- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:50:14

Patogenesi dell'aterosclerosi nel diabete mellito

Andrea Pozzati, Maurizio G. Abrignani*

*Divisione di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio, AUSL Bologna Nord, Bentivoglio (BO), *U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Trapani*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 7S-11S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio G. Abrignani

Via F. Crispi, 6
91025 Marsala (TP)
E-mail: maur.abri@infinito.it

I dati epidemiologici disponibili riferiscono che il numero dei pazienti diabetici ha attualmente raggiunto, in tutto il mondo, all'incirca i 100 milioni, cifra che è destinata a raddoppiare nei prossimi 20 anni. Negli Stati Uniti si stima che vi siano circa 17 milioni di diabetici, il 95% dei quali è affetto da diabete mellito di tipo 2[1]. Circa un terzo di costoro (5-6 milioni di pazienti), quando si utilizza come criterio diagnostico la sola glicemia a digiuno, non riceve una diagnosi definitiva e non viene pertanto sottoposto ad alcun intervento terapeutico correttivo. Negli ultimi 40 anni si è assistito, peraltro, ad un continuo incremento della prevalenza del diabete, fenomeno che può essere in parte spiegato dal miglioramento delle condizioni di vita nei paesi occidentali, dall'aumento dell'incidenza dell'obesità e dalla riduzione dell'attività fisica.

Un elemento che contribuisce significativamente all'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti diabetici è rappresentato dallo sviluppo prematuro delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovascolari, queste ultime caratterizzate dalla malattia aterosclerotica dei vasi arteriosi coronarici, cerebrali e periferici. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 le morti per cause cardiovascolari costituiscono l'80% delle cause di decesso e il 75% di esse è attribuibile alla cardiopatia ischemica[2,3].

Il motivo per cui l'aterosclerosi vascolare si sviluppa più precocemente e diffusamente nella popolazione diabetica rispetto a quella generale è continuo oggetto di studio ed è noto il contributo di molteplici fattori e meccanismi fisiopatologici strettamente legati alle alterazioni metaboliche determinate dalla malattia. Queste si associano alla comparsa di disfunzione endoteliale, alla modificazione del profilo lipidico, che assume peculiarità altamente aterogene, ed allo sviluppo di uno stato protrombotico, favorito sia da una maggiore attivazione piastrinica che da un aumento dei fattori procoagulanti, non adeguatamente controbilanciato dalla fibrinolisi endogena, che risulta compromessa[4]. A ciò si associa, nei diabetici, la frequente presenza contemporanea di altri noti fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità e la dislipidemia (*hyperinsulinemia cluster*), che concorrono ad aumentare il rischio di eventi e di morte per patologie cardiovascolari e, in particolare, per coronaropatia aterosclerotica[5,6].

Diabete ed endotelio

In condizioni fisiologiche l'endotelio possiede numerose funzioni che garantiscono l'equilibrio vascolare. L'endotelio integro rappresenta una barriera altamente selettiva rispetto al passaggio delle sostanze circolanti contenute nel torrente ematico, mantiene l'equilibrio emostatico intravascolare grazie alle sue proprietà anticoagulanti e fibrinolitiche e contribuisce in modo determinante alla regolazione del tono vasale; esso produce, infatti, sostanze ad azione vasodilatante (come l'ossido nitrico) e ad azione vasocostrittrice (angiotensina II, endotelina), che in condizioni fisiologiche sono in equilibrio fra loro. L'ossido nitrico esercita anche un ruolo protettivo nei confronti della parete vasale, inibendo la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce, l'aggregazione piastrinica, l'adesione dei monociti circolanti, la flogosi e l'ossidazione. Per contro, le sostanze ad azione vasocostrittrice, oltre a de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:50:14

terminare lo spasmo vasale, sono in grado di promuovere infiammazione e danno vascolare[7,8] (Tab. I). La "disfunzione endoteliale" si verifica in tutte le condizioni nelle quali le sostanze ad azione vasocostrittrice prevalgono con i propri effetti lesivi sulle sostanze ad azione vasodilatante.

