

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università degli Studi di Catania

“Al cuore” del diabete

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università degli Studi di Catania

Arriva in ambulatorio un paziente di anni 50, al quale in corso di ricovero per un infarto del miocardio, viene riscontrata una glicemia a digiuno oscillante tra 115 e 200 mg/dL.

Anamnesi fisiologica

Fuma 20 sigarette al giorno da molti anni e riferisce di non consumare alcolici; vita sedentaria.

Anamnesi familiare

Riferisce familiarità per diabete (la mamma e il nonno paterno) e dislipidemia.

Anamnesi patologica remota

Nessuna malattia degna di nota. Ipertensione trattata saltuariamente e scarsamente controllata.

1° Controllo

Esame obiettivo

- Peso: 95 kg
- Altezza: 165 cm
- Indice di massa corporea (BMI): 34,9 kg/m²
- Circonferenza vita: 118 cm
- Pressione arteriosa: 145/85 mmHg
- Fegato palpabile, debordante circa 4 cm dall'arcata costale
- Pedie scarsamente palpabili; indice caviglia/braccio (ABI) 0,80

- Nulla da rilevare a carico degli altri organi e apparati
- Riferisce frequenti crampi nel corso dell'attività lavorativa.

Esami di laboratorio

- Glicemia a digiuno ripetuta in due occasioni: 115 mg/dL e 110 mg/dL
- Glicemia 2 ore dopo carico di glucosio (OGTT): 210 mg/dL
- Emoglobina glicata (HbA_{1c}): 7,0%
- Colesterolo totale: 200 mg/dL, HDL-C: 40 mg/dL, LDL-C: 122 mg/dL, trigliceridi: 190 mg/dL
- Funzione epatica: GOT: 130 IU/L (v.n. 5-42 IU/L), GPT: 90 IU/L (v.n. 5-40 IU/L)
- Fosfatasi alcalina: 70 IU/L (v.n. 32-92 IU/L), bilirubina totale: 0,90 mg/dL (v.n. 0,20-1,00 mg/dL)
- *Markers* dell'epatite virale negativi
- Funzione renale: azotemia: 45 mg/dL (v.n. 10-50 mg/dL), creatinemia: 1,5 mg/dL (v.n. 0,5-1,2)
- Microalbuminuria (espressa come rapporto albumina/creatinina): 40 µg/mg (v.n. <30)
- Nella norma altri esami di laboratorio
- Un eco stress eseguito alcuni giorni dopo l'infarto ha documentato un'area di necrosi a livello della parete anteriore e una frazione di eiezione (FE) del 48%
- Ecografia epatica: fegato di volume aumentato, iperreflettente (steatosi).

1° Quesito

Alla luce dei dati a vostra disposizione quale diagnosi fareste?

1. Diabete mellito tipo 2
2. Sindrome metabolica in paziente con diabete mellito tipo 2
3. Cardiopatia ischemica
4. Vasculopatia periferica

Il paziente presenta una sindrome metabolica (Tabella 1) e un diabete tipo 2 (DMT2) (come si può dedurre dai livelli di glicemia dopo carico). L'obesità centrale, gli elevati livelli di trigliceridi, i bassi livelli di HDL e l'ipertensione sono tutti componenti della sindrome metabolica che, come è noto, costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di patologia cardiovascolare (Figura 1). Queste alterazioni rappresentano ciascuna un fattore di rischio ma, quando presenti contemporaneamente, fanno aumentare notevolmente il rischio. Componente centrale della sindrome è un fenotipo caratterizzato da obesità/iperinsulinemia/dislipidemia. La presenza di obesità addominale è un forte fattore di rischio per lo sviluppo del DMT2 e della patologia cardiovascolare. Inoltre l'obesità viscerale si associa a un profilo lipidico potenzialmente aterogenico (ipertrigliceridemia, aumento di LDL piccole e dense, riduzione di HDL). Le alterazioni della sindrome metabolica si osservano non solo nel DMT2 o nelle condizioni di alterata tolleranza al glucosio, ma anche in molti soggetti con insulino-resistenza che sono relativamente normoglicemici e che possono non sviluppare mai il diabete. Molti soggetti con sindrome meta-

