

**MARCATORI DI MALATTIA**

# GLICEMIA E ATEROSCLEROSI

## Glycemia and atherosclerosis

**LUIGI GENTILE**

SOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL AT, Asti

**SUMMARY**

Despite remarkable progress in diagnosis and understanding of risk factors, cardiovascular disease remains still the leading cause of morbidity and mortality in the world's developed countries. A clear relationship between diabetes mellitus and cardiovascular disease has been established for decades, but the mechanisms by which diabetes promotes the development of atherosclerotic cardiovascular disease remain in question. Some of this confusion derives from studies in type 2 diabetes where multiple components of metabolic syndrome show proatherosclerotic effects independent of underlying diabetes. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis involves not only the direct effects of chronic hyperglycemia, but also insulin resistance, nonesterified free fatty acid (NEFA) production, dyslipidemia, hypercoagulability, and impaired response to injury. It is this widespread dysfunction that makes the side effects so deleterious and the treatment so difficult in diabetes. Thus, the risk and development rate of atherosclerosis are increased in diabetes mellitus but the mechanisms involved are not fully explained, especially how hyperglycemia "per se" influences the development of atherosclerotic plaque. Strict glucose control alone is insufficient to prevent atherosclerosis and a multifaceted approach targeting all mechanisms is required. In order to prevent cardiovascular events (and microvascular complications) the treatment of diabetic patients must be performed to achieve satisfactory glucose control and target values of cardiovascular risk factors, according to the guidelines. The current paper highlights the relationship between glycemia and atherosclerotic cardiovascular disease.

**Keywords:** hyperglycemia, atherosclerosis, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular disease, patient centered approach.

**Introduzione**

Nonostante i rilevanti progressi nella diagnosi e nella comprensione dei fattori di rischio, le malattie cardiovascolari (CVD) rimangono tuttora la principale causa mondiale di morbilità e di mortalità nei paesi più sviluppati. Una chiara re-

lazione tra diabete mellito (DM) e CVD è stata documentata da decenni, ma il meccanismo attraverso il quale il DM promuove la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) rimane oggetto di dibattito nella comunità scientifica internazionale. Molta della confusione deriva dagli studi condotti nel diabete tipo 2 (DMT2) dove le multiple componenti della sindrome metabolica (MS) mostrano effetti pro-aterosclerotici, indipendentemente dal sottostante DM. La MS rappresenta infatti un clustering di plurimi fattori di rischio cardiovascolari, che includono l'obesità addominale, l'alte-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Luigi Gentile  
SOC Diabetologia, Ospedale Cardinal Massaja  
Corso Dante, 202 - 14100 Asti  
Email: gentile.asti@virgilio.it; lgentile@asl.at.it

rata tolleranza glicidica, la dislipidemia e l'ipertensione e di cui l'insulino-resistenza rappresenta la caratteristica dominante (1, 2). La MS è comune (negli US il 24% degli adulti (3); in Italia il 24% dei maschi ed il 22% delle femmine (4) ed è stata sempre più riconosciuta come un fattore di rischio per lo sviluppo di DMT2 e ASCVD. A partire dal 1985, il numero di persone con DM si è incrementato da 30 milioni a più di 400 milioni nel 2015 ed è in ulteriore rapido incremento in tutti i paesi del mondo e proiettato a raggiungere i 640 milioni nel 2040 (<https://www.idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes.html>). Il DM è associato ad una significativa morbilità e mortalità cardiovascolare, nonostante il costante miglioramento degli standard di cura. Il DM predispone a più elevate percentuali di malattia coronarica (CHD), di cerebrovasculopatia (CVD) e di arteriopatia periferica (PAD) (5), condizioni legate ad un accelerato sviluppo dell'aterosclerosi (6). La CHD è di gran lunga la più comune causa di morte nelle persone con DM, mentre anche la CVD contribuisce ad una significativa mortalità (7). I risultati di numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con DM senza CHD, al momento della diagnosi hanno lo stesso rischio di infarto miocardico (MI) e di morte CV di un paziente non diabetico con CHD, identificando il DM come un equivalente coronarico (8). I risultati di numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con DMT2 hanno un rischio di MI entro 8 anni dalla diagnosi, comparabile a quello di reinfarto in pazienti non diabetici con precedente MI (9). Comparata alla CHD in non diabetici, i pazienti con DM hanno complessivamente maggiori placche coronariche, che si caratterizzano per un maggiore frequenza di stenosi multiple che preferibilmente coinvolgono i vasi di piccole dimensioni e con placche atero-

