

La Dislipidemia Aterogena e la Microangiopatia Diabetica

Riassunto

Numerose evidenze suggeriscono un ruolo della dislipidemia aterogena come fattore di rischio indipendente per le complicanze microangiopatiche del diabete, in particolare retinopatia e nefropatia, ma a oggi non esiste consenso unanime sulla sua rilevanza clinica.

Il prolungamento della vita media dei soggetti affetti da diabete mellito e i progressi ottenuti negli ultimi anni nel campo della diagnosi e dello screening si sono tradotti in un incremento della prevalenza delle sue complicanze croniche, con pesanti conseguenze sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi della malattia.

In particolare le due più frequenti complicanze microangiopatiche del diabete, la retinopatia e la nefropatia, rappresentano importanti cause di cecità e insufficienza renale cronica, rispettivamente.

L'iperglicemia è considerata il *primum movens* del danno vascolare, attraverso molteplici meccanismi, tra cui la glucotossicità diretta, la glicosilazione non enzimatica, l'attivazione della via metabolica dell'aldoso-reduttasi o via dei polioli, l'auto-ossidazione del glucosio e lo stress ossidativo. Nella patogenesi della microangiopatia, anche l'ipertensione arteriosa gioca un ruolo patogenetico importante, tanto che le principali società scientifiche raccomandano di mantenere i target glicemici e pressori per scongiurare l'insorgenza o rallentare la progressione sia della retinopatia che, soprattutto, della nefropatia diabetica.

Tuttavia, nonostante il raggiungimento degli obiettivi raccomandati, una parte ancora cospicua di soggetti affetti da diabete continua a sviluppare le complicanze microangiopatiche¹, lasciando ipotizzare che altri fattori, quali la dislipidemia, il fumo, l'obesità, fattori genetici ed etnici, possano contribuire allo sviluppo e alla progressione della microangiopatia diabetica.

La dislipidemia cosiddetta "aterogena" associata al diabete, e in generale agli stati di insulino-resistenza, è caratterizzata da ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL), iperlipemia post-prandiale e presenza di LDL piccole e dense. Una serie crescente di evidenze scientifiche oggi supporta il ruolo della dislipidemia quale fattore di rischio indipendente per la retinopatia e la nefropatia diabetica.

Tra queste, un ampio studio multicentrico che ha coinvolto più di 2.500 soggetti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) reclutati in 13 paesi – tra cui l'Italia – ha dimostrato un'associazione indipendente tra la microangiopatia, e in particolare la nefropatia diabetica, e la dislipidemia aterogena, dopo aver corretto per numerosi fattori confondenti, inclusi i livelli di colesterolo LDL (LDL-C)². Nello specifico, in questo studio, ogni aumento di 44 mg/dl (\approx 1 quintile) dei livelli di trigliceridi si traduceva in un incremento di 1,16 volte del rischio di microangiopatia (95% CI 1,11-1,22), mentre la riduzione di 8 mg/dl (\approx 1 quintile) nei livelli di C-HDL comportava una

Giuseppina T. Russo¹, Annalisa Giandalia¹,
Gaudenzio Stagno², Elisabetta L. Romeo¹,
Maria Concetta Ruffo¹, Marco Muscianisi¹,
Maria Carmela Sottile¹, Fiorella Forte¹,
Domenico Cucinotta¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Messina; ² ASP 5 di Reggio Calabria

Parole chiave

Diabete Mellito
Microangiopatia
Dislipidemia

Indirizzo per la corrispondenza

ANNALISA GIANDALIA
agiandalia@yahoo.it

riduzione di 0,92 volte di tale rischio (95% CI 0,88-0,96). Per la malattia renale considerata singolarmente, quest'associazione era ancora più evidente, dal momento che il rischio associato all'aumento dei trigliceridi era di 1,23 (95% CI 1,16-1,31), mentre l'aumento dei livelli di HDL-C lo riduceva di 0,86 volte (95% CI 0,82-0,91)².