bolica sono a rischio più elevato di eventi aterotrombotici rispetto a soggetti con alterata tolleranza al glucosio e diabete. Nel nostro paziente il riscontro occasionale in corso di ricovero di valori glicemici alterati e la glicemia a 2 ore dal carico di glucosio superiore a 200 mg/dL consentono di porre la diagnosi di DMT2. Questa condizione può non evidenziarsi clinicamente per diversi anni perché l'iperglicemia è un processo graduale che in maniera silente promuove le complicanze micro e macrovascolari molti anni prima che il diabete diventi clinicamente manifesto. Nella sindrome metabolica, in aggiunta agli effetti provocati dalla glucotossicità, l'aumentato livello di acidi grassi liberi, secondario all'aumentata lipolisi tipica del tessuto adiposo viscerale, è responsabile della lipotossicità che riduce la secrezione di insulina indotta dal glucosio e che peggiora l'insulino-resistenza a livello epatico e muscolare.

La cardiopatia ischemica va inquadrata nell'ambito delle complicanze del diabete e della sindrome metabolica. I soggetti con aumentati valori di trigliceridi e bassi livelli di HDL presentano un rischio significativamente più elevato di patologia cardiovascolare, verosimilmente correlato all'insulino-resistenza che precede lo sviluppo del diabete. Nel momento in cui i pazienti manifestano clinicamente il diabete, almeno il 50% di questi presenta già patologie micro e macrovascolari. Per tale motivo l'*Adult Treatment Panel (ATP) III* considera il DMT2 un "equivalente di rischio di cardiopatia ischemica".

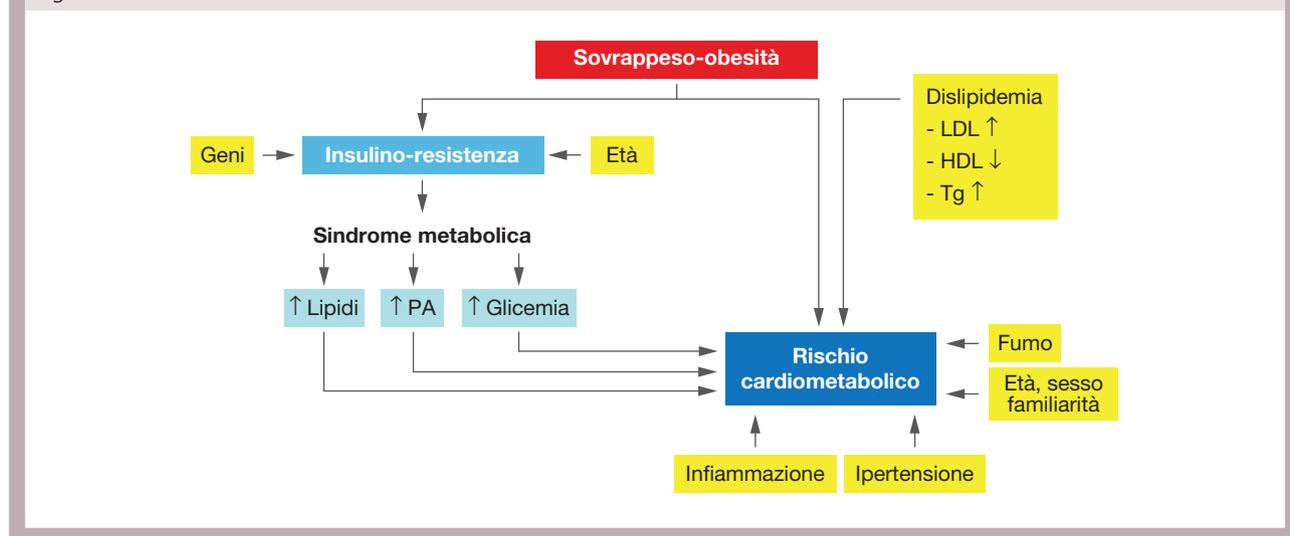
Anche la vasculopatia periferica va inquadrata nella condizione di sindrome metabolica.