sclerotiche più frequentemente instabili, con ulcerazioni e trombi. La proporzione di segmenti stenotici è direttamente proporzionale alla durata di malattia (10). Dopo un MI, si assiste nel DM ad un maggior rischio di complicanze, come pure nel caso di procedure di rivascolarizzazione (7, 11, 12). La distribuzione delle lesioni aterosclerotiche agli arti inferiori nel DM dimostra una localizzazione prevalentemente distale e simmetrica con tendenza alla rapida progressione. Il DM è infatti il principale fattore di rischio per amputazione non-traumatica agli arti inferiori (5, 13). Il DM incrementa anche il rischio di CVD, con un incremento di 3 volte del rischio di stroke e di complicanze post stroke, ivi compresi recidiva di stroke e morte (5). La patogenesi dell'aterosclerosi diabetica vede coinvolto non solo l'effetto diretto dell'iperglicemia cronica, ma anche l'insulino-resistenza, la produzione di NEFA, la dislipidemia, l'ipercoagulabilità e l'alterata risposta agli eventi lesivi (5, 14). È questa complessa e diffusa disfunzione che rende gli eventi CV così deleteri ed il trattamento così difficile e complesso nel DM. L'entità ed il rischio di sviluppo dell'aterosclerosi sono incrementati nel DM, ma i meccanismi coinvolti in tale processo non sono ancora pienamente chiariti, in particolare su come l'iperglicemia di per sé influenzi lo sviluppo e la progressione della placca aterosclerotica. Il solo stretto controllo glicemico è insufficiente per prevenire l'aterosclerosi, pertanto è richiesto un approccio multifattoriale avendo come obiettivo il perseguimento di tutti i meccanismi coinvolti. Per prevenire gli eventi cardiovascolari (oltre che le complicanze microvascolari, sulle quali i meccanismi sono maggiormente chiariti) il trattamento dei pazienti con DM deve essere perseguito con l'obiettivo di raggiungere un ottimale controllo glicemico, unitamente

alla necessità di raggiungere i target attesi di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, in accordo con le linee guida internazionali e nazionali (15-17). Il presente lavoro focalizzerà l'attenzione sulla relazione tra glicemia e patologia aterosclerotica.

### **Iperglicemia ed aterosclerosi: quali meccanismi biochimici?**

L'iperglicemia, attraverso meccanismi differenti che sono stati oggetto di numerosi studi, determina un incremento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), che giocano un ruolo fondamentale nel determinare la disfunzione endoteliale, la formazione e l'instabilizzazione della placca aterosclerotica. Secondo le ipotesi attualmente più accreditate, l'iperglicemia cronica e/o le variazioni acute della glicemia (picchi post-prandiali) favorirebbero alterazioni tissutali predisponenti l'aterosclerosi, attraverso la disfunzione delle cellule endoteliali e l'induzione dei ROS. I complessi ed intriganti rapporti tra iperglicemia, ROS ed aterosclerosi meriterebbero una rassegna ad essi dedicata, per cui mi limiterò a fornire alcuni sintetici cenni riassuntivi, con il supporto del glossario, rimandando l'approfondimento all'ampia Letteratura dedicata all'argomento. I multipli meccanismi che legano l'iperglicemia con l'accelera aterosclerosi sembrano condividere infatti un elemento comune: il prolungato incremento della produzione di ROS nelle cellule cardiovascolari. L'iperglicemia intracellulare causa eccesso di produzione di ROS, il quale attiva la "*poly (ADP ribose) polimerasi nucleare (PARP)*", che inibisce il "*GAPDH*", determinando uno shunt verso vie patogeniche. ROS e PARP riducono anche l'attività delle *Sirtuine*, di "*PGC1 $\alpha$* " e di "*AMPK*". Questi cambiamenti causano una ridotta biogenesi mitocondriale, un'incrementata

produzione di ROS ed un'alterazione della sincronizzazione circadiana del metabolismo glucidico e lipidico. L'eccesso di produzione di ROS facilita anche il trasporto nucleare di fattori di trascrizione pro-aterogenici, incrementandone la trascrizione ed attivando "*NLRP3 inflammasome*". I ROS determinano anche un'alterazione dell'equilibrio della "*mitochondrial fission and fusion*" in favore dell'incremento della fissione mitocondriale, riducendo la capacità e l'efficienza metabolica della catena di trasporto di elettroni mitocondriale e della sintesi dell'ATP. I ROS hanno anche un ruolo nella morte improvvisa nei diabetici dopo MI, tramite la modulazione di proteine post-traduzionali che causano un incremento della fosforilazione dei recettori per la rianodina (RyRs) e una downregulation della trascrizione di "*SERCA2a*". L'aumento dei ROS, con meccanismi ossidativi mediati da recettori colinergici, potenzialmente contribuisce anche all'aumentato rischio di aritmie cardiache fatali, associate alla neuropatia autonoma nel DM (18). Oltre a determinare un incremento dello stress ossidativo, l'iperglicemia favorisce la formazione e l'instabilizzazione della placca aterosclerotica mediante il meccanismo della glicazione non enzimatica di differenti molecole, con la formazione dei cosiddetti "advanced glycosylation end products" (AGE) (19).

