

Valutazione del rischio cardiovascolare nel diabete

**GABRIELE RICCARDI,
OLGA VACCARO,
GIOVANNI ANNUZZI**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Napoli
Federico II, Napoli

Introduzione

La malattia coronarica è la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti diabetici. Essa rappresenta la conseguenza della localizzazione a livello delle arterie coronariche della macro-

angiopatia diabetica, una complicanza a lungo termine del diabete che interessa l'intero albero arterioso. La lesione caratteristica della macroangiopatia diabetica è la placca aterosclerotica che è simile nei soggetti diabetici e non diabetici. L'aterosclerosi coronarica nel diabete è più frequente, così come sono più frequenti le lesioni con ulcerazione, trombosi ed emorragia. Uno studio recente in pazienti con angina instabile ha mostrato mediante angioscopia coronarica percutanea la presenza di una placca ulcerata nel 94% dei pazienti diabetici rispetto al 60% dei non diabetici, mentre si osservavano trombi intracoronarici nel 94% e nel 55% rispettivamente nei pazienti con e senza diabete. Studi angiografici ed autoptici mostrano una maggiore prevalenza di malattia bi- e trivasale rispetto ai soggetti non diabetici, così come è più frequente il riscontro di severi restringimenti della coronaria principale. Nel diabete mellito sia insulino-dipendente che non insulino-dipendente, inoltre, è spesso presente una aterosclerosi più distale rispetto agli individui non diabetici.

Nei pazienti diabetici la sintomatologia associata all'ischemia del miocardio o all'infarto può

RIASSUNTO

La pandemia di diabete a cui stiamo assistendo sarà probabilmente tra qualche anno seguita da una esplosione di malattie cardiovascolari, data l'elevata frequenza di queste manifestazioni nei pazienti diabetici.

Pertanto, è senz'altro importante implementare strategie di intervento mirate alla prevenzione del diabete, ma è altrettanto importante adoperarsi per una efficace prevenzione primaria e secondaria delle complicanze cardiovascolari nelle persone in cui il diabete è già stato diagnosticato.

Le complicanze macrovascolari del diabete nella loro localizzazione coronarica, cerebrale e periferica degli arti inferiori, rappresentano ancora oggi la maggiore causa di mortalità ed invalidità nei pazienti diabetici, e sono responsabili di oltre il 75% dei ricoveri ospedalieri in questi pazienti. Inoltre non bisogna dimenticare che nei pazienti con dia-

bete tipo 2 le complicanze cardiovascolari sono spesso già presenti al momento della diagnosi di diabete e questo sottolinea ulteriormente l'importanza dello screening precoce.

Particolarmente degna di attenzione è l'osservazione che la diminuzione della mortalità per cardiopatia ischemica registrata negli ultimi decenni negli USA per la popolazione generale non si è osservata invece nella popolazione diabetica.

Questo suggerisce che l'attenzione per il problema e/o le strategie di intervento implementate nei pazienti diabetici sono ancora subottimali. Sono discusse le evidenze su cui basare la valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente con diabete tipo 1 e tipo 2; le strategie per la definizione diagnostica della complicanze cardiovascolari in fase anche preclinica; le misure di intervento non farmacologico e farmacologico che si sono dimostrate efficaci per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici.

essere assente o presentarsi in modo atipico con dolore toracico senza le classiche caratteristiche semeiologiche o con soltanto dispnea o astenia o palpitazioni. Pertanto è possibile che questa lieve sintomatologia possa non essere riconosciuta prontamente o passare del tutto inosservata. L'incidenza di un sottoslivellamento del tratto ST asintomatico, durante un test da sforzo, è quasi raddoppiata nei pazienti diabetici (69% vs 35% nei non diabetici). La soglia di percezione del dolore anginoso era correlata ai risultati dei test di funzionalità autonoma cardiovascolare (manovra di Valsalva, deep breathing), suggerendo che il prolungamento della soglia possa essere causato da neuropatia autonoma riguardante l'innervazione sensitiva del cuore.

La neuropatia autonoma non solo è in grado di influenzare la sintomatologia dell'evento ischemico, ma può essa stessa favorire l'ischemia e l'infarto attraverso vari meccanismi, tra cui l'aumento delle richieste di ossigeno da parte del miocardio per l'aumentata frequenza cardiaca a riposo, la riduzione del flusso coronarico per l'aumentato tono vascolare in corrispondenza di una stenosi, la riduzione della pressione di perfusione coronarica durante l'ipotensione ortostatica e l'eliminazione dei segni precoci di avvertimento dell'ischemia.

Il rischio cardiovascolare nel diabete

Molti studi prospettici hanno valutato la morbilità e la mortalità per malattia cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2 in diversi gruppi etnici ed in diverse aree geografiche. Si tratta generalmente di studi di popolazione o di studi condotti su ampie casistiche cliniche. Alcuni tra i più importanti e più rigorosi sotto il profilo metodologico sono riportati in *Tabella 1*. È evidente una notevole concordanza di risultati nell'indicare un aumento di almeno il doppio del rischio di cardiopatia ischemica nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. Il rischio è generalmente più elevato nelle donne, a conferma della perdita della naturale protezione verso la cardiopatia ischemica che si osserva nelle donne non diabetiche in premenopausa. Dati analoghi si hanno per altre complicanze cardiovascolari come insufficienza cardiaca, vasculopatia periferica degli arti inferiori ed ictus cerebrale. In Italia sono disponibili due studi, quello di Verona e quello di Casale Monferrato che riportano la mortalità totale e causa specifica in due coorti di pazienti con diabete tipo 2 in un periodo relativamente recente.

Oltre che una elevata incidenza di eventi, i pazienti diabetici presentano una peggiore prognosi. Ad

Tabella 1 Sommario di studi che hanno valutato il rischio di mortalità per cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici

Studio (Anno)	Popolazione N	Anni di osservazione	Uomini RR*	Donne RR*
Israel Ischemic Heart Disease (1977)	10059	5	3.4	-
Framingham (1979)	5029	20	2.1	2.7
Witthehall (1983)	18403	7 ¹ / ₂	2.5	-
Rancho Bernardo (1983)	2447	7	2.4	3.5
Finnish Social Insurance (1986)	19250	9 ¹ / ₂	3.2	4.7
Chicago Heart Association (1986)	19250	9 ¹ / ₂	3.2	4.7
Paris Prospective (1989)	7083	11	3.0	-
Nhanes-1 (1991)	13164	10	2.5	3.2
MRFIT (1993)	347978	12	3.2	-

*Rischio relativo vs non diabetici. Vaccaro O. *Il Diabete*, 1993

esempio è documentato che la mortalità nelle prime ore successive all'infarto e nei seguenti 12 mesi è più elevata nei pazienti con diabete, sia uomini che donne. Particolarmente rilevante è il dato che la diminuzione della mortalità per cardiopatia ischemica, registrata negli ultimi decenni negli USA per la popolazione generale non si è osservata invece nella popolazione diabetica. Questo suggerisce che l'attenzione per il problema e/o l'implementazione di adeguate misure per la diagnosi precoce e la prevenzione di queste patologie devono ancora essere migliorate nel paziente diabetico.

Infine va sottolineato che un significativo incremento del rischio cardiovascolare si osserva anche nelle persone con alterazioni della regolazione glicemica non diagnostiche per diabete, come la ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o l'alterazione della glicemia a digiuno (IFG). Quest'ultima osservazione suggerisce che, contrariamente a quanto si osserva per le complicanze microvascolari, per le complicanze macrovascolari probabilmente non è possibile identificare un valore glicemico soglia per l'aumento del rischio, oppure che questa soglia è molto più bassa del valore utilizzato per la diagnosi di diabete.

