

## Aterotrombosi e diabete mellito di tipo 2: analisi dei principali meccanismi fisiopatogenetici

Antonio Mafrici<sup>1</sup>, Riccardo Proietti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.C.I.C. Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano, <sup>2</sup>S.C. di Cardiologia, Ospedale S. Andrea, Vercelli

**Key words:**  
Atherothrombosis;  
Diabetes mellitus;  
Endothelial dysfunction;  
Insulin resistance.

Type 2 diabetes mellitus is a well known condition characterized by a functional and metabolic *milieu* that promotes the development of the atherosclerotic process and its macrovascular complications (e.g., acute myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease). In diabetic patients, several negative alterations lead to the progression of the atherosclerotic disease. These alterations involve the coagulation cascade, the endothelial function, platelet and monocyte adhesiveness, macrophage function, and fibrinolysis: all these processes are adversely affected by hyperglycemia and insulin resistance. In diabetic patients, the fluid and the cellular phases are modified to generate a prothrombotic phenotype. In this review we will discuss about the main pathophysiological mechanisms involved in diabetic atherotrombosis in order to look beyond the usual "hydraulic-rheologic" picture of macrovascular diabetic disease, and to better understand the importance of the adverse interactions that occur between the endothelial wall and the circulating cells.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (6): 467-477)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'11 settembre 2009; accettato il 26 ottobre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Mafrici

Via M. Malachia Marchesi  
de' Taddei, 8  
20146 Milano  
E-mail: amafri@tin.it

Il numero di pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) va rapidamente crescendo, tanto che gli epidemiologi prevedono che possa più che raddoppiarsi entro due decenni<sup>1</sup>, superando i 200 milioni di individui così da diventare, in considerazione dell'elevata morbilità cui è associata, un importante problema di salute pubblica.

Il DM2 può essere considerato una malattia nella quale una specifica alterazione del metabolismo glucidico (aumento della glicemia sia a digiuno che post-prandiale associata ad un grado variabile di resistenza all'insulina) si accompagna ad un substrato metabolico e funzionale che facilita l'insorgenza e la progressione della malattia aterosclerotica<sup>2</sup> ed è causa delle complicanze macrovascolari (infarto miocardico, ictus, arteriopatia periferica) responsabili della maggior parte della morbilità e mortalità di questi pazienti<sup>3</sup>.

Il DM2 costituisce, perciò, un fattore di rischio cardiovascolare di notevole importanza e dalle significative implicazioni prognostiche: il paziente che ne è affetto, anche senza storia di malattia cardiovascolare, si trova in una condizione di rischio simile a quella di un paziente non diabetico infartuato<sup>4</sup>; in caso di sindrome coronarica acuta il paziente diabetico deve essere considerato ad alto rischio<sup>5</sup> e deve pertanto essere trattato in maniera aggressiva [uso di inibitori della glicoproteina (GP) piastrinica IIb/IIIa, avvio alla coronarografia in tempi brevi]<sup>6</sup>, anche se i risultati clinici, globalmente, sono inferiori a quelli ottenuti in soggetti non diabetici<sup>7-10</sup>.

Tutto ciò è meglio comprensibile se si considera che nel paziente con DM2 è presente

uno stato protrombotico multifattoriale legato ad un precoce sviluppo di disfunzione endoteliale<sup>2,11</sup>, ad una iper-reattività piastrinica<sup>12</sup>, ad alterazioni del sistema emocoagulativo associate ad una ridotta capacità fibrinolitica spontanea<sup>13</sup>. Questi elementi, assieme ad uno stato proinfiammatorio cronico, favoriscono lo sviluppo di un'aterosclerosi particolarmente aggressiva e la comparsa di complicanze vascolari correlate<sup>14</sup>.

È noto come le placche coronariche dei pazienti diabetici abbiano un *core* più ricco di lipidi e siano più frequentemente di tipo "complicato" e a più alto rischio di eventi<sup>14,15</sup>; l'analisi istologica di frammenti ottenuti mediante aterectomia percutanea ha dimostrato, nei pazienti con sindrome coronarica acuta, una più elevata incidenza di placche ulcerate, ricche di elementi infiammatori e con trombosi sovrapposta<sup>16</sup>. È inoltre stata dimostrata una tendenza al rimodellamento arterioso sfavorevole e ad una maggior proliferazione cellulare e della matrice dopo un danno vascolare<sup>16</sup>.

Tutto ciò ha portato, da tempo, ad abbandonare la vecchia visione esclusivamente metabolica del diabete mellito (glucosio-centrica) per abbracciare quella di malattia vascolare dalle complesse interazioni che costituiscono lo scopo di questa rassegna.

### Diabete e funzione endoteliale

Come è noto, l'endotelio vascolare produce una serie di molecole e mediatori (dalle azio-

**Chiave di Lettura**

**Ragionevoli certezze.** Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) tutti i meccanismi implicati nello sviluppo dell'aterosclerosi e tutti i livelli di controllo della coagulazione (endotelio, piastrine, fattori ed inibitori della coagulazione e della fibrinolisi spontanea) sono sfavorevolmente influenzati dalla alterazione del metabolismo glucidico e dalla resistenza all'insulina. Questi due elementi agiscono negativamente sull'omeostasi vascolare, modificando sia la fase cellulare (endotelio, piastrine, monociti, macrofagi) che quella fluida (fattori della coagulazione e fibrinolisi) cooperando a generare un fenotipo protrombotico. La disfunzione endoteliale costituisce l'alterazione fisiopatologica predominante, in grado di condizionare anche gli altri elementi (piastrine, cellule circolanti e fattori della coagulazione) implicati nella genesi della condizione aterotrombotica che caratterizza il DM2. Ma importanti sono anche le alterazioni metaboliche cellulari legate all'iperglicemia e alla resistenza all'insulina, che inducono uno stato persistente di stress ossidativo che interagisce nell'indurre le alterazioni macrovascolari e le manifestazioni cliniche correlate. Tutti questi meccanismi, compreso il basso livello di infiammazione cronica, legano, in maniera indiscutibile, il DM2 allo sviluppo dell'aterosclerosi e spiegano la maggior predisposizione di questi pazienti alle complicanze macrovascolari. Va comunque osservato che, indipendentemente dalla condizione di diabete mellito, l'iperglicemia di per sé costituisce una condizione a più alto rischio e a maggior incidenza di eventi trombotici sempre attraverso il meccanismo dell'attivazione della coagulazione e della disfunzione endoteliale. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta l'iperglicemia determina una risposta meno efficace alle terapie di reperfusion e si associa a risultati immediati e ad una prognosi meno favorevole che nei soggetti euglicemici.

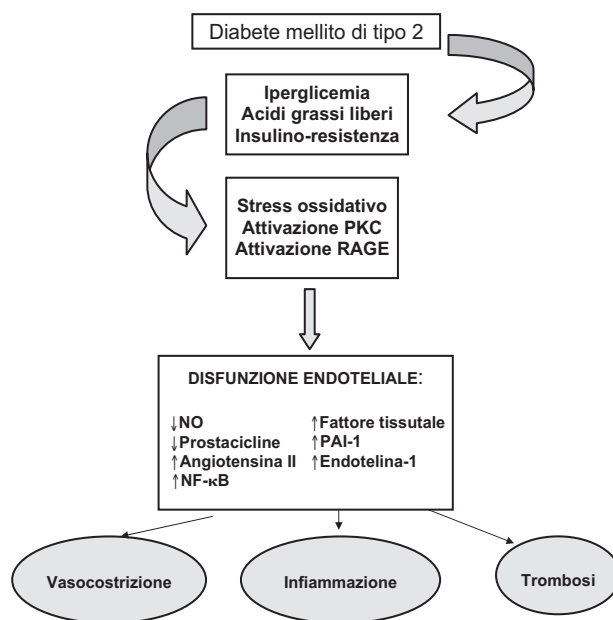
**Questioni aperte.** Dal momento che molti sono i sistemi coinvolti, non tutti i passaggi metabolici, i *pathways* trascrizionali (di attivazione o inibizione) e le interazioni tra possibili meccanismi sono stati individuati e descritti con sicurezza *in vivo* e nell'uomo. Ancora molto è da indagare circa l'insulino-resistenza, condizione che può precedere il diabete (o prescindere da esso) e che si deve considerare di pertinenza non solo del muscolo striato e del tessuto adiposo, come è noto da lungo tempo, ma verosimilmente di numerosi altri sistemi cellulari (muscolo cardiaco, endotelio e piastrine tra tutti) e che può modificare profondamente gli effetti biologici dell'insulina e, quindi, condizionare nuove terapie.