Nei pazienti diabetici le alterazioni degli indici di fun-

Tabella 1 **Sindrome metabolica**

Patologia multifattoriale molto eterogenea

- Raggruppa diverse alterazioni metaboliche e fattori di rischio cardiovascolare facili da identificare:
 - dislipidemia aterogena
 - ipertensione
 - iperglicemia
 - stato protrombotico
 - stato proinfiammatorio
- Si accompagna a un aumento della probabilità di evoluzione del paziente verso il diabete tipo 2 e a un aumento del rischio cardiovascolare
- Consente di identificare facilmente i soggetti a rischio elevato per queste due patologie e intervenire precocemente per prevenire morbilità e mortalità

Figura 1 **Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare**

zione epatica e il riscontro ecografico di steatosi sono molto frequenti e rientrano nella forma di steatoepatite non alcolica (NASH), espressione dell'insulino-resistenza presente in questi soggetti. La principale caratteristica della NASH è l'accumulo di grasso nel fegato assieme a lesioni infiammatorie e alterazioni della struttura degli epatociti. In molti casi si riscontra soltanto l'accumulo del grasso (fegato grasso). Se tale accumulo è sospettato sulla base dei dati di laboratorio o dell'ecografia epatica si parla di *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD).

La NASH è di solito sospettata in soggetti che hanno un aumento delle transaminasi (GOT/GPT) senza che si evidenzino specifiche cause di epatopatie (farmaci, epatite virale, abuso di alcool) e in presenza di un reperto ecografico che documenta l'infiltrazione grassa del fegato. L'unico modo però per fare la diagnosi di NASH e differenziarla da una NAFLD è la biopsia epatica. In questo caso la diagnosi viene posta quando si riscontrano i segni della flogosi e del danno cellulare. La NASH, di solito, non si accompagna ad alcuna sintomatologia fino a quando la patologia non sia molto avanzata ed evolva verso la cirrosi.

La NASH si riscontra spesso in soggetti obesi, diabetici o con pre-diabete, con aumento del colesterolo e dei trigliceridi. Le cause responsabili della patologia non sono del tutto note e fra esse vengono considerati: l'insulino-resistenza, la liberazione dalle cellule del grasso di citochine infiammatorie e un aumento dello stress ossidativo a livello degli epatociti.

2° Quesito

Quali devono essere gli obiettivi di trattamento in questo paziente?

Il riscontro di alterazioni della glicemia, dei lipidi e della pressione arteriosa associate al pregresso evento cardiovascolare è indicazione a un controllo metabolico globale.

Per quel che riguarda la glicemia bisogna tener conto che, pur se questa esercita un "peso" diverso nella patogenesi delle complicanze micro e macrovascolari, essa rimane comunque il principale marcatore del diabete mellito. La glicemia è responsabile di un aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione endoteliale o della glicosilazione delle proteine che possono provocare malattie vascolari. Il controllo della glicemia riduce le reazioni che favoriscono tali processi e quindi anche lo sviluppo delle affezioni cardiovascolari e dei piccoli vasi sanguigni.

Esiste una relazione diretta tra rischio di complicanze e glicemia: più bassa è la glicemia, minore è il rischio di complicanze. Non si evidenzia una soglia glicemica che comporti un sostanziale cambiamento del rischio per tutti gli end-point cardiovascolari. Questa associazione è diventata ancora più evidente se si considera l'HbA_{1c} che rappresenta una misura integrata dell'esposizione al glucosio. Il rischio di sviluppare le complicanze macroangiopatiche aumenta per livelli di HbA_{1c} che sono appena superiori al range di normalità (Tabella 2) e progressivamente aumenta con il peggiorare dell'i-

Tabella 2 Emoglobina glicata, diabete e rischio cardiovascolare in adulti non diabetici