L'iperglicemia, l'iperinsulinemia, l'insulino-resistenza e l'incremento della quota di acidi grassi liberi circolanti si associano nel diabetico ad una serie di modificazioni strutturali e funzionali delle cellule endoteliali; a ciò si aggiunge la presenza nel torrente circolatorio di lipoproteine modificate e di prodotti della glicosilazione ed ossidazione delle proteine che contribuiscono significativamente al danno irreversibile dell'endotelio vascolare. Si ipotizza che la stessa iperglicemia possa favorire la glicazione non enzimatica delle proteine e dar luogo alla formazione di derivati tossici (*advanced glycosylation end products*-AGE) che risultano significativamente rappresentati nelle placche ateromasiche coronariche e nel miocardio dei diabetici[9]. La disfunzione endoteliale che ne segue si realizza attraverso tre meccanismi rappresentati da un'alterata vasodilatazione ossido nitrico-mediata, da un'aumentata concentrazione plasmatica dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 (PAI-1) e dell'endotelina e da un'aumentata adesività delle cellule monocitarie. Il risultato finale è una netta riduzione della produzione di sostanze vasodilatanti (ossido nitrico), un'alterazione dell'equilibrio fra fibrinolisi endogena e fattori procoagulanti a favore di uno spiccato stato trombofilico e un'alterazione della barriera endoteliale con perdita della selettività nella permeabilità e successiva migrazione incontrollata di cellule nel subendotelio. L'alterazione della funzione endoteliale stimola direttamente l'espressione di geni che codificano per molecole di adesione, fattori chemotattici, citochine e fattori procoagulanti. Le cellule infiammatorie e le stesse cellule endoteliali alterate e danneggiate vengono reclutate nel subendotelio e nella iniziale lesione ateromasica, stimolando costantemente la crescita della placca attraverso la produzione di fattori di proliferazione e migrazione che agiscono sulle cellule muscolari lisce, a loro volta coinvolte nella fagocitosi dei lipidi ossidati e nella costituzione del rivestimento fibroso della lesione aterosclerotica finale (Fig. 1)[2]. Alcune delle sostanze o cellule che concorrono alla formazione della placca atero-

Tabella I. Azione dell'angiotensina II sulle cellule endoteliali.

↑ Espressione di ICAM-1, VCAM	→ Aumentata adesione dei monociti circolanti
↑ Espressione di MCP-1	→ Mobilizzazione dei monociti, migrazione degli stessi nella parete vasale
↑ Espressione del gene per il PAI-1	→ Aggregazione piastrinica e trombosi
↑ Proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce	→ Accumulo di cellule muscolari lisce nel subendotelio
Stimolazione della NADPH	→ Incremento della conversione di NO in radicali superossidi

ICAM-1 = molecola di adesione intercellulare-1; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; NADPH = nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ossidasi; NO = ossido nitrico; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; VCAM = molecola di adesione vascolare.

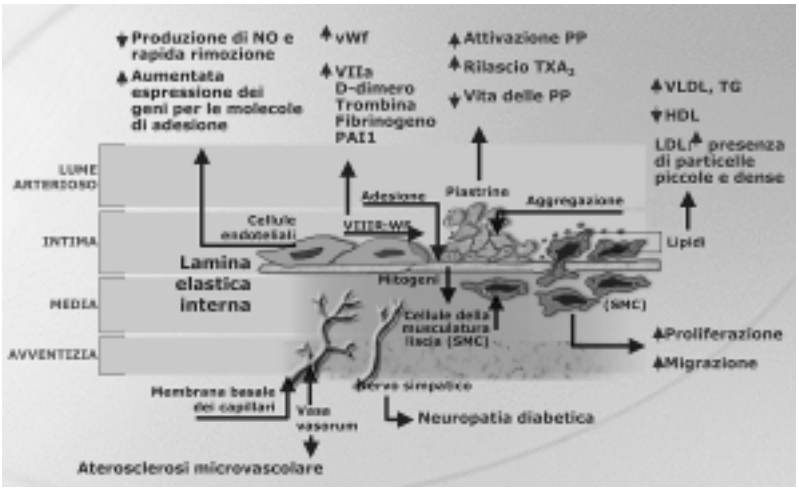

Figura 1. *Diabete: effetti dell'iperglicemia/iperinsulinemia sul vaso arterioso. Nella figura sono riassunti i principali meccanismi che concorrono all'origine e alla progressione delle lesioni micro e macroangiopatiche che coinvolgono i vari distretti vascolari nel diabete mellito. I danni provocati dalle alterazioni metaboliche indotte dal diabete mellito sul vaso arterioso sono secondari alla disfunzione endoteliale, alle drastiche modificazioni del metabolismo lipidico, che viene convertito in senso altamente aterogenico, allo stato protrombotico, favorito sia da una maggiore attivazione piastrinica che da una spiccata riduzione della fibrinolisi endogena e da un aumento dei fattori procoagulanti. Il rilascio di fattori infiammatori e chemotattici, nonché di citochine potenzia gli stimoli perivascolari volti alla proliferazione e migrazione degli elementi cellulari coinvolti nella genesi della placca ateromasica. NO = ossido nitrico; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; PP = piastrine; TG = trigliceridi; TXA_2 = trombossano A_2; vWf = fattore di von Willebrand. Da McGuire e Granger[2], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:50:14