In linea con questi risultati, vi sono quelli di altri studi recenti, condotti anche in Italia. Penno et al., ad esempio, hanno recentemente dimostrato un'associazione indipendente dell'ipertrigliceridemia con la nefropatia diabetica, ma non con la retinopatia, nell'ampia popolazione dello studio italiano RIACE (*Renal Insufficiency And Cardiovascular Events*)³. Risultati confermati da un altro studio prospettico italiano, in cui il rapporto trigliceridi/C-HDL si associava positivamente al rischio di entrambe le complicanze (*end point* composito) in un gruppo di più di 900 soggetti con DMT2, in maniera indipendente da livelli di LDL-C, HbA_{1c}, fumo, ipertensione arteriosa e altre variabili confondenti⁴. Recentemente sono stati pubblicati i risultati ottenuti dall'osservazione dei dati del *database* degli Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), cui partecipa la maggior parte dei centri diabetologici italiani⁵. In questo studio longitudinale, che è a oggi il più ampio condotto su questa tematica, dopo quattro anni di osservazione, livelli di C-HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne e livelli di trigliceridi superiori a 150 mg/dl erano predittori indipendenti di nefropatia diabetica, in una popolazione di oltre 15.000 soggetti con DMT2 senza nefropatia iniziale e con livelli di LDL-C controllati (< 130 mg/dl). In particolare, livelli elevati di trigliceridi si associavano a un incremento del 35% del rischio di sviluppare almeno una delle tre condizioni utilizzate per definire il danno renale, cioè albuminuria, velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min oppure declino del GFR superiore al 30% del filtrato glomerulare durante il periodo di osservazione. Per i livelli bassi di C-HDL questo incremento del rischio era ancora maggiore, pari al 44%⁵.

Questi risultati sono in linea con quelli dello studio ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation Study*), l'unico studio prospettico a oggi paragonabile ai dati degli Annali per numerosità del campione⁶. Infatti, anche nei soggetti con DMT2 a elevato rischio cardiovascolare partecipanti a questo studio, bassi livelli basali di C-HDL erano predittori indipendenti di sviluppo e di progressione della nefropatia diabetica, ma non di retinopatia, dopo un periodo di osservazione di 5 anni⁶. In questo studio, inoltre, livelli di C-HDL nel terzile inferiore conferivano un incremento del rischio di eventi renali del 19%, rispetto al terzile più alto (OR 1,19; 95% CI 1,08-1,32, p = 0,0005)⁶.

L'associazione della retinopatia diabetica con la dislipidemia aterogena risulta quindi essere meno forte, rispetto alla nefropatia^{2,3,6}, nondimeno alcune osservazioni sembrano suggerire che le due principali componenti della dislipidemia aterogena possano avere un impatto differente sulle complicanze microangiopatiche, con un'influenza maggiore dell'ipertrigliceridemia

sulla retinopatia e dei ridotti livelli di C-HDL sulla nefropatia^{3,6}. Tuttavia, il ruolo della dislipidemia aterogena come fattore di rischio indipendente per la microangiopatia diabetica non è riconosciuto in modo unanime, giacché altri Autori non hanno trovato alcuna associazione tra dislipidemia aterogena e rischio di retinopatia o nefropatia diabetica^{7,8}.

Questi risultati controversi potrebbero dipendere da diversi fattori, legati alle caratteristiche della popolazione investigata, al disegno dello studio così come ai meccanismi fisiopatologici sottostanti, ancora poco conosciuti.

Inoltre, la dislipidemia diabetica potrebbe avere un impatto genere-specifico sullo sviluppo delle complicanze microangiopatiche. Esistono, infatti, differenze legate al genere nel metabolismo lipidico che fanno la loro comparsa già durante l'adolescenza e si accentuano successivamente nel corso degli anni, a causa delle complesse modifiche ormonali legate alla gravidanza e alla menopausa. Tali differenze di genere sembrano condizionare anche le alterazioni metaboliche associate al diabete così come, verosimilmente, l'impatto che i lipidi hanno sul rischio cardiovascolare⁹.

A tale riguardo, Hanai et al. hanno dimostrato che bassi livelli di C-HDL si associano con la progressione della nefropatia negli uomini, ma non nelle donne¹⁰, analogamente a quanto osservato in altri studi, in cui la dislipidemia diabetica non mostrava alcun impatto sulla nefropatia e la retinopatia nelle donne con DMT2^{11,12}. Anche uno studio osservazionale giapponese ha dimostrato come il sesso maschile sia un predittore indipendente per l'insorgenza di albuminuria, ma non per il declino del filtrato glomerulare in un'ampia coorte di soggetti con DMT2, senza evidenza di malattia renale al basale. In questa coorte, inoltre, bassi livelli di C-HDL erano predittori del declino del filtrato glomerulare, unitamente all'età, ai valori di pressione arteriosa e ai valori basali di filtrato glomerulare¹³.