Frekuensi della malattia cardiovascolare nel diabete tipo 1

I dati riportati si riferiscono prevalentemente ai pazienti con diabete tipo 2. Studi simili condotti su pazienti con diabete tipo 1 sono molto meno numerosi perché questi pazienti sono quantitativamente una minoranza di tutti i pazienti diabetici, ma anche perché in un periodo relativamen-

te recente questo tipo di diabete era ancora gravato da una marcata riduzione della aspettativa di vita e da una elevata mortalità per complicanze acute e complicanze renali. Oggi, con l'incremento della aspettativa di vita, le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte anche nei pazienti con diabete tipo 1. I dati finora disponibili si riferiscono per lo più a casistiche cliniche, piuttosto che a popolazioni. Nella casistica della Joslin Clinic il rischio di eventi cardiovascolari è di 4-8 volte maggiore rispetto ai soggetti non diabetici di comparabile età; un aumento consistente si osserva già a partire dai 35 anni di età, cioè in un'epoca in cui la patologia cardiovascolare è molto rara nei soggetti non diabetici.

Il diabete come equivalente di rischio coronarico

Il diabete viene ormai considerato da molti clinici e ricercatori come un equivalente coronarico. Questo assunto è stato anche recentemente sottoscritto da un organismo autorevole come l'ATP III (Adult Treatment Panel III) del National Cholesterol Education Program.

Evidentemente questo candida automaticamente i pazienti diabetici ad interventi di prevenzione secondaria. Analizzando attentamente la letteratura si vede, tuttavia, che queste conclusioni sono essenzialmente basate su un solo studio che mostrava una mortalità per infarto del miocardio simile nei pazienti diabetici e nei soggetti non diabetici con un precedente infarto. Questo studio è stato condotto su un numero relativamente esiguo di pazienti (i pazienti con infarto e senza diabete erano solo 63), ed i risultati non sono stati con-

Tabella 2 Studi che hanno esplorato il rischio cardiovascolare (RR) in relazione alla presenza di diabete o IMA

Studio	Referenza	RR (95%LC) IMA vs Diabete
Physician's Health Study (n = 91.285)	Arch Int Med 2001	p<0,001
Nurses Health Study (n = 121.046)	Arch Int Med 2001	p<0,001 (p ns se durata diabete >15 anni)
Tayside, Scozia (3.777 Diab - 7.414 IMA)	BMJ 2002	2.9 (2,5 - 3,4) CVD 3.1 (2,6 - 3,7) IMA
MRFIT (n = 361.622)	Arch Int Med 2004	1.6(1,5 - 1,7) CHD

RR= rischio relativo; IMA= infarto acuto del miocardio; CVD= cardiovascular diseases; CHD= coronary heart diseases

fermati da altri autori che hanno studiato coorti molto numerose come “US Male Physicians”, “Nurses Health Study”, “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (Tabella 2). Tutti questi studi suggeriscono che un precedente infarto conferisce un rischio da 1,5 a 2,5 volte più alto di quello conferito dalla semplice presenza del diabete, e questo è particolarmente vero nei primi 5 anni dopo l’infarto e si osserva a tutti i livelli di fattori di rischio cardiovascolare.

Alla luce di questi dati appare, quindi, possibile e necessaria una stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici, che permetta di modulare l’intervento a seconda del livello di rischio. L’assunto che tutti i pazienti diabetici sono da considerare come in prevenzione secondaria è probabilmente efficace sotto il profilo della prevenzione degli eventi cardiovascolari ma espone un gran numero di pazienti ad un eccesso di trattamento, soprattutto farmacologico, con conseguente aumento dei possibili effetti collaterali anche seri. La cautela è particolarmente necessaria in Italia dove il rischio cardiovascolare della popolazione

generale è relativamente basso, a differenza del Nord Europa.

Valutazione del rischio cardiovascolare

Per quanto riguarda la stratificazione del rischio cardiovascolare è importante ricordare che al momento non esistono algoritmi per il calcolo del rischio disegnati per i pazienti diabetici e che cioè includano nella valutazione anche fattori specificamente associati al diabete come compenso glicemico, presenza di microalbuminuria, durata della malattia.

Algoritmi specifici sono in preparazione utilizzando come fonte di dati ampie casistiche di pazienti diabetici, come ad esempio quella raccolta dallo studio DECODE. In attesa di questi strumenti è utile seguire le indicazioni delle Linee guida italiane SID per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2, elaborate in collaborazione con altre società scientifiche (AMD, SIC, AMCO, SMG) e descritta in dettaglio in tabella 3. Secondo queste indicazioni sono da considerare a rischio cardiovasco-

Tabella 3 Valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici (Linee guida SID 2002)

Prevenzione primaria

Rischio cardiovascolare elevato (probabilità di sviluppo di evento cardiovascolare in 10 anni >20%) in presenza di

- età >55 a. + 1 fattore di rischio*
- età tra 45 e 54 a. + 2 fattori di rischio
- età tra 35 e 44 a. + 3 fattori di rischio

Rischio cardiovascolare moderato: I pazienti diabetici in prevenzione primaria che non ricadono nelle situazioni sopra elencate

*Fattori di rischio da considerare:

- 1) Colesterolo LDL¹ >115 mg/dl o colesterolo totale >190 mg/dl
- 2) Trigliceridi plasmatici >150 mg/dl o colesterolo HDL <40 mg/dl
- 3) Pressione arteriosa >130/85 mmHg
- 4) Fumo di tabacco
- 5) Micro- e macroalbuminuria
- 6) Iperglicemia (HbA1c >7,5%) o instabilità della glicemia
- 7) Anamnesi familiare positiva per malattie cardiovascolari (coronaropatia o morte improvvisa in familiari di 1° grado prima dei 55 a.)

¹Determinato mediante la formula di Friedewald (colesterolo LDL = colesterolo totale - colesterolo HDL - trigliceridi plasmatici/5). La formula è applicabile per valori di trigliceridi <400 mg/dl.

Prevenzione secondaria

Rischio cardiovascolare elevato in presenza di malattia cardiovascolare su base ischemica anche asintomatica ma documentata strumentalmente (ischemia miocardica, stenosi arteriosa extracoronarica emodinamicamente significativa).

lare elevato (probabilità di sviluppo di evento cardiovascolare in 10 anni superiore al 20%):

- tutti i pazienti con evidenza, anche solo strumentale, di malattia cardiovascolare;
- i pazienti con più di tre fattori di rischio indipendentemente dall'età e dal sesso;
- i pazienti con età >44 anni e due fattori di rischio;
- i pazienti con età >54 anni ed un solo fattore di rischio.

I fattori di rischio presi in considerazione includono, oltre a quelli identificati nella popolazione generale, cioè età, familiarità, livelli di colesterolo LDL, ipertensione arteriosa e fumo di sigaretta, anche quelli più specificamente associati al diabete come elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, compenso glicemico, presenza di micro/macro albuminuria e durata del diabete.

Screening della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico

L'identificazione precoce di segni/sintomi riferibili a patologie cardiovascolari è di estrema importanza perché contribuisce ad una migliore definizione del livello di rischio e permette l'ottimizzazione delle strategie di intervento.

