

Fattori di rischio non tradizionali delle complicanze croniche del diabete

Raffaele Marfella

Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, II Università di Napoli

Il diabete è la prima causa di cecità nell'adulto, la prima di insufficienza renale, ma soprattutto è ormai noto che la maggior parte dei pazienti diabetici muore per problemi cardiovascolari (1). In particolare, la malattia cardiovascolare, oltre a presentarsi nei diabetici con una frequenza superiore a quella riscontrata nella popolazione generale, si qualifica, tra le numerose complicanze, come la prima causa di morte nella popolazione diabetica, e in effetti più dell'80% della mortalità, in tale popolazione, è legata a problemi aterosclerotici. Circa il 75% delle ospedalizzazioni nei pazienti con diabete tipo 2 è legato a patologie connesse all'aterosclerosi, e il 50% dei pazienti diabetici di nuova diagnosi ha già una malattia cardiovascolare preesistente (2). Inoltre, dall'analisi dei dati dello studio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), si evidenzia che il rischio cardiovascolare del paziente diabetico sembra essere indipendente dalla concomitanza di altri fattori quali obesità, ipertensione, dislipidemia (3). Anche in assenza dei classici fattori di rischio, infatti, la mortalità cardiovascolare del paziente diabetico è circa 4 volte più alta rispetto a quella del paziente non diabetico. Questo dato viene ancor più rafforzato dall'analisi dello studio STENO-2 (4), nel quale l'intervento terapeutico intensivo mirato al controllo dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), della pressione arteriosa e della dislipidemia, pur riducendo gli eventi cardiovascolari del 20% rispetto alla terapia convenzionale, si associava comunque a un rischio di eventi acuti del 24% che è, comunque, estremamente più alto rispetto a quello dei pazienti non diabetici. Quindi il rischio cardiovascolare del paziente diabetico non può essere ricondotto, *in toto*, all'aumentata prevalenza di ipertensione, obesità e dislipidemie. Sembra perciò plausibile che uno o più fattori strettamente col-

legati allo stato diabetico condizionino l'eccesso di mortalità cardiovascolare e, pertanto, l'individuazione di fattori di rischio non tradizionali potrebbe essere importante per la gestione della malattia aterosclerotica nel paziente diabetico. In effetti, in letteratura è presente una quantità enorme di fattori o marker che potrebbero in qualche modo condizionare l'evoluzione del processo aterosclerotico (5); quelli con maggiore peso dal punto di vista epidemiologico e patogenetico sono sicuramente l'insulino-resistenza, le alterazioni della glicemia post-prandiale, quelle lipidiche, infiammatorie e dei livelli di omocisteina (Tabella 1). In tale ottica, lo scopo della presente review è quello di valutare, attraverso i dati presenti in letteratura, le modalità e la tempistica con cui fattori di rischio non tradizionali agiscono sulle varie fasi della malattia aterosclerotica. È noto che più fattori di rischio, spesso, sono presenti nello stesso paziente; non agiscono in modo isolato, interagiscono fra loro condizionando tutte le fasi del processo aterosclerotico. Dai dati presenti in letteratura emerge chiaramente che sia l'insulino-resisten-

Tabella 1 Fattori di rischio non tradizionali per la malattia cardiovascolare nel diabete mellito

Tradizionali

- Ipertensione
- Dislipidemia
- Storia familiare di prematura CVD
- Fumo di sigarette
- Obesità

Non tradizionali

- Insulino-resistenza
- Iperglicemia post-prandiale
- LDL ossidate
- Infiammazione
- Alterata fibrinolisi
- Iperomocisteinemia
- Stress ossidativo

Mod. da: Fonseca et al. (5)

za, sia l'iperglicemia post-prandiale, sia l'iperomocistemia, sembrano agire direttamente sulla funzione endoteliale, quindi sull'inizio del processo aterosclerotico, e attraverso l'aumento delle *low density lipoproteins* (LDL) ossidate e dell'infiammazione potrebbero condizionare anche la formazione e soprattutto la rottura della placca (Figura 1) (5). Sulla base di queste constatazioni è importante valutare il ruolo aterogeno del singolo fattore di rischio non tradizionale nelle varie fasi della malattia diabetica. Quindi, nella fase prediabetica, valuteremo il ruolo aterogeno dell'insulino-resistenza e nella fase immediatamente successiva il ruolo aterogeno delle alterazioni glicidiche post-prandiali, infine, nel diabete conclamato, laddove si riscontra il maggiore numero di eventi cardiovascolari, valuteremo il ruolo aterogeno dell'infiammazione che tutti sappiamo essere determinante nella rottura della placca, quindi nell'insorgenza dell'evento cardiovascolare (Figura 2).