**Le ipotesi.** Gli studi in corso hanno già dimostrato una patogenesi con molti punti in comune tra diabete mellito e aterosclerosi. L'approfondimento delle conoscenze sui molteplici meccanismi evocati dall'iperglicemia e dall'insulino-resistenza potranno servire per definire nuovi paradigmi terapeutici, che vadano al di là della semplice visione idraulico-reologica, focalizzando maggiormente l'attenzione sulle complesse interazioni, nella maggior parte dei casi, negative tra parete vasale, elementi cellulari e sostanze circolanti, che si riscontrano sia nei pazienti diabetici che in quelli iperglicemici. Anche le indagini genetiche in corso potranno contribuire a migliorare le nostre conoscenze e a farci individuare precocemente i soggetti maggiormente predisposti a sviluppare alterazioni del metabolismo glucidico, diabete mellito e/o insulino-resistenza. Si potranno valutare, quindi, interventi dietetici e terapeutici mirati a mantenere l'omeostasi glicemica e a modificare lo stato infiammatorio cronico, la sensibilità all'insulina e il metabolismo cellulare, in particolare quello miocardico, che risulta profondamente alterato dall'accentuato utilizzo di lipidi con accumulo intracellulare e conseguenti importanti alterazioni metaboliche e funzionali.

ni contrastanti), la cui importanza è fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi vascolare, nella modulazione del flusso ematico, nell'avviare l'attivazione piastrinica e la cascata emocoagulativa e nella risposta agli stimoli infiammatori cronici (gli stessi che favoriscono lo sviluppo dell'aterosclerosi)<sup>17,18</sup>. Quando l'endotelio è intatto, e non sottoposto all'azione di sostanze tossiche, vi è un continuo bilanciamento tra i due sistemi con una prevalenza degli effetti protettivi (antiaterogeni) mediati dall'azione dell'ossido nitrico (NO)<sup>17</sup>.

In presenza di un endotelio danneggiato o esposto a sostanze tossiche endogene (ad es. LDL ossidate), prevalgono gli effetti indotti dalla produzione di endotelina, di prostaglandine, di citochine e chemochine. Questi mediatori favoriscono la vasocostrizione, la proliferazione e la migrazione delle fibrocellule muscolari lisce e delle cellule infiammatorie (le stesse che favoriscono l'espansione del core lipidico e l'assottigliamento del cappuccio fibroso della placca aterosclerotica), l'adesione e l'aggregazione piastrinica, l'attivazione dei fattori della coagulazione, la neoangiogenesi (attraverso un'aumentata permeabilità vascolare correlata al fattore di crescita mitogeno endoteliale, responsabile delle emorragie all'interno della placca), la produzione di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) e di angiotensina II<sup>18</sup>.

Nel paziente affetto da DM2 si osserva un grado variabile di disfunzione endoteliale, che è indipendente dalla presenza della placca aterosclerotica<sup>18</sup> e che costituisce un passaggio chiave nell'associazione tra l'alterazione del metabolismo glucidico e l'insorgenza della macroangiopatia diabetica: questa disfunzione, di grado maggiore che nel diabete di tipo 1, suggerisce la presenza di meccanismi differenti dalla sola iperglicemia<sup>18</sup> (Figura 1) ed è accentuata dalla presenza di altri noti fattori di rischio coronarico qua-



**Figura 1.** Diabete mellito di tipo 2 e disfunzione endoteliale: principali meccanismi causa di disfunzione endoteliale nel paziente diabetico. NF-κB = fattore nucleare-κB; NO = ossido nitrico; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; PKC = proteinchinasi C; RAGE = recettori per gli advanced glycosylation end-products.

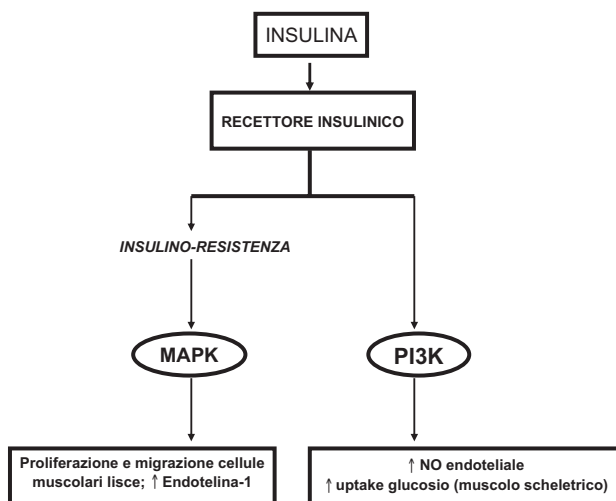
li ipertensione, dislipidemia, obesità che frequentemente si possono associare in questi pazienti.

Nel DM2 la disfunzione endoteliale riconosce un triplice meccanismo patogenetico: l'insulino-resistenza, uno stato infiammatorio cronico e l'iperglicemia plasmatica<sup>19</sup>.

In condizioni fisiologiche, l'insulina stimola la sintesi di NO attraverso l'attivazione della fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K)<sup>20</sup> (Figura 2). In corso di insulino-resistenza questa via di trasduzione cellulare è deficitaria per inattivazione del substrato 1 del recettore insulinico: nelle cellule endoteliali il legame dell'insulina viene trasdotto attraverso la via delle MAP chinasi (MAPK) (Figura 2) che determina un'aumentata sintesi di endotelina-1 ed un'aumentata espressione delle molecole di adesione per i monociti [molecola di adesione cellulare vascolare (VCAM-1) ed E-selectina] spostando in senso proaterogeno e vasocostrittore la funzione endoteliale<sup>20</sup>.

Nell'insulino-resistenza il rilascio di acidi grassi liberi da parte del tessuto adiposo è aumentato, determinando uno stato di iperlipemia che caratterizza il DM2 (con incremento delle VLDL e riduzione delle HDL)<sup>11</sup>. L'aumentata ossidazione degli acidi grassi circolanti determina un incremento della produzione di equivalenti ridotti o nicotinammide adenina dinucleotide (NADH) e flavina adenina dinucleotide (FADH<sub>2</sub>) che, saturando la capacità di trasporto della catena mitocondriale, inducono un'aumentata produzione di ione superossido, causa ultima del danno endoteliale<sup>21</sup>. Uguali effetti sono stati dimostrati anche in soggetti sani a seguito di un aumento degli acidi grassi liberi e dei trigliceridi<sup>11</sup>.

Inoltre, nei soggetti con DM2 il tessuto adiposo produce una notevole quantità di citochine quali il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e l'interleuchina (IL)-6 (che determinano un'attivazione infiammatoria bioumorale), le adipochine, la leptina, la resistina e il PAI-1 (tutte sostanze dagli effetti proaterogeni e coagulanti) e una ridotta produzione di adiponectina, citochina dall'azione vasodilatante ed antiaterogena<sup>22</sup>.



