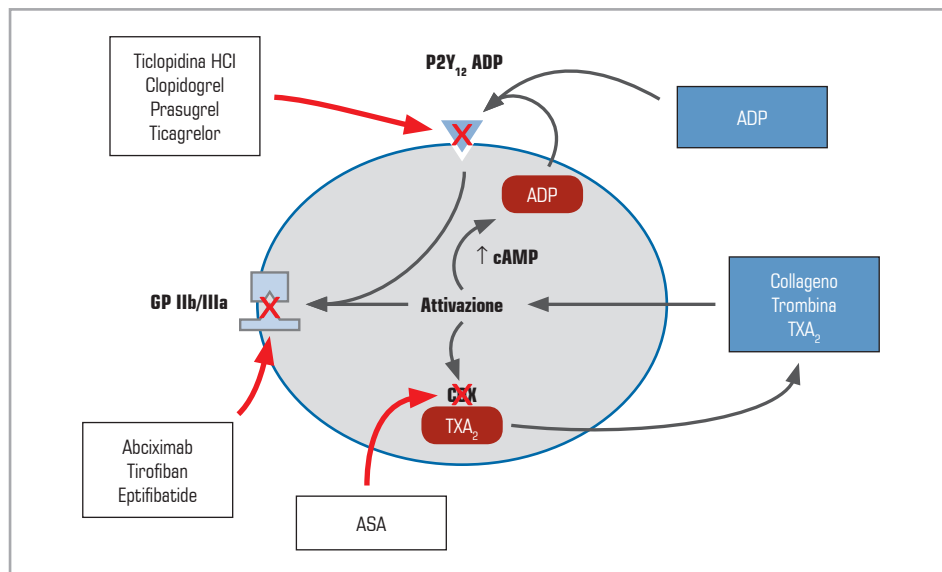
## DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto è lo spunto per analizzare la problematica della resistenza alla TA con particolare riferimento ai pazienti affetti da DM.

**Corresponding author**  
Dott.ssa Laura Massarelli  
Medicina interna A  
Ospedale Cardinal Massaia  
corso Dante 202  
14100 Asti  
Tel. 0141488301  
massarelli@asl.at.it

**Figura 1**  
Siti d'azione degli antiaggreganti piastrinici

ADP = adenosin difosfato;  
ASA = acido acetilsalicilico;  
cAMP = adenosin monofosfato ciclico;  
COX = ciclossigenasi;  
GP = glicoproteina;  
TXA<sub>2</sub> = trombossano A2



La TA è di primaria importanza nella terapia degli eventi cardiovascolari acuti. Attualmente si avvale dell'utilizzo di molecole appartenenti a 3 categorie farmacologiche (Figura 1):

- gli inibitori della ciclossigenasi-1 (COX-1) come l'acido acetilsalicilico (ASA);
- gli antagonisti dei recettori P2Y (presenti sulla membrana delle piastrine) per l'ADP (tienopiridine);
- gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa [1], utilizzati solo in acuto.

Nella letteratura sono numerosi gli studi che riportano recidive trombotiche in pazienti in trattamento cronico con antiaggreganti, al punto che si parla correntemente di "resistenza alla TA". La presenza di resistenza ha indotto, negli anni passati, la ricerca dei possibili fattori che la causano al fine di poterla prevedere e quindi di intraprendere delle soluzioni terapeutiche adeguate.

Sono stati individuati i meccanismi che causano resistenza alla TA:

- fattori cellulari (emivita delle piastrine, iperespressione di P2Y, aumentata sensibilità ad ADP, ecc.);
- genetici (polimorfismi genetici CYP2C19 e COX-1, ecc.);
- cofattori (DM, SCA, compliance terapeutica, dosaggio non adeguato, ecc.);
- fattori "ambientali" (interazioni farmacologiche, tabagismo, ecc.) [2].

