

COME RENDERE PIU' EFFICACE LA PREVENZIONE PRIMARIA NEL PAZIENTE DIABETICO

P. Brunetti

**Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi di Perugia.**

I soggetti diabetici presentano un rischio di cardiopatia coronarica, ictus cerebrale ed arteriopatia ostruttiva periferica da 2 a 4 volte superiore rispetto ai non diabetici ¹. Inoltre, nel diabete di tipo 2, che rappresenta la forma prevalente ed a crescente diffusione, la mortalità è imputabile, nell'80% dei casi, a cause cardiovascolari ² mentre il rischio di infarto del miocardio e di morte cardiaca nei pazienti diabetici precedentemente indenni da infarto è eguale a quello dei soggetti non diabetici che hanno già avuto in precedenza un infarto del miocardio ³.

Ciononostante, esistono ancora molte incertezze sul ruolo che i diversi fattori di rischio presenti nei pazienti con diabete di tipo 2 hanno nella patogenesi delle complicanze cardiovascolari e quindi sulle strategie più efficaci da praticare per la loro prevenzione. Lo stesso ruolo dell'iperglicemia, oggetto di numerosi studi epidemiologici e di alcuni studi di intervento, è stato a lungo controverso e, solo recentemente, sono stati raccolti dati che consentono di fornire in merito una valutazione che può ritenersi sufficientemente accurata.

Fisiopatologia del diabete di tipo 2

A differenza del diabete di tipo 1 in cui l'iperglicemia è la conseguenza di un difetto primario del metabolismo glucidico derivato dalla carenza insulinica, nel diabete di tipo 2 l'iperglicemia è il risultato finale di una complessa anomalia che coinvolge in maniera preminente il metabolismo lipidico. All'origine del diabete di tipo 2 vi è un sostanziale squilibrio energetico, dovuto ad una introduzione calorica in eccesso rispetto alla spesa energetica, a sua volta secondaria ad un errato stile di vita caratterizzato da un difetto di attività fisica e da una alimentazione non controllata. L'energia introdotta in eccesso viene accumulata nel tessuto adiposo sottocutaneo, particolarmente in sede glu-

teo-femorale, sede fisiologica di riserva energetica, sviluppatasi, durante la filogenesi, per garantire la sopravvivenza durante i periodi di carenza alimentare. Finché il tessuto sottocutaneo è capace di espandersi per effetto della ipertrofia ed iperplasia degli adipociti, l'assetto metabolico rimane normale e con esso il profilo dei fattori di rischio cardiovascolare ⁴.

I problemi insorgono quando il tessuto adiposo sottocutaneo raggiunge una condizione di saturazione poiché si è esaurita la capacità di differenziazione di nuovi adipociti e quelli esistenti, divenuti insulino-resistenti, non sono più in grado di immagazzinare al loro interno una ulteriore quantità di trigliceridi. La capacità funzionale del tessuto adiposo è condizionata da fattori di ordine genetico, solo in parte conosciuti, ma può essere compromessa criticamente anche da condizioni patologiche come una infezione da HIV. In entrambi i casi, si assiste allo sviluppo di una obesità viscerale e, per le limitate capacità di immagazzinamento del tessuto adiposo presente in quest'area, alla deposizione ectopica di grasso in parenchimi nobili come il tessuto muscolare striato, il miocardio, il fegato e le stesse isole pancreatiche ⁵. Conseguenze ancor più drammatiche si osservano, come è facile intuire, nei rari casi di lipodistrofia congenita ereditaria in cui l'assenza totale di tessuto adiposo dà origine ad una massiccia deposizione lipidica in tessuti extra-adiposi con la conseguente comparsa di diabete e dei relativi fattori di rischio cardiovascolari.

Nella muscolatura scheletrica, l'accumulo, all'interno dei miociti, di diacilglicerolo (DAG), ceramide e trigliceridi, interferisce con il segnale insulinico, inibendolo. Si determina infatti l'attivazione dell'enzima PKC- θ che stimola la fosforilazione dei residui di serina, anziché di tirosina, dell'*Insulin Receptor Substrate 1* (IRS-1), con la conseguente interruzione del segnale che, attraverso l'attivazione della 3-fosfoinositil-kinasi e di Akt, conduce fisiologicamente alla mobilitazione dei trasportatori del glucosio GLUT-4 e quindi alla captazione ed alla utilizzazione del glucosio. Vi è infatti una correlazione diretta fra il contenuto intramiocellulare di lipidi misurato mediante risonanza magnetica nucleare ed il grado di resistenza insulinica ⁶.