### **L'iperglicemia favorisce gli eventi aterosclerotici?**

Se nelle ultime decadi si sono accumulate solide evidenze scientifiche a favore del fatto che il miglioramento del controllo glicemico si traduca in una riduzione delle complicanze microangiopatiche tanto nei pazienti con diabete tipo 1 (DMT1), quanto in quelli con diabete tipo 2 (DMT2), non altrettanto univoche sono le

dimostrazioni di un effetto sulle complicanze macrovascolari. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (20) condotto in soggetti con DMT1 e gli studi Kumamoto (21) e UKPDS (22, 23) condotti in soggetti con DMT2, hanno infatti dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sulle complicanze microvascolari, sia nei diabetici tipo 1 (24) sia in quelli tipo 2 (25). Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione curvilinea tra livelli di HbA1c e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA1c (20, 26). Non così univoci sono invece i rapporti tra controllo glicemico intensivo e la prevenzione delle complicanze macrovascolari. Per quanto riguarda il DMT1, mentre nello studio DCCT è stata osservata solo una tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (16), lo studio long term DCCT-EDIC ha dimostrato che gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia cardiovascolare nei diabetici con DMT1, diventano significativi a 11 anni di distanza dal termine del trial (27). Il beneficio è stato confermato, in questa stessa coorte di pazienti, anche a distanza di diverse decadi (28). Per quanto riguarda il DMT2, nel corso dell'UKPDS nei pazienti in trattamento glicemico intensivo si è documentata una riduzione del 16% di eventi CVD, che non raggiunge però la significatività statistica, mentre dopo 10 anni di follow-up osservazionale, i pazienti originariamente randomizzati a trattamento

intensivo, hanno documentato una significativa riduzione long-term di MI (15% con sulfanilurea o insulina quale terapia iniziale e del 33% con metformina quale terapia iniziale) e di mortalità per tutte le cause (13% e 27%, rispettivamente) (29). D'altra parte, più recentemente, i trials ACCORD, ADVANCE and VADT (30-32) non hanno evidenziato alcuna significativa riduzione degli outcomes CVD con un controllo glicemico intensivo, con un target di HbA1c rispettivamente di 6% (42 mmol/mol) in ACCORD, 6.5% (48 mmol/mol) in ADVANCE ed una riduzione di 1.5% dell'HbA1c rispetto ai controlli nel VADT. È da evidenziare che i 3 trials sono stati condotti in pazienti relativamente più anziani rispetto all'UKPDS, con una maggiore durata di DM (durata media di 8-11 anni) e con CVD o fattori di rischi CV multipli. Dall'analisi critica dei risultati dello Studio ACCORD, emerge un incremento di mortalità nei pazienti in trattamento intensivo, rispetto al braccio in trattamento standard (33). Nello studio ADVANCE, un follow-up a più lungo termine non ha mostrato evidenza di benefici cardiovascolari nel braccio intensivo (34). Il follow-up a 10 anni della coorte del VADT (35) ha dimostrato una riduzione del rischio di eventi CV, ma con nessun beneficio sulla mortalità CV e per tutte le cause. L'aumento di mortalità dell'ACCORD e l'analisi dei sottogruppi del VADT hanno portato all'attenzione della comunità scientifica internazionale il potenziale rischio che un controllo glicemico troppo aggressivo ed il conseguente maggior rischio ipoglicemico, in gran parte riconducibile alla attivazione adrenergica, possa superarne i benefici nei pazienti a più elevato rischio, ovvero in pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare; pertanto la "lezione" dei trials ACCORD, ADVANCE e VADT è che i pa-

zienti con maggiore durata di diabete, con una storia nota di ipoglicemia, con più avanzata aterosclerosi o anziani/fragili, possa beneficiare di targets meno aggressivi (36-37) evidenziando l'importanza di prevenire l'ipoglicemia nei pazienti con malattia diabetica in fase più avanzata e con complicanze CV e di non perseguire aggressivamente valori di HbA1c prossimi alla normalità in pazienti nei quali i targets non possano essere raggiunti secondo criteri di sicurezza. La storia di severe e/o frequenti ipoglicemie è un'indicazione assoluta per la modifica del regime terapeutico, ivi compresa la definizione di più elevati goals glicemici, in accordo con la visione di un approccio personalizzato e centrato sul paziente, concetti che verranno approfonditi e ripresi nel successivo capitolo. In merito alla relazione tra glicemia dopo un pasto ed eventi cardiovascolari, la glicemia post-prandiale (PPG) ha un effetto nocivo sull'endotelio vascolare, che è prevalentemente mediato dallo stress ossidativo. Questa condizione porta all'attivazione e alla disfunzione dell'endotelio, due pre-requisiti per l'insorgenza della CVD (38). L'importanza della PPG è testimoniata da specifiche guidelines per il management della PPG, pubblicate dall'International Diabetes Federation (IDF) (<http://www.idf.org/guidelines/postmeal-glucose>). Tra gli studi che hanno indagato questo aspetto, nel DIS (Diabetes Intervention Study) (39) e nel San Luigi Gonzaga Diabetes Study (40), condotto su pazienti con DMT2, la glicemia postprandiale è risultata essere predittore di eventi cardiovascolari migliore e indipendente rispetto ai livelli di glicemia a digiuno e di HbA1c. Gli studi d'intervento con l'utilizzo dell'acarbiosio hanno mostrato una riduzione del 35% il rischio di eventi cardiovascolari rispetto al placebo (41). In un successivo trial randomizzato, pa-

