

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Diabete tipo 2: alterazione glucidica o lipidica?

Partecipanti

Andrea Giaccari

Endocrinologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

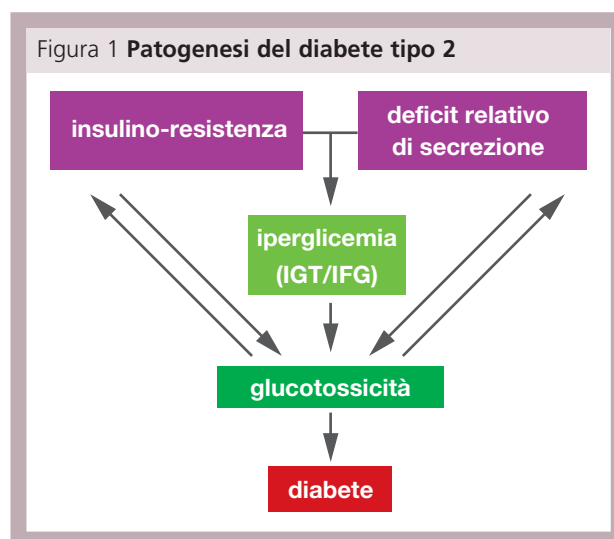
Luigi Laviola

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari

1) Qual è l'alterazione metabolica fondamentale nella patogenesi del diabete mellito tipo 2?

► **Andrea Giaccari:** la domanda è solo apparentemente retorica. Ad essa potremmo rispondere che *caratteristica principale del diabete è l'iperglicemia* e che, quindi, *essa è l'alterazione metabolica fondamentale nella patogenesi della malattia* (1). Sappiamo ormai per certo, tanto da far parte della definizione stessa di diabete mellito tipo 2 (DMT2) (2), che nel diabete coesistono due principali difetti: un deficit di secrezione di insulina (relativo alla glicemia) e un deficit di metabolismo del glucosio (relativo alle concentrazioni di insulina) (3). Un gran numero di studi ha da tempo ipotizzato e confermato la capacità dell'iperglicemia di influire negativamente su entrambe le alterazioni che sottintendono al diabete (Figura 1), attraverso un meccanismo noto come "glucotossicità" (1).

Iniziamo dalla secrezione: esporre animali da esperimento a una iperglicemia cronica (mediante sia infusione sia semplice saccarosio per os) tende inizialmente ad aumentare la secrezione insulinica per poi ridurla notevolmente. Anche l'esposizione cronica di β -cellule ad alte concentrazioni di glucosio riduce la produzione e la liberazione di insulina. Al contrario, la rimozione dell'iperglicemia (ad esempio con florizina nell'animale da esperimento; la florizina riduce la soglia di secrezione renale di glucosio e normalizza la glicemia



La combinazione di insulino-resistenza e di deficit relativo di secrezione di insulina determina un aumento modesto della glicemia, con presenza di condizioni di alterata regolazione della glicemia (IFG/IGT). La seppure modesta iperglicemia induce un peggioramento dell'insulino-resistenza e del deficit secretorio, inducendo glicemie più elevate e diabete franco. IFG = impaired fasting glucose. IGT = impaired glucose tolerance

semplicemente aumentando la glicosuria) ripristina la normale secrezione di insulina, almeno se rapportata alla massa β -cellulare residua.