**Figura 2.** Differenti vie del signaling intracellulare dell'insulina. In presenza di insulino-resistenza viene attivata preferenzialmente la via della MAPK, proaterogena. MAPK = mytogen-activated protein kinase; NO = ossido nitrico; PI3K = fosfatidilinositolo-3 chinasi.

Lo spettro della risposta endoteliale provocato dall'azione di questi mediatori è molto ampio: maggior permeabilità vascolare, alterata risposta vasomotoria, aumentata adesione leucocitaria e facilitazione della formazione del trombo attraverso la secrezione di sostanze procoagulanti, inibizione dei meccanismi anticoagulanti e compromissione dell'attività fibrinolitica spontanea, mediata dalla stimolazione del PAI-1<sup>23</sup>.

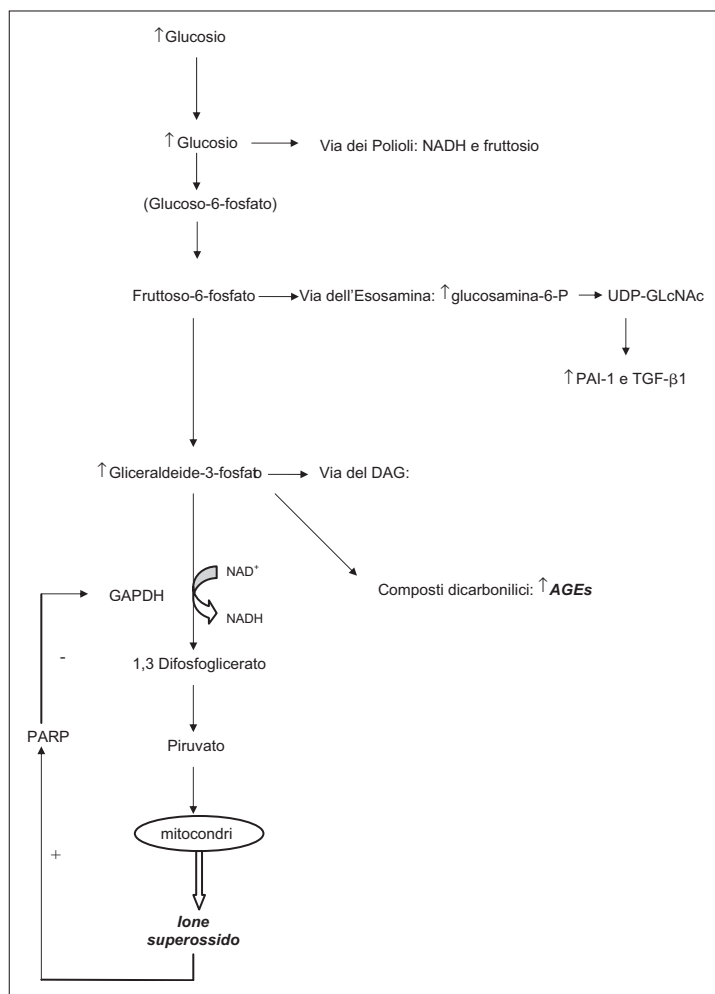
Tra i meccanismi infiammatori riveste un ruolo determinante l'attivazione del fattore endoteliale di trascrizione NF- $\kappa$ B da parte del TNF- $\alpha$ , dell'IL-6, dell'IL-1, degli *advanced glycosylation end-products* (AGE), che attivano recettori specifici detti RAGE, dell'angiotensina II, dell'insulina, delle LDL ossidate e dell'iperglicemia. Tale attivazione induce l'espressione di geni che determinano un'aumentata produzione di VCAM-1, E-selectina, molecola di adesione intercellulare, IL-1, IL-6, IL-8, fattore tissutale, PAI-1, e una ridotta espressione dell'NO-sintetasi endoteliale (eNOS)<sup>11</sup> che intervengono sia nei meccanismi di mobilitazione, adesione e proliferazione cellulare che nell'aumentata trombogenicità<sup>11</sup>.

Infine, l'iperglicemia sembra giocare un ruolo importante nell'indurre disfunzione endoteliale attraverso il coinvolgimento di differenti vie metaboliche (via dei polioli, delle esosamine, del diacilglicerolo) che portano, come concausa terminale, ad un aumentato stress ossidativo<sup>24</sup>.

Il trasporto del glucosio avviene per diffusione facilitata<sup>25</sup> (insulino-indipendente) sia nelle cellule muscolari lisce (nelle quali è autolimitato dalla concentrazione intracellulare) sia nelle cellule endoteliali nelle quali, però, l'aumento della concentrazione ematica di glucosio ne favorisce l'accumulo assieme a quello dei metaboliti<sup>25</sup>.

È stato dimostrato *in vitro* che cellule endoteliali esposte ad elevati livelli di glucosio aumentano la produzione di componenti della matrice extracellulare (collagene, fibronectina), di proteine procoagulanti [fattore di von Willebrand (vWF) e fattore tissutale] e mostrano una diminuita capacità di proliferazione e di migrazione, una ridotta capacità fibrinolitica, ed un'aumentata apoptosi<sup>24</sup>. In condizioni normali il glucosio è metabolizzato attraverso la via glicolitica e un aumento della sua concentrazione intracellulare determina un'attivazione di tre differenti vie metaboliche<sup>25</sup> (Figura 3):

1. quella dei polioli, con accumulo di sorbitolo all'interno della cellula che porta ad un aumentato stress osmotico; l'aumento nel citosol del rapporto NADH/NAD<sup>+</sup> provoca uno squilibrio ossidativo, simile a quello che si riscontra negli stati di ipossia cellulare (pseudoipossia iperglicemica) che favorisce l'accumulo di trifosfati che, a loro volta, aumentano la formazione di AGE ed incrementano lo stress ossidativo<sup>25</sup>;
2. quella delle esosamine, con aumento della fruttosamina 6-fosfato i cui elevati livelli, assieme a quelli di N-acetilglucosamina, incrementano la glicosilazione dei fattori di trascrizione SP-1 con un aumento della produzione di PAI-1 e di *transforming growth factor- $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1), che regola la differenziazione e l'apoptosi cellulare, la sintesi di collagene e la produzione di fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)<sup>24</sup>;
3. l'attivazione della proteinchinasi C (PKC) indotta dall'aumento dei livelli di diacilglicerolo, che regola l'attività della NADPH-ossidasi (anche nelle cellule muscolari li-



**Figura 3.** Vie metaboliche attraverso cui il glucosio viene metabolizzato.

AGE = advanced glycosylation end-products; DAG = diacilglicerolo; GAPDH = gliceraldeide 3 fosfato deidrogenasi; NADH = nicotinamide adenina dinucleotide; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; PKC = proteinchinasi C; TGF-β1 = transforming growth factor-β1; UDP-GlcNAc = uril-deossi-fosfato-N-acetil-glucosamina.

sce) ed è responsabile anche dell'aumentata produzione di ioni superossido a livello della parete vascolare, amplificando lo stress ossidativo<sup>24</sup>. Va ricordato, inoltre, che la PKC esercita un'azione modulatrice sull'espressione genica di numerose altre sostanze quali eNOS, VEGF, TGF-β, PAI-1 e NF-κB coinvolte nei processi proliferativi, infiammatori e protrombotici<sup>21</sup>.