zienti con DMT2 con patologia CV nota e trattati con un regime insulinico volto a ridurre la glicemia postprandiale, non presentavano nessun beneficio, in termini di outcome cardiovascolare, rispetto a pazienti in cui il trattamento insulinico mirava a correggere soprattutto la glicemia a digiuno e preprandiale (42). Va inoltre sottolineato che non è definitivamente chiarito l'obiettivo glicemico postprandiale ottimale ai fini della prevenzione delle complicanze e se sia più importante il valore assoluto di glicemia postprandiale oppure l'entità del rialzo glicemico postprandiale (picco). L'IDF ha recentemente sottolineato come il target postprandiale debba essere raggiunto in sicurezza, riducendo quindi al minimo il rischio di ipoglicemia. Sulla base di tali evidenze è ragionevole raccomandare che nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia preprandiale, ma non di HbA1c, il monitoraggio della glicemia postprandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento mirante a raggiungere valori di glicemia postprandiale compresi tra 140 e 160 mg/dl possano contribuire a ridurre l'HbA1c, al cui determinismo contribuiscono sia le glicemie pre che post-prandiali. Anche l'aumentata variabilità della glicemia a digiuno a lungo termine aumenta la mortalità generale e in particolare la mortalità cardiovascolare nei diabetici tipo 2, come documentato nel Verona Diabetes Study (43, 44). Infine a rendere ancora più controversa la relazione tra glicemia ed aterosclerosi, il recente Outcome Trial EMPAREG (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), in pazienti con DMT2 ha fornito evidenza della riduzione di mortalità derivante dall'impiego dell'empagliflozin, appartenente alla classe di farmaci anti-iperglicemici di recente introduzione definiti glifozine (SGLT2 inhibitors).



Gli SGLT2 inhibitors agiscono inibendo il riassorbimento renale del glucosio, con un incremento della escrezione del glucosio ed una riduzione di conseguenza dei livelli glicemici. Il beneficio in termini di riduzione della mortalità evidenziata in questo trial dopo un relativo breve periodo di intervento, non può essere ricondotto alla riduzione degli eventi aterosclerotici, bensì a meccanismi emodinamici (45, 46) sebbene non possa essere escluso che empagliflozin possa agire in parte anche stabilizzando le lesioni aterosclerotiche. I dati positivi dello studio EMPAREG sono stati in parte recentemente confermati dallo studio CANVAS (47) nel quale è stato evidenziato l'effetto positivo CV del canagliflozin sull'end-point composito primario. Va tuttavia evidenziato che nel CANVAS l'impatto del canagliflozin sulla mortalità è largamente inferiore rispetto ai dati ottenuti nell'EMPAREG e va anche sottolineato l'aumentato rischio (quasi il doppio) di amputazioni nei pazienti che ricevevano canagliflozin rispetto al gruppo placebo.

**Ricadute cliniche e prospettive  
Il nuovo "orizzonte" per il  
management dell'iperglicemia:  
un approccio centrato sul paziente  
e la personalizzazione della terapia**

La position statement sul management dell'iperglicemia nei pazienti con DMT2 pubblicata nel 2012 dall'American Diabetes Association (ADA) e dall'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (48, 49) ed il successivo update del 2015 "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes" (50),