Evidenze recenti suggeriscono, inoltre, come il ruolo protettivo delle HDL non dipenda solo dai livelli circolanti, ma anche dalla loro composizione in lipidi, proteine, dimensioni, ecc.; le HDL rappresentano, infatti, un insieme eterogeneo di particelle¹⁴, identificabili attraverso diverse metodiche, inclusa l'elettroforesi in gradiente di gel, con cui è possibile riconoscere diverse sottopopolazioni HDL con significato clinico ancora solo parzialmente noto. È stato dimostrato come le caratteristiche "qualitative" delle HDL possano essere ancora più importanti della stessa "quantità" di HDL-C in circolo, nel condizionare il rischio cardiovascolare¹⁵ e questo potrebbe essere traslato, almeno in parte, anche sul rischio microangiopatico. Il diabete, in particolare, sembra associato a complesse alterazioni nella composizione delle sottopopolazioni delle HDL, con una deplezione delle particelle più larghe e ricche di lipidi e quindi più aterogene e un aumento in quelle più piccole e meno ateroprotettive¹⁶.

L'effetto protettivo delle HDL nei confronti del rischio cardiovascolare non si limita al loro ruolo nel trasporto inverso del colesterolo, ma comprende anche numerosi effetti benefici pleiotro-

pici sull'infiammazione cronica sistemica, sulla coagulazione e sullo stress ossidativo, tutti meccanismi fisiopatologici coinvolti anche nella microangiopatia diabetica.

Le diverse sottopopolazioni HDL potrebbero anche modulare il processo di flogosi cronica alla base dell'aterosclerosi, come suggerito da un recente studio che ha dimostrato un'associazione negativa delle particelle di HDL più ateroprotettive con i livelli circolanti di proteina C-reattiva (PCR) e interleuchina-6 in donne affette da DMT2¹⁷.

Alla luce di queste evidenze, il solo dosaggio dei livelli circolanti delle principali frazioni lipidiche potrebbe non essere sufficiente per far emergere l'associazione tra la dislipidemia diabetica e le complicanze microangiopatiche. In linea con questa ipotesi è la dimostrazione di un'associazione significativa e indipendentemente dei livelli di ApoA1 e apoB e del rapporto apoB/apoA1 con l'incidenza e la gravità della retinopatia diabetica¹⁸.

Anche la predisposizione genetica può giocare un ruolo nel modulare gli effetti della dislipidemia diabetica sulle complicanze microvascolari. Più del 50% del C-HDL circolante è, infatti, geneticamente determinato e diverse varianti in geni che codificano per proteine chiave nel metabolismo lipidico, come ad esempio la variante comune del gene TaqIB che codifica per la *cholesterol ester transfer protein* (proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; CETP), possono influenzare la dislipidemia aterogena e il suo eventuale coinvolgimento nella microangiopatia diabetica¹⁶.

Potenziali meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra dislipidemia aterogena e microangiopatia diabetica

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'associazione tra dislipidemia e microangiopatia diabetica sono ancora poco noti. Il rene partecipa al metabolismo lipidico e studi recenti hanno dimostrato che l'infiltrazione e il deposito intrarenale di lipidi provocato da alterazioni nella loro sintesi, *uptake* o efflusso, può provocare l'induzione dello stress ossidativo e il rilascio di citochine proinfiammatorie e di fattori di crescita, che si traducono in glomerulosclerosi e danno tubulo-interstiziale¹⁹. È noto infatti che le HDL possiedono proprietà anti-trombotiche, anti-ossidanti, antinfiammatorie e anti-apoptotiche, che potrebbero essere tutte variamente coinvolte nel danno microvascolare²⁰.

Per quanto riguarda il ruolo dei trigliceridi, è noto che l'ipetrigliceridemia determina l'accumulo di acidi grassi (NEFA) nelle cellule parenchimali di vari tessuti, quali epatociti, miociti e beta cellule pancreatiche, un fenomeno noto come lipotossicità. Sembra che, anche a livello renale, la lipotossicità possa essere responsabile di un processo di danno tubulare e sclerosi glomerulare^{21 22}.

Infine, è bene evidenziare che nei soggetti con diabete, le com-

plicanze microangiopatiche potrebbero seguire percorsi fisiopatologici comuni con la macroangiopatia.