Il DM è stato dimostrato essere un fattore protrombotico che agisce a vari livelli: alterando l'attivazione piastrinica, sbilanciando i fattori della coagulazione, agendo sulla disfunzione endoteliale e sulla fibrinolisi

[3], ma soprattutto l'ipereattività piastrinica indotta dal DM causa una ridotta efficacia della TA (Figura 2).

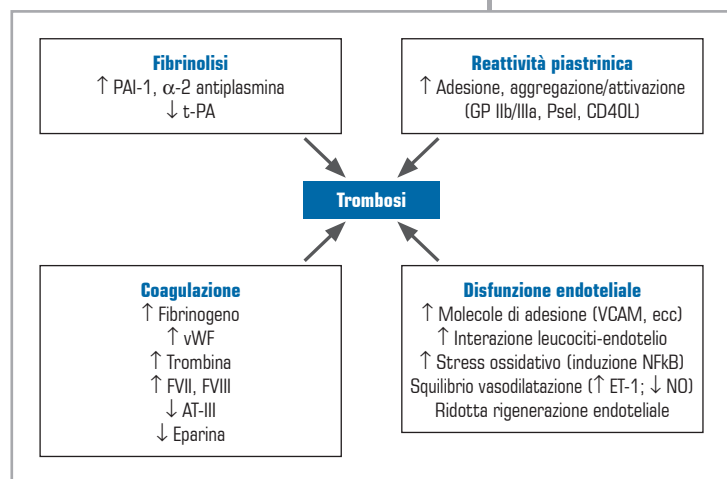
Per quanto riguarda la resistenza ad ASA, da non confondere con la mancata risposta terapeutica da scarsa compliance e/o inadeguato dosaggio, sono stati individuati dei polimorfismi genetici su COX-1. Nei pazienti con DM, in aggiunta alla disfunzione piastrinica, un contributo essenziale alla resistenza farmacologica è dato dall'iperglicemia che, attraverso un'esaltata glicosilazione delle piastrine, riduce l'efficacia dell'ASA.

Gli studi sulla mancata risposta a clopidogrel hanno identificato tra i fattori determinanti, oltre alla scarsa compliance e alla variabilità dell'assorbimento del farmaco, anche un disturbo enzimatico sul citocromo CYP2C19, che ossida clopidogrel a metabolita attivo. Tale deficit enzimatico può essere acquisito (interazioni farmacologiche) [4], o genetico. Il difetto genetico più rilevante consiste in un polimorfismo genetico su CYP2C19: la correlazione percentuale tra polimorfismo genetico presente nella popolazione generale (30% circa) e resistenza alla TA riscontrata nei pazienti in trattamento con clopidogrel (30% circa) [4] ne ha dimostrato la rilevanza. Ma altri meccanismi sono implicati nella resistenza nei soggetti con DM; infatti, oltre all'iperreattività piastrinica strettamente legata alla patologia, nei soggetti che utilizzano insulina vi è una ridotta risposta alle tienopiridine. Questo fenomeno si spiega grazie al fatto che l'insulina interagisce "fisiologicamente" con le piastrine causando una soppressione della normale attività piastrinica, ma nei soggetti

affetti da insulino-resistenza (anche piastrinica) causa una *up-regulation* recettoriale P2Y che ne accentua l'iper-reattività [5]. Inoltre altri meccanismi quali l'aumentato *turnover* piastrinico e l'incremento del calcio citosolico contribuiscono alla resistenza a clopidogrel [3].

Tutti questi dati confermano che nei pazienti con DM esiste un'aumentata probabilità di resistenza alla TA strettamente legata al DM, che, sommata alle resistenze genetiche e ambientali, espone tali pazienti a un'adeguata risposta farmacologica alla TA con conseguente aumento degli eventi trombotici e della mortalità. La possibilità di utilizzare una doppia antiaggregazione sembra abbia limitato la resistenza alla TA in senso lato: ma di quali altre opzioni terapeutiche potrebbero beneficiare i pazienti con DM?

