

Malattie cardiovascolari e diabete mellito: fattori di rischio, correlazioni patogenetiche e profili assistenziali

Il diabete mellito può causare una varietà di malattie acute e croniche, la più pericolosa delle quali è la malattia cardiovascolare. Tuttavia, l'esordio del diabete di tipo 2 è lungo, i primi sintomi non sono facilmente rilevabili e si sviluppano lentamente, portando le persone a ignorare le complicanze del diabete. Pertanto, è necessario prevenire e intervenire quanto prima sui fattori di rischio per il diabete complicato da malattie cardiovascolari

a cura di: **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**¹, **Vito Sollazzo**¹, **Marco Sperandeo**², **Immacolata Panettieri**³, **Antonio De Luca**¹

► Introduzione

La ricerca scientifica suggerisce un forte legame tra diabete mellito e malattie cardiache (il tipo più comune di malattie cardiache è la malattia coronarica). Le condizioni condividono molti degli stessi fattori di rischio, tra cui obesità, ipertensione e colesterolo alto. La ricerca ha anche scoperto specifici meccanismi biologici associati al diabete che aumentano il rischio di malattie cardiache. Le malattie cardiache e l'ictus sono le principali cause di morte nelle persone con diabete, secondo il National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Infatti, gli adulti con diabete hanno da due a quattro volte più probabilità di morire di malattie cardiache rispetto agli adulti

senza diabete. Livelli elevati di zucchero nel sangue nelle persone con diabete possono danneggiare i vasi sanguigni, aumentare l'infiammazione e interrompere il normale flusso sanguigno nel cuore. Pertanto, è importante che le persone con diabete riducano il rischio di malattie cardiache gestendo i livelli di zucchero nel sangue, pressione arteriosa e colesterolo, seguendo una dieta sana, facendo esercizio fisico regolare e assumendo i farmaci come prescritto.

► Fisiopatologia

La malattia coronarica si sviluppa nel tempo quando le arterie che forniscono sangue al cuore si riempiono di placca, che è costituita da colesterolo e altre sostanze. La placca fa indurire e restringere le arterie. Questo fenomeno è noto come aterosclerosi. Il restringimento delle arterie riduce l'afflusso di sangue al cuore, privandolo di ossigeno e sostanze nutritive. Ciò fa sì che il muscolo cardiaco si indebolisca nel tempo, aumentando il rischio di insufficienza cardiaca, infarto e altri problemi cardiaci.

Qual è la correlazione? Le persone con diabete mellito hanno spesso molti degli stessi fattori di rischio associati alle malattie cardiache, tra cui:

- avere la pressione alta: l'American Heart Association afferma anche che avere sia l'ipertensione che il diabete raddoppia il rischio di malattie cardiache di una persona;
- avere livelli di colesterolo e trigliceridi malsani: contribuisce all'accumulo di placca nelle arterie ed è un fattore importante nello sviluppo della resistenza all'insulina;
- avere obesità o un indice di massa corporea (BMI) superiore a 30: la perdita di peso nelle persone che sono contemporaneamente obese e con diabete può ridurre il rischio cardiovascolare e aumentare la sensibilità all'insulina;
- non fare abbastanza attività fisica: l'esercizio aiuta infatti a mantenere un peso corporeo moderato, ridurre la pressione arteriosa, sostenere livelli sani di zucchero nel sangue e livelli più bassi di Hb A1C, ridurre il rischio di diabete di tipo 2, infarto e ictus.

¹ Dipartimento Internistico Multidisciplinare Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo (FG)

² Dipartimento di Scienze Mediche IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" S. Giovanni Rotondo (FG)

³ Dipartimento Internistico - AOU Policlinico "Ospedali Riuniti" Foggia

Ma come il diabete colpisce il cuore? Livelli elevati di zucchero nel sangue delle persone con diabete non controllato possono danneggiare i vasi sanguigni nel tempo. Può anche danneggiare i nervi in tutto il corpo, compresi quelli che controllano il cuore e i vasi sanguigni. Alcuni studi suggeriscono che la glicemia alta può aumentare l'infiammazione dei vasi sanguigni e interrompere il normale flusso sanguigno nel cuore. L'infiammazione a lungo termine nelle arterie provoca un accumulo di colesterolo e placca. Ciò significa che il cuore deve lavorare di più per pompare il sangue. Più a lungo una persona ha il diabete non controllato, maggiore è il rischio di malattie cardiache. La gestione dei livelli di zucchero nel sangue riduce il rischio di complicazioni di una persona.