masica nel diabetico sarebbero anche motivo di maggiore instabilità di placca: Nakamura et al.[9] hanno rilevato una massiccia presenza di AGE nella placca dei pazienti diabetici, associando questo fenomeno ad una più rapida progressione dell'aterosclerosi e alla sua conseguente instabilizzazione, mentre un altro studio condotto da Moreno et al.[10] su campioni di aterectomie ottenute da pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta ha evidenziato, oltre ad una quota lipidica nell'ateroma (*lipid-rich core*) maggiore rispetto a quanto osservato nei soggetti con sindrome coronarica acuta e normale profilo glicemico, un numero significativamente superiore di macrofagi presenti all'interno della placca, a sua volta più spesso caratterizzata dalla presenza di materiale trombotico sulla propria superficie.

In presenza di disfunzione endoteliale di qualsivoglia origine è stato documentato un incremento di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), un inibitore naturale dell'ossido nitrico-sintasi endogena, i cui livelli plasmatici sembrano correlarsi positivamente con il grado di danno endoteliale indotto, non solo dal diabete, ma anche da altre condizioni patologiche gravate da un alto rischio cardiovascolare e da un'alta incidenza di patologia ateromasica, quali l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, l'iperomocisteinemia e l'insufficienza renale[11]. Elevati livelli di ADMA sono, di per sé, associati ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari[12]. Un incremento dei livelli di ADMA è stato rilevato nei soggetti con insulino-resistenza ancor prima dello sviluppo di diabete mellito franco e indipendentemente dall'associazione con altre patologie che concorrono a determinare la cosiddetta sindrome metabolica, quali l'ipertensione e la dislipidemia, suggerendo l'ipotesi che la disfunzione endoteliale e pertanto la propensione allo sviluppo di aterosclerosi vascolare si manifestino nella fase pre-diabetica della storia clinica di un paziente, quando è più difficile operare un'adeguata prevenzione[13].

Diabete e alterazioni del profilo lipidico

La malattia diabetica e le alterazioni metaboliche ad essa associate non solo danneggiano irrimediabilmente l'endotelio vascolare, ma stimolano la glicosilazione delle proteine plasmatiche e incrementano lo stress ossidativo. Sul profilo lipidico le conseguenze sono evidenti e consistono in un aumento delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL), in un incremento della trigliceridemia e in una riduzione della frazione HDL del colesterolo, mentre i livelli di colesterolo totale e di LDL non subiscono significative modificazioni rispetto ai soggetti non diabetici; si rileva peraltro che la frazione LDL del colesterolo presenta variazioni morfofunzionali dimostrabili all'elettroforesi, in quanto costituita da particelle più piccole e dense, con un'aumentata componente lipidica, e dotate di un maggiore potenziale aterogeno. Esse sono più facilmente ossidabili e contribuiscono in modo rilevante alla progressione e all'instabilizzazione della placca ateromasica[5]. L'insulino-resistenza determina modificazioni del profilo lipidico in quanto altera la fisiologica soppressione del rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo nella fase post-prandiale. A ciò segue un aumento dell'afflusso degli acidi grassi al fegato e una maggiore produzione di VLDL, il cui rilascio epatico, fenomeno comunemente soppresso dopo un pasto dal contenuto lipidico normale, non subisce alcuna riduzione con conseguente ampia disponibilità di lipoproteine ricche di trigliceridi nel torrente circolatorio e sviluppo di ipertrigliceridemia. In condizioni fisiologiche il catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi viene attuato dalla lipoproteinlipasi, un enzima di origine endoteliale che genera la produzione di acidi grassi utilizzabili dalla muscolatura come substrato energetico o accumulabili nel tessuto adiposo come riserva energetica. Nei pazienti diabetici l'attività di questo enzima è in genere ridotta e lo è ancor di più in coloro che sono affetti da cardiopatia ischemica, favorendo ulteriormente lo sviluppo di un'ipertrigliceridemia[14]. Le elevate concentrazioni di lipoproteine ricche di trigliceridi aumentano il trasferimento dei trigliceridi alle LDL e alle HDL e il trasferimento di esteri del colesterolo dalle LDL e dalle HDL alle lipoproteine ricche di trigliceridi (processi mediati dalla *cholesteryl ester transfer protein*). La successiva idrolisi della componente non colesterolica delle HDL ricche di trigliceridi, mediata dalla lipasi epatica, induce delle modificazioni nella loro composizione, con una conformazione finale che le rende più rapidamente catabolizzabili (con conseguente ipocolesterolemia HDL, anch'essa tipica dei pazienti diabetici o con intolleranza glucidica). La stessa lipasi epatica trasforma le LDL ricche di trigliceridi in particelle piccole e dense il cui pattern elettroforetico è differente da quello rilevabile nel soggetto normale (Fig. 2)[14].