Dall'eccesso alimentare all'insulino-resistenza: effetti sull'aterosclerosi

Recentemente è stato osservato che il tessuto adiposo, durante l'iperalimentazione, è in uno stato di continuo stress metabolico caratterizzato da un aumento dello

stress ossidativo a livello del reticolo endocitoplasmatico. Tale condizione determina un'attivazione della risposta infiammatoria responsabile di un accumulo di macrofagi. In tale fase gli adipociti sottoposti a un importante stress metabolico-ossidativo rilasciano citochine che amplificano lo stato infiammatorio e causano uno stato di insulino-resistenza localizzato nel tessuto adiposo; si crea quindi un segnale paracrino che amplifica lo stato infiammatorio e altera l'interazione insulina-recettore. Successivamente, mediante un segnale di tipo endocrino, le citochine proinfiammatorie raggiungono il tessuto epatico, muscolare e cardiaco creando insulino-resistenza anche in questi organi (Figura 3) (6). L'insulino-resistenza potrebbe, pertanto, essere il primo fattore strettamente legato al diabete che condiziona l'insorgenza del processo aterosclerotico. Vari studi hanno chiaramente evidenziato che l'insulino-resistenza è considerata un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (7, 8). Nel *Verona Diabetes Complications Study*, condotto su 1326 pazienti seguiti per circa 5 anni, è stato chiaramente dimostrato, infatti, che l'*Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance* (HOMA-IR) si associava significativamente a un aumento della malattia cardiovascolare e, inoltre, che la correzione dell'insulino-resistenza determinava una riduzione dell'impatto del diabete tipo 2 sulla malattia cardiovas-

Figura 1 Effetti dei fattori di rischio non tradizionali sul processo aterosclerotico

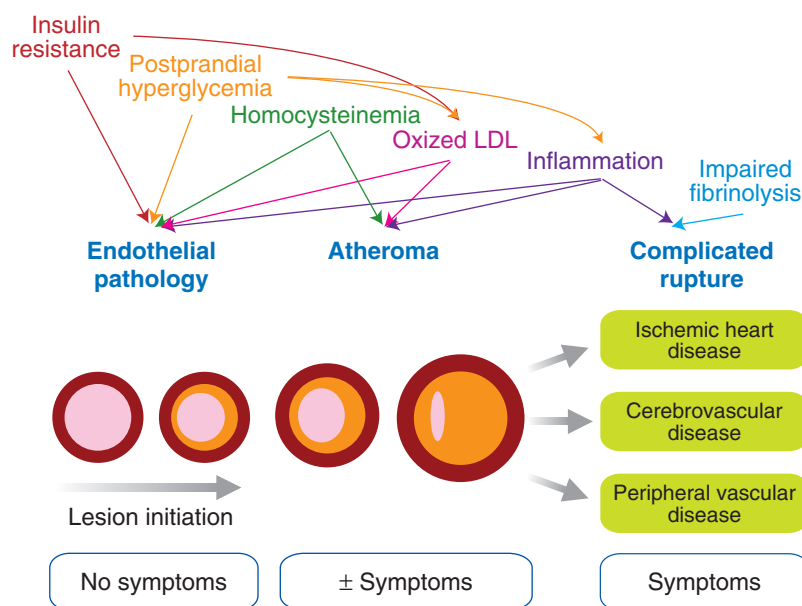


Figura 2 Ruolo aterogeno dei fattori di rischio non tradizionali nelle varie fasi della malattia diabetica