La ricerca sui topi suggerisce anche che le persone con diabete possono avere livelli più bassi di due enzimi che lavorano per controllare la produzione di ossido nitrico. L'ossido nitrico è un gas che rilassa i vasi sanguigni. Questi risultati potrebbero alla fine portare a nuovi farmaci per le malattie cardiache e il diabete volti a prevenire il danno vascolare. Per ora, tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche.

Oltre all'associazione tra diabete, ipertensione, malattia coronarica e rischio di insufficienza cardiaca congestizia, sono stati descritti in modo approfondito gli effetti diretti del diabete sul rischio di cardiomiopatia. La cardiomiopatia diabetica è tipicamente definita come cardiomiopatia in presenza di diabete senza altre malattie causative concomitanti, come una malattia coronarica significativa, per spiegare lo sviluppo della cardiomiopatia. Sono stati descritti molti meccanismi per lo sviluppo della cardiomiopatia diabetica, inclusi gli effetti dell'iperglicemia,

prodotti finali della glicazione avanzata, disfunzione autonoma, microangiopatia, necrosi miocardica subclinica, disfunzione mitocondriale, lipotossicità, potenziali anomalie genetiche, scambiatori sodio-idrogeno (NHE) e adipochine.

Sono stati descritti anche altri processi che contribuiscono alla cardiomiopatia diabetica e includono anomalie dell'omeostasi del calcio nei miociti cardiaci, effetti deleteri dell'attivazione del sistema renina-angiotensina e aumento dello stress ossidativo e degli effetti delle specie reattive dell'ossigeno. Inoltre, nel diabete sono stati osservati squilibri metabolici nei miociti cardiaci, incluso il cambio di substrato (vale a dire, uso ridotto del glucosio dei miociti cardiaci e aumento dell'uso di acidi grassi) e lipotossicità correlata agli effetti dell'accumulo di lipidi all'interno dei miociti cardiaci.

L'aumento dell'assorbimento di acidi grassi (almeno in parte correlato all'effetto dell'insulino-resistenza sistemica sul tessuto adiposo con conseguente aumento degli acidi grassi liberi circolanti) e la ridotta lipolisi contribuiscono all'accumulo di acidi grassi nei miociti cardiaci e agli effetti lipotossici. Si verifica la lipopoptosi, un processo guidato dalla formazione di ceramidi (derivate da acidi grassi saturi), aumento dello stress del reticolo endoplasmatico ed effetti dell'infiammazione.

Pertanto, sebbene gli acidi grassi rappresentino la principale fonte di carburante (50%-70%) del normale miocita cardiaco, la tossicità correlata all'ossidazione degli stessi nei cuori diabetici è almeno in parte correlata a una loro sovrabbondanza, che sovrasta il normale metabolismo e contribuisce ai disordini metabolici a valle. È stato osservato un aumento dell'uso di corpi chetonici miocardici nello scompenso cardiaco, ma non è noto

se vi sia un aumento dell'uso miocardico di corpi chetonici nella cardiomiopatia diabetica. Pertanto, è necessario caratterizzare ulteriormente gli effetti combinati sul metabolismo cardiaco della coesistenza di diabete e insufficienza cardiaca. Poiché sia il diabete che l'insufficienza cardiaca sono associati a un aumento del sodio citosolico dei miociti cardiaci, questo potrebbe rappresentare un potenziale meccanismo protettivo dell'inibizione del cotrasportatore sodio-glucosio 2 nello scompenso cardiaco. Pertanto, la relazione e la fisiopatologia che collega il diabete mellito di tipo 2 con l'insufficienza cardiaca è altamente complessa e non si basa esclusivamente sullo sviluppo di una malattia coronarica clinicamente significativa.

► Diagnostica

Non esiste un unico test che diagnostichi le malattie cardiache. Un medico probabilmente condurrà una serie di test per comprendere la salute metabolica generale di una persona. Questi test possono includere:

- esami del sangue: occorre controllare il colesterolo totale, il colesterolo LDL, il colesterolo HDL e i trigliceridi;
- ecocardiogramma;
- elettrocardiogramma;
- test ergometrico: serve per valutare la risposta del cuore all'esercizio.

► Management

Come prendersi cura del cuore con il diabete? Gestire i livelli di zucchero nel sangue, pressione arteriosa e colesterolo è il modo più importante per una persona con diabete di prendersi cura del proprio cuore. Di solito, si può raggiungere questo obiettivo attraverso la dieta, i farmaci, l'esercizio fisico e altre modifiche allo stile di vita.

La dieta è essenziale nella gestione dei livelli di zucchero nel sangue.