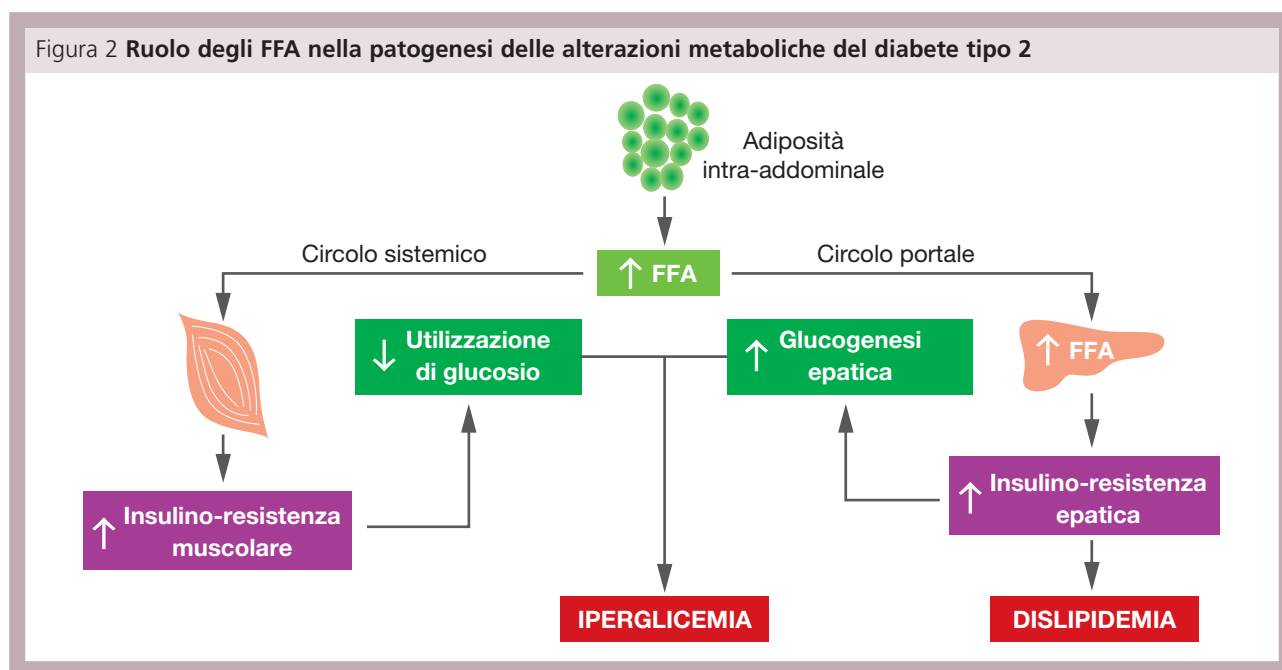
Dati forse ancora piú evidenti sono presenti nella patogenesi dell'insulino-resistenza. Benché esistano numerosi modelli sperimentali che dimostrano il ruolo della glucotossicità, l'evidenza definitiva proviene ancora dal trattamento con florizina di animali da esperimento sottoposti a pancreasectomia parziale. Tali animali, dopo alcune settimane dall'intervento, sviluppano una grave insulino-resistenza. La normalizzazione della glicemia con florizina, anche dopo l'insorgenza di diabete e insulino-resistenza, è in grado di normalizzare quest'ultima, così come gran parte dei vari difetti metabolici e molecolari associati (1).

Gli studi sin qui riportati si riferiscono a modelli animali o *in vitro* non sempre traslabili all'uomo. Eppure, anche nell'uomo sono presenti numerose evidenze che suggeriscono il ruolo centrale della glucotossicità. Fra i grandi trial di prevenzione del diabete (farmacologici e non) deve, ad esempio, essere ricordato lo *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (STOP-NIDDM) (4). In questo trial l'acarbiosio (che ricordiamo non viene assorbito e agisce inibendo un enzima intestinale necessario per assorbire i carboidrati complessi e, come tale, è dunque esente da effetti sistemici) ha ridotto del 25% la comparsa di diabete, semplicemente riducendo l'iperglicemia post-prandiale (cosa, se non la glucotossicità?).

Allontanandoci dai grandi trial, anche la nostra comune esperienza clinica ci ricorda il ruolo chiave della glucotossicità. Di fronte a un paziente con diabete neodiagnosticato qualunque diabetologo può iniziare una terapia con sola dieta, insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazoni), segretagoghi (sulfoniluree o glinide), insulina o acarbiosio sapendo di non sbagliare. Infatti, qualunque sia il tipo di trattamento, otterrà un miglioramento della secrezione di insulina e dell'insulino-resistenza, dato che qualunque tipo di trattamento comporterà un miglioramento delle principali cause del DMT2, ovvero l'iperglicemia e la glucotossicità.