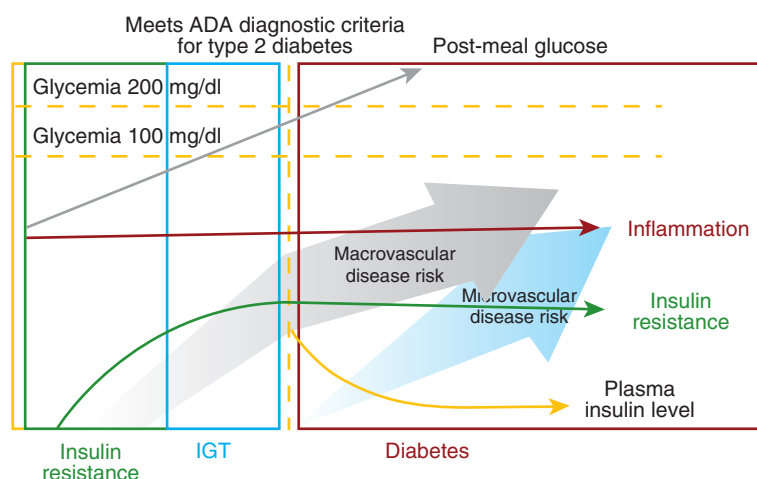
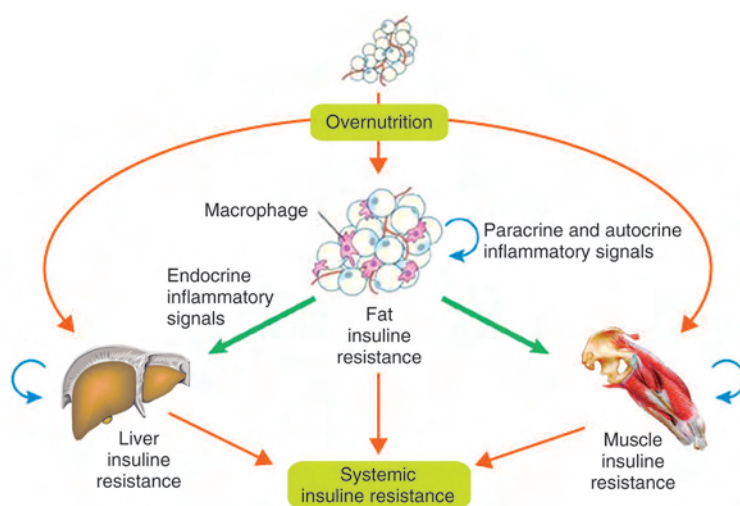


Figura 3 Iperalimentazione e insulino-resistenza



Mod. da: De Luca e Olefsky (6)

lare. Uno dei principali effetti dell'insulino-resistenza sul processo aterosclerotico sembra essere legato all'alterazione del segnale insulina-recettore che sarebbe in grado di alterare la vasodilatazione endotelio-dipendente. In colture endoteliali umane, l'alterazione del segnale dell'insulina sembra agire direttamente sulla funzione endoteliale. Infatti, la ridotta interazione tra recettore e insulina si associa a una *down-regulation* del pathway PI-3 chinasi (PI-3K) che in condizioni norma-

li attraverso l'attivazione della ossido nitrico (NO)-sintetasi endoteliale aumenta la produzione di NO (9), non solo attraverso la *down-regulation* del pathway PI-3K a livello vasale, ma anche attraverso una *up-regulation* relativa pro-aterogena della *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), che determina ridotta produzione di NO, aumento dell'apoptosi, della migrazione delle cellule muscolari lisce e dell'espressione di CD36 nei macrofagi. Ne consegue che l'insulino-resistenza