Una situazione analoga si verifica a livello del fegato, dove l'accumulo di lipidi interferisce con il segnale insulinico a livello di IRS-2. Ne deriva una resistenza all'azione insulinica con conseguente mancata soppressione della produzione epatica di glucosio, che contribuisce in modo sostanziale alla comparsa di iperglicemia ⁶.

Il fenomeno della resistenza insulinica non potrebbe tuttavia essere compreso appieno se non si precisasse che la resistenza deve essere intesa solo in senso glicometabolico. In altri termini, l'azione di stimolo fisiologicamente esercitata dalla insulina sulla sintesi lipidica rimane inalterata. Infatti l'iperinsulinemia secondaria alla resistenza insulinica, attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione SREBP-1c, stimola la sintesi degli enzimi coinvolti nella liposintesi come l'acetil-CoA carbossilasi e la FA-synthase favorendo l'immagazzinamento dei lipidi negli epatociti ⁷. Ne consegue la formazione di una condizione di steatosi e di epatite steatosica non alcolica o NASH indicata dall'innalzamento dell'attività transaminasica del siero. Alla maggiore sintesi epatica di trigliceridi si affianca quella della apolipoproteina Apo B e delle VLDL che, in virtù della loro ricchezza in trigliceridi, danno origine ad LDL piccole e dense e ad una diminuzione delle HDL che, arricchite di trigliceridi per effetto della *cholesteryl ester protein transferase*, vengono eliminate più

facilmente dalla lipasi epatica. Ha così origine la classica dislipidemia diabetica, direttamente derivata dalla resistenza insulinica e composta da ipertrigliceridemia, riduzione delle HDL ed aumento delle LDL piccole e dense che rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare residuo, anche dopo correzione di una eventuale ipercolesterolemia.

In maniera analoga, l'iperinsulinemia favorisce la comparsa di ipertensione arteriosa favorendo, a livello renale, il riassorbimento tubulare di sodio e, a livello del sistema nervoso centrale, l'aumento del tono adrenergico. D'altro canto, a livello della parete arteriosa, l'insulina, accanto alla deposizione lipidica, favorisce la proliferazione cellulare attraverso la stimolazione della via MAPkinasica non influenzata dalla resistenza insulinica.

Dalla resistenza insulinica e dalla iperinsulinemia conseguente derivano perciò i fattori di rischio cardiovascolare di cui si deve tener conto in una strategia di prevenzione primaria da applicare ai pazienti diabetici. Accanto alla dislipidemia, alla ipertensione arteriosa ed agli effetti diretti dell'iperinsulinemia sulla parete arteriosa sono presenti, in corso di diabete di tipo 2, abitualmente associato ad obesità viscerale, i segni di uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico provocato dallo stesso tessuto adiposo, sede di una flogosi cronica e profondamente alterato nel suo biochimismo e nella sua dinamica secretoria. Accanto ad una eccessiva liberazione di FFA, gli adipociti producono una quantità eccessiva di mediatori dell'infiammazione (IL-6, TNF α) e della coagulazione (fibrinogeno, FVII, PAI-1), di angiotensinogeno, resistina ed altre adipochine che accentuano la resistenza insulinica e contribuiscono al mantenimento della ipertensione arteriosa ed una quantità ridotta di adiponectina che, viceversa, svolge un'azione insulino-sensibilizzante, anti-infiammatoria ed anti-aterosclerotica ⁸.

Dislipidemia, ipertensione arteriosa, stato pro-trombotico e pro-infiammatorio rappresentano, insieme alla obesità viscerale dalla quale derivano, i segni distintivi della sindrome metabolica dalla quale emerge, nel corso del tempo, la condizione diabetica quando, accanto alla resistenza insulinica, si instaura anche il deficit di secrezione insulinica. Numerosi fattori contribuiscono al deficit secretorio e, in ultima analisi, alla riduzione della massa β -cellulare ma, fra questi, un ruolo di rilievo viene svolto dalla lipotossicità esercitata dalla infiltrazione lipidica delle cellule β .

Nella storia naturale del diabete di tipo 2 si può riconoscere perciò un filo conduttore che, in sequenza, dalla obesità viscerale conduce alla deposizione ectopica di grasso in parenchimi nobili e quindi al difetto di azione e di secrezione dell'insulina.