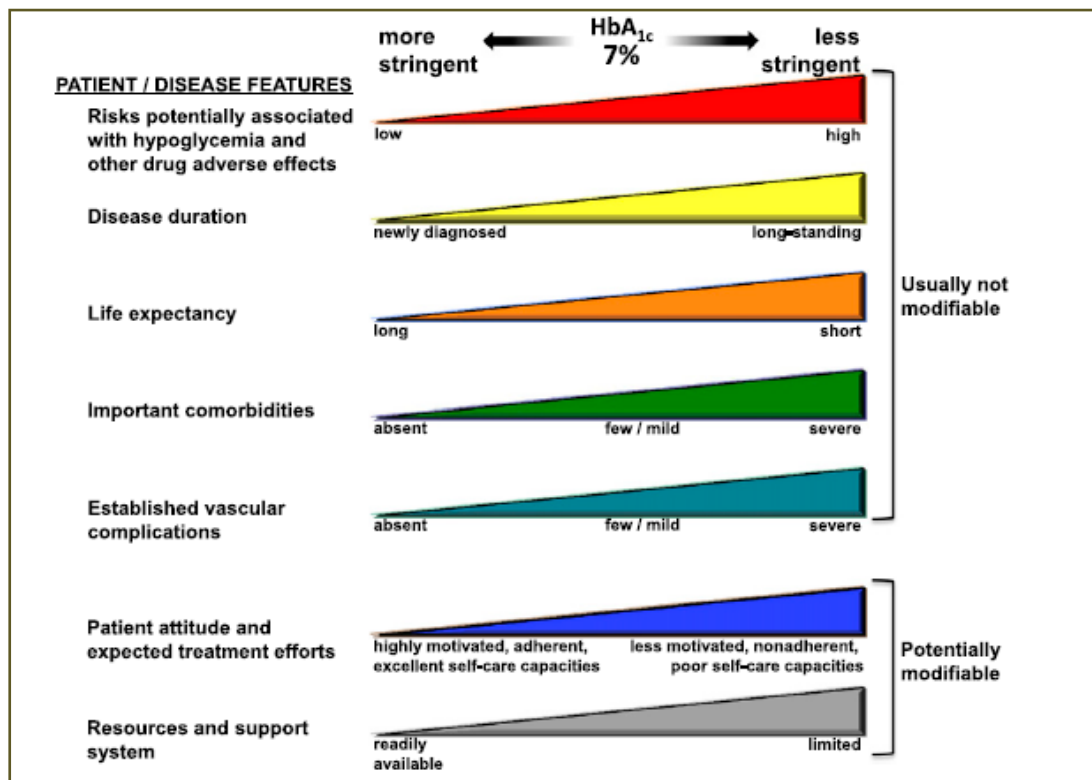
nel confermare che il controllo glicemico rappresenta il maggior focus nel management del paziente con DMT2, ribadisce la necessità di una contestualizzazione all'interno di un programma globale di riduzione dei fattori di rischio CV, che includa la sospensione del fumo, l'implementazione delle misure sullo stile di vita, il controllo pressorio, l'ottimizzazione del controllo lipidico, dando priorità alla terapia con statine e, ove contemplato, al trattamento anti-aggregante. Viene inoltre evidenziato che uno stretto controllo glicometabolico ottenuto con la terapia, non necessariamente si traduce per tutti i pazienti, in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze CV e della mortalità. La lezione dei grandi trial ACCORD, ADVANCE e VADT (30-32) ha evidenziato infatti i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto e in tempi rapidi, nei soggetti di età avanzata e con complicanze cardiovascolari note o sospette. In altri termini, gli interventi mirati a riportare nella norma la glicemia con target di controllo troppo stretti, possono offrire margini incerti di sicurezza se applicati indistintamente a tutti i pazienti affetti da DMT2. Da qui la necessità, sempre più avvertita dalla comunità scientifica internazionale e nazionale, di sviluppare percorsi di intervento personalizzato che, partendo dalla medicina delle evidenze e tenendo conto del profilo di rischio del singolo paziente, possano indirizzare da un lato ad obiettivi di controllo glicometabolico ragionevoli e sicuri, dall'altro a scelte terapeutiche ottimali che siano il miglior compromesso tra efficacia, sicurezza, appropriatezza ed adesione alla cura.

Il position statement ADA/EASD "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes" (50), rinforzando il valore di un approccio centrato sul paziente, evidenzia che

al posto di un “one-size-fits-all approach” è necessario un approccio personalizzato, bilanciando i benefici del controllo glicemico con i suoi potenziali rischi, tenendo conto degli effetti collaterali dei farmaci anti-iper-glicemici (con particolare riferimento all’ipoglicemia) e delle caratteristiche cliniche del singolo paziente. La *figura 1* identifica quale tipologia di pazienti e quali condizioni patologiche possano influenzare l’individuazione di un target personalizzato di controllo glicemico e di conseguenza di HbA<sub>1c</sub>. La visione sottesa al position statement ADA/EASD 2015 (50) ed esplicitata nella fig. 1 è la separazione tra quei fattori che sono potenzialmente modificabili, rispetto a quelli usualmente non modificabili. All’interno di questa visione centrata sul paziente, il team di cura dovrebbe incorag-

giare l’adesione del paziente alla cura, valorizzando l’educazione terapeutica strutturata e l’ottimizzazione della terapia, tramite l’accurata fenotipizzazione del paziente e la personalizzazione della cura, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza, equità e sostenibilità.

Con il concetto di terapia personalizzata, fortemente valorizzata dall’Associazioni Medici Diabetologi con la promozione e la pubblicazione degli algoritmi di personalizzazione della terapia del DMT2, [http://www.aemmedi.it/algoritmi\\_it\\_2017/](http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2017/), si intende l’approccio decisionale clinico che di volta in volta viene svolto verso ciascun paziente e che ha come prerequisito un’accurata identificazione del paziente (fenotipizzazione) e come metodologia, l’applicazione delle conoscenze e delle



**Figura 1** - Approach to the management of hyperglycemia. Tratta da: “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes”, *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-149.

evidenze scientifiche al buon senso clinico, nonché alla realtà di ciascun individuo. Il fine ultimo è di ottimizzare le risposte terapeutiche con una migliore tollerabilità ed adesione.