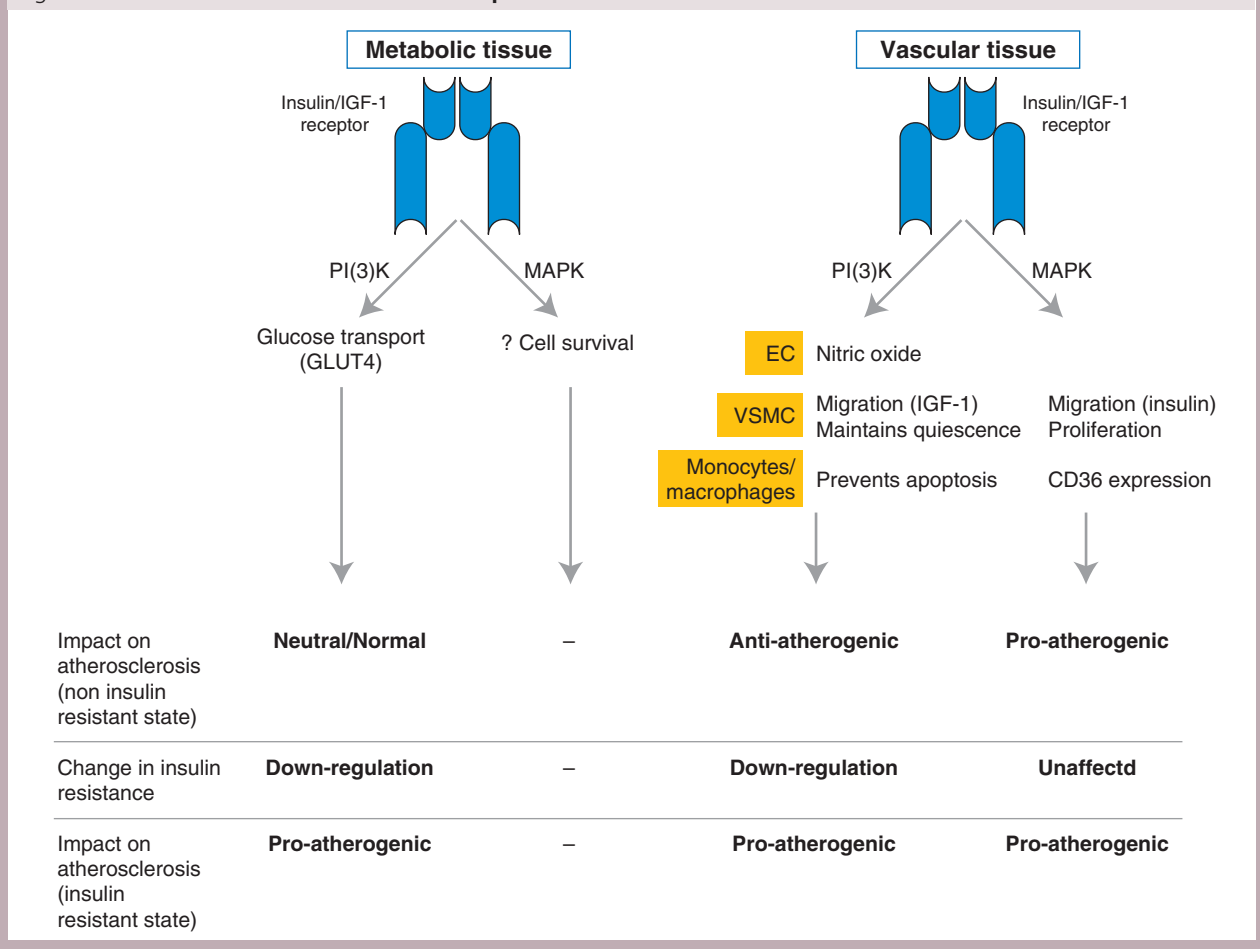
sarebbe in grado di iniziare, direttamente, il processo aterosclerotico attraverso la disfunzione endoteliale (Figura 4) (9) e di influenzare, indirettamente, la progressione del processo aterosclerotico condizionando la presenza dei fattori di rischio non tradizionali. Sappiamo, infatti, che l'insulino-resistenza è legata a un aumento delle LDL ossidate, le quali più facilmente entrano al di sotto dell'endotelio, più facilmente penetrano nei macrofagi, nei quali determinano la produzione di metalloproteinasi e di citochine proinfiammatorie (10, 11). Nello studio *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) condotto in pazienti non diabetici, quindi in una fase di pre-diabete ma con insulino-resistenza, è stato evidenziato che l'insulino-resistenza si associava a elevati livelli di proteina C-reattiva (PCR) e di fibrinogeno e a elevati livelli di inibitore del plasminogeno (Figura 5). Tutto ciò sembra ripercuotersi sulla funzione endoteliale delle coronarie

del paziente diabetico: in effetti è stato dimostrato che, all'aumentare dell'insulino-resistenza, si riduceva la vasodilatazione endotelio-dipendente valutata mediante tomografia a emissione di positroni (PET) (12). Quindi le interazioni tra insulino-resistenza e processo aterosclerotico sono molteplici; essa può agire direttamente sulla fase endoteliale, ma può condizionare anche quella che è la progressione, soprattutto la rottura della placca attraverso la sua interazione con gli altri fattori di rischio (Figura 6).