Modificazioni dello stile di vita

La forma più efficace e fisiologica di prevenzione cardiovascolare da applicare nel diabete di tipo 2 è perciò la promozione di uno stile di vita corretto che conduca ad una riduzione del peso corporeo, della obesità viscerale e dei fenomeni correlati. L'efficacia di questa strategia nel prevenire la trasformazione di una condizione di semplice intolleranza al glucosio (IGT) in diabete è stata dimostrata dallo studio americano Diabetes Prevention Program (DPP) ⁹ e dallo studio finlandese Diabetes Prevention Study (DPS) ¹⁰. Questa strategia può risultare efficace anche nella prevenzione cardiovascolare dei

soggetti già affetti da diabete purché applicata molto precocemente nel corso della malattia. Ciò introduce la necessità di una diagnosi precoce e, a questo fine, di uno screening diagnostico basato sul semplice rilievo periodico della glicemia.

Quando il diabete è presente da tempo, la terapia farmacologica è d'obbligo. Al momento della diagnosi, nel 50% dei casi, è già rilevabile la presenza di complicanze croniche. La terapia deve tendere alla neutralizzazione di tutti i fattori di rischio presenti. Nello studio Steno 2 in cui questa prassi è stata esercitata si è ottenuta una riduzione assai significativa della mortalità e degli eventi cardiovascolari ¹¹.

Controllo della glicemia

La discussione è ancora aperta sul valore da attribuire, ai fini della prevenzione cardiovascolare, alla neutralizzazione dei singoli fattori di rischio. In particolare, molti studi sono stati dedicati al significato da attribuire alla correzione dell'iperglicemia. Vari studi prospettici epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2 è correlato con i valori di glicemia e quindi di emoglobina glicata che, notoriamente, esprime il valore medio della glicemia degli ultimi due tre mesi. In particolare, secondo una recente meta-analisi ¹², ad ogni aumento dell'1% del valore di HbA1c corrisponderebbe un aumento del rischio di eventi cardiovascolari del 18%.

Queste osservazioni hanno legittimato la convinzione che la normalizzazione dei livelli glicemici possa prevenire l'insorgenza di incidenti cardiovascolari. Sfortunatamente, questa ipotesi, per quanto fortemente sostenuta dai dati epidemiologici, ha trovato finora solo un supporto parziale e talvolta contraddittorio negli studi di intervento ai quali soltanto può essere attribuito un valore di prova.

Nello studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ¹³ la riduzione del 7% del valore medio di HbA1c ottenuto nel gruppo in terapia intensiva con ipoglicemizzanti orali e/o insulina, rispetto al valore di 7.9%, ottenuto nel gruppo in terapia convenzionale, ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una riduzione del rischio di infarto del miocardio del 16%, ai limiti della significatività ($p=0.052$). Nello stesso studio, invece, la terapia intensiva si è rivelata efficace nel ridurre del 25%, in modo altamente significativo, il rischio di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia). La diversità di effetti della terapia intensiva sulle complicanze da micro a macrovascolari si spiega ammettendo che le prime riconoscono nell'iperglicemia il fattore patogenetico determinante, mentre nella genesi delle complicanze macrovascolari, aterosclerotiche, intervengono, insieme alla iperglicemia, gli altri fattori di rischio classici, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità, frequentemente associati al diabete nel quadro della "sindrome metabolica".

È tuttavia di particolare interesse la recentissima osservazione compiuta nel Post Monitoring Study (PMS) ¹⁴, nelle stesse coorti di pazienti trattate, durante lo studio di intervento UKPDS, con terapia intensiva o convenzionale, in un follow-up di 10 anni successivi alla conclusione dello studio. Per quanto il

controllo glicemico e quindi il valore della emoglobina glicata sia divenuto, nel corso degli anni, nei due gruppi precedentemente in trattamento convenzionale o intensivo, sostanzialmente identico, nei pazienti in terapia intensiva, l'incidenza di infarto del miocardio e di morte da ogni causa è apparsa significativamente ridotta rispetto a quella osservata con la terapia standard. In altri termini, una significatività che è mancata nel corso dello studio di intervento si è manifestata a distanza di molti anni a testimoniare la presenza di una memoria metabolica tessutale e di un effetto preventivo esercitato, sia pure a distanza di molto tempo, dal controllo della glicemia.