Un protocollo di screening semplice, e fattibile nella maggioranza delle realtà assistenziali sul territorio nazionale è quello definito dalle Linee guida SID. Secondo queste indicazioni tutti i pazienti diabetici senza malattie cardiovascolari accertate, indipendentemente dal livello di rischio ed anche in totale assenza di sintomi, dovrebbero eseguire almeno 1 volta l'anno:

- Esame dei polsi periferici e soffi.
- ECG a riposo (se età >30 anni o durata del diabete >10 anni o in presenza di macroalbuminuria).
- Misurazione delle pressioni distali (Indice di Winsor: rapporto pressione arteriosa caviglia/braccio).

Inoltre nei pazienti con alto rischio cardiovascolare è opportuno eseguire anche:

- ECG da sforzo o scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico o ecocardiografia con stress farmacologico.

- Ecocolordoppler carotideo.
- Ecocolordoppler arti inferiori (se Indice di Winsor <0,80 o arterie incompressibili).

In caso di negatività queste indagini vanno ripetute dopo un tempo variabile da 1 a 3 anni a giudizio del medico.

Le indicazioni sugli approfondimenti diagnostici da eseguire nei pazienti ad alto rischio sono basate su un consenso di esperti e possono essere seguite in attesa di raccogliere dati sufficienti sul loro potere prognostico.

Localizzazione coronarica

L'algoritmo consigliato per la definizione diagnostica dei pazienti con sintomatologia o con positività dell'ECG è riportato nelle *Figure 1-3* ed è espressione di un consenso di esperti, rappresentanti di varie società scientifiche diabetologiche e cardiologiche. Anche in questo caso le evidenze sul potere prognostico delle varie procedure è limitato. Tuttavia al momento esso rappresenta una buona guida nella pratica clinica in quanto permette di standardizzare l'iter diagnostico ed ottimizzare il costo/beneficio delle diverse procedure evitando valutazioni incomplete o ridondanti.

Localizzazioni extracoronariche

Le localizzazioni aterosclerotiche in sede extracoronarica sono meno studiate di quelle coronariche e, pertanto, i protocolli diagnostici sono anche meno ben definiti. I quadri clinici di arteriopatia cerebrale nei pazienti diabetici sono per lo più simili a quelli che si osservano nei non diabetici. Nell'esame clinico è essenziale l'auscultazione dei soffi vascolari nel collo. La presenza di un soffio carotideo è un segno piuttosto sensibile ma relativamente poco specifico, per cui richiede sempre una conferma strumentale, inizialmente non invasiva. Va tuttavia considerato che le stenosi carotidee serrate qualche volta non si associano a soffi e possono essere svelate solo con l'esame Doppler. Pertanto, in presenza di soffi, ma anche in presenza di arteriopatia in un altro distretto o nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare è indicato un esame eco-Doppler carotideo.

La presenza di placche aterosclerotiche si è dimo-

Figura 1 Algoritmo per la diagnosi della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico con ECG basale normale

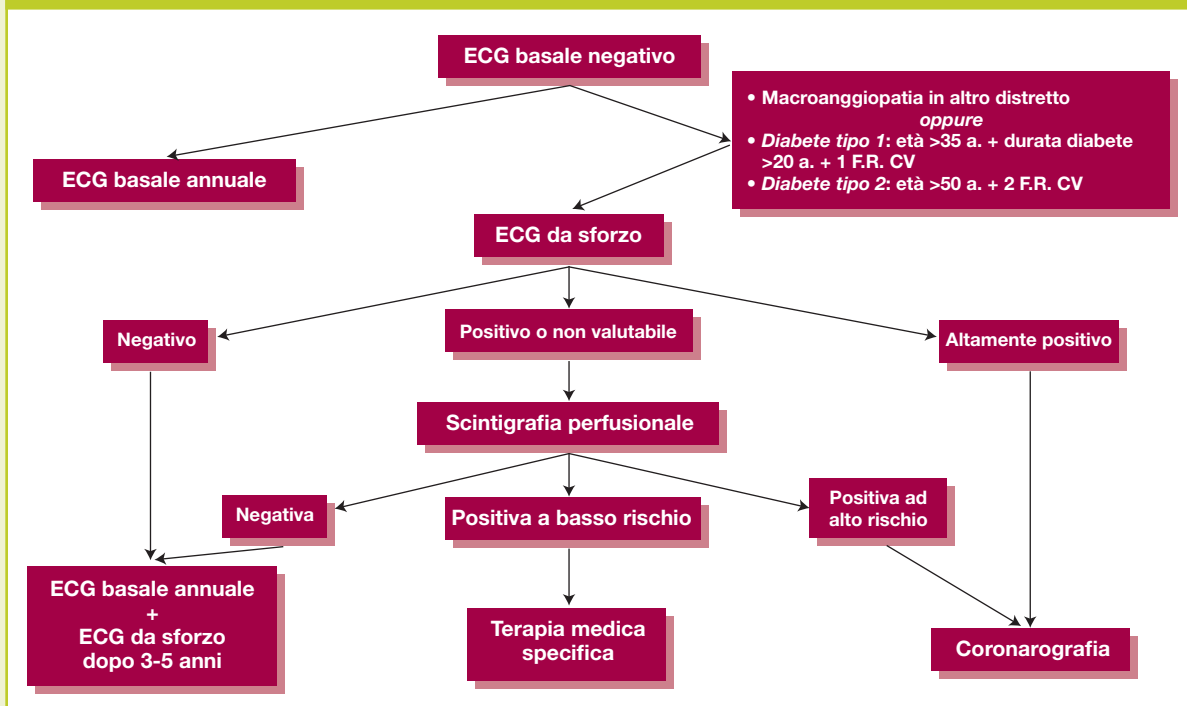
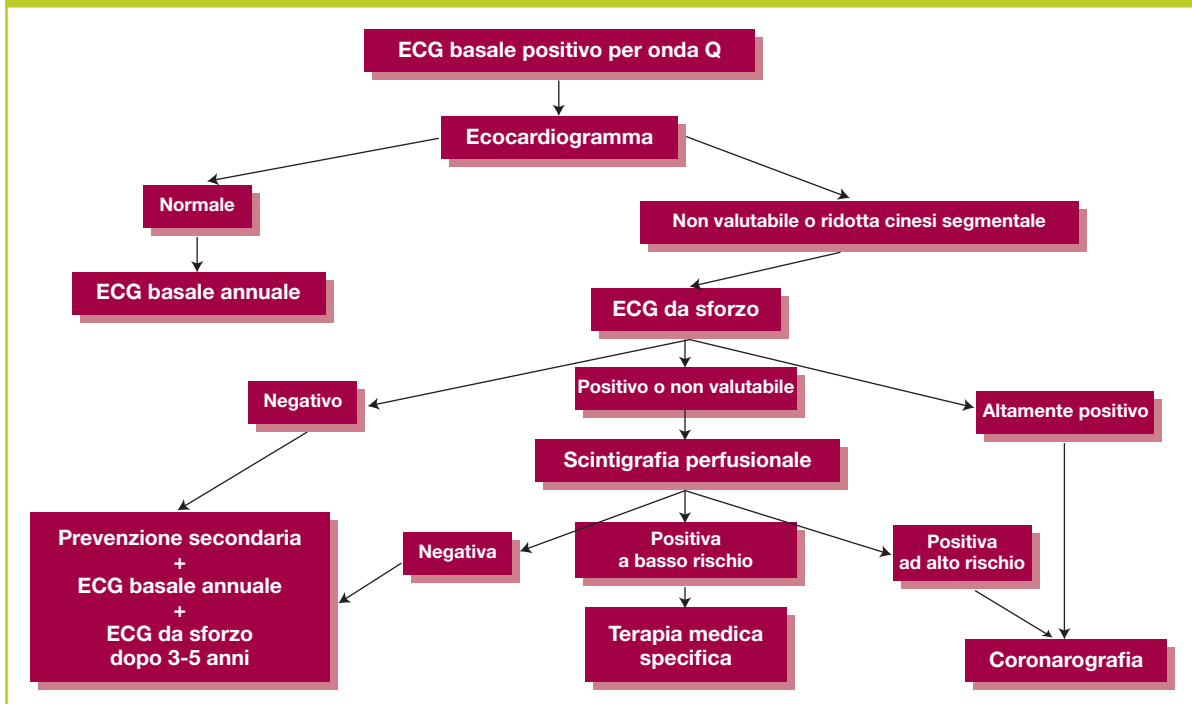