Dall'insulino-resistenza all'iperglicemia post-prandiale: effetti sulla funzione endoteliale

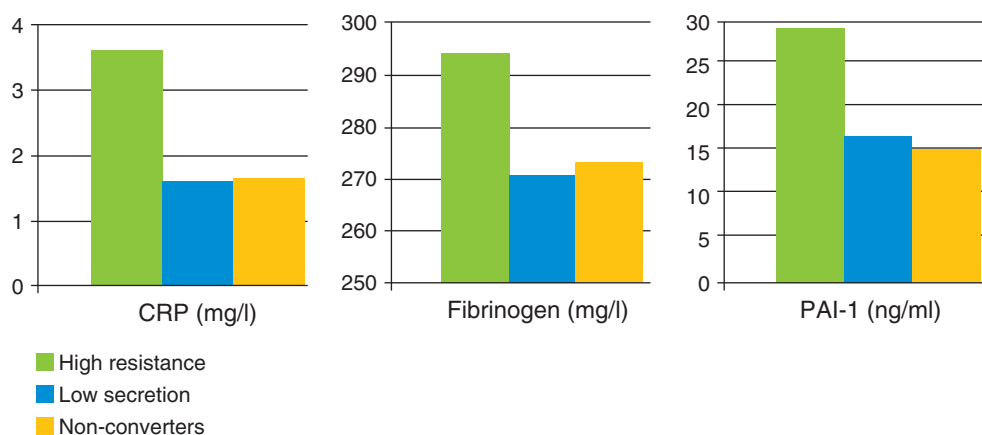
In una fase successiva dell'evoluzione della malattia diabetica si passa dall'insulino-resistenza al progressi-

Figura 4 Effetti dell'insulino-resistenza sul processo aterosclerotico



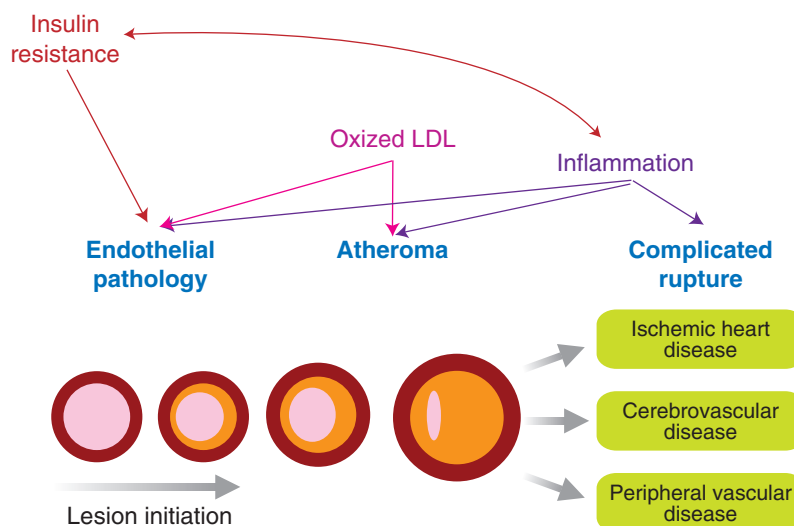
Mod. da: Nigro et al. (9)

Figura 5 Insulino-resistenza e fattori di rischio non tradizionali



Mod. da: Festa et al. (11)