Questo concetto trova anche riscontro nei risultati dello studio EDIC-DCCT¹⁵ che rappresenta la prosecuzione del Diabetes Complications and Control Trial (DCCT)¹⁶ e che, in totale analogia con il PMS, ha dimostrato, nei pazienti con diabete di tipo 1, trattati durante lo studio con una terapia insulinica intensiva, rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale, non solo il perdurare dell'effetto di prevenzione sulle complicanze microvascolari, già ampiamente dimostrato durante lo studio, ma anche la prevenzione degli eventi cardiovascolari, non documentata in precedenza, e tutto ciò, malgrado che, di nuovo, i valori di emoglobina glicata non differissero più fra i due gruppi.

Queste osservazioni lasciano presumere che gli effetti positivi del buon controllo glicemico sulle complicanze cardiovascolari aterosclerotiche siano realmente presenti ma che si rendano evidenti solo dopo un tempo di latenza più lungo di quello atteso e previsto dai vari studi.

Assai recentemente, altri studi hanno gettato nuova luce sul significato da attribuire alla correzione della condizione iperglicemica. È questo il caso degli studi ACCORD¹⁷ ed ADVANCE¹⁸ di recente pubblicazione.

Nello studio ACCORD¹⁸ sono stati inclusi 10251 pazienti con diabete di tipo 2, età media 62 anni, in scarso controllo metabolico (HbA1c 8.1% in media), ad alto rischio cardiovascolare, perché già colpiti in passato da un evento cardiovascolare o perché portatori di almeno due altri fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo). I pazienti sono stati randomizzati alla terapia intensiva o convenzionale, avendo come target un valore di HbA1c assolutamente normale ($\leq 6\%$) e per la terapia standard un valore compreso fra 7.0 e 7.9%. In realtà, nel corso dello studio, l'HbA1c si è attestata rispettivamente sui valori di 6.4 e 7.5%, mentre solo pochi dei soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto il valore prefissato $<6\%$. Il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia preconstituito. Ai singoli Centri è stata lasciata perciò la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti nel più breve tempo possibile.

I risultati sono stati per buona parte inattesi, poiché lo studio ha dovuto essere interrotto dopo 3.5 anni, con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista, per un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva. Complessivamente, si è osservato un eccesso di 54 morti: 14 morti/1000 pazienti/anno nel gruppo in terapia intensiva contro 11 morti/1000 pazienti/anno in quello in terapia convenzionale. Ciò corrisponde ad un aumento del rischio relativo di mortalità del 22% e del rischio assoluto dell'1% (dal 4 al 5% dei pazienti trattati). Le curve di mortalità cominciano a divergere dopo 1-2 anni e tali permangono fino al termine dell'osservazione.

Lo studio ADVANCE ¹⁸, il più numeroso finora, fra tutti gli studi di intervento dedicati al diabete, ha incluso 11140 pazienti, età media 66 anni, in non soddisfacente controllo metabolico (valore medio di HbA1c 7.5%) e con una storia precedente di complicanze micro e macrovascolari o almeno un altro fattore di rischio per malattie vascolari. I pazienti sono stati randomizzati alla terapia intensiva o convenzionale e seguiti per una durata media di 5 anni. L'obiettivo proposto per la terapia intensiva era un valore di HbA1c 6.5%. Di fatto, nel corso dello studio, i pazienti in terapia intensiva hanno conseguito un valore medio di 6.5% contro un valore di 7.3% dei pazienti in terapia standard. La terapia ipoglicemizzante prevedeva l'impiego di gliclazide a rilascio modificato a dosi crescenti da 30 a 120 mg/die, con la successiva aggiunta di altri farmaci e/o di insulina, se necessaria.

Ancora una volta, i risultati sono stati almeno in parte diversi da quelli attesi, poiché i pazienti in terapia intensiva non hanno presentato alcun vantaggio in termini di eventi cardiovascolari maggiori e di morte cardiovascolare o da qualsiasi causa. Viceversa, è stata osservata, nei pazienti in terapia intensiva, una netta, significativa riduzione della insorgenza di nefropatia (comparsa di microalbuminuria) e della progressione di una nefropatia preesistente (comparsa di proteinuria, raddoppio della creatinina serica, necessità di terapia sostitutiva).

Lo studio ADVANCE ¹⁸ che, fra i suoi obiettivi, si era proposto di verificare il ruolo del controllo metabolico sulla incidenza di eventi microvascolari, ha confermato, senza ombra di dubbio, che, ottenendo più bassi livelli di HbA1c è possibile ridurre l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica. Ciò è rilevante anche ai fini della prevenzione cardiovascolare poiché la nefropatia diabetica rappresenta, in tal senso, un importante fattore di rischio, destinato tuttavia a manifestare i suoi effetti in tempi più lunghi rispetto a quelli previsti dallo studio. Durante i 5 anni di osservazione, non si è ottenuto invece alcun vantaggio ma, a differenza dello studio ACCORD ¹⁷, neppure alcun danno, per quanto concerne l'incidenza di morte e di eventi cardiovascolari maggiori.