Per quanto riguarda l'ASA un aumento del dosaggio a partire da quello correntemente utilizzato di 75-162 mg/die, per arrivare a 325 mg/die non ha dimostrato una migliore risposta [6], ma solo un incremento di eventi avversi, soprattutto i sanguinamenti gastrointestinali [7]. D'altro canto l'elevato *turnover* piastrinico dei diabetici unito alla breve emivita dell'ASA renderebbe ragionevole dividere la dose di ASA in due somministrazioni giornaliere allo scopo di inibire un più alto numero di neonate piastrine nell'arco delle 24 ore; tale opzione terapeutica nella prevenzione secondaria dello stroke prevede la doppia TA con ASA 25 mg + dipiridamolo 200 mg bis in die [8]. Per clopidogrel il raddoppio della dose sembra avere una certa efficacia, ma non vi sono sufficienti dati sul profilo di sicurezza [1]. Esiste anche la possibilità di una triplice antiaggregazione in cronico; attualmente un inibitore della fosfodiesterasi III, cilostazolo, viene utilizzato come antiaggregante nella prevenzione secondaria dello stroke e, aggiunto alla doppia TA, ha mostrato un aumento dell'inibizione piastrinica, ma il suo utilizzo è gravato da un'alta prevalenza di eventi avversi (specialmente cefalea e disturbi gastroenterici) che ne rendono poco praticabile l'uso in cronico [9]. Infine vi sono nuove molecole, tutti antagonisti



P2Y, in avanzata fase di sperimentazione quali prasugrel, ticagrelor, cangrelor ed elinogrel. In particolare prasugrel utilizzato in pazienti con SCA trattati con PTCA ha dimostrato una protezione da nuovi eventi cardiovascolari maggiore rispetto a clopidogrel [10]; i dati dello studio evidenziano come siano specialmente i pazienti diabetici ad avvantaggiarsene.

In conclusione per la prevenzione primaria nei pazienti diabetici con età superiore a 40 anni e con fattori di rischio cardiovascolare è indicata solo ASA (75-162 mg/die), con possibilità d'uso di clopidogrel nei pazienti ad alto rischio e/o intolleranti ad ASA [11].

Nella prevenzione secondaria dello stroke ASA, clopidogrel, ASA + clopidogrel o ASA + dipiridamolo sono tutte opzioni valide e raccomandate da adattare alle caratteristiche individuali dei pazienti [12]. Nella prevenzione secondaria cardiovascolare viene correntemente utilizzata la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel, soprattutto nei soggetti diabetici, sulla scorta dei risultati di alcuni trial, anche se non vi sono chiare indicazioni [13].

## DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

## Figura 2

*Modificazioni che inducono uno stato protrombotico nel soggetto diabetico*

AT-III = antitrombina III;  
CD40L = ligando di CD40;  
ET-1 = endotelina 1;  
FVII = fattore VII della coagulazione;  
FVIII = fattore VIII della coagulazione;  
GP = glicoproteina;  
NFkB = fattore nucleare kB;  
NO = monossido di azoto;  
PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor 1;  
Psel = selectina P;  
t-PA = Tissue Plasminogen Activator;  
VCAM = Vascular Cell Adhesion Molecule;  
vWF = fattore di von Willebrand

**BIBLIOGRAFIA**

1. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care* 2009; 32: 531-40
2. Verstuyft C, Simon T, Kim RB. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? *Eur Heart J* 2009; 30: 1943-63
3. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 124-31
4. Steinhubl SR. Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines. *Circulation* 2010; 121: 512-8
5. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, Gorter G, van Haefen TW, Heemskerk JW et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 417-22
6. AAVV. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106
7. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83
8. Adams RJ, Alberts G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB et al; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 47: 1647-52
9. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, Aslam M, Desai B, Charlton RK et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *Eur Heart J* 2009; 29: 2202-11
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15
11. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S72-S73
12. Adams HP. Secondary prevention of atherothrombotic events after ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 43-51
13. Cola C, Brugaletta S, Martín Yuste V, Campos B, Angiolillo DJ, Sabaté M. Diabetes mellitus: a prothrombotic state implications for outcomes after coronary revascularization. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 101-19