►) **Luigi Laviola:** il DMT2 è caratterizzato da due alterazioni fisiopatologiche fondamentali: l'insulino-resistenza - definita come la ridotta capacità dell'insulina di elicitare normali risposte cellulari - e il deficit qualitativo e quantitativo di secrezione insulinica da parte della β -cellula pancreatica (5). La patogenesi di tali difetti è complessa e riconosce sicuramente alterazioni molecolari, geneticamente determinate, che in combinazione con fattori ambientali e metabolici concorrono a determinare le molteplici manifestazioni cliniche della malattia. Sebbene la comune percezione della malattia diabetica faccia riferimento all'alterazione del metabolismo glucidico e anche la valutazione clinica dell'insulino-resistenza si basi sugli effetti dell'ormone sul metabolismo del glucosio, osservazioni cliniche e sperimentali degli ultimi anni suggeriscono che, in realtà, l'alterazione del metabolismo dei grassi e l'accumulo ectopico di lipidi (a livello del muscolo scheletrico, del fegato, del cuore, della β -cellula) rappresentano i meccanismi fondamentali alla base dello squilibrio energetico e delle anomalie funzionali dei vari organi nel diabete (lipotossicità) (6). In effetti, un aumento dei livelli circolanti di acidi grassi liberi (*free fatty acids*, FFA) è presente in molte condizioni caratterizzate da insulino-resistenza, come l'obesità e il DMT2 (7). L'accumulo di trigliceridi intracellulari nei miociti e negli epatociti è associato a insulino-resistenza in pazienti con DMT2, in familiari normoglicemici di pazienti diabetici tipo 2, in soggetti con ridotta tolleranza glucidica e in soggetti obesi (7-9). In modelli sperimentali animali è stato dimostrato che gli acidi grassi competono con il glucosio ai fini del metabolismo ossidativo (10). Modelli sperimentali *in vivo* hanno consentito di dimostrare che l'infusione di FFA causa nel muscolo una riduzione del 50% della sintesi di glucosio e dell'ossidazione di quest'ultimo (11, 12). Ulteriori studi hanno chiarito che nel muscolo scheletrico gli acidi grassi alterano il trasporto di glucosio interferendo con il segnale di trasduzione dell'insulina. È stato infatti dimostrato che l'accumulo di FFA e dei loro metaboliti, quali il diacilglicerolo e le ceramidi, induce la fosforilazione di alcuni residui di serina dell'*insulin receptor substrate* (IRS)-1, il piú importante substrato intra-cellulare del recettore insulinico. La fosforilazione in serina di IRS-1 altera la sua capacità di interagire con il recettore insulinico e con le proteine di segnale a valle, quali la fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI-3K), bloccando così il segnale che regola il trasporto di glucosio e la sintesi di glicogeno (13). A livello epatico l'eccesso di FFA da un lato stimola la sintesi di trigliceridi e lipoproteine ricche in trigliceridi (VLDL) (con conseguente steatosi epatica e incremento dei livelli circolanti di lipoproteine aterogene), dall'altro antagonizza l'azione dell'insulina sulla soppressione della sintesi di glicogeno, determinando iperglicemia. Infine, l'eccesso di FFA circolanti genera effetti negativi anche a livello delle β -cellule pancreatiche. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'esposizione prolungata delle β -cellule agli FFA,

specie quelli saturi, inibisce la secrezione insulinica indotta dal glucosio, riduce il contenuto insulinico cellulare e provoca un aumento dell'apoptosi, contribuendo così sia alla disfunzione qualitativa della β -cellula (perdita della fase precoce della secrezione), sia alla riduzione complessiva della massa β -cellulare (14). Ma qual è l'origine dell'eccesso di FFA? Recenti studi di biologia cellulare e molecolare suggeriscono che il tessuto adiposo viscerale ha caratteristiche biologiche (espressione genica, risposta all'insulina, secrezione di adipochine, attività metaboliche) differenti rispetto al tessuto adiposo di altre sedi corporee (15–17). In linea con queste osservazioni, la patogenesi del DMT2 sarebbe da ricondurre a una disfunzione primitiva dell'adipocita viscerale, cioè all'alterazione del metabolismo e della secrezione di adipochine da parte delle cellule adipose localizzate nella cavità addominale, cui conseguono deterioramento della sensibilità insulinica, disfunzione endoteliale e aumentato rischio aterosclerotico. In studi condotti su adipociti isolati è stato osservato che gli adipociti viscerali hanno una maggiore attività lipolitica in risposta alle catecolamine (18) rispetto agli adipociti sottocutanei e questo comporta una eccessiva liberazione di FFA in circolo e le conseguenti alterazioni metaboliche. D'altra parte, il tessuto adiposo disfunzionale è caratterizzato anche da un alterato profilo di espressione di adipochine con eccesso relativo di molecole a impatto negativo sulla sensibilità insulinica e sulla funzione β -cellulare (es., *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleuchina (IL)-6) e riduzione di ormoni protettivi (adiponectina). Dunque, la disfunzione del tessuto adiposo viscerale e le conseguenti alterazioni del metabolismo lipidico rappresentano il *primum movens* della patogenesi del DMT2 (Figura 2).



2) Quali sono le alterazioni cliniche/biochimiche più rilevanti in relazione all'alterazione metabolica fondamentale del diabete tipo 2?