In accordo con la visione di un approccio personalizzato al management dell'iperglicemia, le raccomandazioni degli Standard Italiani per la cura del diabete 2016) (17), definiscono infatti che:

In tutte le persone con diabete le glicemie e l'HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica condizione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A).

Il trattamento dell'iperglicemia deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l'obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 53 mmol/mol (7,0%) valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Un obiettivo di HbA1c pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B).

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c 48 mmol/mol ( $\leq 6,5\%$ )) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C) Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c  $\leq 64$

mmol/mol ( $\leq 8,0\%$ )) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una

#### Recommendations

- A reasonable A1C goal for many nonpregnant adults is <7% (53 mmol/mol). **A**
- Providers might reasonably suggest more stringent A1C goals (such as <6.5% [48 mmol/mol]) for selected individual patients if this can be achieved without significant hypoglycemia or other adverse effects of treatment (i.e., polypharmacy). Appropriate patients might include those with short duration of diabetes, type 2 diabetes treated with lifestyle or metformin only, long life expectancy, or no significant cardiovascular disease. **C**
- Less stringent A1C goals (such as <8% [64 mmol/mol]) may be appropriate for patients with a history of severe hypoglycemia, limited life expectancy, advanced microvascular or macrovascular complications, extensive comorbid conditions, or long-standing diabetes in whom the goal is difficult to achieve despite diabetes self-management education, appropriate glucose monitoring, and effective doses of multiple glucose-lowering agents including insulin. **B**

**Figura 2** - Tratta da: Standards of Medical Care in Diabetes 2017, [care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.../DC\\_40\\_S1\\_final.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.../DC_40_S1_final.pdf)



lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B) Nei pazienti in terapia intensiva si consiglia l'utilizzo di algoritmi di autogestione della terapia insulinica in quanto facilitano il raggiungimento degli obiettivi glicemici. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B) Il rischio di ipoglicemie deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) [http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD\\_2016\\_June20.pdf](http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf)

Anche i recentissimi Standards of Medical Care in Diabetes 2017 dell'ADA (16), confermano la necessità di un approccio personalizzato nel management dell'iperglicemia, con obiettivi di cura differenziati in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti, come riportato nella *Figura 2*.

## Conclusioni

Il diabete mellito e la patologia aterosclerotica si presentano spesso nello stesso paziente e la loro associazione rappresenta una delle più importanti problematiche di salute per la nostra Comunità. Se la tradizionale visione del link tra le due malattie vedeva la Sindrome Metabolica ed il Diabete mellito tipo 2 come fattori predisponenti all'insorgenza dell'aterosclerosi, si è venuta oggi a delineare una visione in cui la patogenesi sfuma in un unico processo, nel quale si evidenzia un legame tra iperglicemia e patologia aterosclerotica, già per valori glicemici che non soddisfano ancora i criteri diagnostici del diabete. Se nelle ultime decadi si sono accumulate solide evidenze scientifiche a favore del fatto che il

miglioramento del controllo glicemico si traduca in una riduzione delle complicanze microangiopatiche tanto nei pazienti con diabete tipo 1, quanto in quelli con diabete tipo 2, non altrettanto univoche sono le dimostrazioni di un effetto sulle complicanze macrovascolari. Uno stretto controllo glicometabolico ottenuto con la terapia, non necessariamente si traduce infatti per tutti i pazienti, in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità CV. La lezione dei grandi trial ACCORD, ADVANCE e VADT ha dimostrato infatti i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto e in tempi rapidi, nei soggetti di età avanzata e con complicanze cardiovascolari note o sospette. Da qui la necessità, sempre più avvertita dalla comunità scientifica internazionale e nazionale, di sviluppare percorsi di intervento personalizzato che, traslando le evidenze scientifiche nella pratica clinica e tenendo conto del profilo di rischio del singolo paziente, possano guidare i Clinici a porre in atto scelte terapeutiche ottimali, in grado di garantire, nell'ottimizzazione del controllo dell'iperglicemia, efficacia, sicurezza, adesione ed appropriatezza terapeutica, nonché equità e sostenibilità.