HbA _{1c}	<5,0%	5,0%–<5,5%	5,5%–<6,0%	6,0%–<6,5%	>6,5%
Incidenza diabete	6	12	21	44	79
CHD	0,96 (0,7–1,2)	1,00	1,23 (1,0–1,4)	1,78 (1,4–2,1)	1,95 (1,5–2,4)
Stroke	1,09 (0,6–1,7)	1,00	1,17 (0,8–1,5)	2,22 (1,6–3,0)	3,16 (2,1–4,6)
Mortalità	1,48 (1,2–1,8)	1,00	1,18 (1,0–1,3)	1,59 (1,3–1,8)	1,65 (1,3–2,0)

Valori corretti per età, sesso, razza, LDL, HDL, trigliceridi, BMI, ipertensione, familiarità, fumo, consumo di alcool, attività fisica. Valori espressi come hazard ratio (95% CI). Mod. da (7)

perglicemia. Esiste una relazione di rischio continuo tra livelli di HbA_{1c}, coronaropatie, patologia cardiovascolare e mortalità complessiva indipendente da valori pressori, profilo lipidico, BMI, rapporto vita/fianchi, fumo, positività anamnestica per cardiopatie.

Accanto all'HbA_{1c} va considerata anche la glicemia post-prandiale che rappresenta un forte predittore indipendente di patologia cardiovascolare, così come le marcate escursioni glicemiche.

Alla luce di queste osservazioni nella definizione degli obiettivi di trattamento, per quel che riguarda la glicemia, bisogna tener conto:

- dell'HbA_{1c} che rappresenta il *gold standard* per il monitoraggio del controllo glicemico
- della glicemia a digiuno e post-prandiale
- della stabilità dei livelli glicemici.

Obiettivi glicemici in diabetici adulti tipo 2

- HbA_{1c} <7,0% (<6,5% in singoli pazienti), facendo riferimento ai valori di 4,0–6,0% della popolazione non diabetica con il metodo utilizzato dal DCCT
- Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70–130 mg/dL
- Glicemia post-prandiale <160 mg/dL.

Tra tutti i fattori di rischio responsabili delle patologie coronariche un ruolo critico è esercitato dalla dislipidemia e in particolare dalle LDL che agiscono in diverse fasi dello sviluppo della malattia. Confrontando la mortalità cardiovascolare con i valori di colesterolo totale si evidenzia che questi livelli sono correlati in maniera continua con il rischio di cardiopatie e questo è ancora più evidente per i pazienti diabetici, anche con un aumento lieve del colesterolo, che presentano un rischio di mortalità cardiovascolare più alto dei soggetti senza diabete e colesterolo elevato. Il colesterolo totale correla inoltre in maniera altamente significativa con il colesterolo LDL e la stessa relazione esiste tra

LDL e rischio di cardiopatia ischemica. Ridurre il colesterolo quanto più possibile può compensare l'effetto del diabete come fattore di rischio; non si può infatti evidenziare una "soglia" al di sotto della quale la colesterolemia non sia associata a un rischio più basso di cardiopatie. Da queste valutazioni scaturiscono le raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie formulate dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III*.

In queste raccomandazioni il colesterolo LDL viene considerato il principale target terapeutico. Ogni riduzione di 30 mg/dL dell'LDL si accompagna a una riduzione del rischio relativo del 30%:

- nei pazienti ad alto rischio (diabete) l'obiettivo minimo raccomandato è LDL <100 mg/dL
 - nei pazienti a rischio molto alto:
 - patologia cardiovascolare + multipli fattori di rischio
 - patologia cardiovascolare + gravi e non controllati fattori di rischio come il fumo
 - patologia cardiovascolare + diversi fattori di rischio della sindrome metabolica
- ridurre i livelli di colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dL si accompagna a una ulteriore diminuzione del rischio relativo per gli eventi vascolari maggiori, l'ictus e gli eventi coronarici acuti; per questo motivo un LDL <70 mg/dL rappresenta un target terapeutico giustificato.