») **Andrea Giaccari:** si è già ricordato come insulino-resistenza e deficit di secrezione di insulina siano le alterazioni cliniche fondamentali che determinano la comparsa del DMT2 e di come la glucotossicità sottintenda essenzialmente ad entrambe le alterazioni. Una enorme serie di dati sperimentali ha definitivamente dimostrato che la presenza di iperglicemia (o comunque di alte concentrazioni di glucosio *in vitro*) è in grado di condurre la β -cellula attraverso un percorso che va dalla desensibilizzazione (ridotta secrezione per pari stimolo) fino al completo esaurimento e all'apoptosi (19). Praticamente tutti i complessi meccanismi che sottintendono al processo di produzione e di secrezione dell'insulina allo specifico stimolo del glucosio vengono intaccati dalla glucotossicità e sareb-

be qui eccessivo riportarne i dati sperimentali. Fra i diversi meccanismi vale però la pena di ricordare l'attivazione della protein-chinasi C (PKC), la fosforilazione ossidativa, l'ossidazione della gliceraldeide e il metabolismo delle esosamine. Di nota è la marcata vulnerabilità della β -cellula nei confronti dello stress ossidativo, testimoniata dai bassi livelli di espressione delle difese anti-ossidanti (catalasi, superossido-dismutasi, glutatione-perossidasi) (19).

La ridotta capacità dell'insulina nell'attivare il trasporto del glucosio (attraverso una riduzione dell'attività, più che del numero, dei trasportatori trans-membrana Glut-4) è oggi considerato il meccanismo fondamentale attraverso il quale si esplica l'insulino-resistenza, qualunque ne sia la causa (20). Appare facile pensare come alte concentrazioni di glucosio siano in grado di saturare/desensibilizzare questi trasportatori. Meno facile sarebbe qui riportarne, anche brevemente, tutti i meccanismi molecolari potenzialmente coinvolti. Di particolare interesse, tuttavia, è il ruolo del metabolismo delle esosamine. Nel tentativo di risparmiare (in termini strettamente economici) durante i suoi esperimenti sulla glucotossicità (21), un ricercatore americano si accorse che per indurre insulino-resistenza nelle cellule muscolari in coltura era indispensabile fornire alle cellule un aminoacido, la glutammina, normalmente considerato un semplice "donatore" del gruppo amminico nel metabolismo delle esosamine. In una successiva serie di esperimenti (22) si dimostrò che un aumento della concentrazione di glucosamina era direttamente capace di indurre insulino-resistenza e deficit di secrezione in modo analogo a quanto avviene per effetto della glucotossicità. Allo stesso modo, un aumento della concentrazione di FFA era in grado di "spostare" una piccola percentuale del flusso intracellulare del glucosio metabolizzato verso la via delle esosamine, inducendo dunque insulino-resistenza attraverso lo stesso meccanismo della glucotossicità, pur in assenza di iperglicemia (23). Questo meccanismo comune di induzione di insulino-resistenza non è altro che un "sensore di afflusso di nutrienti" (*nutrient sensing system*) (24) atto a modificare, sia a livello intracellulare (inducendo insulino-resistenza) sia ormonale (modificando la produzione di ormoni adipocitari e adipochine), il nostro metabolismo per "difenderci" dall'eccesso calorico, tipico del DMT2 e di gran parte delle condizioni di insulino-resistenza. Gli effetti molecolari indotti dalla glucotossicità e dall'iperglicemia, dunque, sono non solo uno dei meccanismi fondamentali della patogenesi del diabete, ma anche il meccanismo fondamentale di induzione di insulino-resistenza anche in assenza di iperglicemia, come nella dislipidemia e nell'obesità.

▣) **Luigi Laviola:** la maggior parte dei pazienti con DMT2 presenta un'alterazione del metabolismo lipidico che tipicamente si manifesta con aumentati livelli di VLDL, incremento dei livelli di colesterolo LDL (in particolare di particelle LDL piccole e dense) e con ridotti livelli di colesterolo HDL. L'ipertrigliceridemia, presente sia a digiuno sia nella fase post-prandiale, è causata da un'aumentata sintesi di VLDL (conseguente a un aumentato flusso di FFA dal tessuto adiposo viscerale al fegato) e da un loro ridotto catabolismo dovuto alla ridotta attività biologica dell'enzima lipoprotein-lipasi. Per quanto riguarda il colesterolo LDL, nel DMT2 in buon compenso metabolico non ci sono in genere alterazioni quantitative marcate. Nel diabete in cattivo compenso glico-metabolico è stato invece rilevato un lieve incremento della concentrazione di LDL, probabilmente per il fenomeno della glicazione delle LDL che ne rallenta il catabolismo. Più importante, invece, è l'alterazione qualitativa delle LDL che nel diabetico tipo 2 sono piccole e dense per effetto degli scambi di trigliceridi ed esteri del colesterolo che avvengono in circolo grazie alla *cholesterol ester transfer protein* (CETP) tra VLDL e LDL. La predominanza di LDL piccole e dense può essere valutata anche attraverso il rapporto colesterolo LDL/apo B (apolipoproteina B) che risulta aumentato nel diabetico, anche in presenza di un profilo lipidico peraltro normale. Inoltre, nel paziente diabetico, all'aumento dei trigliceridi si associano spesso bassi valori di colesterolo HDL, soprattutto della frazione a densità minore HDL₂. Bisogna considerare, infine, che le lipoproteine circolanti nel diabete vanno più facilmente incontro a fenomeni di glicosilazione e di ossidazione che ne rallentano il metabolismo e ne facilitano la captazione da parte dei macrofagi, che si trasformano in cellule schiumose, contribuendo così direttamente all'aterogenesi.