Anche in uno studio ulteriore, condotto dalla Veterans Administration (VA-CSDM) ¹⁹ su 153 diabetici di tipo 2 in terapia insulinica, randomizzati a terapia intensiva o convenzionale e seguiti per tre anni, si è osservata, nel gruppo in terapia intensiva, un'incidenza di eventi cardiovascolari maggiore di quella dei pazienti in terapia convenzionale e correlabile, anche se ai limiti della significatività ($p=0.05$), con i più bassi livelli di HbA1c. Su questa base, è stato impostato uno studio a più lungo termine, il Veteran Administration Diabetes Trial (VADT) ²⁰ su 1791 pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con ipoglicemizzanti orali o con insulina. I risultati preliminari, hanno mostrato come, dopo 6.25 anni di trattamento in media, i pazienti in terapia intensiva, trattati con varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, abbiano, con un valore di HbA1c inferiore dell'1.5% rispetto alla terapia convenzionale, una stessa incidenza di eventi e morte cardiovascolare quando combinati nell'endpoint primario. Un'analisi separata della incidenza di morte cardiovascolare ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, ad un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (2.1% contro 1.7%; $p=0.47$).

Ferma quindi restando l'utilità del controllo metabolico nella prevenzione

della microangiopatia, i tre studi pongono alcuni problemi interpretativi. Non è infatti facile conciliare l'aumento di mortalità osservato nello studio ACCORD e la mancanza, nella migliore delle ipotesi, di qualsiasi beneficio della terapia intensiva nello studio ADVANCE e nel VADT, con l'evidenza derivata dagli studi epidemiologici che dimostrano invece una precisa correlazione fra livelli di HbA1c e patologia cardiovascolare.

L'esito peggiorativo della terapia intensiva rilevato nello studio ACCORD è verosimilmente imputabile all'atteggiamento eccessivamente aggressivo della terapia ipoglicemizzante suggerito nel protocollo. La scelta della terapia era lasciata alla decisione dei singoli Centri purché fosse rispettato l'impegno a conseguire, con una terapia ipoglicemizzante aggressiva fin dall'inizio, nel minor tempo possibile, il target glicemico previsto dal protocollo. Come conseguenza di questa impostazione, nello studio ACCORD, si è fatto maggior ricorso, rispetto, ad esempio, allo studio ADVANCE, alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, così come all'impiego della terapia insulinica multi-iniettiva. Questo atteggiamento ha consentito di ridurre la HbA1c dell'1.4% in 4 mesi, mentre nello studio ADVANCE, si è ottenuta una riduzione della HbA1c dello 0.5% dopo 6 mesi e dello 0.6% dopo 12 mesi. Inoltre, nello studio ACCORD, si è registrato un aumento medio del peso corporeo di 3.5 Kg con punte in alcuni casi superiori a 10 Kg, verosimilmente imputabile al maggior uso di glitazoni e di insulina e, per quanto non ci sia evidenza di una diversa incidenza fra i due studi di ipoglicemie gravi, è assai verosimile che, nello studio ACCORD, ci sia stato un eccesso di ipoglicemie minori (che non hanno richiesto l'assistenza da parte di altri) di cui non era prevista la registrazione.

È legittimo pertanto ritenere che la maggiore frequenza di mortalità nello studio ACCORD sia imputabile ad una terapia troppo aggressiva che ha condotto, insieme ad un aumento del peso corporeo, ad un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili perché già portatori di un importante danno cardiovascolare. Le analisi finora condotte non hanno identificato nell'uso prevalente di specifici farmaci una causa di maggiore mortalità. Non può essere tuttavia escluso il ruolo di una interazione negativa fra i numerosi farmaci impiegati nelle varie combinazioni.

Il principale insegnamento che viene dallo studio ACCORD è che la terapia ipoglicemizzante nel diabete di tipo 2 non può perseguire obiettivi glicemici omogenei per tutti i pazienti, ma deve essere personalizzata, uniformarsi cioè alle condizioni cliniche di ogni singolo soggetto, con particolare riguardo all'età, alla durata della malattia, al grado di controllo metabolico e soprattutto alla presenza o meno di complicanze micro e macrovascolari già in atto.