Per quel che riguarda l'HDL l'NCEP ATP III nell'ultima revisione delle linee guida ha modificato il livello di HDL definito "basso" da <35 mg/dL a <40 mg/dL. Questo valore viene considerato fattore di rischio per cardiopatia ischemica.

Anche l'aumento dei trigliceridi costituisce un fattore di rischio indipendente di cardiopatia ischemica.

L'ATP III classifica i trigliceridi in:

- normali: <150 mg/dL

- ai limiti alti della norma: 150–199 mg/dL
- elevati: 200–499 mg/dL
- molto elevati: >500 mg/dL.

Considerando le caratteristiche del nostro paziente (pregresso infarto, diabete, fumo, obesità, familiarità) gli obiettivi lipidici dovrebbero essere: LDL <70 mg/dL, HDL >40 mg/dL, TG <150 mg/dL.

Anche la pressione arteriosa rappresenta un fattore di rischio per patologie coronariche. Una riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica usuale o di 5 mmHg della pressione diastolica usuale si associa, nel lungo termine, a una riduzione del rischio di morte per ictus del 40% e a una riduzione del rischio di morte per ischemia cardiaca del 30%. La contemporanea presenza di diabete e ipertensione fa aumentare di circa 2–4 volte il rischio di infarto del miocardio, ictus e altre patologie cardiache.

Obiettivi pressori nel paziente diabetico sono: <130/80 mmHg.

L'intervento multifattoriale deve diventare la regola nel trattamento del paziente diabetico.

3° Quesito

Alla luce delle caratteristiche del paziente, quale piano terapeutico formulereste?

Il trattamento deve riguardare tutte le componenti della sindrome metabolica che devono essere trattate in maniera "aggressiva".

L'obiettivo principale è rappresentato dal cambiamento dello stile di vita. Il paziente deve essere informato sui benefici che una modesta perdita di peso (5–7% del peso iniziale) e un'attività fisica anche moderata esercitano sul miglioramento dell'insulino-resistenza.

Considerando che il BMI del paziente è attualmente di 34,9 kg/m², un calo ponderale efficace in termini clinici, realistico e compatibile con un successivo miglioramento a lungo termine, è del 5–10%, da ottenere in un anno. Le calorie complessive della dieta vanno calcolate sulla base di BMI, età, sesso, metabolismo basale stimato, attività fisica, fattori di rischio concomitanti. Una restrizione calorica con un buon rapporto efficacia/compliance è intorno al 20% (rispetto al dispendio energetico stimato o calcolato).

Gli apporti relativi dei 3 macronutrienti dovrebbero essere:

- carboidrati complessi almeno il 50% delle calorie totali

- grassi complessivi non oltre il 30% delle calorie totali (gli acidi grassi saturi e gli acidi grassi insaturi trans devono fornire meno del 10% dell'energia totale giornaliera; gli oli ricchi di acidi grassi monoinsaturi possono fornire dal 10 al 20% dell'energia totale)
- proteine intorno al 20% delle calorie totali. Nei pazienti con DMT2 e nefropatia incipiente o conclamata non vi è una evidenza scientifica sufficiente per raccomandare una rigorosa restrizione proteica
- fibre intorno a 40 g al giorno (5 porzioni al giorno di vegetali o frutta e almeno 4 porzioni di legumi la settimana).

L'attività fisica dovrebbe essere praticata per almeno 30 minuti al giorno/5 giorni la settimana. Potenziali benefici dell'attività fisica associata alla dieta sono:

- aumento della riduzione del peso
- riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare
- miglioramento del controllo glicemico per riduzione dell'insulino-resistenza
- riduzione del fabbisogno di insulina o ipoglicemizzanti orali
- aumento della sensazione di benessere.

La sospensione del fumo rappresenta in questo paziente uno dei principali obiettivi da raggiungere quanto più precocemente possibile. Il fumo infatti influenza diversi fattori che aumentano l'insulino-resistenza, incrementa significativamente il rischio di patologia cardiovascolare, aumenta il rischio di nefropatia.