3) In che modo le alterazioni metaboliche contribuiscono all'aumentato rischio cardiovascolare del paziente con diabete tipo 2?

▣) **Andrea Giaccari:** l'interrelazione fra diabete, iperglicemia e malattie cardiovascolari è nota da anni e dimostrata in un enorme numero di studi di popolazione. Nel classico *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)

(25), ad esempio, la presenza di diabete, corretta per gli altri fattori di rischio, determinava un aumento di 3 volte del rischio per morte coronarica e di 3,2 volte della comparsa di una malattia coronarica. Nello studio *Glucose metabolism in patients with Acute Myocardial Infarction* (GAMI) (26) tutti i soggetti ricoverati per infarto acuto del miocardio, senza una precedente diagnosi di diabete e con una glicemia all'ingresso inferiore a 200 mg/dL, erano sottoposti a un carico orale di glucosio; in un terzo dei pazienti veniva posta diagnosi di diabete e in un altro terzo di alterata tolleranza al glucosio; solo uno su tre aveva una normale tolleranza al glucosio. L'iperglicemia, attraverso il diabete, è uno dei principali fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

La diagnosi di diabete per sé, tuttavia, comporta la presenza di numerose altre alterazioni metaboliche (conseguenti ma differenti dall'iperglicemia) che possono aumentare il rischio di malattia cardiovascolare. L'iperglicemia, inoltre, rappresenta un fattore di rischio per malattia cardiovascolare anche in pazienti in cui non è ancora presente diabete manifesto. I dati dello studio prospettico *Whitehall* (27) dimostrano chiaramente che i soggetti IGT (*impaired glucose tolerance*) hanno un rischio cardiovascolare almeno doppio rispetto a quelli normotolleranti. Più controverso, ma comunque stimolante e oggetto di numerose revisioni, è il ruolo specifico dell'iperglicemia post-prandiale (28).

Una vastissima serie di dati sperimentali (29) ha chiaramente dimostrato che l'iperglicemia di per sé è in grado di indurre danni endoteliali attraverso molteplici meccanismi molecolari fra i quali l'attivazione della PKC, la formazione di *advanced glycation endproducts* (AGE) e, ancora, attraverso un aumento della via delle esosamine (30) con produzione di radicali liberi e induzione di uno stato "pro-infiammatorio"; in altre parole, attraverso meccanismi del tutto simili alla patogenesi dell'insulino-resistenza presente nel tessuto muscolare.

🔊 **Luigi Laviola:** tra i fattori di rischio cardiovascolare nel paziente diabetico, la dislipidemia occupa un posto di primo piano. La combinazione di alterazioni lipidiche tipiche del DMT2 (aumento di trigliceridi, riduzione di colesterolo HDL, alterazioni qualitative del colesterolo LDL) prende il nome di "dislipidemia aterogena" proprio per il suo dimostrato contributo alla genesi della placca aterosclerotica e all'aumentato rischio cardiovascolare del diabete. Infatti, le lipoproteine glicosilate e/o ossidate stimolano l'espressione sulla superficie delle cellule endoteliali di molecole di adesione che favoriscono l'attivazione dei monociti e la loro migrazione nello spazio subendoteliale. Qui, come già ricordato, le lipoproteine aterogene vengono più facilmente captate dai macrofagi che si trasformano in cellule schiumose e amplificano il danno vascolare attraverso la liberazione di citochine tossiche (31). Infine, le lipoproteine aterogene sbilanciano l'equilibrio emocoagulativo in senso trombofilico, riducendo la fibrinolisi, aumentando l'aggregazione piastrinica e la viscosità ematica.