I risultati pubblicati in letteratura e, in particolare, alcuni studi clinici controllati dimostrano l'esistenza di una correlazione inversa fra le dimensioni delle particelle LDL e l'incidenza di cardiopatia ischemica, contribuendo a identificare nelle LDL di piccole dimensioni un importante fattore di rischio per lo sviluppo della malattia aterosclerotica[15]. Considerata la frequenza con cui si rilevano delle particelle LDL di piccole dimensioni nei pazienti diabetici, soprattutto in quelli in cui si associano altri fattori di rischio cardiovascolare, se ne intravede un reciproco potenziamento che potrebbe giustificare la maggiore occorrenza di cardiopatia ischemica.

Diabete e trombofilia

Lo spiccato stato protrombotico che si associa al diabete è un ulteriore elemento favorente l'aterosclerosi vascolare, rappresentando uno dei principali fattori responsabili dei fenomeni trombotici, che seguono l'in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:50:14

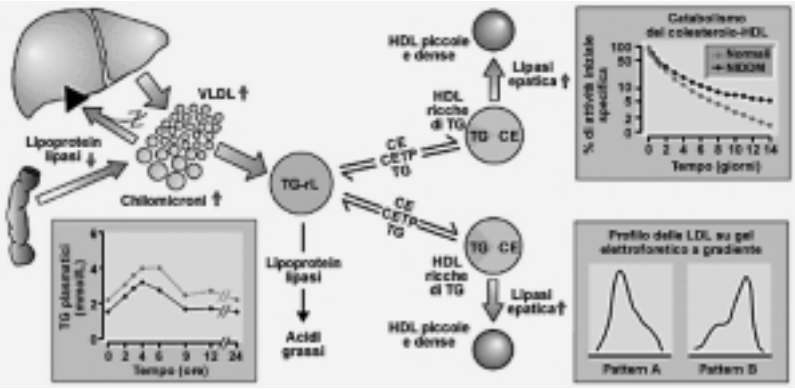

Figura 2. *Diabete e dislipidemia. Modificazioni del profilo lipidico indotte dall'insulino-resistenza con il risultato finale di un aumento dell'afflusso degli acidi grassi al fegato, maggiore produzione di VLDL, ampia disponibilità di lipoproteine ricche di trigliceridi (TG) che aumentano il trasferimento dei TG alle LDL e alle HDL, il passaggio di esteri del colesterolo (CE) dalle LDL e dalle HDL alle lipoproteine ricche di TG (processi mediati dalla cholesteryl ester transfer protein-CETP) con un ulteriore sviluppo di ipertrigliceridemia. La lipasi epatica trasforma le LDL ricche di TG in particelle piccole e dense il cui pattern elettroforetico prevalente è quello indicato nella figura con la lettera B, differente dal più comune pattern A presente nella popolazione generale, laddove il primo è caratterizzato da una prevalenza della componente proteica e il secondo di quella lipidica. NIDDM = diabete mellito non insulino-dipendente. Da Syvanne e Taskinen[14], modificata.*

stabilizzazione della placca ateromasica e che si esprimono clinicamente con le sindromi coronariche acute.

Le anomalie del sistema emocoagulativo e della fibrinolisi endogena coinvolgono molteplici elementi, fra cui le piastrine, diversi fattori della coagulazione e inibitori dell'attivazione del plasminogeno. L'iperattività piastrinica si esprime con un aumento dell'adesività e dell'aggregabilità in risposta a stimoli endogeni, come quelli mediati dal rilascio di trombossano A_2, le cui concentrazioni appaiono aumentate nei diabetici[2]. La ridotta disponibilità di ossido nitrico e prostacicline ad azione antiaggregante e vasodilatatrice favorisce ulteriormente l'attivazione piastrinica, così come l'inefficace attività anticoagulante della parete vasale concorre ulteriormente allo stato protrombotico. Si è ipotizzato che tale condizione sia il risultato di un incremento dell'attività procoagulante mediata dal fattore tessutale associato all'aumento dei livelli plasmatici di fattore di von Willebrand, fattore VII, fibrinogeno, D-dimero, trombina e PAI-1, che a loro volta concorrono ad aumentare il rischio di eventi cardiovascolari[3]. Recentemente è stato individuato un nuovo potente inibitore della fibrinolisi endogena, denominato inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*-TAFI), sintetizzato nel tessuto adiposo e nelle cellule endoteliali, la cui attività ed i cui livelli plasmatici sono risultati significativamente aumentati nei pazienti diabetici con insulino-resistenza. Hori et al.[16], in uno studio clinico controllato, hanno documentato un incremento statisticamente significativo dei livelli di TAFI in un gruppo di pazienti diabetici, soprattutto se obesi e con evidenza di insulino-resistenza, rispetto ad un gruppo di controllo di soggetti sani, suggerendo che proprio l'incremento di tale inibitore possa essere tra le principali cause dell'alterata fibrinolisi nel diabete mellito.