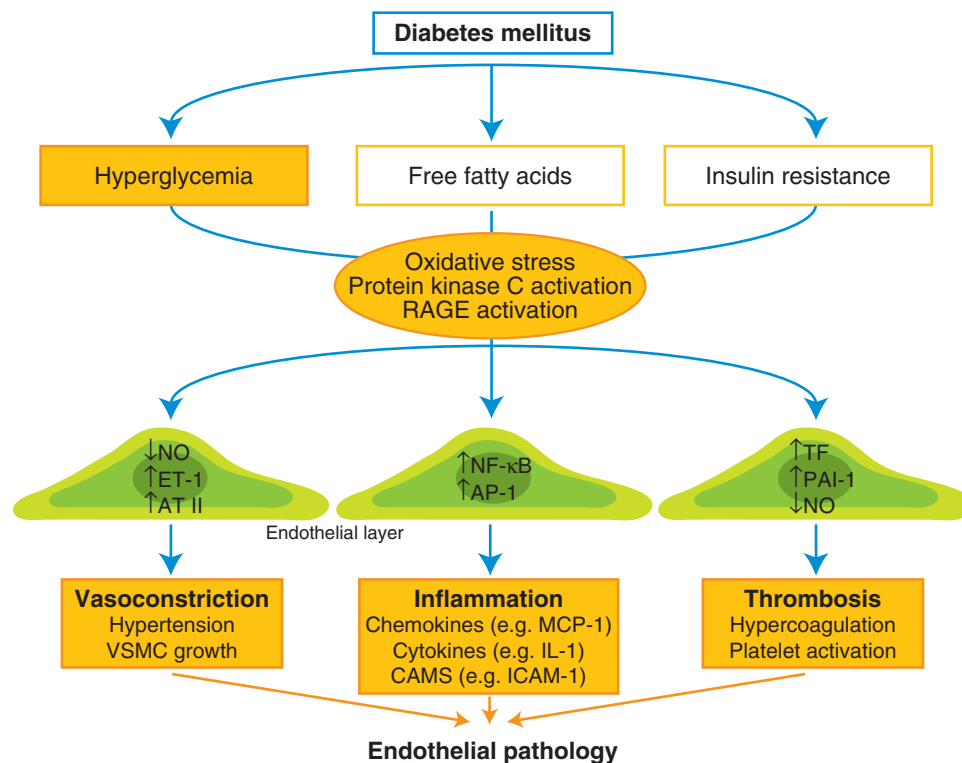
Figura 6 Insulino-resistenza e progressione del processo aterosclerotico



vo deterioramento del compenso glicemico che si manifesta inizialmente con aumento della glicemia nella fase post-prandiale ancora prima della manifestazione franca dello stato diabetico. Numerosi studi hanno recentemente dimostrato che il controllo glicemico post-prandiale è un importante fattore predittivo di mortalità e morbidità cardiovascolare (13, 14). Lo studio DECODE, infatti, ha chiaramente dimostrato che a parità di glicemia a digiuno l'aumento della glicemia a 2 ore dal carico orale di glucosio si associava a un aumento significativo del rischio cardiovascolare.

Infine, recentemente è stato chiaramente dimostrato che la glicemia post-prandiale in pazienti diabetici è più predittiva per malattia cardiovascolare rispetto alla glicemia a digiuno (15). Il ruolo delle alterazioni glucidiche post-prandiali nel condizionare lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi sembra essere legato a una serie di alterazioni a livello dell'endotelio indotte da un'aumentata produzione di radicali liberi che sarebbe in grado di provocare vasocostrizione, infiammazione e trombosi, configurando la patologia endoteliale (Figura 7). Per patologia endoteliale si intende,

Figura 7 Iperglicemia e patologia endoteliale



infatti, una serie di alterazioni inizialmente funzionali che portano poi a un danno di tipo organico irreversibile. Queste alterazioni, in un *continuum* fisiopatologico, producono inizialmente una disfunzione endoteliale, caratterizzata essenzialmente da una ridotta disponibilità di NO e, successivamente, condizionano l'attivazione endoteliale, favorendo la capacità da parte delle cellule endoteliali di produrre citochine proinfiammatorie, molecole di adesione e PCR. Infine, si arriva al danno organico irreversibile delle cellule endoteliali, provocato in larga parte dall'infiammazione. In letteratura sono presenti numerose evidenze che associano l'iperglicemia a un aumento dello stress ossidativo: vari studi *in vitro* hanno chiaramente evidenziato che in cellule endoteliali messe in coltura con elevate concentrazioni di glucosio, si verifica un'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (16, 17); inoltre, *in vivo*, nell'uomo, è stato dimostrato che i livelli plasmatici di anione superossido correlano in modo significativo con i livelli di glicemia sia nei soggetti normali sia nei pazienti diabetici. Infine, nei monociti di pazienti diabetici e non diabetici senza pre-

gresso ictus sottoposti a intervento di endoarterectomia per stenosi della carotide interna > 70%, è stata osservata un'aumentata produzione di anione superossido (18). Nel diabetico, quindi, l'iperglicemia aumenta i livelli di stress ossidativo nelle cellule endoteliali, nei monociti e a livello plasmatico (Figura 7). In condizioni normali l'anione superossido reagisce con l'NO, formando perossinitrito (19). Questa reazione ha un duplice svantaggio: da una parte determina una riduzione dell'NO libero e attivo, dall'altra, determina la produzione del perossinitrito, che è una sostanza altamente ossidante, addirittura più dell'anione superossido. Successivamente, il perossinitrito determina la nitratura dei residui tirosinici delle proteine (per cui forma nitrotirosina). Dosando la nitrotirosina, indi, si possono ottenere 2 informazioni: sicuramente un'informazione sullo stato ossidativo del composto che andiamo a studiare, e indirettamente anche sulla disponibilità di NO. In effetti, è stato evidenziato che durante clamp iperglicemico, in cui la glicemia veniva mantenuta a livelli di 200–300 mg/dl per due ore, si aveva un aumento dei livelli di nitrotirosina (20). Inoltre, recentemente è