Una persona dovrebbe cercare di concentrarsi sul mangiare molta frutta fresca, verdura, cereali integrali, legumi, proteine magre e latte a basso contenuto di grassi. Si dovrebbe anche cercare di limitare gli alimenti trasformati, zuccherati e grassi.

Negli studi clinici, molti nuovi farmaci per il diabete mellito hanno ridotto significativamente il rischio di malattie cardiache e ictus. Per le persone con diabete di tipo 2 che sono a più alto rischio di malattie cardiache, le linee guida dell'American Diabetes Association raccomandano ai medici di prescrivere inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2) o agonisti del recettore del GLP-1.

Un medico può anche raccomandare farmaci per ridurre la pressione arteriosa, abbassare il colesterolo e prevenire la formazione di coaguli di sangue. È anche fondamentale che coloro che attualmente fumano smettano di fumare.

Per la salute generale del cuore, l'American Heart Association raccomanda di svolgere almeno 150 minuti di attività aerobica di intensità moderata o 75 minuti di attività aerobica vigorosa a settimana.

► Conclusioni

Il diabete mellito di tipo 2 e l'insufficienza cardiaca congestizia sono malattie altamente prevalenti con morbilità e mortalità significative. Queste due malattie si verificano spesso contemporaneamente a causa di fattori di rischio condivisi come la malattia coronarica e anche perché il diabete mellito di tipo 2 ha effetti cardiotoxici diretti. Il diabete mellito di tipo 2 ha probabilmente un ruolo causale nello sviluppo e nella prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca. La prevenzione e il trattamento ottimali del diabete mellito di tipo 2 e dell'insufficienza cardiaca implicano probabilmente l'identifica-

zione e il trattamento delle loro caratteristiche fisiopatologiche condivise. Nuove terapie farmacologiche, come gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2, offrono un potenziale entusiasmante per comprendere meglio la relazione tra diabete mellito di tipo 2 e insufficienza cardiaca e possono portare molti effetti benefici sugli esiti cardiovascolari nei pazienti affetti da queste malattie. Diversi studi clinici con nuovi agenti per il trattamento del diabete mellito hanno prodotto miglioramenti sorprendenti e clinicamente significativi negli endpoint cardiovascolari. La complessa interrelazione tra

diabete mellito e insufficienza cardiaca evidenzia in sostanza la necessità di identificare e trattare precocemente il diabete mellito di tipo 2 come un importante fattore di rischio per l'insufficienza cardiaca. Sono necessari nuovi trattamenti per il diabete mellito di tipo 2 e l'insufficienza cardiaca e, piuttosto che considerare i trattamenti per queste condizioni come obiettivi separati, l'implicazione degli studi sugli esiti clinici cardiovascolari è che prendere di mira fattori di rischio e fisiopatologia condivisi può permetterci di trattare e prevenire entrambe le condizioni contemporaneamente.

BIBLIOGRAFIA

- Arnold SV, Bhatt DL et Al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(19): e779-806.
- Aune D, Schlesinger S et Al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2018; 28: 1081-1091.
- Bommer C, Sagalova V et Al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018; 41: 963-970.
- Brochu B, Chan M et Al. Treatment of diabetes and heart failure: a paradigm shift for cardiologists? *Curr Opin Cardiol*. 2019; 34: 207-212.
- Cai X, Zhang Y et Al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2297-m2297.
- Corbett SJ, Ftouh S et Al. Acute coronary syndromes: summary of updated NICE guidance. *BMJ (Clin Res Ed)*. 2021; 372: m4760.
- Cosentino F, Grant PJ et Al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255-323.
- Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S et Al. Duration of diabetes and incident heart failure: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC Heart failure*. 2021; 9(8): 594-603.
- Earson TR, Acs A et Al. Economic burden of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Value Health*. 2018; 21: 881-890.
- Joseph JJ, Deedwania P et Al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145(9): e722-59.
- Kaze AD, Santhanam P et Al. Metabolic dyslipidemia and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: findings from the look AHEAD study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(7): e016947.
- Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus - impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. *Circ Res*. 2019; 124: 121-141.
- Low Wang CC, Hess CN et Al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation*. 2016; 133: 2459-2502.
- Mahmoud AN, Gad MM et Al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019; 40(7): 607-17.
- McMurray JJV, Solomon SD et Al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1995-2008.
- Ofstad AP, Langslet G et Al. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus: a review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018; 23: 303-323.
- Palmer SC, Tendal B et Al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021; 372: m4573.
- Riddle MC, Herman WH. The cost of diabetes cared an elephant in the room. *Diabetes Care*. 2018; 41: 929-932.
- Seferović PM, Petrie MC et Al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 853-872.
- Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021; 123: 154838.
- Wenjun F. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017; 6: 8-16.