Figura 2 Algoritmo per la diagnosi della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico con alterazioni dell'ST-T all'ECG basale



Figura 3 Algoritmo per la diagnosi della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico con ECG basale positivo per onda Q



strata un potente predittore di successivi eventi clinici. L'aumento dello spessore medio-intimale (IMT) è una misura di aterosclerosi precoce e si è dimostrato un predittore di ictus cerebrale, anche se al momento non ci sono sufficienti evidenze che giustifichino la misurazione dell'IMT nella pratica clinica. L'arteriopatia degli arti inferiori è particolarmente frequente nei pazienti diabetici ed è spesso asintomatica, particolarmente in presenza di neuropatia sensoriale. Pertanto, al momento dell'esordio clinico la malattia è spesso in una fase avanzata e questo limita sensibilmente le possibilità di intervento. Il dolore è un segno molto specifico, ma poco sensibile in quanto è presente in meno di un quarto dei pazienti con arteriopatia documentata angiograficamente, o mediante diagnostica strumentale non invasiva. In generale, per meccanismi di compenso emodinamico, il flusso ematico comincia a ridursi quando la stenosi supera il 50%. Oltre all'esame obiettivo (esame dei polsi arteriosi - femorali, popliteo, tibiale posteriore e pedidio - ed auscultazione di soffi sulle arterie femorali), considerata la

scarsa sensibilità dei sintomi e dei segni clinici, un ruolo essenziale spetta all'esame vascolare strumentale non invasivo.

Questo può essere fatto nella pratica clinica in quasi tutte le realtà assistenziali misurando la pressione brachiale con un normale sfigmomanometro e misurando la pressione alla caviglia con un semplice Doppler portatile. Quindi si calcola l'Indice pressorio caviglia/braccio (indice di Winsor). Normalmente la pressione arteriosa alla caviglia è più alta di quella brachiale, pertanto l'indice di Winsor è generalmente superiore ad 1. Valori inferiori a 0,90 richiedono una conferma a breve distanza di tempo ed eventualmente un approfondimento diagnostico. Questa metodica, per quanto semplice, ha una elevata sensibilità e specificità per la diagnosi di arteriopatia fatta con angiografia. Occorre tuttavia tenere presente che questo esame non è adeguato per il rilievo di lesioni arteriose iniziali, non emodinamicamente significative, non fornisce indicazioni circa la sede della stenosi aorto-iliaca, femoro-poplitea o tibiale. È possibile riscontrare valori pressori alle caviglie molto elevati o incompressibilità

totale della parete arteriosa: questo è indicativo di calcificazione della media, o sclerosi di Monckeberg, e in tal caso l'esame non è interpretabile. Anche con i limiti di cui si è detto, questo esame rappresenta uno strumento prezioso per lo screening della vasculopatia periferica e va incluso nella valutazione routinaria dei pazienti diabetici.

In presenza di alterazioni dell'indice pressorio o di incompressibilità delle arterie, o in pazienti con rischio cardiovascolare globale molto elevato è indicata l'esecuzione di un eco-Doppler degli arti inferiori.

I fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici: valutazione e correzione

Il quadro anatomopatologico delle lesioni aterosclerotiche nei pazienti diabetici non differisce sostanzialmente da quello osservato nella popolazione generale. Tuttavia, il coinvolgimento dei vasi si manifesta più spesso con stenosi multiple che preferibilmente coinvolgono i vasi di piccole dimensioni, e le placche aterosclerotiche sono più frequentemente instabili e presentano ulcerazioni e trombi. I fattori che potenzialmente possono contribuire alla maggiore aterosclerosi nel diabete sono numerosi ed il loro ruolo non è stato ancora completamente chiarito.

I risultati del Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT), che ha arruolato circa 350.000 soggetti, di cui 5.000 affetti da diabete, hanno chiaramente dimostrato che la mortalità per malattie cardiovascolari nei diabetici, come nei non diabetici, aumenta progressivamente con l'aumentare dei livelli di colesterolo, pressione arteriosa e fumo di sigaretta. Tuttavia ad ogni livello di fattori di rischio - nessuno, uno, due o tre - si osserva un eccesso di mortalità nei pazienti diabetici. Questo suggerisce che altri meccanismi, specificamente associati alla malattia diabetica, contribuiscono all'inizio ed alla progressione delle lesioni vascolari. Questi ultimi, ad esempio, sono particolarmente importanti nei diabetici tipo 1 che generalmente, in assenza di microalbuminuria, sono normolipidemic e normotesi.

Dislipidemia

L'evidenza che i livelli di colesterolo plasmatico, particolarmente quello delle LDL, costituisce uno tra i maggiori determinanti della patologia vascolare nei diabetici è supportata da numerosissimi studi osservazionali ed anche dai risultati di studi di intervento - sia analisi di sottogruppo di trials che hanno carruolato principalmente soggetti non diabetici (4S, CARE, LIPID, HPS, ALLHAT, ASCOT-LLA) sia, più recentemente, studi eseguiti specificamente su pazienti diabetici (CARDS). In tutti questi studi la riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari non solo in prevenzione secondaria ma anche in prevenzione primaria (*Tabella 4*).

Il ruolo della trigliceridemia come fattore di rischio cardiovascolare è dibattuto nella popolazione generale, infatti i trigliceridi costituiscono generalmente un fattore predittivo di cardiopatia ischemica all'analisi univariata, ma molto spesso la significatività di questo effetto predittivo si perde all'analisi multivariata, quando sono presi in considerazione altri fattori come obesità e colesterolo HDL. La situazione sembra essere più definita nei pazienti diabetici; infatti ci sono numerosi studi di osservazione (riassunti in *tabella 5*) che dimostrano un ruolo indipendente dei trigliceridi nella predizione degli eventi cardiovascolari.

L'ipertrigliceridemia, insieme ai bassi livelli di colesterolo HDL, è l'alterazione lipidica più tipicamente associata al diabete, particolarmente il diabete tipo 2.