stato evidenziato che tali effetti dell'iperglicemia non sono confinati solo a livello ematico ma investono anche il versante cellulare e, in particolar modo, le cellule endoteliali. È stato osservato, infatti, che l'espressione della nitrotirosina nella placca del paziente diabetico è nettamente più alta rispetto a quella del paziente non diabetico ed è inoltre correlata al compenso glicemico (18). Pertanto l'iperglicemia alterando quello che è il normale equilibrio tra NO e anione superossido, sarebbe in grado di provocare la disfunzione endoteliale. L'iperglicemia nella patologia endoteliale sembra coinvolgere anche l'attivazione di NF- κ B e, quindi, la produzione di citochine pro-infiammatorie come dimostrato, *in vitro*, in cellule endoteliali incubate con alte concentrazioni di glucosio (16). Lo stesso effetto pro-infiammatorio dell'iperglicemia è stato inoltre osservato anche nell'uomo in pazienti diabetici e soggetti normali sia durante *clamp* iperglicemico sia durante degli *spikes* iperglicemici, che riproducevano più fedelmente l'iperglicemia post-prandiale (21). Infine, più recentemente, è stato evidenziato che le placche di pazienti diabetici senza pregresso ictus sottoposti a intervento di endoarterectomia per stenosi della carotide interna > 70% presentavano elevati livelli di NF- κ B, citochine pro-infiammatorie, metalloproteinasi-9 e una minore concentrazione di collagene, indici di placche fenotipicamente instabili. Tali caratteristiche della lesione aterosclerotica erano inoltre strettamente correlate al compenso glicemico (18). Quindi, l'iperglicemia e, in particolar modo le oscillazioni gli-

cemiche, sembrano in grado di attivare l'endotelio. Recenti studi sembrano evidenziare che l'iperglicemia soprattutto post-prandiale, è in grado quindi di provocare un danno organico e irreversibile delle cellule endoteliali, che viene messo in evidenza dagli aumenti del fattore di von Willebrand (9). Pertanto le oscillazioni glicemiche, attraverso lo stress ossidativo, sono in grado di alterare tutta la funzione endoteliale, partendo dalla disfunzione fino ad arrivare al danno endoteliale (Figura 8).

Dal diabete conclamato all'evento cardiovascolare: ruolo dell'infiammazione

Nella fase del diabete conclamato, laddove si ha la maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, l'infiammazione gioca sicuramente un ruolo centrale. Tra i vari marker infiammatori che sembrano essere più strettamente legati al processo aterosclerotico, sicuramente la PCR riveste un ruolo importante non solo nella fase iniziale dell'aterosclerosi e nella formazione della placca ma, soprattutto, nel processo di rottura della placca (21). Ci sono, oramai, chiare evidenze che la PCR è un indicatore predittivo di mortalità cardiovascolare anche nella popolazione diabetica (Figura 9: livelli superiori a 3 mg/l di PCR, si associano a un aumento significativo degli eventi cardiovascolari) (22). Questo è un dato estremamente importante in quanto la PCR oltre a essere un marker di infiammazione, agisce direttamente sul