In effetti, un'analisi più accurata, per sottogruppi, dello studio ACCORD ha dimostrato che i pazienti che non avevano avuto un evento cardiovascolare prima della randomizzazione o che avevano valori di HbA1c <8%, prima dello studio, presentavano un rischio di eventi cardiovascolari fatali e non, inferiore rispetto ai pazienti in terapia standard. Da ciò si deduce che un controllo metabolico stretto può essere efficace nella prevenzione cardiovascolare, se realizzato precocemente nella storia naturale della malattia, in soggetti ancora indenni da complicanze croniche, mentre può avere un effetto neutro o, peggio ancora, negativo in pazienti con grave compromissione cardiovascolare.

È interessante rilevare al proposito come, nello studio ACCORD, l'au-

mento della mortalità cominci a manifestarsi assai precocemente dopo 1-2 anni; mentre, solo dopo circa 3 anni, è dato osservare una iniziale, anche se non significativa riduzione dell'endpoint composito primario, comprensivo di eventi e di morte cardiovascolare, che risulta da una lieve riduzione dell'infarto del miocardio non fatale, malgrado si verifichi, nel contempo, un aumento del numero delle morti e l'incidenza di ictus sia stazionaria. D'altro canto, anche un'analisi accurata dello studio ADVANCE mostra come, intorno alla fine dello studio, dopo 4-5 anni dall'inizio, si verifichi una lieve divaricazione delle curve che esprimono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, per un vantaggio, peraltro non significativo, della terapia intensiva.

Un'ultima considerazione deve essere fatta per meglio comprendere i risultati finora ottenuti. Nel disegnare questi studi, si è compiuto l'errore di indicare gli obiettivi glicemici ma non la strategia terapeutica per raggiungerli. In effetti, se è vero che nel 90% dei casi il diabete di tipo 2 è l'epigono di una "sindrome metabolica" iniziata decenni prima e che alla base di questa vi è una condizione di resistenza insulinica responsabile del diabete come dei fattori di rischio associati, è verosimile che, particolarmente nelle fasi più precoci della storia naturale della malattia, possiamo attenderci una risposta più convincente dai trattamenti farmacologici che normalizzano la glicemia attraverso la riduzione della resistenza insulinica e della iperinsulinemia conseguente (metformina, glitazoni), piuttosto che da quelli che mirano a potenziare l'effetto insulinico, con farmaci insulino-secretagoghi (sulfoniluree, glinidi) o con la somministrazione di insulina endogena.

I risultati dei vari studi di intervento finora disponibili confermano quindi il concetto che l'iperglicemia è di per sé determinante nella genesi della microangiopatia mentre, per quanto riguarda le complicanze macrovascolari, il beneficio di un miglior controllo metabolico si manifesta più tardivamente ed è meglio evidenziabile se l'effetto ipoglicemizzante viene graduato in rapporto alle caratteristiche cliniche dei singoli pazienti.

In conclusione, la mancata selezione dei pazienti con riguardo agli obiettivi terapeutici da perseguire, la lunga latenza temporale che precede i benefici effetti clinicamente manifesti del buon controllo metabolico e la prevalenza dei fattori di rischio associati all'iperglicemia nella genesi delle complicanze cardiovascolari, possono spiegare il disaccordo esistente fra gli studi clinici di intervento e gli studi epidemiologici.

È auspicabile che altri studi attualmente in corso (HEART ²¹, ORIGIN ²², BARI 2D ²³) diano, nel prossimo futuro, risposte più convincenti a questi quesiti. In attesa di conoscere i nuovi risultati degli studi in atto, è opportuno attenersi, per quanto riguarda il controllo della glicemia come fattore di prevenzione primaria delle complicanze cardiovascolari, ai seguenti principi:

1. intervenire quanto più precocemente possibile nella storia naturale della malattia, anticipando con lo screening dei soggetti a rischio, la diagnosi di sindrome metabolica e di diabete;
2. adeguare il rigore della terapia ipoglicemizzante alle condizioni cliniche dei singoli pazienti, ritenendo valido, come obiettivo medio della emoglobina glicata da conseguire nella popolazione diabetica, un valore eguale o solo di poco inferiore al 7%;
3. privilegiare una strategia terapeutica ispirata ai presupposti fisiopatologici della malattia e, infine,

4. aver cura di neutralizzare, insieme all'iperglicemia, tutti i fattori di rischio associati che, con questa, svolgono un ruolo determinante nella genesi delle complicanze cardiovascolari del diabete di tipo 2. Vi sono infatti tutti i presupposti per ritenere che la responsabilità dei fattori di rischio associati al diabete, nel quadro della sindrome metabolica, come la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, l'eccesso di coagulabilità e la condizione di infiammazione cronica, sia anche superiore a quella della stessa iperglicemia.