Molti studi (Framingham Heart Study, San Antonio Heart Study) ed anche dati italiani dimostrano chiaramente che la prevalenza di ipercolesterolemia è simile nei soggetti diabetici e non diabetici, mentre l'ipertrigliceridemia è circa il doppio. Elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL si associano ad insulinoresistenza e spesso precedono di molti anni lo sviluppo di diabete; inoltre questa alterazione non viene generalmente corretta dalla assunzione di statine. Studi di intervento condotti con fibrati hanno dimostrato l'efficacia della riduzione della trigliceridemia nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Tabella 4 Studi di intervento con statine in pazienti diabetici (prevenzione primaria)

Studio	n	Farmaco	Rischio relativo di eventi CHD
ALLHAT-LLA (2002)	3638	Prava	0,89 (ns)
ASCOT-LLA (2005)	2532	Lova	0,77 (s)
PROSPER (2002)	396	Prava	1,23 (ns)
HPS (2003)	3982	Simva	0,74 (s)
CARDS (2004)	2838	Atorva	0,63 (s)

s = presenza di significatività statistica; ns = assenza di significatività statistica; CHD = coronary heart diseases

Tabella 5 Studi prospettici nei quali l'ipertrigliceridemia è risultata un fattore predittivo di eventi coronarici nei pazienti diabetici

Autori	Pazienti (n)	Durata (anni)
Fontbonne et al. (1989)	943	11
Laakso et al. (1993)	313	7
Hanefeld et al. (1996)	894	11
Lehto et al. (1997)	1.059	7
Assmann et al. (1998)	387	8

Alterazioni della composizione e della distribuzione delle lipoproteine

Insieme alle alterazioni della concentrazione sono state dimostrate nei pazienti diabetici anche alterazioni più fini delle lipoproteine, riguardanti la loro composizione e la distribuzione delle loro sub-frazioni. Recentemente si sta dando sempre maggiore importanza a queste alterazioni come fattori di rischio cardiovascolare, in particolare agli aumentati livelli di VLDL e LDL più piccole e dense. Nel Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) - che ha studiato 220 soggetti mediante coronarografia prima e 2 anni dopo terapia con lovastatina o placebo - si è osservato che le VLDL più piccole (β -VLDL) erano la classe di lipoproteine più fortemente predittiva per la progressione delle stenosi coronariche sia nei pazienti trattati con placebo che nel gruppo che assumeva lovastatina.

Il potere predittivo delle dimensioni delle LDL sul rischio di infarto del miocardio è stato

dimostrato in vari studi; questo effetto probabilmente non è indipendente, ma potrebbe essere mediato da altre alterazioni lipidiche coesistenti e ad esso fortemente associate. Un aumento delle LDL piccole e dense è infatti associato anche a livelli aumentati di colesterolo LDL e livelli ridotti di colesterolo HDL, ed è un marcatore di un comune tratto genetico caratterizzato da un elevato rischio coronarico (pattern B della distribuzione delle LDL). Possibili meccanismi aterogeni includono una aumentata captazione da parte della parete arteriosa e dei macrofagi e la loro maggiore suscettibilità all'ossidazione. L'anomala distribuzione delle LDL è più frequente nel diabete tipo 2.

Possibile ruolo delle LDL ossidate nello sviluppo dell'aterosclerosi

La presenza di una elevata concentrazione plasmatica di LDL comporta direttamente un'aumentata presenza delle stesse nell'interstizio della parete vasale con un prolungamento della loro presenza in questa sede. Qui esse hanno numerose possibilità di ossidarsi, sia per deplezione degli antiossidanti normalmente legati ad esse, che per azioni mediate dalle cellule endoteliali, muscolari lisce e monocitarie. Questi eventi, incrementati anche dalla capacità delle LDL ossidate di indurre la sintesi ed espressione sull'endotelio di MCP-1, portano ad un danno monocito-mediato dell'endotelio vascolare con conseguente aumentato ingresso di lipoproteine e altre macromolecole plasmatiche nella parete vasale. All'interno della parete vasale le LDL in vari gradi di ossidazione possono andare incontro a fagocitosi da parte dei macrofagi per legame ai recettori *scavenger*. Tale pro-

cesso è responsabile della formazione di cellule schiumose e dell'ulteriore danno delle strutture circostanti, attraverso la stimolazione ed inibizione di fattori di crescita e citochine ad azione diretta verso endotelio e cellule muscolari lisce.

Gli studi sugli effetti dei farmaci antiossidanti sul rischio di malattia cardiovascolare non hanno fornito risultati incoraggianti.

Lipemia postprandiale e aterosclerosi

Sempre maggiori evidenze indicano l'importanza della lipemia postprandiale nello sviluppo dell'aterosclerosi. I pazienti coronaropatici presentano un aumento dei remnants dei chilomicroni rispetto a controlli non coronaropatici. Anche i figli sani di soggetti coronaropatici normolipidemici a digiuno hanno un aumento dei trigliceridi postprandiali rispetto ai figli di soggetti non coronaropatici. L'aterogenicità dei remnants dei chilomicroni, già osservata sperimentalmente in modelli animali, è spiegabile considerando che, come i remnants delle VLDL, essi sono arricchiti di esteri del colesterolo e possono facilmente accumularsi nella parete arteriosa. La relazione tra lipemia postprandiale e coronaropatia può anche essere spiegata dalle variazioni dell'attività di alcuni fattori della cascata coagulativa, quali il fattore VII e il XII, associate alla risposta lipemica al pasto.

Alterazioni postprandiali delle lipoproteine ricche in trigliceridi sono una componente importante della dislipidemia del diabete tipo 2. Queste alterazioni, che riguardano sia le lipoproteine che trasportano i lipidi esogeni che quelle che trasportano i lipidi endogeni, si osservano anche in pazienti diabetici in buon compenso glicemico e con normale trigliceridemia a digiuno. In uno studio condotto su un campione di diabetici della Campania i valori di trigliceridi si mantenevano superiori a 200 mg/dl per oltre otto ore dopo il pasto in circa un terzo dei pazienti con valori di trigliceridi a digiuno ottimali (<150 mg/dl). I trigliceridi post-prandiali non vengono comunemente misurati nella pratica clinica, ma questo dato suffraga ulteriormente l'idea che alterazioni del metabolismo lipidico specificamente associate al diabete hanno un ruolo chiave nell'accelerare il processo aterosclerotico nei pazienti con diabete.

La dislipidemia nel diabete tipo 1

Come si è già detto elevati valori di trigliceridi, bassi valori di colesterolo delle HDL ed ipertrigliceridemia postprandiale caratterizzano il diabete tipo 2. Queste alterazioni quantitative sono generalmente associate anche ad alterazioni della composizione e della distribuzione delle lipoproteine. I pazienti diabetici tipo 1, se in sovrappeso, possono presentare alterazioni lipidemiche simili a quelle descritte nel diabete tipo 2, ma più generalmente nel diabete tipo 1 il profilo lipidemico è strettamente correlato al quadro clinico.

In condizioni di grave scompenso glicemico, come facilmente si verifica all'insorgenza della malattia, si osserva un aumento massivo delle VLDL, sia per quanto riguarda i trigliceridi che il colesterolo, ed una riduzione delle HDL. In condizioni, invece, di controllo glicemico anche solo soddisfacente il profilo lipidemico si normalizza e, in genere, la prevalenza di ipercolesterolemia e di ipertrigliceridemia è simile a quella riscontrata in individui non diabetici. Nell'ambito dello studio EURODIAB su pazienti diabetici tipo 1 è stata valutata la prevalenza di dislipidemia in pazienti con diabete di tipo 1 in nove centri italiani. La prevalenza di ipercolesterolemia (valori >240 mg/dl) era del 12,9% negli uomini e del 16,4% nelle donne mentre la prevalenza di ipertrigliceridemia (valori >250 mg/dl) era piuttosto bassa (4,3%) sia negli uomini che nelle donne, così come era bassa (6,7% negli uomini e 5,1% nelle donne) la percentuale di pazienti con ridotti livelli di colesterolo HDL (valori <35 mg/dl nei maschi e <40 mg/dl nelle femmine). Anche se generalmente normolipidemici, tuttavia i pazienti con diabete tipo 1 presentano varie anomalie di composizione e/o distribuzione delle lipoproteine. In particolare si osserva un aumento delle VLDL più piccole, particolarmente marcato se il controllo glicemico non è ottimale. Queste anomalie di composizione sono state messe in relazione alla iperinsulinizzazione periferica che si verifica con la somministrazione sottocutanea di insulina e viene corretta dalla somministrazione intraperitoneale di insulina, probabilmente attraverso una normalizzazione delle attività lipolitiche plasmatiche. Come già discusso, queste modifiche del profilo lipidico sono associate ad un aumento del rischio cardiovascolare.