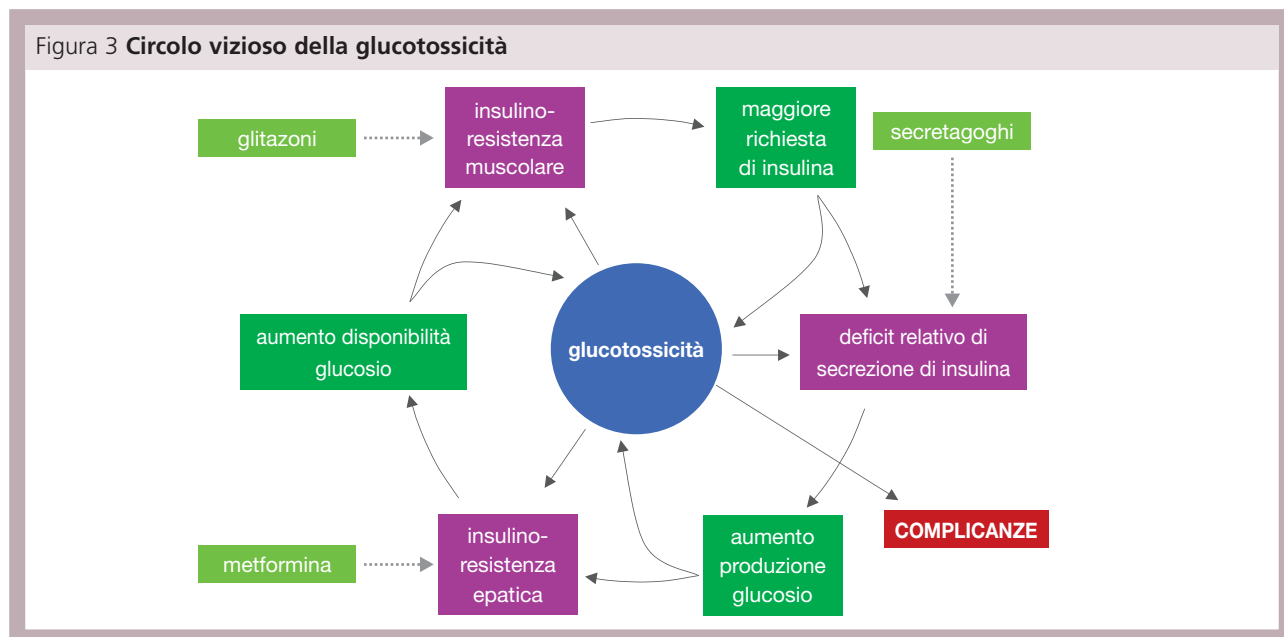
Il ruolo fondamentale delle alterazioni lipidiche nel determinare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico è sottolineato da studi epidemiologici longitudinali, quali il MRFIT (25), il *Framingham Heart* (32) e lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (33), che hanno evidenziato la forte associazione di elevati livelli di LDL e trigliceridi e di livelli ridotti di HDL con il rischio di malattia coronarica nella popolazione diabetica.

4) In che modo è possibile modificare l'alterazione metabolica principale con strategie terapeutiche non farmacologiche e farmacologiche e come questi interventi incidono sulla malattia?

🔊 **Andrea Giaccari:** si è già accennato nella prima risposta su come tutte le possibili strategie terapeutiche influenzino direttamente o indirettamente la glucotossicità e, quindi, siano in grado di incidere sostanzialmente sull'evoluzione della malattia. Iniziando dalle basi di ogni terapia (e della prevenzione) del diabete, possiamo ricordare come l'attività fisica (soprattutto se di tipo aerobico e con un ritmo tale da non avere intervalli superiori alle 72 ore) sia in grado di migliorare la sensibilità all'insulina a livello del tessuto muscolare (34). L'esercizio, infatti, è in grado di stimolare il trasporto e il metabolismo del glucosio in modo quasi indipendente dalle concentrazioni di insulina; di conseguenza, pari concentrazioni di insulina saranno in grado di ridurre la glicemia e la glucotossicità, innescando un "circolo virtuoso" con importanti effetti sulla stessa secrezione di insulina. Anche la dieta esplica effetti importanti sulla glucotossicità. Di facile comprensione è l'impatto di alimenti (e della loro preparazione) a

basso indice glicemico (in altre parole, con riduzione dell'iperglicemia post-prandiale). Anche la restrizione calorica, in modo quasi indipendente dalla composizione degli alimenti, permette di ridurre l'iperglicemia e la glucotossicità probabilmente attraverso un miglioramento della sensibilità all'insulina soprattutto a livello epatico (35).