Bisogna considerare, inoltre, che l'aumentata glicolisi determina due importanti processi (Figura 3):

1. l'iperproduzione di forme dicarboniliche intermedie, che inducono una glicazione non enzimatica delle proteine (comprese quelle delle molecole intracellulari e a breve emivita) per reazione di condensazione dei gruppi carbonilici degli zuccheri con l'azoto terminale degli aminoacidi (inizialmente si formano delle basi di Schiff che, successivamente, vanno incontro alla glicosilazione di Amadori): queste forme sono relativamente stabili e una parte di queste genera AGE, che agiscono aumentando lo stress ossidativi e attivando meccanismi infiammatori e protrombotici<sup>25</sup>;
2. l'aumentata produzione di equivalenti ridotti a partire dal ciclo dell'acido citrico (attraverso l'iperproduzione di

piruvato), che determinano, a livello mitocondriale, un'iperproduzione di ioni superossido che generano radicali idrossilici in grado di ridurre l'attività dell'eNOS<sup>21</sup>. Lo ione superossido, inoltre, causa l'inibizione della gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi sia direttamente che indirettamente attraverso l'attivazione della poli (ADP-ribosio) polimerasi nucleare (PARP)<sup>21</sup> e determina l'accumulo di prodotti intermedi della glicolisi che, metabolizzati attraverso le vie precedentemente descritte, amplificano il danno endoteliale<sup>25</sup>.

Gli ioni reattivi dell'ossigeno sono anche in grado di inattivare direttamente l'NO e generare perossinitriti che, a loro volta, inattivano l'eNOS (per ossidazione del suo cofattore BH<sub>4</sub> o tetraidrobiopterina), causano perossidazione lipidica (che induce disfunzione endoteliale) e riducono l'attività della prostaciclina-sintetasi, con aumento dell'espressione endoteliale di molecole di adesione (per attivazione dei recettori del trombossano da parte di precursori delle prostaciline) e dell'apoptosi<sup>25</sup>.

Interessante, inoltre, la segnalazione di Cosentino et al.<sup>26</sup> che hanno evidenziato, in cellule endoteliali aortiche umane, come la semplice esposizione ad elevati livelli glic-

mici sia in grado di aumentare la produzione di eNOS (e quindi di NO) che, in assenza di adeguati cofattori, viene disaccoppiata producendo egualmente radicali liberi (anione superossido) e determinando la disfunzione endoteliale.

Nei pazienti con DM2, quindi, si ha una diminuita produzione di ossido nitrico, sia per inibizione multifattoriale dell'eNOS, sia per una sua aumentata inattivazione da parte di sostanze dette specie reattive dell'ossigeno (quali i superossidi e i perossinitriti), espressione dello stress ossidativo che caratterizza il metabolismo cellulare dei pazienti diabetici<sup>27,28</sup> cui contribuiscono la produzione di AGE, l'attivazione della PKC e l'attivazione della MAPK<sup>20,21</sup>.

In altri studi è stato dimostrato che l'endotelio dei pazienti diabetici produce una minor quantità di trombomodulina (proteina legata al sistema anticoagulante della proteina C)<sup>29</sup>, una maggiore quantità di fattore tissutale (fattore che avvia la parte estrinseca della cascata coagulativa e che si riscontra anche nelle lesioni aterosclerotiche)<sup>29</sup>, e di diverse metalloproteinasi della matrice<sup>30</sup>, coinvolte nel rimaneggiamento vascolare della placca (Figura 3).

Infine, recenti lavori hanno dimostrato che pazienti con DM2 ed arteriopatia obliterante periferica hanno una riduzione, rispetto a soggetti sani, dei livelli di progenitori delle cellule endoteliali, cellule staminali circolanti capaci di rigenerare l'endotelio danneggiato<sup>31</sup>.

Per restare nell'ambito della funzione vascolare, va qui ricordato che l'iperglicemia e l'iperinsulinemia (secondaria all'insulino-resistenza) sono in grado di determinare un'alterazione della risposta vasomotoria della muscolatura liscia attraverso molteplici meccanismi.

Nell'individuo sano, l'azione fisiologica dell'insulina accoppia la regolazione metabolica e l'omeostasi emodinamica; l'azione vascolare è mediata dalla produzione endoteliale di NO, con vasodilatazione, reclutamento dei capillari nel muscolo striato (con conseguente aumento del flusso ematico) che si esercita attraverso la via della PI3K<sup>32,33</sup>. Nel soggetto normale questa vasodilatazione è contrastata dalla stimolazione del sistema nervoso simpatico e dalla

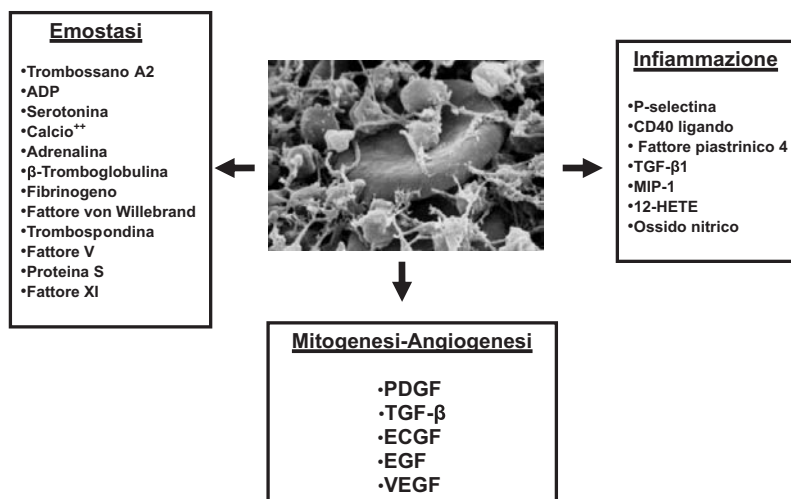
produzione di endotelina-1, mediata dalla via delle MAPK, mantenendo, perciò, un normale profilo pressorio sistemico<sup>32,33</sup>. L'insulina esercita, inoltre, numerose altre azioni che coinvolgono la funzione cardiaca, i meccanismi dell'infiammazione e dell'aterosclerosi, ed è in grado di agire sul rene determinando (sia nei soggetti normali che insulino-resistenti) una significativa ritenzione di sodio da aumentato riassorbimento a livello del tubulo distale<sup>32,33</sup>.

Nei soggetti con insulino-resistenza è stata osservata un'alterata risposta vasomotoria ai mediatori locali (NO ed endotelina)<sup>28</sup>, una disregolazione della funzione simpatica<sup>28</sup>, il rilascio di citochine<sup>23</sup> e la produzione di radicali liberi<sup>17</sup> che determinano l'attivazione delle cellule muscolari lisce (che incrementano la loro migrazione), la produzione di matrice extracellulare e l'apoptosi, con formazione di placche dall'accentuata propensione alla rottura<sup>30,33,34</sup>.

## Diabete e funzione piastrinica

È noto come le piastrine, in virtù delle loro caratteristiche funzionali (rilascio di sostanze che interagiscono con l'endotelio, con le altre cellule ematiche circolanti e con i fattori della coagulazione; catalisi sulla propria superficie delle reazioni della cascata emocoagulativa), siano elementi chiave nel processo riparativo del danno vascolare e nel processo di formazione del trombo e della placca aterosclerotica<sup>35</sup>.

Differenti sostanze [adrenalina, serotonina, trombina, collagene, e altre rilasciate dall'endotelio e dalle stesse piastrine, come l'adenosina-5-difosfato (ADP) e i trombosani] sono in grado di attivarle e provocare il rilascio di granuli contenenti fattori procoagulanti, proinfiammatori e mitogeni (necessari per la riparazione del danno endoteliale<sup>36</sup>) (Figura 4), che favoriscono l'espressione di recettori glicoproteici di membrana (necessari alla formazione dei ponti di fibrinogeno) e sensibilizzano ulteriormente le piastrine all'azione degli agonisti<sup>31</sup>.



**Figura 4.** Ruolo delle piastrine. La degranulazione delle piastrine libera sostanze attive nei meccanismi della coagulazione, dell'infiammazione e dell'aterosclerosi.