Obiettivi lipidemici

Tutte le linee guida per la correzione della iperlipidemia raccomandano strategie di intervento più intensive nei pazienti diabetici. Secondo le linee guida della SID gli obiettivi consigliati nella prevenzione primaria sono: colesterolo LDL <115 mg/dl o colesterolo totale <190 mg/dl, trigliceridi <150 mg/dl e colesterolo HDL >40 mg/dl. Nella prevenzione secondaria l'obiettivo è di raggiungere un colesterolo LDL <100 mg/dl. I dati dei trials più recenti hanno indotto molte autorevoli società ad identificare come desiderabili valori di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dl anche in prevenzione primaria.

Il dibattito su questo tema è in corso e più recentemente un obiettivo ancora più basso (<70 mg/dl) è stato proposto dall'NCEP nei pazienti ad alto rischio. Un contributo importante alla chiarificazione di questo punto potrà venire dai risultati finali dei numerosi studi in corso per valutare gli effetti di una ulteriore riduzione degli obiettivi lipidemici.

Altri consolidati fattori di rischio cardiovascolare

Iperensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è il fattore di rischio vascolare più frequentemente osservato nei pazienti diabetici. Dipendendo dal grado di obesità e dall'età la prevalenza di ipertensione nei pazienti con diabete tipo 2 può variare dal 50 ad oltre il 75 per cento. I pazienti con diabete tipo 1, in assenza di microalbuminuria, presentano ipertensione arteriosa con la stessa frequenza della popolazione generale della stessa età.

La mortalità cardiovascolare aumenta progressivamente con i valori di pressione arteriosa. Nell'UKPDS in 10 anni di osservazione l'incidenza di infarto miocardico aumenta man mano che aumenta la pressione sistolica media e l'aumento di rischio è già evidente per livelli pressori di 110-120 mmHg.

Questi dati sono complementari a quelli dello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT), un trial controllato randomizzato che indica come valori ideali di pressione arteriosa diastolica quelli inferiori a 80 mmHg. Inoltre lo studio UKPDS ha dimo-

strato come nei pazienti diabetici la riduzione della pressione arteriosa si associa ad una riduzione sia delle complicanze microvascolari che di quelle macrovascolari, in particolare dell'incidenza di infarto del miocardio, stroke e insufficienza cardiaca con conseguente riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.

L'insieme di queste evidenze suffraga la necessità di uno stretto controllo della pressione arteriosa nei pazienti diabetici. Gli obiettivi e le strategie per tale tipo di intervento sono gli stessi sia in prevenzione primaria che secondaria.

L'obiettivo è di raggiungere una pressione inferiore a 130/80 mmHg. In tutti i pazienti è consigliato come primo livello di terapia la modifica dello stile di vita.

Se non si raggiungono gli obiettivi in 3 mesi si può iniziare la terapia farmacologica. Nei pazienti con valori pressori superiori a 160/100 mmHg si può considerare, a giudizio del medico, di iniziare contemporaneamente la terapia non farmacologica e quella farmacologica.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, è necessario ricordare che generalmente è più importante il raggiungimento degli obiettivi pressori che non il tipo di farmaco utilizzato.

Una recente metanalisi di studi di intervento sulla riduzione della pressione arteriosa ha dimostrato una relazione lineare tra le modifiche della pressione arteriosa indotte dall'intervento e la riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Un effetto positivo sulla mortalità è stato dimostrato con almeno 5 classi di farmaci: diuretici, β -bloccanti, calcio-antagonisti, ACE, sartanici. Inoltre per nessun farmaco antiipertensivo esiste controindicazione assoluta nel paziente diabetico.

Il farmaco di primo impiego dovrebbe essere uno per il quale è dimostrato un effetto positivo sulla mortalità; in ogni caso generalmente per raggiungere l'obiettivo pressorio è necessaria una combinazione di due o più farmaci.

Gli studi che hanno confrontato differenti regimi terapeutici hanno fornito risultati variabili, ma generalmente il farmaco più efficace nella prevenzione degli eventi è anche più efficace nel controllo pressorio; inoltre spesso questi studi sono criticabili perché i confronti disegnati sono lontani

dalla pratica clinica (es. confronto tra diuretici verso ACE inibitori).

In ogni caso questi studi nei pazienti diabetici sono pochi. Nell'UKPDS ACE inibitori e β -bloccanti si sono dimostrati egualmente efficaci nel ridurre la pressione arteriosa media nei pazienti ipertesi con diabete tipo 2 e nel ridurre il rischio degli endpoints globali connessi al diabete e della mortalità connessa al diabete, tuttavia il potere statistico per il confronto tra i diversi trattamenti antiipertensivi era piuttosto basso. In ogni caso vanno riconosciute alcune indicazioni specifiche per le diverse classi di farmaci.

Fumo

L'abolizione del fumo è una componente fondamentale della prevenzione cardiovascolare. È essenziale la motivazione del paziente e della famiglia. Le ragioni per smettere devono essere motivate chiaramente e devono essere fornite letteratura sull'argomento e raccomandazioni. Il comportamento riguardo al fumo deve essere registrato e riesaminato nei successivi controlli, e, specialmente a quelli che esprimono la volontà di smettere, deve essere fornito un costante supporto.

Sempre in associazione alla motivazione può essere utile la nicotina per via transdermica o in gomme da masticare. Va considerato l'eventuale uso di altri farmaci. Quelli che smettono dovrebbero evitare situazioni in cui si trovino con altri fumatori.

Alterazioni del sistema emocoagulativo

Nei pazienti diabetici sono state riportate numerose anomalie della coagulazione e del sistema fibrinolitico. Si riscontrano, infatti, livelli aumentati di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI) nel siero e nei campioni di aterectomia prelevati nei pazienti diabetici. Il PAI sopprime la fibrinolisi ed è associato ad un aumentato rischio di infarto miocardico. Sono aumentati anche i livelli di sostanze protrombotiche, come il fattore tissutale, il fibrinogeno e il fattore VII e si osserva aumento dell'aggregabilità piastrinica. Queste alterazioni sono associate alla progressione del processo aterosclerotico e delle sue manifestazioni cliniche e vengono attenuate dal miglioramento del compenso glicemico.

Numerosi farmaci si sono dimostrati efficaci nell'inibire l'aggregazione piastrinica, quelli testati per l'uso clinico verso placebo sono però un numero molto più limitato ed includono aspirina, ticlopidina e clopidogrel, picotamide, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa (Acibiximab, tirofiban ed eptifibatide) per somministrazione EV.