Forse ancora più interessante è il confronto delle diverse classe di farmaci o, meglio, dei diversi meccanismi di azione (Figura 3). Sappiamo infatti che i secretagoghi stimolano la secrezione di insulina; la somministrazione di insulina esogena, al contrario, inibisce la produzione endogena, mentre altri farmaci, quali metformina o tiazolidinedioni sono sostanzialmente privi di un effetto diretto sulla secrezione. Tuttavia, qualunque sia il tipo di terapia, al trattamento tende inequivocabilmente a seguire il miglioramento della secrezione di insulina e dell'insulino-resistenza per effetto della rimozione della glucotossicità.



La presenza di insulino-resistenza richiede, per il mantenimento dell'euglicemia, un aumento di secrezione di insulina; un deficit relativo di secrezione di insulina rende il fegato insulino-resistente; un fegato insulino-resistente produce maggiori quantità di glucosio. Qualunque sia il primum movens, nel circolo vizioso della glucotossicità si avrà un interessamento dei tre organi principali dell'omeostasi glicidica (muscolo, pancreas, fegato) con un peggioramento della stessa. Qualunque sia la terapia, si avrà un miglioramento della glucotossicità con effetti positivi anche sugli altri organi non direttamente interessati dalla terapia

Forse il caso più estremo, ma esemplificativo, è lo studio condotto su soggetti con recente diagnosi di diabete mellito non responsivi alla dieta (in fallimento primario); questi pazienti furono sottoposti a un trattamento intensivo con infusione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusore per due settimane. Nonostante nessun altro tipo di terapia farmacologica facesse seguito a questo iniziale trattamento intensivo, a distanza di due anni il 50% dei pazienti manteneva un buon controllo metabolico con sola dieta (36). Quale meccanismo, se non la rimozione della glucotossicità?

È evidente, dunque, che tutte le terapie, farmacologiche e non, trattano con successo la glucotossicità e sono pertanto adatte a qualunque diabetico. Il suggerimento clinico, quindi, non riguarda tanto la scelta di un farmaco rispetto a un altro, quanto invece il controllo della glicemia che deve essere il più intensivo possibile, in altre parole in grado di eliminare in modo efficace una delle principali cause di progressione della malattia diabetica: la glucotossicità. Una volta ottenuto il buon controllo e rimossa la glucotossicità, potremo riesaminare il nostro paziente ed eventualmente modificare la terapia farmacologica secondo il suo specifico fenotipo.

» **Luigi Laviola:** il fatto che il DMT2 si possa considerare una alterazione principalmente lipidica è confermato dalla osservazione che la regolazione dell'assunzione di grassi e la modulazione terapeutica del metabolismo lipi-

dico incidono sulle caratteristiche cliniche, sulla storia naturale e sul rischio cardiovascolare di questa malattia.

La terapia non farmacologica che mira alla modificazione dello stile di vita è il cardine sia della terapia del diabete, sia della prevenzione cardiovascolare e si basa sul controllo dell'alimentazione, sull'attività fisica e sull'abolizione del fumo. Ciascuno di questi interventi agisce direttamente o indirettamente sulle alterazioni del metabolismo lipidico tipiche del paziente diabetico. In particolare, attraverso la limitazione del consumo di grassi di origine animale e l'incoraggiamento a scegliere oli di origine vegetale, si punta ad ottenere una riduzione dei grassi alimentari a <30% dell'introito calorico totale, dei grassi saturi a <10% delle calorie totali e del colesterolo alimentare a < 300 mg/giorno. L'attività fisica comporta una riduzione dei trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL, cui contribuisce anche l'abolizione del fumo. Sebbene non siano disponibili studi d'intervento dietetico controllati condotti in pazienti diabetici che abbiano un potere sufficiente a dimostrare gli effetti dei grassi alimentari su *endpoints* cardiovascolari, numerose evidenze suggeriscono che la sostituzione di una parte degli acidi grassi saturi della dieta con quelli polinsaturi riduce il colesterolo LDL, migliora l'insulino-sensibilità e si associa a minore incidenza di DMT2 e di eventi cardiovascolari (37, 38).

Ulteriori evidenze della centralità delle alterazioni lipidiche nel DMT2 derivano dalla valutazione di studi di intervento in cui si è osservata la riduzione di eventi cardiovascolari in seguito a trattamenti farmacologici ipolipemizzanti. In numerosi studi i pazienti diabetici in esame rappresentavano un sottogruppo della popolazione reclutata (es., lo *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), lo *Heart Protection Study* (HPS), lo studio *CARDiac RESynchronization* (CARE); il *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS), invece, è stato disegnato e condotto specificamente nella popolazione diabetica. La valutazione complessiva di una serie di trial controllati randomizzati ha chiaramente indicato come il trattamento con statine determina una riduzione del 23% degli eventi coronarici nei pazienti diabetici per ogni mmole di riduzione di colesterolemia e nessuna differenza tra diabetici e non diabetici negli effetti protettivi ottenuti (39).