ECGF = fattore di crescita cellulare endoteliale; EGF = fattore di crescita epidermico; HETE = acido idrossieicosatetraenoico; MIP-1 = macrophage inflammatory protein-1; PDGF = fattore di crescita di derivazione piastrinica; TGF-β1 = transforming growth factor-β1; VEGF = fattore di crescita endoteliale vascolare.



La disfunzione endoteliale è in grado di innescare un'attivazione localizzata delle piastrine che amplificano la risposta locale di tipo infiammatorio e favoriscono, a loro volta, la disfunzione endoteliale, la degenerazione aterosclerotica, e l'instaurarsi di uno stato protrombotico con un meccanismo che si automantiene<sup>11</sup>. In particolare, è stato dimostrato *in vitro* che l'NO e la prostaglandina I<sub>2</sub> endoteliali inibiscono l'attività piastrinica mediante l'attivazione di numerosi mediatori tra i quali la vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) che interviene nelle sequenze di attivazione ed aggregazione piastrinica, modulando l'interazione dei filamenti di actina (che determinano il cambiamento di forma e contribuiscono all'espulsione dei granuli) e inibiscono il legame del fibrinogeno ai recettori della GPIIb/IIIa<sup>37</sup>. In particolare l'attivazione della VASP è regolata dal recettore P2Y<sub>12</sub> che attraverso l'aumento delle concentrazioni intracellulari di AMP ciclico induce una fosforilazione della proteina che ne determina l'inattivazione e di conseguenza la reattività piastrinica<sup>38,39</sup>.

Il pathway del recettore P2Y<sub>12</sub> viene normalmente inibito dall'azione dell'insulina sulle piastrine, ma in condizioni di insulino-resistenza si ha un incremento del segnale mediato da questo recettore che spiega la maggiore reattività piastrinica dei pazienti diabetici<sup>38,39</sup>.

Le piastrine dei pazienti diabetici hanno dimensioni maggiori del normale, sia per una disfunzione dei megacariociti (forse legata all'azione dell'insulina)<sup>40</sup>, sia per un'attivazione cronica delle stesse<sup>41</sup>. Inoltre, rilasciano più  $\alpha$ -granuli contenenti il fattore piastrinico 4 (un inibitore dell'eparina), la  $\beta$ -tromboglobulina, il trombossano A<sub>2</sub> (potente vasocontrittore) il PAI-1, il fibrinogeno, il vWF, i fattori di crescita quali il VEGF, il TGF- $\beta$  e il fattore di crescita di derivazione piastrinica<sup>39</sup>. Quest'ultimo promuove la proliferazione e la migrazione delle fibrocellule muscolari lisce vasali, favorisce la degranolazione dei granulociti e rappresenta un fattore chemotattico per i monociti che, stimolati anche dal fattore *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), aderiscono all'endotelio, migrano nello spazio sottoendoteliale e si differenziano nelle cellule schiumose, promuovendo la formazione della placca aterosclerotica<sup>42</sup>. Altri granuli contengono molecole proinfiammatorie, come il ligando CD40, che stabilizza i legami delle GP di membrana, favorendo la secrezione di fattori chemotattici e l'espressione di molecole di adesione, quali la P-selectina, che facilitano l'interazione delle piastrine con i leucociti e l'adesione di questi all'endotelio<sup>37</sup>. Il ruolo della P-selectina sembra essere determinante anche nel reclutare le cellule monocitarie in prossimità della parete endoteliale, mentre l'adesione è garantita da molecole quali la VCAM-1 o la molecola di adesione intercellulare-1<sup>37</sup>. Altre chemochine (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted-RANTES*, prodotte dai linfociti T, dalle cellule muscolari lisce, dai macrofagi e dall'endotelio) amplificano l'interazione tra piastrine, endotelio e leucociti e favoriscono l'adesione di questi all'endotelio infiammato, mentre le fractaline interagiscono con le piastrine e i leucociti favorendo l'adesione focale e riducendo la disponibilità di NO attraverso un'aumentata produzione di ione superossido<sup>37</sup>.

*In vitro*, le piastrine di soggetti diabetici aumentano da 3 a 7 volte la produzione di fattore X attivato e di trombina, mentre le loro membrane presentano una ridotta fluidità della componente lipidica, che determina l'esternaliz-

zazione di un maggior numero di recettori delle GP (fino al 26% in più), con un'aumentata affinità per il fibrinogeno<sup>40</sup>.

Da un punto di vista funzionale, le piastrine dei pazienti con DM2 mostrano una maggiore adesività e un'aumentata tendenza all'aggregazione sia spontanea che sotto stimolo di agonisti quali ADP, adrenalina, LDL, trombina e collagene<sup>40</sup>, verso il quale l'aumentata sensibilità è mediata da un incremento del numero di recettori specifici<sup>43</sup>.

Tra le diverse ipotesi per spiegare questa iperreattività piastrinica, quella della glicazione non enzimatica dei recettori delle GP, assieme alla ridotta fluidità delle membrane piastriniche<sup>44</sup> riscuote al momento il maggior credito; è possibile, inoltre, che la presenza di immunocomplessi di insulina contribuisca a potenziare questo meccanismo. In aggiunta, si deve considerare una diminuita sensibilità verso i mediatori che fisiologicamente riducono la risposta agli stimoli proaggreganti (insulina, donatori di NO, adenosina e prostaciline), l'aumento del calcio e la diminuzione del magnesio intracellulare e un ridotto funzionamento del meccanismo che porta alla produzione di AMP ciclico e GMP ciclico, composti che bloccano l'aumento del calcio citosolico necessario al cambiamento di forma che precede il processo dell'aggregazione<sup>40</sup>.

Alcuni autori hanno dimostrato che l'attivazione delle piastrine favorisce un aumento della produzione del vWF e del fattore VIII che, con meccanismo a feedback, ne favoriscono ulteriormente l'attivazione<sup>40</sup>; la concentrazione di questi elementi, inoltre, è condizionata dall'insulino-resistenza, che influisce sull'adesione e sull'attivazione piastrinica e si associa anche ad un aumento del PAI-1<sup>40</sup>.

Infine, sembra che le piastrine dei pazienti diabetici abbiano una minor sensibilità all'azione dell'insulina a causa di un ridotto numero di recettori specifici che, nel soggetto normale, sono in grado sia di ridurre la risposta agli agonisti (quali ADP, collagene, trombina, prostaglandine)<sup>40</sup> che di indurre una *down-regulation* dei recettori piastrinici  $\alpha_2$ -adrenergici, limitando, quindi, la risposta proaggregante delle catecolamine<sup>43</sup>.

## Diabete, cascata coagulativa e fibrinolisi spontanea

In condizioni normali il sistema coagulativo è caratterizzato da un costante equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi spontanea, grazie al fatto che tutti i fattori sono presenti in forma inattiva e che gli inibitori sono sempre attivati<sup>13</sup>.

L'attivazione della cascata coagulativa prende l'avvio da una lesione endoteliale (traumatica, o per erosione, fissurazione, rottura di una placca aterosclerotica) che, attraverso l'esposizione del collagene sottostante e/o del core lipidico di una placca ateromassica e la produzione di fattore tissutale, promuove l'adesione e l'aggregazione delle piastrine, avvia in successione la via estrinseca e quella intrinseca per attivare la trombina che trasforma il fibrinogeno, legato dai recettori della GP piastrinica, in fibrina resistente alla fibrinolisi spontanea. Il trombo diventa così più resistente e la sua stabilizzazione avviene per opera dell'azione del fattore XIII<sup>13</sup>.