L'insulino-resistenza può associarsi ad un incremento delle proteine coinvolte nella flogosi e nei processi emocoagulativi ancor prima dello sviluppo dello stato diabetico. In particolare lo studio epidemiologico IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) è stato finalizzato all'esplorazione della relazione fra insulino-resistenza, sviluppo di malattia diabetica o di patologie cardiovascolari e alcuni marker di flogosi o di attivazione della coagulazione/fibrinolisi. Lo studio ha coinvolto 1625 pazienti con resistenza all'insulina, di cui 1047 non diabetici al momento dell'arruolamento, nei quali sono stati determinati i livelli basali di proteina C reattiva, PAI-1 e fibrinogeno. È stato documentato un incremento lineare dell'incidenza di diabete mellito clinico in un periodo medio di follow-up di 5.2 anni per valori crescenti di proteina C reattiva, PAI-1 e fibrinogeno. È peraltro noto che sia aumentati livelli di PAI-1 che l'incremento della proteina C reattiva sono statisticamente associati allo sviluppo dell'aterosclerosi, per cui i risultati dello studio indurrebbero a prendere in considerazione l'ipotesi che un'attivazione della flogosi preceda la comparsa sia del diabete che delle sue complicanze macrovascolari. Si potrebbe concludere che elevati livelli di PAI-1 e proteina C reattiva in soggetti con insulino-resistenza e glicemia normale siano da considerare quali marker utili all'identificazione di una popolazione ad alto rischio per lo sviluppo di diabete mellito e cardiopatia ischemica, nei quali la correzione dei comuni fattori di rischio cardiovascolare andrebbe effettuata con una maggiore aggressività[17].

In conclusione, il diabete mellito è associato ad aumentata incidenza di aterosclerosi e di complicanze aterotrombotiche che si traducono clinicamente in cardiopatia ischemica o in malattie cerebrovascolari. Sono state individuate alcune condizioni patologiche quali la "disfunzione endoteliale", le alterazioni del profilo lipidico e la presenza di uno stato "trombofilico", generate sia dallo stato iperglicemico che dalla condizione di insulino-resistenza che spesso precede l'insorgenza

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.164 Wed, 09 Jul 2025, 08:50:14

del diabete franco[18]. L'attivazione della flogosi con rilascio di fattori chemotattici e di citochine, presente assai precocemente, faciliterebbe la proliferazione e la migrazione degli elementi cellulari coinvolti nella genesi della placca ateromasica con maggiore propensione successiva all'instabilità e alle complicanze vascolari trombotiche endoluminali. Un'interessante conferma proviene dalla dimostrazione della capacità dell'iperglicemia di promuovere una condizione trombogenica nel paziente diabetico[19], suggerendo l'importanza del controllo metabolico della malattia non tanto per frenare la progressione dell'aterosclerosi, quanto per ridurre il rischio di viraggio verso gli eventi trombotici acuti.

Bibliografia

1. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group I: epidemiology. Circulation 2002; 105: E132-E137.
2. McGuire DK, Granger CB. Diabetes and ischemic heart disease. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): S366-S375.
3. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 296-306.
4. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. Circulation 2002; 105: E138-E143.
5. Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycemia. Diabetes Obes Metab 2002; 4 (Suppl 1): S13-S18.
6. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes. Diabetologia 2000; 43: 148-55.
7. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it irreversible? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 325-33.
8. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. Am J Cardiol 2003; 92: 10J-17J.
9. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. Am J Pathol 1993; 143: 1649-56.
10. 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.
11. Nash DT. Insulin resistance, ADMA levels and cardiovascular disease. JAMA 2002; 287: 1451-2.
12. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2032-7.
13. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. JAMA 2002; 287: 1420-6.
14. Syvanne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1997; 350 (Suppl 1): SI20-SI23.
15. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996; 276: 875-81.
16. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 660-5.
17. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 2002; 51: 1131-7.
18. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. Ann Intern Med 2003; 139: 824-34.
19. Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus is associated with glycemic control. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1307-12.