## Elenco degli argomenti trattati

- La relazione tra diabete mellito e malattie cardiovascolari e le questioni aperte sui meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia ed il diabete promuovono lo sviluppo delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche
- La dimensione epidemiologica della Sindrome Metabolica, del Diabete Mellito e delle complicanze cardiovascolari del diabete mellito.
- Il superamento della visione che vedeva la Sindrome Metabolica ed il Diabete mellito tipo 2 come fattori predisponenti

- all'insorgenza dell'aterosclerosi, a favore di un unico processo, nel quale si evidenzia un "continuum" nel legame tra iperglicemia e patologia aterosclerotica.
- Iperglicemia ed aterosclerosi: quali meccanismi biochimici? Con aggiornamento sul ruolo chiave della disfunzione delle cellule endoteliali e l'induzione di stress ossidativo con l'attivazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).
  - Il quesito se l'iperglicemia favorisca gli eventi aterosclerotici. Le solide evidenze scientifiche a favore del controllo glicemico intensivo per la prevenzione delle complicanze microangiopatiche e le non altrettanto univoche dimostrazioni del controllo glicemico sulle complicanze macrovascolari.
  - La lezione dei grandi trial ACCORD, ADVANCE e VADT e la consapevolezza che uno stretto controllo glicometabolico non necessariamente si traduca per tutti i pazienti, in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità CV.
  - La necessità di sviluppare percorsi di intervento personalizzato che, nel management dell'iperglicemia, possano guidare i Clinici a porre in atto scelte terapeutiche ottimali, secondo criteri di efficacia, sicurezza ed appropriatezza terapeutica.
  - Le ricadute cliniche e le prospettive per il management dell'iperglicemia, con un approccio centrato sul paziente e la personalizzazione della terapia.

### Glossario

**PARP** = La Poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) è una famiglia di proteine coinvolte in alcuni processi inclusi la riparazione del DNA e l'apoptosi.

**GAPDH** = La gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GAPDH) è un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi.

**SIRTUINE** = Le Sirtuine o proteine Sir2 costituiscono una classe di proteine ad attività enzimatica che operano come istone deacetilasi o mono-ribosiltransferasi. Le sirtuine mediano fenomeni quali l'invecchiamento, la regolazione della trascrizione, l'apoptosi e la resistenza allo stress.

**PGC1 $\alpha$**  = PGC1 $\alpha$  è un coattivatore trascrizionale che induce la biogenesi mitocondriale nelle cellule.

**AMPK o 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase** = È un enzima che svolge un ruolo centrale nell'omeostasi energetica cellulare.

**NLRP3 inflammasome** = Alcuni recenti studi hanno evidenziato il ruolo dell'attivazione dell'NLRP3 inflammasome, della famiglia delle interleukine-1 $\beta$ , in un'ampia varietà di malattie metaboliche, quali l'obesità, l'aterosclerosi ed il DMT2.

**Mitochondrial fission and fusion** = Svolge un ruolo critico nel mantenimento della funzionalità dei mitocondri, nel momento in cui le cellule sono sottoposte ad uno stress metabolico o ambientale. La fusione aiuta a mitigare lo stress e la fissione è necessaria per creare nuovi mitocondri e contribuisce anche al processo di rimozione dei mitocondri danneggiati, facilitando l'apoptosi in corso di elevato stress cellulare.

**Catena di trasporto di elettroni** = serie di complessi che trasferiscono gli elettroni da donatori di elettroni ad accettori di elettroni.

**Ryanodine receptors (RyRs)** = I recettori per la rianodina (RyRs) sono localizzati nel reticolo sarcoplasmico/endoplasmico delle membrane e sono responsabili del rilascio del Ca<sup>2+</sup> dal compartimento intracellulare, sia nel muscolo cardiaco che scheletrico.

**SERCA2a** = SERCA2a è la principale "handling protein" del Ca<sup>2+</sup>, presente nel cuore ed è attivamente coinvolta nel trasporto del Ca<sup>2+</sup> all'interno del lume del reticolo sarcoplasmatico.

### Questionario di auto-apprendimento

- 1) **I pazienti con diabete mellito senza CHD al momento della diagnosi hanno un “life-long” rischio di infarto e morte CV:**
  - a) simile a quello di un paziente non diabetico con CHD
  - b) doppio rispetto a quello di un paziente non diabetico con CHD
  - c) ridotto del 50% rispetto a quello di un paziente non diabetico con CHD
  - d) simile a quello di un paziente non diabetico senza CHD
- 2) **Quali aspetti occorre prendere in considerazione nella personalizzazione del target glicemico e della terapia, nei pazienti con diabete di tipo 2?**
  - a) l'età e gli aspetti “psicosocioeconomici”
  - b) i valori pressori
  - c) le complicanze di malattia e le comorbilità
  - d) a+c
- 3) **Quale elemento non deve essere preso in considerazione nella definizione di un target personalizzato di HbA1c?**
  - a) comorbilità
  - b) età
  - c) aspettativa di vita
  - d) persistente presenza di glicosuria
- 4) **Il compenso glicemico globale si basa sulle seguenti componenti:**
  - a) HbA1c
  - b) glicemia a digiuno e Glicemia postprandiale
  - c) glicemia postprandiale e Hba1c
  - d) a+b
- 5) **Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c ≤64 mmol/mol (≤8,0%)) dovrebbero essere perseguiti in pazienti:**
  - a) di nuova diagnosi o con diabete di durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili
  - b) con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità
  - c) di nuova diagnosi o con diabete di durata (<5 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili.
  - d) con diabete tipo 2 obesi