Ruolo della iperdislipidemia

L'introduzione delle statine ha rappresentato anche per i pazienti diabetici, un vero spartiacque fra la totale inerzia terapeutica del passato e la concreta possibilità di un intervento preventivo cardiovascolare dei nostri giorni. Tutti gli studi fin qui eseguiti con varie statine hanno dimostrato come la terapia ipocolesterolemizzante possedga una efficacia preventiva, sia primaria che secondaria, nei diabetici, almeno eguale a quella dei soggetti non diabetici. In alcuni studi, come il 4S, l'efficacia si è rivelata anche superiore.

Da quando il diabete è stato equiparato ad un fattore di rischio cardiovascolare, gli obiettivi della terapia ipocolesterolemizzante sono quelli stabiliti dal NCEP ATP III²⁴ per la prevenzione secondaria: colesterolo totale ≤ 200 , colesterolo LDL ≤ 100 . Alcuni studi, come l'Heart Prevention Study (HPS)²⁵ ed il CARDS²⁶ hanno dimostrato che, anche al di sotto di questi valori, esiste una correlazione diretta fra la concentrazione plasmatica di colesterolo ed il rischio cardiovascolare. Secondo lo Strong Heart Study che ha analizzato il rischio cardiovascolare degli indiani di America affetti da diabete di tipo 2, ad ogni aumento di 10 mg/dl del colesterolo LDL corrisponde un aumento del 12% del rischio cardiovascolare²⁷. Queste osservazioni giustificano un atteggiamento aggressivo nei confronti della colesterolemia nei pazienti diabetici anche in assenza, come il più delle volte accade, di una vera ipercolesterolemia. La dislipidemia tipica dei pazienti diabetici è infatti rappresentata, più che dalla ipercolesterolemia, dall'aumento dei trigliceridi e delle particelle LDL piccole e dense e dalla riduzione del colesterolo HDL.

Su questa base, Howard e collaboratori hanno impostato uno studio clinico randomizzato della durata di tre anni (studio SANDS) per valutare l'efficacia di una terapia ipocolesterolemizzante ed anti-ipertensiva intensiva rispetto ad una terapia standard in una popolazione di pazienti diabetici di tipo 2 di etnia indiana americana non affetta in precedenza da patologia cardiovascolare²⁸. Lo studio ha dimostrato che i soggetti trattati in modo intensivo con un valore medio di colesterolo LDL di 72 mg/dl e di pressione arteriosa sistolica media di 117 mmHg avevano registrato, una regressione dello spessore medio-intimale della carotide (IMT) mentre nei soggetti in trattamento standard (colesterolo LDL 104 mg/dl e pressione arteriosa sistolica 129 mmHg) si era verificato un aumento significativo dello stesso parametro. Parallelamente, la terapia intensiva aveva prodotto una riduzione della ipertrofia ventricolare sinistra significativamente più marcata rispetto alla terapia standard. Tutto questo, a parità di trattamento ipoglicemizzante e di controllo metabolico nei due gruppi.

La riduzione della colesterolemia, anche nei soggetti in cui la concentrazione plasmatica del colesterolo è da considerare solo di poco aumentata o assolutamente normale, rimane dunque, anche per i pazienti diabetici l'obiettivo primario. Tuttavia, anche dopo la riduzione della colesterolemia, rimane un rischio residuo rappresentato dalla tipica dislipidemia diabetica il cui elemento più caratterizzante è costituito dalla ipertrigliceridemia. La normalizzazione di questo parametro e di quelli correlati – riduzione delle HDL ed aumento delle LDL piccole e dense – può richiedere, oltre all'intensificazione delle misure adottate per un più corretto stile di vita, l'impiego di altri trattamenti come, ad esempio, l'uso di $\Omega 3$ o di fenofibrato. La capacità del fenofibrato di ridurre la concentrazione plasmatica di trigliceridi e, con questa l'incidenza di eventi cardiovascolari, è stata dimostrata dallo studio FIELD ²⁹.

