Cuore e Diabete

Roberto Testa

U.O. Diabetologia, Dipartimento Ricerche Gerontologiche, INRCA-IRCCS, Ancona.

Nuove conoscenze sulla fisiopatogenesi del danno cardiovascolare nel diabete di tipo 2 stanno aprendo interessanti prospettive in ambito terapeutico, sia come prevenzione che come terapia specifica del danno. Di fronte a queste nuove opportunità il laboratorio viene ad occupare una posizione centrale, in quanto nuovi markers biochimici e genetici permettono di ottenere informazioni decisive nell'intervento clinico.

La complicanza cardiovascolare nel diabete è un evento frequente e di elevato impatto sociale e sanitario. Gli studi epidemiologici hanno chiaramente dimostrato come il paziente diabetico sia più esposto ad incorrere nel corso della sua vita, rispetto alla popolazione non diabetica, in un accidente coronarico maggiore come l'infarto del miocardio. Tale eccesso di rischio può essere valutato in 3 volte nell'uomo e in 4-5 volte nella donna. E' stato addirittura proposto di considerare il diabetico alla stregua di un soggetto non diabetico che abbia già presentato un infarto. Sul piano clinico è possibile affermare che un paziente diabetico su due presenta segni elettrocardiografici o ecocardiografici o sintomi significativi di sofferenza coronarica. A questi dati si possono anche aggiungere evidenze scientifiche che dimostrano come la frequenza della rottura del cuore, dopo infarto, sia doppia nei diabetici rispetto ai controlli e come gli infarti multipli sono evidenti nel 37% degli infarti nei diabetici. Fattori quali età, durata del diabete, ipertensione e presenza di altre complicanze micro e macro angiopatiche influenzano negativamente sia la mortalità immediata sia la sopravvivenza dopo 5 anni. L'angina pectoris è anormalmente frequente tra i diabetici, con prognosi più infausta che nei soggetti non diabetici. Anche l'ipertrofia cardiaca è assai frequente. Uno studio su vasta scala attualmente in corso sulla identificazione di profili genomici nucleo-mitocondriali nella patogenesi della malattia diabetica che vede coinvolto anche il nostro gruppo di ricerca, conferma come l'ischemia miocardica sia una delle complicanze a cui il diabetico é più esposto.

Il diabete appare pertanto un fattore decisivo per la malattia cardiaca stessa.

La mancanza di una identificazione definitiva dei meccanismi patogenetici che sottendono tale complicanza non ha permesso a tuttoggi, un corretto sviluppo delle strategie terapeutiche e, soprattutto, preventive. Lo studio ed il trattamento dei fattori di rischio tradizionali ha sicuramente diminuito l'incidenza di tale complicanza, ma si è ancora molto distanti da target di efficacia terapeutica desiderabili. Prendiamo ad esempio uno dei primi e piu accreditati obiettivi della terapia nel paziente diabetico, ossia la normalizzazione della glicemia. In effetti esiste un forte background fisiopatologico che permetterebbe di considerare la persistente iperglicemia una delle cause più importanti nello scatenarsi dell'evento arteriosclerotico. L'elevazione dei livelli glicemici altera infatti l'attività vasodilatatoria di vari distretti circolatori; vi è inoltre un aumentato stress ossidativo indotto dalla glico-ossidazione che riduce la biodisponibilità dell'ossido nitrico, aumenta lo stato ipofibrinolitico e protrombotico, favorisce l'adesione dei monociti all'endotelio[1-3]. A rafforzare tali evidenze scientifiche numerosi studi epidemiologici hanno rilevato una correlazione positiva tra controllo glicemico (espresso come livelli percentuali di HbA1c) e mortalità e morbilità per eventi cardiovascolari[4]. Sinteticamente, tutto lascia presupporre uno stretto assioma iperglicemia-danno cardiovascolare-mortalità. Ciononostante l'effetto del trattamento anti-iperglicemizzante sulla riduzione degli eventi cardiovascolari rimane oggetto di discussione, datochè i risultati di studi su vasta scala quali l'UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) non hanno dato una risposta conclusiva. Infatti lo studio UKPDS mentre ha dimostrato un'indiscussa efficacia di tale trattamento in termini di riduzione delle complicanze microangiopatiche, l'effetto sull'infarto del miocardio era solo prossimo alla significatività statistica ($p=0.052$)[5].