(Risposte: 1a; 2a+c; 3d; 4a+b; 5b)

### RIASSUNTO

Nonostante i notevoli progressi nella diagnosi e nella comprensione dei fattori di rischio, la malattia cardiovascolare rimane la principale causa di morbidità e mortalità nei paesi sviluppati. Per decenni è stata stabilita una chiara relazione tra diabete mellito e malattia cardiovascolare, ma rimangono in discussione i meccanismi con cui il diabete promuove lo sviluppo delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche. Alcuni elementi di incertezza derivano da studi in cui più componenti della sindrome metabolica mostrano effetti pro aterosclerotici indipendenti dal diabete sottostante. La patogenesi dell'aterosclerosi diabetica comporta non solo gli effetti diretti dell'iperglicemia cronica, ma anche la

resistenza all'insulina, la produzione di acidi grassi liberi (NEFA), la dislipidemia, l'ipercoagulabilità e l'alterata risposta al danno. È questa disfunzione diffusa che rende gli effetti collaterali così deleteri e il trattamento così difficile nel diabete. Il rischio e il tasso di sviluppo dell'aterosclerosi sono dunque aumentati nel diabete mellito, ma i meccanismi coinvolti non sono completamente spiegati, in particolare come l'iperglicemia "in sé" influenzi lo sviluppo della placca aterosclerotica. Il controllo rigoroso del glucosio da solo è insufficiente a prevenire l'aterosclerosi ed è necessario un approccio poliedrico che punti su tutti i meccanismi. Al fine di prevenire gli eventi cardiovascolari (e le complicazioni microvascolari) è necessario ottenere un controllo soddisfacente della glicemia e valori *target* dei fattori di rischio cardiovascolare, in accordo con le linee guida. Obiettivo di questa *review* è di esaminare in particolare il rapporto tra glicemia e malattia cardiovascolare aterosclerotica.

**Parole chiave:** *iperglicemia, aterosclerosi, sindrome metabolica, diabete mellito, malattia cardiovascolare, medicina centrata sulla persona.*

## Bibliografia

1. NCEP: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NC EP) III. J Am Med Assoc. 2001; 285: 2486-97.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. Circulation. 2005; 112: 2735-52.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. J Am Med Assoc. 2002; 287: 356-9.
4. Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C et al. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. Diabetes Metab Res Rev. 2005 21: 515-24.
5. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002; 287: 2570-81.
6. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA et al. American Heart Association. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation. 2004; 109: 2617-25.
7. Merkler M, Reiner Ž. The burden of hyperlipidaemia and diabetes in cardiovascular diseases. Fundament. Clin. Pharmacol. 2007; 21 (Suppl. 2), 1-3.
8. 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.
9. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia. Atherosclerosis. 2002; (Suppl. 3): 45-51.
10. Gao Y, Lu B, Sun ML, Hou ZH, Yu FF, Cao HL et al. Comparison of atherosclerotic plaque by computed tomography angiography in patients with and without diabetes mellitus and with known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol. 2011; 108: 809-13.
11. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. Circulation. 2004; 109: 476-80.
12. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 418-23.
13. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. Diabetes Care. 2001; 24: 1433-7.
14. Shrikhande GV, Scali ST, da Silva CG, Damrauer SM et al. O-glycosylation regulates ubiquitination and degradation of the anti-inflammatory protein A20 to accelerate atherosclerosis in diabetic ApoE-null mice. PLoS One. 2010; 5: e14240.
15. Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016; 39: 2999-3058.
16. Standards in Medical Care in Diabetes 2017. care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.../DC\_40\_S1\_final.pdf
17. Standard Italiani per la cura del diabete 2016 [http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD\\_2016\\_June20.pdf](http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf)
18. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. Circ Res. 2016; 118: 1808-29.
19. Xu L, Wang YR, Li PC, Feng B. Advanced glycation end products increase lipids accumulation

- in macrophages through upregulation of receptor of advanced glycation end products: increasing uptake, esterification and decreasing efflux of cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2016; 15: 161.
20. 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.
  21. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103-11.
  22. 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.
  23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
  24. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 381-9.
  25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-89.
  26. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405-412.
  27. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (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.
  28. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1307-16.
  29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-89.
  30. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-39.
  31. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-72.
  32. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010; 376: 419-30.
  33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-59.
  34. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1392-406.
  35. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2197-206.
  36. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND et al. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 356-62.
  37. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1227-34.
  38. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2090-5.
  39. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia.* 1996; 39: 1577-83.
  40. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 813-9.
  41. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infar-



- tion in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25: 10-16.
42. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009; 32: 381-6.
  43. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia*. 1995; 38: 672-9.
  44. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation*. 1997; 96: 1750-4.
  45. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016; 89: 524-6.
  46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-28.
  47. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12.
  48. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-79.
  49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55: 1577-96.
  50. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38:140-9.