L'uso della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici non è stato studiato in maniera sistematica. L'analisi post-hoc del sottogruppo di pazienti diabetici arruolati nel Physician's Health Study ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico in 5 anni del 60% nei pazienti diabetici trattati con aspirina (325 mg/die) verso placebo. Nello stesso studio la riduzione osservata nei soggetti non diabetici era del 40%. Lo studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) ha rilevato una riduzione del 15% degli eventi cardiovascolari nei pazienti in trattamento antiaggregante, senza effetti negativi sulla retinopatia diabetica, confermando la mancanza di emorragie rilevanti per la patologia oculare osservata nell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

Sulla base dei dati disponibili, il bilancio costo/beneficio del trattamento antiaggregante nei pazienti diabetici è sicuramente vantaggioso per i soggetti a rischio elevato (pregresso evento cardiovascolare, evidenza strumentale di patologia cardiovascolare, coesistenza di fattori di rischio multipli). Le linee guida SID raccomandano l'uso degli antiaggreganti in tutte queste categorie di pazienti ed inoltre nella prevenzione primaria per tutti i pazienti con età >50 anni indipendentemente dal livello di rischio, oppure in presenza di fattori di rischio multipli indipendentemente dall'età. Questa posizione è molto vicina a quella dell'ADA.

L'utilità del trattamento antiaggregante in prevenzione primaria nei pazienti a basso rischio (pazienti giovani, sotto i 40 anni, e senza nessun fattore di rischio, come spesso sono i pazienti tipo 1) è dibattuto. In questi pazienti il numero di eventi cardiovascolari che si riuscirebbe a prevenire con il trattamento antiaggregante potrebbe essere uguale o inferiore al numero di eventi emorragici gravi secondari al trattamento. Questa area, come del resto quella dell'uso degli antiaggreganti nei

pazienti molto anziani (>80 anni), rimane al momento mal definita.

Per quanto riguarda gli agenti antiaggreganti la maggiore esperienza si ha con l'aspirina; la maggior parte degli studi disponibili ha mostrato effetti benefici a dosaggi di 75-100 mg. È opportuno utilizzare preparati tamponati, ma in ogni caso l'uso dell'aspirina è controindicato in caso di sanguinamento intestinale recente, epatopatia attiva, tendenza al sanguinamento, allergia.

Vi sono indicazioni che i pazienti diabetici potrebbero essere meno responsivi al trattamento con aspirina, e il trattamento con altri agenti (ticlopidina, clopidogrel) potrebbe essere più vantaggioso dell'uso dell'aspirina. Questi farmaci rappresentano una valida alternativa all'uso dell'aspirina quando questa sia controindicata, ma l'evidenza di una loro maggiore efficacia non è al momento suffragata da forti evidenze scientifiche.

Recentemente lo studio DAVID ha dimostrato un modesto vantaggio nell'uso della picotamide verso l'aspirina nei pazienti diabetici con vasculopatia periferica degli arti inferiori. In questo studio si riduceva significativamente la mortalità totale nei pazienti trattati con picotamide, ma la differenza tra i due trattamenti non era più evidente quando si prendevano in considerazione tutti gli eventi (fatali e non fatali).

Fattori di rischio diabete-specifici

C'è una chiara evidenza che l'alto rischio cardiovascolare non è completamente spiegato dai "classici" fattori di rischio e potrebbe esser legato, almeno in parte, agli effetti diretti dell'iperglicemia. Dati epidemiologici supportano la relazione tra iperglicemia ed aterosclerosi, anche se questa associazione non è così forte come per le complicanze microvascolari. Studi di intervento mostrano che l'ottimizzazione del controllo della glicemia riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2, soprattutto se tale intervento rientra in un intervento terapeutico multifattoriale volto a ottimizzare anche i livelli dei lipidi ed il controllo pressorio. I meccanismi che spiegano l'accelerata aterogenesi in presenza di iper-

glicemia non sono stati completamente elucidati; comunque ci sono molti studi sperimentali che dimostrano lo sviluppo di danno endoteliale associato alla persistente iperglicemia e alla accelerata produzione di prodotti terminali della glicosilazione e di radicali liberi. È stato anche postulato che la presenza di insulinoresistenza e/o di iperinsulinemia, che sono spesso associate al diabete tipo 2, potrebbe contribuire alla accelerata aterogenesi osservata negli individui con diabete.

Vari meccanismi sono stati proposti per correlare l'alta concentrazione di glucosio nel plasma con lo sviluppo di angiopatia a livello di piccoli vasi e grandi arterie. La glicosilazione delle proteine nella parete arteriosa è probabilmente uno dei fattori chiave, poiché questo processo è capace di modificare molte delle proprietà fisico-chimiche di queste molecole così da facilitare lo sviluppo del processo ischemico: le arterie progressivamente perdono la loro elasticità e si incrementa lo spessore della parete che, alla fine, porta ad una significativa riduzione del flusso di sangue.

Altri meccanismi coinvolgono:

- Accelerata proliferazione delle cellule della parete arteriosa.
- Alterazioni dell'emostasi.
- Infiammazione.
- Stress ossidativi.
- Disfunzione endoteliale.
- Molte altre anomalie associate all'iperglicemia.

In un periodo relativamente recente, tre studi (riassunti in *tabella 6*) mostrano che l'ottimizzazione del controllo glicemico riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari sia nei soggetti con diabete tipo 1 che in quelli tipo 2. Nel Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) eseguito in pazienti con diabete tipo 1, l'ottimizzazione del controllo della glicemia si è mostrata capace di rallentare il processo aterosclerotico, come valutato dalla misurazione ecografica dello spessore della parete nelle carotidi. I partecipanti a questo studio, comunque, erano soprattutto giovani e, pertanto, il numero di eventi cardiovascolari registrato è stato troppo piccolo da consentire un confronto tra il gruppo trattato intensivamente e quello destinato al trattamento convenzionale.

Ciononostante, il gruppo in terapia intensiva (con controllo glicemico significativamente migliore) mostrava una netta riduzione del rischio di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo in terapia convenzionale, anche se la differenza non raggiungeva la significatività statistica.

L'UKPDS, un importante studio di intervento sugli effetti del trattamento intensivo di riduzione della glicemia sulle complicanze croniche nei soggetti con diabete tipo 2, ha mostrato che nel gruppo del trattamento intensivo, in cui era stato ottenuto un buon controllo glicemico, gli eventi cardiovascolari erano ridotti rispetto al gruppo trattato con terapia convenzionale. Il trattamento con sulfaniluree (gliburide) o insulina (una o due volte al giorno) ha indotto simili effetti benefici sul controllo della glicemia e sugli eventi cardiovascolari. Viceversa, la metformina, che è stata utilizzata nei soggetti in sovrappeso, sebbene avesse sul controllo glicemico effetti simili a quelli degli altri farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nello studio, è risultata significativamente migliore in relazione alla prevenzione della patologia cardiovascolare.

In questi studi l'impatto positivo dell'ottimizzazione del compenso glicemico sullo sviluppo delle complicanze cardiovascolari è stato inferiore a quanto non lasciassero supporre le evidenze degli studi osservazionali. Le spiegazioni possono essere molteplici. Da una parte c'è sicuramente la difficoltà di ottenere e mantenere nel tempo un compenso glicemico ottimale, specialmente nei diabetici tipo 2 come dimostrato dall'UKPDS in cui anche nei pazienti in trattamento intensivo si è osservato un

progressivo incremento della emoglobina glicata nel tempo. D'altra parte molto spesso l'ottimizzazione del compenso glicemico avviene al costo di un incremento ponderale, come è stato osservato sia nel DCCT che nell'UKPDS, e questo influenza negativamente il profilo degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre nei pazienti tipo 2 non è infrequente che le manifestazioni cliniche della aterosclerosi siano già presenti alla diagnosi.