Se quindi il trattamento di un singolo fattore di rischio (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia) non ha dato la significativa riduzione del rischio cardiovascolare che ci si aspettava, l'approccio sistematico applicato all'insieme dei fattori di rischio sta dando risultati certamente più efficaci[6]. Studi di intervento che hanno agito sullo stile di vita assieme a trattamenti combinati tesi alla normalizzazione della glicemia, della pressione arteriosa, della dislipidemia, della microalbuminuria, specie se associati a trattamenti anti-infiammatori, stanno dando risultati sicuramente più soddisfacenti. E' quindi opportuno che la prevenzione della complicanza cardiovascolare si basi su un approccio multifattoriale in cui siano presenti tutti i protagonisti del danno. Recenti studi hanno suggerito come l'evento infiammatorio possa essere proposto quale ele-

Corrispondenza a: Dott. Roberto Testa, Istituto Nazionale di Ricovero e Cura Anziani, Via Birarelli, 8, Ancona. Tel/Fax 071-2206106; e-mail: r.testa@inrca.it

mento unificante di alterazioni di sistemi differenti tutti concorrenti alla formazione della placca ateromasica e del danno circolatorio[7]. Dati clinici e sperimentali suggeriscono che i mediatori dell'infiammazione (tra i più importanti l'IL-6 e il TNF alfa), giocano un ruolo fondamentale sia nella genesi della malattia diabetica che nell'aterogenesi e nella trombosi diabetica. Alcuni reattanti di fase acuta quali la PCR vengono infatti proposti quali predittori di patologia ischemica cardiaca[8]. I mediatori dell'infiammazione possono inoltre interagire con le componenti di molte vie metaboliche e sistemi biochimici, quali la fibrinolisi, l'espressione di molecole di adesione, il metabolismo lipoproteico, lo stress ossidativo[9]. Queste teorie unificanti rendono quindi auspicabile un approccio multilivello a cui non possono mancare le recenti acquisizioni in campo genetico. E' ben noto che variazioni nucleotidiche polimorfiche, specie se localizzate in regioni chiave (ad esempio a livello delle regioni promoter che, modulando la trascrizione genetica, possono indurre una *deregulation* del gene) hanno ripercussioni di notevole rilevanza clinica. Molti polimorfismi genetici sono stati recentemente chiamati in causa come cofattori importanti nella genesi della complicanza cardiovascolare. Polimorfismi di geni candidati sono stati trovati pressocchè in ognuna delle vie metaboliche citate, dalla via lipidica (es. polimorfismi delle apo E)[10], alla via emocoagulativa (polimorfismi del PAI-1, del Fattore XIII)[11], alla via ossidativa (polimorfismi delle paraoxonasi) e alla infiammazione (polimorfismi della IL-6 e del TNF alfa)[12]. Di particolare interesse sono inoltre i polimorfismi delle proteine che fanno parte del sistema di trasduzione del segnale dell'insulina (polimorfismi dell'IRS-1, AKT, FOXO1)[13,14]. L'integrazione gene-gene e gene ambiente rappresenta la nuova frontiera della ricerca in questo campo. Lo studio integrato delle relazioni genotipo/fenotipo può consentire infatti di avere una più chiara idea degli aspetti fisiopatogenetici e quindi una più razionale e corretta applicazione degli strumenti diagnostici e terapeutici nella complicanza cardiovascolare diabetica e la possibile introduzione delle moderne tecniche di biologia molecolare nella pratica clinica, permettendo così la definizione e messa a punto di nuovi protocolli diagnostici e terapeutici (farmacogenomica) più razionali ed efficaci di quelli finora basati sul solo studio delle caratteristiche fenotipiche dell'individuo. In tal senso sarà possibile l'identificazione di strategie terapeutiche veramente personalizzate che, potenziando l'efficacia degli interventi, possano migliorare il rapporto costo/beneficio degli stessi.

Bibliografia

1. Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. Am J Physiol 1993; 265:H219-25.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature 2000; 407:233-41.
3. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. Diabetes 1998; 47:290-3.
4. Palumbo F, Bianchi C, Miccoli R, Del Prato S. Hyperglycaemia and cardiovascular risk.Acta Diabetol 2003; 40 Suppl 2:S362-9.
5. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-53.
6. 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 2003; 348:383-93.
7. Dandona P. Endothelium, inflammation, and diabetes. Curr Diab Rep 2002; 2:311-5.
8. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2000; 343:1139-47.
9. Sjoholm A, Nystrom T. Endothelial inflammation in insulin resistance. Lancet 2005; 365:610-2.
10. Boemi M, Sirolla C, Testa R, Gregorio F, Brandoni G, Fumelli P, *et al*. Apolipoprotein E polymorphisms and mortality in Italian type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2003; 33:296-300.
11. Festa A, D'Agostino R Jr, Rich SS, Jenny NS, Tracy RP, Haffner SM. Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in blacks, Hispanics, and non-Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation 2003; 107:2422-7.
12. Hamid YH, Rose CS, Urhammer SA, Glumer C, Nolsoe R, Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Hansen T, Pedersen O. Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of themetabolic syndrome in Caucasian Danes. Diabetologia 2005; 48:251-60.
13. Baroni MG, Leonetti F, Sentinelli F, Romeo S, Filippi E, Fanelli M, *et al.* The G972R variant of the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene is associated with insulin resistance in "uncomplicated" obese subjects evaluated by hyperinsulinemic-euglycemic clamp. J Endocrinol Invest 2004; 27:754-9.
14. Giampieri C, Centurelli M, Bonafe M, Olivieri F, Cardelli M, Marchegiani F, *et al*. A novel mitochondrial DNA-like sequence insertion polymorphism in Intron I of the FOXO1A gene. Gene 2004; 327:215-9.