Sono stati condotti anche alcuni studi che miravano alla riduzione dei trigliceridi, mediante terapia con fibrati, che hanno mostrato benefici sul rischio cardiovascolare nel sottogruppo dei pazienti diabetici (*Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT) e *Helsinki Heart Study* (HHS). Lo studio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD), che si proponeva di valutare gli effetti del trattamento con fenofibrato in una popolazione di circa 4900 pazienti diabetici, ha mostrato una riduzione significativa di alcuni *endpoints* cardiovascolari, anche se l'obiettivo primario dello studio (morti coronariche + infarto non fatale) non ha raggiunto la significatività statistica, probabilmente per una diversa distribuzione dell'uso di statine nel gruppo placebo rispetto a quello trattato (40).

In conclusione, il trattamento integrato della dislipidemia nel diabete deve prevedere interventi sulla modifica delle abitudini alimentari, sull'incremento dell'attività fisica e sull'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti diretti al miglioramento del profilo lipidico aterogeno. Questa strategia è in grado di migliorare le alterazioni metaboliche, incidere sulla storia naturale della malattia e ridurre il rischio cardiovascolare ad essa associato.

Bibliografia

- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 13: 610-630, 1990.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 30 (Suppl 1): S4-S5, 2007.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 88: 787-835, ix, 2004.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
- Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 329: 1988-1992, 1993.
- Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (Suppl 4): S28-S32, 2002.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 171-176, 2000.
- Jacob S, Machann J, Rett K, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 48: 1113-1119, 1999.
- Petersen KF, Hender R, Price T, et al. ³¹P NMR studies on the mechanism of insulin resistance in obesity. *Diabetes* 47: 381-386, 1998.

10. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* i: 785-789, 1963.
11. Roden M, Price TB, Perseghin G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97: 2859-2865, 1996.
12. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 103: 253-259, 1999.
13. Sesti G, Federici M, Hribal ML, et al. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J* 15: 2099-2111, 2001.
14. Maedler K, Spinass GA, Dyntar D, et al. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 50: 69-76, 2001.
15. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional Differences of Insulin Action in Adipose Tissue: Insights from In Vivo and In Vitro Studies. *Acta Physiologica Scandinavica* 183: 13-30, 2005.
16. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, et al. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes* 55: 952-961, 2006.
17. Perrini S, Laviola L, Cignarelli A, et al. Fat depot-related differences in gene expression, adiponectin secretion and insulin action and signalling in human adipocytes differentiated in vitro from precursor stromal cells. *Diabetologia* 51: 155-164, 2008.
18. Rebuffe-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism* 38: 453-458, 1989.
19. Robertson RP, Harmon JS. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell. *Free Radic Biol Med* 41: 177-184. Epub 2006 May 4.
20. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 119 (Suppl 1): S10-16, 2006.
21. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 266: 4706-4712, 1991.
22. Giaccari A, Morviducci L, Zorretta D, et al. In vivo effects of glucosamine on insulin secretion and insulin sensitivity in the rat: Possible relevance to the maladaptive responses to chronic hyperglycaemia. *Diabetologia* 38: 518-524, 1995.
23. Hawkins M, Barzilai N, Liu R, et al. Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 99: 2173-2182, 1997.
24. Obici S, Rossetti L. Minireview: Nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. *Endocrinology* 144: 5172-5178, 2003.
25. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wenworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
26. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359: 2140-2144, 2002.
27. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* i: 1373-1376, 1980.
28. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: The epidemiological evidence. *Diabetologia* 44: 2107-2114, 2001.
29. Bartnik M, Norhammar A, Rydén L. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *J Intern Med* 262: 145-156, 2007.
30. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 12222-12226, 2000.
31. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 88: 1785-1792, 1991.
32. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 90: 85-91, 1979.
33. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 316: 823-828, 1998.
34. Kirk A, De Feo P. Strategies to enhance compliance to physical activity for patients with insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 549-556, 2007.
35. Riccardi G, Capaldo B, Vaccaro O. Functional foods in the management of obesity and type 2 diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8: 630-635, 2005.
36. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 27: 2597-2602, 2004.
37. Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. www.siditalia.it.
38. Prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete tipo 1 e tipo 2. www.siditalia.it.
39. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005.
40. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1849-1861, 2005.