Ruolo dell'ipertensione arteriosa

Di primaria importanza anche il controllo della pressione arteriosa che si correla direttamente con il rischio di complicanze cardiovascolari come dimostrato dallo studio UKPDS ³⁰. I valori da conseguire dovrebbero essere inferiori a 130/80 mmHg come suggerito dallo studio HOT ³¹ ma, anche al di sotto di questi valori, permane una correlazione fra valori pressori ed eventi cardiovascolari, come dimostrato dallo studio SANDS ²⁸. Del resto, l'aggiunta di un anti-ipertensivo supplementare ad una terapia ritenuta di per sé soddisfacente, ha portato ad una riduzione degli eventi cardiovascolari nello studio ADVANCE ¹⁸.

Stato proinfiammatorio e protrombotico

Il diabete e la sindrome metabolica che ne sta alla base sono anche caratterizzati da una condizione proinfiammatoria e protrombotica. Alcuni farmaci impiegati con specifiche indicazioni in senso ipoglicemizzante, come i tiazolidinedioni o in senso ipocolesterolemizzante come le statine, devono i loro effetti benefici anche alla loro azione anti-infiammatoria. Vi è nel diabete di tipo 2 una attivazione delle piastrine con maggiore tendenza alla adesione ed alla aggregazione. Per questo, tutte le Società scientifiche sono concordi nel consigliare a tutti i pazienti con diabete di tipo 2 anche se apparentemente indenni da patologie cardiovascolari, l'uso di acido acetilsalicilico a piccole dosi. Del tutto recentemente, si è levata un'unica voce contraria all'impiego dell'aspirina, che si sarebbe rivelata inefficace nello studio controllato e randomizzato POPADAD ³².

Conclusione

In conclusione, disponiamo oggi di una migliore conoscenza dei meccanismi che sono alla base della patogenesi del diabete di tipo 2 e del danno cardiovascolare che ne complica il decorso e possiamo usufruire, rispetto al passato, di un armamentario farmacologico assai diversificato che ci consente di neutralizzare i singoli fattori di rischio abitualmente associati nello stesso sog-

getto. Da ciò deriva il maggior successo oggi registrato nella terapia del diabete di tipo 2 e la minore incidenza di eventi cardiovascolari documentata in tutti gli studi di più recente esecuzione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Kannel WB, McGee DL.* Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8-13
- 2) *Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI et al.* Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988; 128:389-401
- 3) *Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al.* 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
- 4) *Lemieux I.* Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:795-97
- 5) *Unger RH.* Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44:863-70
- 6) *Savage DB, Petersen KF, Shulman GI.* Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007; 507-20
- 7) *Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE et al.* Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Molecular Cell* 2000; 6:77-86
- 8) *Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA.* Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2000; 144:2195-2200
- 9) *Diabetes Prevention Program Research Group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
- 10) *Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50
- 11) *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:580-91
- 12) *Selvin E et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular diseases in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2004; 141:421-31
- 13) *UK Prospective Diabetes Study (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). *Lancet* 1998; 352:837-53
- 14) *Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 359:1577-89
- 15) *DCCT/EDIC Study Research Group.* Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53
- 16) *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
- 17) *The ACCORD Study Group.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:2549-59

- 18) *The ADVANCE Collaborative Group*. Intensive blood glucose lowering and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 358:2560-72
- 19) *Abaira C, Colwell J, Nuttall F et al*. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs of feasibility trial: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Arch Int Med* 1997; 157:181-8
- 20) *Abaira C, Duckworth W, McCarren M et al*. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003; 17:314-22
- 21) *Milicevic Z, Raz I, Strojck K et al*. Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2D). Study design. *J Diabetes Complications* 2005; 19:80-7
- 22) *The ORIGIN Trial Investigators*. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: The ORIGIN trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155:26-32
- 23) *Magee MF, Isley WI for the BARI 2D Investigators*. Rationale, design, and methods for glycemic control in the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. et al. *Am J Cardiol* 2006; 97:20G-30G
- 24) *Executive Summary of the 3rd Report of the National Cholesterol Education Program (CCEP)*. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). *JAMA* 2001; 285:2486-97
- 25) *Collins R, Armitage J, Parish S, et al. for the Heart Protection Study Collaborative Group*. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363:757-767
- 26) *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. For the CARDS investigators*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696
- 27) *Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al*. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20:830-35
- 28) *Howard BV, Roman MJ, Devereux RB et al*. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes : the SANDS Randomized Trial. *JAMA* 2008; 300:1678-89
- 29) *The FIELD study investigators*. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61
- 30) *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-713
- 31) *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al for the HOT Study Group*. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62
- 32) *Belch J, MacCuish A, Campbell I et al*. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and anti-oxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:a1840