Nei pazienti diabetici, in particolare quelli di tipo 2, si ha uno sbilanciamento, in senso protrombotico, del sistema coagulativo, documentato da una più alta concentra-

zione di fibrinopeptide A (prodotto dall'azione di clivaggio enzimatico della trombina sul fibrinogeno, indice di attività della trombina) e di frammenti 1 e 2 della protrombina (indice di attivazione della trombina); si ha un aumentato livello di fibrinogeno, del fattore VII e del vWF (che agisce come facilitatore del fattore VIII e come molecola di adesione tra le piastrine e il collagene sottoendoteliale attraverso il recettore GPIIb)<sup>13</sup>.

Aumentati livelli del fattore VII sono stati riscontrati in soggetti con sindrome metabolica<sup>45</sup> e con DM2<sup>46</sup>; un analogo aumento è stato dimostrato in relazione all'ipertrigliceridemia che, come è noto, caratterizza entrambe le categorie di pazienti<sup>47</sup>.

Nello studio ARIC<sup>48</sup> la presenza di componenti della sindrome metabolica (aumento dell'indice di massa corporea, dei livelli di insulina e dei trigliceridi), era correlato ad un aumento del fattore VIII e del vWF, verosimile espressione della disfunzione endoteliale e dello stato infiammatorio cronico che caratterizza gli stati di insulino-resistenza<sup>49</sup>.

Nei soggetti con DM2 i livelli di fibrinogeno sono aumentati sia in assenza<sup>50</sup> che in presenza di malattia microvascolare<sup>51,52</sup>; lo studio di Rotterdam, che non ha trovato una significativa differenza tra individui con e senza diabete mellito di tipo 2, ha comunque documentato livelli di fibrinogeno significativamente aumentati in quei pazienti che richiedevano terapia insulinica<sup>53</sup>. Una correlazione positiva esiste tra i livelli di fibrinogeno plasmatico<sup>54</sup> ed il controllo glicemico, anche se trattamenti ipoglicemizzanti intensivi non ne inducono una riduzione<sup>55</sup>.

Interessanti le osservazioni del gruppo di Tessari sulla produzione di fibrinogeno che, in condizioni di euglicemia ed eu-aminoacidemia, è aumentata dalla somministrazione di insulina nei pazienti con DM2 (con o senza nefropatia e albuminuria associata) ma non nei soggetti normali<sup>56-58</sup>.

Di rilievo, per le implicazioni cliniche, quanto descritto da Grant<sup>13</sup>: la glicazione non enzimatica del fibrinogeno porta alla formazione di filamenti di fibrina più sottili ma più fittamente intrecciati, che creano una trama più stretta e, perciò, più resistente all'azione delle sostanze fibrinolitiche.

Per quanto riguarda gli inibitori della coagulazione, l'antitrombina III è generalmente diminuita e mostra una minor capacità inibente, come anche la proteina C, probabilmente per effetto della glicazione proteica<sup>2</sup>. Anche l'attività fibrinolitica spontanea è ridotta, prevalentemente per l'aumentata concentrazione ematica del PAI-1 (prodotto dall'endotelio, dalle piastrine, dal fegato e dal tessuto adiposo<sup>2</sup>): non è ben chiaro il meccanismo attraverso il quale si verifichi un'aumentata sintesi dell'inibitore, anche se la concentrazione di insulina (o di proinsulina) e la condizione di insulino-resistenza sembrano favorire questa produzione nei soggetti diabetici e negli obesi (nei quali la produzione di PAI-1 è stimolata anche dagli aumentati livelli di TNF- $\alpha$ )<sup>2</sup>.

*In vitro*, l'espressione e la secrezione di PAI-1 possono essere indotte da TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ <sup>59</sup>, dall'insulina<sup>60</sup>, dalle VLDL, dai trigliceridi<sup>61</sup>, dal sistema renina-angiotensina<sup>2</sup> e dal glucosio<sup>62</sup>. *In vivo* è stata dimostrata una sinergica interazione da parte dell'insulina, delle VLDL e degli acidi grassi liberi<sup>63</sup>.

Elevati livelli di PAI-1 sono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di DM2 in soggetti sani, come dimostrato nello studio IRAS<sup>64</sup>; in presenza di insulino-resisten-

za sono indipendenti dai livelli di glicemia, dimostrando che le anomalie nella fibrinolisi avvengono molto precocemente nel corso della malattia<sup>65</sup>.

Va sottolineato come anche l'attivatore tissutale del plasminogeno sia aumentato in soggetti con intolleranza al glucosio e con sindrome metabolica, ma ciò può essere espressione dell'aumentato livello di PAI-1, assieme al quale circola legato<sup>13</sup>.

## Considerazioni conclusive

Nei pazienti diabetici tutti i meccanismi implicati nello sviluppo dell'aterosclerosi e tutti i livelli di controllo della coagulazione (endotelio, piastrine, fattori ed inibitori della coagulazione e della fibrinolisi spontanea) sono sfavorevolmente influenzati dalla alterazione del metabolismo glucidico e dalla resistenza all'insulina. Questi due elementi agiscono negativamente sull'omeostasi vascolare, modificando sia la fase cellulare (endotelio, piastrine, monociti, macrofagi) che quella fluida (fattori della coagulazione e fibrinolisi) cooperando a generare un fenotipo protrombotico<sup>13</sup>.

La disfunzione endoteliale costituisce l'alterazione fisiopatologica predominante, in grado di condizionare anche gli altri elementi (piastrine, cellule circolanti e fattori della coagulazione) implicati nella genesi della condizione aterotrombotica che caratterizza il DM2. Ma importanti sono anche le alterazioni metaboliche intracellulari (legate all'iperglicemia, all'iperinsulinemia e alla resistenza all'insulina) che inducono uno stato persistente di stress ossidativo, cui si associa un basso livello di infiammazione cronica. Tutti questi meccanismi favoriscono lo sviluppo dell'aterosclerosi e spiegano la maggior predisposizione di questi pazienti alle complicanze macrovascolari.

È opportuno rimarcare, inoltre, che elevati livelli glicemici, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito, rappresentano una condizione a più alto rischio<sup>66,67</sup> e a maggior incidenza di eventi trombotici<sup>68</sup> anche in questi casi mediata dalla disfunzione endoteliale e dall'attivazione della coagulazione<sup>69,70</sup>.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta l'iperglicemia determina una risposta meno efficace alle terapie di ri-perfusione e si associa a risultati immediati e ad una prognosi meno favorevole che nei soggetti euglicemici<sup>66,69,71</sup>.

Infine, non dobbiamo dimenticare come l'80% dei pazienti con infarto miocardico acuto abbia un'alterazione del metabolismo glucidico<sup>72</sup> e, come si evince da un recente studio su un'ampia popolazione italiana, ogni anno il 27.5% dei pazienti con infarto miocardico acuto sviluppa alterata glicemia a digiuno e il 3.7% DM2, ponendo l'infarto come una vera e propria condizione a rischio di diabete<sup>73</sup>. Esiste, quindi, anche sul piano clinico, una stretta correlazione tra tutte le alterazioni del metabolismo glucidico (dall'alterata glicemia a digiuno al DM2), la comparsa di alterazioni macrovascolari e lo sviluppo della cardiopatia ischemica, sia acuta che cronica.

## Implicazioni cliniche

La complessità e molteplicità delle alterazioni funzionali che è possibile riscontrare nel paziente con diabete melli-

to (nel quale spesso coesistono più fattori di rischio tradizionali), richiede un approccio terapeutico mirato non solo al controllo dei valori glicemici ma rivolto, per quanto possibile, a ridurre l'impatto negativo della malattia per quel che riguarda la funzione endoteliale, l'attivazione del sistema coagulativo, lo stress ossidativo, l'infiammazione cronica e i livelli glicemici.