Fattori di rischio emergenti

Iperomocisteinemia

Secondo la maggior parte degli studi elevati livelli di omocisteinemia sono associati con lo sviluppo di aterosclerosi. Se elevati livelli di omocisteinemia siano una caratteristica associata al diabete non è ancora molto chiaro. Gli studi in proposito hanno fornito risultati variabili; è possibile che l'iperomocisteinemia sia associata più che al diabete di per sé alla presenza di alcune complicanze del diabete, per esempio la nefropatia anche in fasi molto precoci. L'iperomocisteinemia può essere efficacemente corretta da una dieta ricca in folati e dalla supplementazione con folati.

Al momento non ci sono dati che giustifichino lo screening abituale per omocisteinemia nella totalità dei pazienti diabetici.

Infiammazione subclinica

Vi sono sempre più evidenze della relazione tra infiammazione subclinica e malattie cardiovascolari.

Tabella 6 Studi di intervento sulla relazione tra compenso glicemico e complicanze macrovascolari

Studio	End Point	Rischio relativo (IC) (trattamento Intensivo vs Standard)	p
DCCT (n=1500)	Eventi cardiovascolari	0,63 (0,32-1,10)	0,063
UKPDS (n=4209)	IMA	0,84 (0,71-1,00)	0,052
VA (n=153)	Eventi cardiovascolari	2,6 (0,87-4,87)	0,09
<i>Differenza tra i due gruppi</i>			
DCCT/EDIC (n=1229)	Spessore medio-intimale (mm)	0,162	0,02

IMA = infarto acuto del miocardio

lari. Marcatori di infiammazione come il tumor necrosis factor (TNF)- α , l'interleukina (IL)-6, la conta leucocitaria e la PCR correlano bene con l'insulino-resistenza e la sindrome metabolica.

Tra i marcatori di infiammazione il più standardizzato e frequentemente misurato è la proteina C-reattiva (PCR) misurata con metodica ultrasensibile. Elevati livelli di PCR sono associati ad incremento della mortalità cardiovascolare indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL e dalla presenza di sindrome metabolica.

I livelli di PCR sono spesso elevati nei pazienti con diabete tipo 2 anche prima della diagnosi di diabete. È dibattuto se la PCR debba essere inclusa nella valutazione del profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. La determinazione della PCR potrebbe essere utile per una migliore definizione del rischio nei soggetti che cadono in classi di rischio intermedie (rischio a 10 anni tra il 10 e il 20%). Studi recenti hanno mostrato che i livelli di PCR sono ridotti dalla terapia con statine e con insulino-sensibilizzanti. Tuttavia le implicazioni cliniche di questi risultati non sono ancora chiare.

Strategia terapeutica

Terapia non farmacologica

La terapia non farmacologica è il cardine della terapia del diabete e della prevenzione delle malattie cardiovascolari. Essa si basa su interventi sullo stile di vita che riguardano l'alimentazione e l'abitudine al fumo e l'attività fisica. L'efficacia di queste misure nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari è suffragata da solide evidenze scientifiche. La correzione dell'iperglicemia e del sovrappeso possono essere sufficienti a correggere la modesta iperlipidemia che è presente nella maggioranza dei pazienti diabetici.

Per i pazienti in sovrappeso la prima misura dietetica deve essere la riduzione dell'introito calorico per raggiungere e mantenere il peso corporeo ideale. Sia nei pazienti sovrappeso che normopeso molta attenzione va posta alla qualità della dieta. Gli obiettivi devono essere:

- Riduzione dei grassi saturi (<10% delle calorie totali e del colesterolo (<300 mg/die) limitando il consumo di alimenti di origine animale.
- Preferire i grassi insaturi, specie i monoinsaturi.
- Aumentare il consumo di legumi, verdura, frutta e cereali non raffinati.
- Aumentare il consumo di pesce.
- Moderare il consumo di alcool.
- Moderare il consumo di sale.

Questa è in realtà una impostazione dietetica "multifattoriale" costituita cioè da un insieme di diverse misure nutrizionali, ciascuna delle quali è efficace nel ridurre, anche se in modo variabile, non solo i livelli plasmatici di colesterolo, ma anche quelli dei trigliceridi e, in generale, nel migliorare complessivamente l'intero profilo di rischio cardiovascolare.

L'intervento multifattoriale

Recentemente lo studio Steno-2 ha dimostrato che la strategia più efficace di prevenzione delle malattie cardiovascolari è l'intervento multifattoriale. In questo studio 160 pazienti con microalbuminuria sono stati assegnati in modo casuale a trattamento intensivo o meno intensivo per otto anni. Il trattamento intensivo consisteva in una maggiore attenzione alle modifiche dello stile di vita (dieta, esercizio fisico e abolizione del fumo) e all'uso dei farmaci finalizzato all'ottimizzazione dei valori glicemici, pressori e lipidemici. I risultati di questo studio dimostrano che sia l'iperglicemia che gli altri fattori di rischio venivano controllati in maniera ideale in una percentuale significativamente più elevata nel gruppo a trattamento intensivo. Tuttavia anche in questo gruppo solo una minoranza di pazienti raggiungeva gli obiettivi terapeutici prefissati. Ciononostante, l'approccio omnicomprensivo ha comportato una riduzione del 53% degli endpoints combinati cardiovascolari, cioè mortalità cardiovascolare, IMA non fatale, interventi di rivascularizzazione, stroke non fatale, amputazione e interventi chirurgici per arteriopatia periferica. A questi effetti benefici sugli obiettivi cardiovascolari, si sono aggiunte significative riduzioni di nefropatia, retinopatia e neuropatia autonoma.

Questo studio fornisce forti evidenze sulla efficacia di un approccio multifattoriale che tenga conto del compenso glicemico e degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Purtroppo, nonostante queste evidenze, una percentuale ancora troppo alta di pazienti diabetici non riceve sufficiente attenzione in termini di identificazione e correzione dei fattori di rischio e di diagnosi precoce delle complicanze.

Lettere consigliate

- American Diabetes Association. Aspirin treatment in adults with diabetes (Clinical Practice Recommendations 2004). *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1): S68-S71.
- American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes (Clinical Practice Recommendations 2004). *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1): S68-S71.
- American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes (Clinical Practice Recommendations 2004). *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1): S68-S71.
- Brownlee M Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813-820.
- De Baker et al. European society of cardiology committee for practice guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003; 10: S1-S10.
- 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*. 2001; 285: 2486-2497.
- Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004; 25: 187-182.
- 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: 383-393.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.
- Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. *Ital Heart J*. 2002; 3 (suppl): 669-676.
- Radice M, Vanuzzo D, Vigorito C, Annuzzi G, Ceriello A, Di Bonito P, Faglia E, Rivellese AA. Protocollo per la diagnosi della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. *Il Diabete*. 1995; 7(3): 202-208.
- Riccardi G. Beyond the UKPDS: in search of the optimal strategy for the treatment of diabetes.
- Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, Patti L, Iovine C, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Annuzzi G. Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2153-2159.
- Schalinske KL. Interrelationship between diabetes and homocysteine metabolism: hormonal regulation of cystathionine beta-synthase. *Nutr Rev*. 2003; 61(4): 136-138.
- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2003; NIH Publication 03-5231.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth K, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-444.
- Taskinen M-R: Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice *Diabetologia*. 2003; 46: 733-749.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317: 703-713.
- Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of Diabetes and Previous Myocardial Infarction on Long-term Survival - 25 Year Mortality Follow-up of Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Int Med*. 2004; 164: 1438-1443.
- Vaccaro O. *Il Diabete*. Dicembre 2004.
- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004, 1; 109 (21 Suppl 1): II2-10.
- Zilvermit DB: Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979; 60: 473-485.