Figura 8 **Iperglicemia post-prandiale e processo aterosclerotico**

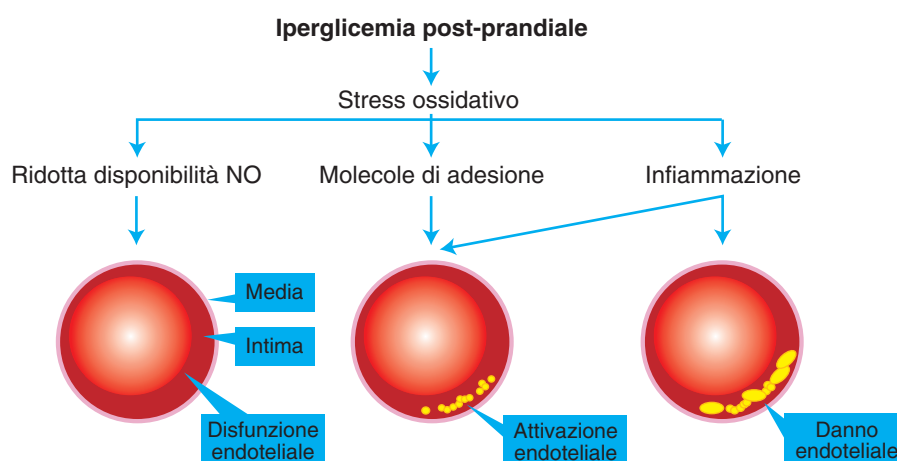
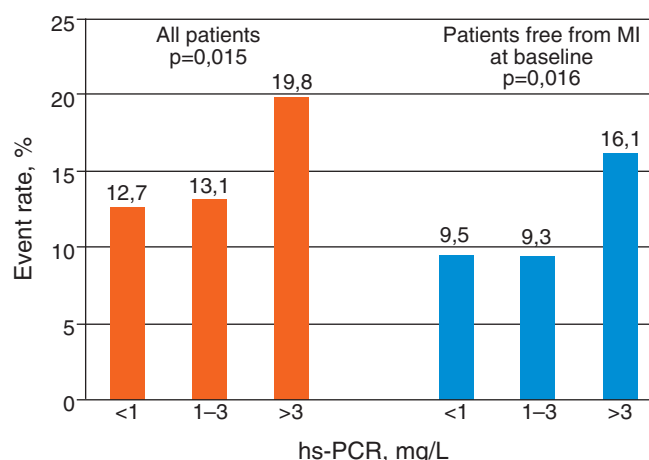


Figura 9 Mortalità cardiovascolare in pazienti con diabete mellito tipo 2 in funzione dei livelli di PCR



Mod. da: Soinio et al. (22)

processo aterosclerotico, attivando le citochine pro-infiammatorie e determinando un aumento delle molecole di adesione.

Negli ultimi anni la ricerca di base così come quella clinica ci hanno permesso di fare degli incredibili passi in avanti nell'identificazione del ruolo dei vari fattori di rischio non tradizionali nella malattia cardiovascolare del paziente diabetico. Queste conoscenze potranno sicuramente aiutarci nella prevenzione e nell'attuazione di nuove strategie terapeutiche volte a ridurre l'impatto della malattia cardiovascolare sulla mortalità della popolazione diabetica.

Bibliografia

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100: 1134-1146, 1999.
2. Bertoni AG, Krop JS, Anderson GF, Brancati FL. Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. *Diabetes Care* 25: 471-475, 2002.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-44, 1993.
4. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
5. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 25: 153-75, 2004.
6. De Luca C, Olefsky JM. Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nat Med* 12: 41-42, 2006.
7. Reaven GM. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism* 41: 16-19, 1992.
8. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggeo M. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 25: 1135-1141, 2002.
9. Nigro J, Osman N, Dart AM, Little PJ. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev* 27: 242-259, 2006.
10. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* 348 (Suppl 1): s4-7, 1996.
11. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 108: 1822-1830, 2003.
12. Schindler TH, Cardenas J, Prior JO, Facta AD, Kreissl MC, Zhang XL, Sayre J, Dahlbom M, Licinio J, Schelbert HR. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol* 47: 1188-1195, 2006.
13. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 36: 689-694, 1987.
14. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. *Lancet* 354: 617-623, 1999.
15. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: les-

- sons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 813-819, 2006.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625, 2005.
17. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787-790, 2000.
18. Marfella R, D'Amico M, Esposito K, Baldi A, Di Filippo C, Siniscalchi M, Sasso FC, Portoghese M, Cirillo F, Cacciapuoti F, Carbonara O, Crescenzi B, Baldi F, Ceriello A, Nicoletti GF, D'Andrea F, Verza M, Coppola L, Rossi F, Giugliano D. The ubiquitin-proteasome system and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of rosiglitazone treatment. *Diabetes* 55: 622-632, 2006.
19. Ischiropoulos H. Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys* 356: 1-11, 1998.
20. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 110: 214-219, 2004.
21. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285: 2481-2485, 2001.
22. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 29: 329-333, 2006.