Una dieta adeguata (restrizione calorica, perdita di peso e dieta mediterranea) e l'attività fisica costante sono in grado entrambe di migliorare la funzione endoteliale, la sensibilità all'insulina, di ridurre lo stress ossidativo e i livelli ematici degli indici infiammatori<sup>32</sup> sono i primi obiettivi non farmacologici da perseguire in tutti i casi.

La metformina e i tiazolidinedioni, pur con meccanismi molto differenti, aumentano la sensibilità all'insulina inducendo sia una riduzione dei valori glicemici che un miglioramento della funzione endoteliale, rallentando la progressione della malattia aterosclerotica attraverso un'azione antinfiammatoria diretta o mediata dall'aumento dell'adiponectina<sup>32</sup>. Nei soggetti ipertesi e con insulino-resistenza (sindrome metabolica) i tiazolidinedioni contribuiscono anche a ridurre i valori della pressione arteriosa<sup>32</sup>.

Anche farmaci antipertensivi largamente usati, quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, sono in grado di migliorare la disfunzione endoteliale, di ridurre i marker di infiammazione, di incrementare i livelli di adiponectina. È stato, inoltre, dimostrato che possono migliorare la tolleranza al carico di glucosio e favorire la regressione verso l'euglicemia dei soggetti con ridotta tolleranza ai glucidi o aumentata glicemia a digiuno<sup>32</sup>.

Tra gli ipocolesterolemizzanti, è noto che le statine possono migliorare la funzione endoteliale, ridurre la concentrazione dei marker di infiammazione e dell'endotelina-1 circolante<sup>74</sup>.

I fibrati (fenofibrato in particolare) agiscono come agonisti dei *peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$* , che stimolano l'ossidazione lipidica, migliorano la funzione endoteliale, riducono i marker di infiammazione, aumentano i livelli di adiponectina e migliorano la sensibilità all'insulina<sup>74</sup>.

Per quanto riguarda l'attivazione simpatica, caratteristica del paziente diabetico (ma anche presente anche negli obesi, negli ipertesi), può essere più utile l'uso di farmaci con proprietà anche  $\alpha$ 1-bloccanti: l'uso di betabloccanti tradizionali selettivi potrebbe influenzare negativamente il metabolismo glucidico<sup>75,76</sup>, mentre il carvedilolo si è dimostrato in grado di migliorare il metabolismo glucidico e l'efficienza energetica delle cellule miocardiche quando usato nei pazienti con scompenso cardiaco<sup>77</sup>.

Un discorso a parte, per le notevoli ripercussioni pratiche, merita il trattamento antiaggregante. L'iperreattività piastrinica di origine multifattoriale, come abbiamo descritto in precedenza, costituisce uno dei problemi terapeutici principali nel trattamento attuale del paziente diabetico<sup>78</sup>.

In prevenzione primaria l'acido acetilsalicilico (ASA) a bassa dose è raccomandato dall'American Diabetes Association nei soggetti diabetici ad alto rischio di eventi<sup>79</sup>, anche se le evidenze in tal senso non sono forti e univoche<sup>80,81</sup>. Rivalutazioni più recenti hanno poi messo indubio la reale efficacia di questo provvedimento nei pazienti

con sindrome coronarica acuta<sup>82</sup>. Ciò non desta sorpresa, se consideriamo i molteplici meccanismi che portano all'aggregazione piastrinica (e che sono già attivati nel paziente diabetico) e che l'ASA è in grado di inibire uno solo di questi *pathways*, giustificando quindi uno stato di "resistenza" all'ASA, che può essere presente comunque anche in pazienti non diabetici<sup>83</sup>.

L'utilizzo di altri agenti antiplastrinici, anche in associazione all'ASA, potrebbe essere una soluzione praticabile. L'uso di tienopiridine si è dimostrato efficace sia isolatamente<sup>84</sup> che in associazione all'ASA<sup>85</sup> anche nei pazienti con sindrome coronarica acuta e trattati con procedure di rivascularizzazione<sup>86,87</sup>. Come indicato in precedenza, anche a carico delle tienopiridine è stata osservata una possibile ridotta efficacia inibitoria, in quanto la condizione di resistenza all'insulina è in grado di modificare la risposta a questa classe di farmaci<sup>39</sup>.

Alla luce di questa spiccata iperreattività, si comprende perché nel paziente diabetico con sindrome coronarica acuta l'uso di inibitori della GPIIb/IIIa<sup>88,89</sup> si sia dimostrato altamente efficace, soprattutto in caso di angioplastica coronarica e non desta sorpresa che recenti lavori<sup>90</sup> abbiano osservato come anche la doppia antiaggregazione (ASA e tienopiridine) non sia egualmente soddisfacente nel paziente diabetico quanto nel soggetto euglicemico e come si stia facendo strada l'ipotesi di associare un terzo farmaco<sup>3</sup>, soprattutto nei pazienti portatori di stent coronarico<sup>91</sup>.

Il paziente diabetico, e quello iperglicemico, necessitano, dunque, di un approccio clinico più completo, a causa della peculiare condizione fisiopatologica; diventa perciò indispensabile che la comunità cardiologica, a tutti i livelli, prenda consapevolezza dell'importanza clinica, anche in senso prognostico, di tutte le alterazioni glicemiche, che richiedono un atteggiamento terapeutico più aggressivo di quello che usualmente viene utilizzato<sup>69,92</sup>. Come evidenziato dalla revisione della letteratura, molteplici sono i meccanismi evocati dall'iperglicemia e dall'insulino-resistenza e saranno necessari ulteriori approfondimenti per arrivare a consolidare nuovi paradigmi terapeutici, che vadano al di là della semplice visione "idraulico-reologica", focalizzando maggiormente l'attenzione sulle complesse interazioni, negative, tra parete vasale ed elementi circolanti che più frequentemente si riscontrano a carico dei pazienti diabetici e iperglicemici.

## Riassunto

Il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato da un substrato metabolico e funzionale che facilita l'insorgenza e la progressione della malattia aterosclerotica ed è causa delle complicanze macrovascolari (infarto miocardico, ictus, arteriopatia periferica). È oggi ben noto che nei pazienti diabetici tutti i meccanismi implicati nello sviluppo dell'aterosclerosi e tutti i livelli di controllo della coagulazione (endotelio, piastrine, fattori ed inibitori della coagulazione e della fibrinolisi spontanea) siano sfavorevolmente influenzati dall'iperglicemia e dalla resistenza all'insulina; questi due elementi agiscono negativamente sull'omeostasi vascolare, modificando sia la fase cellulare (endotelio, piastrine, monociti, macrofagi) che quella fluida (fattori della coagulazione e fibrinolisi) e cooperano a generare un fenotipo protrombotico che, in presenza di uno stato proinfiammatorio cronico, favorisce lo sviluppo di un'aterosclerosi aggressiva. In questa rassegna verranno esaminati in



dettaglio i principali meccanismi patogenetici (disfunzione endoteliale, stress ossidativo, glicazione non enzimatica delle proteine, alterazioni metaboliche cellulari, alterazioni quali-quantitative di coagulazione e fibrinolisi) implicati nell'aterotrombosi del diabete mellito di tipo 2, la cui conoscenza ci deve aiutare a superare la nostra consolidata visione "idraulico-reologica" focalizzando maggiormente l'attenzione sulle complesse interazioni, negative, tra parete vasale, elementi e sostanze circolanti che si riscontrano nei pazienti diabetici e in quelli iperglicemici.