Data la vasculopatia periferica, il paziente deve essere istruito a un controllo regolare dei piedi. Va inoltre sottoposto annualmente a un controllo della neuropatia, alla radiografia del piede per individuare eventuali alterazioni della struttura ossea e alla valutazione dello stato vascolare, delle condizioni della cute e delle unghie.

Per quel che riguarda la terapia farmacologica bisogna intervenire sulla glicemia, sui lipidi e sulla pressione.

Date le caratteristiche del paziente, si deve tendere a un controllo glicemico stretto. Considerata la condizione di insulino-resistenza e la probabile presenza della NASH, il farmaco di elezione dovrebbe essere la metformina a dosaggio pieno (2 g al giorno), controllando frequentemente la funzione renale visto il livello di creatinina di 1,5 mg/dL. Un'alternativa alla metformina potrebbe essere il pioglitazone perché migliora la captazione del glucosio a livello del tessuto adiposo e muscolare senza stimolare la secrezione di insulina, correggendo quindi l'iperinsulinemia; riduce

inoltre la produzione epatica di glucosio. Esercita anche un effetto positivo sulla dislipidemia diminuendo i livelli di trigliceridi e acidi grassi liberi e aumentando i valori di HDL. Il pioglitazone ha mostrato anche un effetto positivo sulla evoluzione della NASH per una riduzione della steatosi epatica secondaria a uno spostamento del tessuto adiposo addominale a sottocutaneo. I glitazoni presentano anche un effetto positivo sulla funzione della β -cellula ed esercitano un effetto positivo sulla parete vasale. Una interessante alternativa di trattamento è rappresentata dagli analoghi del *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Questa classe di farmaci, oltre a essere efficace nel controllo della glicemia e nella riduzione del peso corporeo, presenta degli effetti positivi a livello cardiaco. A livello del cuore il GLP-1 attiva segnali antiapoptotici tramite una stimolazione della via della fosfatidil-inositolo-3-chinasi e del cAMP, aumentando la captazione di glucosio, migliorando la funzionalità ventricolare e proteggendo il miocardio dall'insulto ischemico. Il GLP-1 riduce anche i livelli pressori.

Per quanto riguarda la dislipidemia, considerato che il paziente presenta un "rischio molto alto" di patologia cardiovascolare come precedentemente sottolineato, l'obiettivo identificato dall'ultima revisione delle linee guida dell'ATP III è un colesterolo LDL <70 mg/dL. Questo obiettivo non può essere raggiunto se non con l'uso delle statine a dosaggio pieno. Le statine esercitano inoltre una serie di effetti antiaterogenetici che le rendono il farmaco di prima scelta nel trattamento delle dislipidemie.

Iperensione: la presenza di microalbuminuria associata all'aumento della pressione è indicazione preferenziale all'uso di ACE-inibitori o bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB). Se la microalbuminuria rimane superiore a 30 μ g/mg, nonostante l'uso di questi farmaci, potrebbe esserci l'indicazione a una ulteriore riduzione dei livelli pressori al di sotto di 130/80 mmHg, aggiungendo un calcio-antagonista.

Complicanze cardiovascolari: ogni paziente con diabete e sindrome metabolica presenta un aumentato

rischio di trombosi e pertanto deve praticare terapia con aspirina.

Conclusioni

Questo paziente rappresenta un esempio di soggetto ad alto rischio cardiovascolare che arriva all'osservazione del medico per un evento acuto senza aver presentato precedentemente alcun segno clinico di patologia. La molteplicità dei fattori di rischio avrebbe però dovuto indurre il medico curante a uno stretto controllo del paziente e a una riduzione dei fattori di rischio. L'insorgenza dell'evento acuto obbliga ad attuare un trattamento globale e intensivo di tutti i fattori di rischio.

Lectture consigliate

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 44: 720-732, 2004.
3. Rosenson RS, Reasner CA. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol* 19: 480-487, 2004.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
5. American Diabetes Association Guidelines. *Diabetes Care* 34 (Suppl.1): S4-S36, 2010.
6. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 421-431, 2004.
7. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults (ARIC Study). *N Engl J Med* 362: 800-811, 2010.