**Parole chiave:** Aterotrombosi; Diabete mellito; Disfunzione endoteliale; Insulino-resistenza.

## Bibliografia

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- Grant PJ, Summers LH. Diabetes, impaired fibrinolysis, and thrombosis. In: Marso SP, Stern DM, eds. *Diabetes and cardiovascular disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 268-91.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factor: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
- Haffner SM, Letho S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, et al, for the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 246-52.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
- Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001; 104: 533-8.
- Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19: 698-703.
- Cannon P, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
- Pell JP, Pell AC, Jeffrey RR, et al. Comparison of survival following coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in diabetic and non-diabetic patients: retrospective cohort study of 6320 procedures. *Diabet Med* 2004; 21: 790-92.
- Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2007; 262: 173-83.
- Vaidyula VR, Borden G, Koneti Rao A. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. *Platelets* 2006; 17: 577-85.
- Grant PJ. **Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Intern Med** 2007; 262: 157-72.  
**Il lavoro costituisce una completa rassegna sui meccanismi trombotici che il diabete mellito rende più evidenti.**
- Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA, et al. Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: fact or fiction? *Circulation* 1978; 57: 133-6.
- Davies MJ. The pathological basis of angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989; 3 (Suppl 1): 249-55.
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-4.
- Devaraj S, Vega-Lopez S, Jialal I. Antioxidants, oxidative stress, and inflammation in diabetes. In: Marso SP, Stern DM, eds. *Diabetes and cardiovascular disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 19-35.
- Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 46-56.
- Deedwania PC. Mechanisms of endothelial dysfunction in the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 289-92.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes** 2005; 54: 1615-25.  
**Lettura di Micheal Brownlee che con magistrale semplicità descrive in maniera precisa i meccanismi patologici del diabete mellito.**
- Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 6B-14B.
- Hartge MN, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 84-8.
- Duckworth WC. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 383-91.
- Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci* 2005; 109: 143-59.
- Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997; 96: 25-8.
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
- McVeigh GE. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771-6.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Matso T, Miyata T. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114-20.
- Uemura S, Matsuhita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 2001; 88: 1291-8.
- Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Endothelial progenitor cells and vascular biology in diabetes mellitus: current knowledge and future perspectives. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 41-58.
- Muniyappa R, Montagnani M, Kon Koh K, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. Endocr Rev** 2007; 28: 463-91.  
**Interessante e completa disamina dell'argomento, con numerose citazioni bibliografiche e riferimenti clinici.**
- Schulmann IH, Zhou MS. Vascular insulin resistance: a potential link between cardiovascular and metabolic diseases. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 48-55.
- Federici M, Lauro R. Diabetes and atherosclerosis - running on a common road. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 2): 11-5.
- Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin* 2004; 22: 511-26.
- Kelly RV, Steinhilb S. Platelet dysfunction. In: Marso SP, Stern DM, eds. *Diabetes and cardiovascular disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 251-67.

37. Schafer A, Bauersachs J. **Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis.** *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6: 52-60.  
**Il lavoro costituisce una recente analisi dei processi molecolari attraverso cui agisce l'iperglicemia.**
38. Ferriera IA, Mocking AI, Feijge AH et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 417-22.
39. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual anti-platelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2202-11.
40. **Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes.** *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 16-23.  
**Il lavoro è una dettagliata analisi dei mediatori molecolari rilasciati dalle piastrine.**
41. Watanabe Y. Effect of insulin on murine megakaryocytopoiesis in a liquid culture system. *Cell Struct Funct* 1987; 12: 311-6.
42. Brown AS, Hong Y, de Belder A, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 802-7.
43. Anfossi G, Trovati M. Pathophysiology of platelet resistance to anti-aggregating agents in insulin-resistance and type 2 diabetes: implications for anti-aggregating therapy. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 111-28.
44. Winocour PD, Datala C, Perry DW, Kinlough-Rathbone. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. *Thromb Haemost* 1992; 68: 577-82.
45. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Shulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population-II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. *Thromb Haemost* 1985; 54: 721-3.
46. Heywood DM, Mansfield MW, Grant PJ. Factor VII gene polymorphisms, factor VII:C levels and features of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1996; 75: 401-6.
47. Carvalho de Sousa J, Bruckert E, Giral P et al. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. *Haemostasis* 1989; 19: 125-30.
48. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Thromb Haemost* 1993; 70: 380-5.
49. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92: 18j-26j.
50. Barazzoni R, Zanetti M, Davanzo G et al. Increased fibrinogen production in type 2 diabetic patients without detectable vascular complications: correlation with plasma glucagon concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3121-5.
51. Schmitz A, Ingerslev J. Haemostatic measures in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* 1990; 7: 521-5.
52. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Elevation of fibrinogen and thrombin-antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 121-6.
53. Missov RM, Stolk RP, van der Bom JG, et al. Plasma fibrinogen in NIDDM: the Rotterdam study. *Diabetes Care* 1996; 19: 157-9.
54. Reid HL, Vigilance J, Wright-Pascoe RA, Choo-Kang E. The influence of persistent hyperglycaemia on hyperfibrinogenemia and hyperviscosity in diabetes mellitus. *West Indian Med J* 2000; 49: 281-4.
55. Emanuele N, Azad N, Abaira C, et al. Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids and lipoproteins: Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2485-90.
56. Tessari P, Kiwanuka E, Barazzoni R, Vettore M, Zanetti M. Diabetic nephropathy is associated with increased albumin and fibrinogen production in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1955-61.
57. Tessari P, Kiwanuka E, Millioni R, et al. Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2006; 29: 323-8.
58. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1851-6.
59. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- alpha and transforming growth factor-beta. *J Clin Invest* 1991; 88: 1346-53.
60. Kooistra T, Bosma PJ, Töns HA, van den Berg AP, Meyer P, Princen HM. Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes. *Thromb Haemost* 1989; 62: 723-8.
61. Mussoni L, Maderna P, Camera M, et al. Atherogenic lipoproteins and release of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) by endothelial cells. *Fibrinolysis* 1990; 4: 79-81.
62. Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of synthesis of plasma plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1822-8.
63. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290-3.
64. Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562-8.
65. Festa A, Williams K, Tracy R. Progression of plasminogen activator-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. *Circulation* 2006; 113: 1753-9.
66. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-55.
67. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005; 150: 814-20.
68. Undas A, Wiek I, Stepień E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 1590-5.
69. **Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism.** *Circulation* 2008; 117: 1610-9.  
**Recente statement che puntualizza e approfondisce le problematiche relative all'iperglicemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta.**
70. Beckman JA. Endothelial dysfunction. In: Marso SP, Stern DM, eds. *Diabetes and cardiovascular disease*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 239-50.

71. De Luca G, Gibson CM, Bellandi F, et al. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion, and higher mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Atherosclerosis* 2009; 207: 181-5.
72. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
73. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667-75.
74. Show SM, Filds JE, Yonan N, Williams SG. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009; 112: 4-12.
75. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94 492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254-62.
76. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
77. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 244-6.
78. **Natarajan A, Zaman AG, Marshall SM. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 138-44.**  
**Aggiornata revisione della letteratura.**
79. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162-72.
80. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
81. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, for the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
82. Cubbon RM, Gale CP, Rajwani A, et al. Aspirin and mortality in patients with diabetes sustaining acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 363-5.
83. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006; 367: 606-17.
84. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
85. Serebruanu VL, Malinin AI, Pokov A, Barsness G, Hanley DF. Effects of clopidogrel and aspirin in combination versus aspirin alone on platelet activation and major receptor expression in diabetic patients: the PLavix Use for Treatment Of Diabetes (PLUTO-Diabetes) trial. *Am Heart J* 2008; 155: 93.e1-7.
86. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
87. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
88. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.
89. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-8.
90. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1541-7.
91. Singh I, Shafiq N, Pandhi P, et al. Triple antiplatelet therapy vs dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an evidence-based approach to answering a clinical query. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 4.
92. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 999-1002.