Studi *cross-sectional* hanno dimostrato che la retinopatia diabetica è un indicatore di rischio indipendente per l'aterosclerosi subclinica nei pazienti con recente diagnosi di diabete²³ e la sua gravità si correla con la gravità dell'aterosclerosi carotidea²⁴.

In un gruppo di soggetti senza storia di malattia cardiovascolare, le complicanze microangiopatiche (renale e retinica) costituivano un fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica, specialmente nelle donne (1,6 95% CI 1,2-2,21 negli uomini, 1,5 95% CI 1,0-2,2 nelle donne)²⁵.

Risultati corroborati da uno studio recentissimo, che ha chiaramente evidenziato come il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti con DMT2 si associ al numero di complicanze microangiopatiche presenti²⁶.

Queste osservazioni suggeriscono che micro- e macroangiopatia possono condividere dei meccanismi fisiopatologici comuni ed essere sostenute dagli stessi fattori di rischio, inclusa la dislipidemia aterogena.

Conclusioni

I grandi trial ci hanno insegnato che mantenere la glicemia e la pressione arteriosa entro i target desiderati riduce, ma non annulla l'incidenza e la progressione della microangiopatia diabetica, lasciando un'ampia fetta di pazienti con un rischio residuo di sviluppare queste temibili complicanze.

Anche se il ruolo della dislipidemia aterogena associata al diabete nello sviluppo delle complicanze microangiopatiche non è stato ancora del tutto chiarito, i dati a oggi disponibili suggeriscono l'opportunità di valutare attentamente il profilo lipidico dei soggetti con diabete mellito, al fine di ridurre il rischio non solo di complicanze macroangiopatiche ma anche di microangiopatia. Appare quindi sempre più evidente che una gestione a tutto tondo, che non si limiti al raggiungimento dei valori *target* di glicemia, ma che coinvolga tutti i possibili fattori di rischio associati, quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità e appunto, la dislipidemia in tutte le sue sfaccettature, possa essere l'atteggiamento giusto per prevenire le complicanze sia macro- che microangiopatiche del diabete, in attesa di trials di intervento che dimostrino che la correzione farmacologica della dislipidemia possa apportare benefici definitivi in termini di riduzione del rischio.

Bibliografia

- 1 Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ, et al.; ACCORD Study Group. *Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients*. *Kidney Int.* 2012;81:586-94.
- 2 Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. *Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and*

- microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries.* Circulation 2014;129:999-1008.
- 3 Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. *Hypertriglyceridemia is independently associated with renal, but not retinal complications in subjects with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study.* PLoS One 2015;10:e0125512.
 - 4 Zoppini G, Negri C, Stoico V, et al. *Triglyceride-high-density lipoprotein cholesterol is associated with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus.* Metabolism 2012;61:22-9.
 - 5 Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F, et al.; AMD-Annals Study Group. *Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative.* Diabetes Care 2016;39:2278-87.
 - 6 Morton J, Zoungas S, Li Q, et al.; ADVANCE Collaborative Group. *Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study.* Diabetes Care 2012;35:2201-6
 - 7 Lin J, Hu FB, Mantzoros C, et al. *Lipid and Inflammatory Biomarkers and Kidney Function Decline in Type 2 Diabetes.* Diabetologia 2010;53:263-7.
 - 8 Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. *Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States.* Am J Ophthalmol 2006;141:446-55.
 - 9 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Gender differences in lipoprotein metabolism. Lipoproteine e loro metabolismo: differenze di genere.* The Italian Journal of Gender-Specific Medicine 2015;1:58-65.
 - 10 Hanai K, Babazono T, Yoshida N, et al. *Gender differences in the association between HDL cholesterol and the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients.* Nephrol Dial Transplant 2012;27:1070-5.
 - 11 Tolonen N, Hietala K, Forsblom C, et al.; FinnDiane Study Group. *Associations and interactions between lipid profiles, retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study.* J Intern Med 2013;274:469-79.
 - 12 Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. *Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States.* Am J Ophthalmol 2006;141:446-55.
 - 13 Takagi M, Babazono T, Uchigata Y. *Differences in risk factors for the onset of albuminuria and decrease in glomerular filtration rate in people with Type 2 diabetes mellitus: implications for the pathogenesis of diabetic kidney disease.* Diabet Med 2015;32:1354-60.
 - 14 Asztalos B, Sloop CH, Wong L, et al. *Two-dimensional electrophoresis of plasma lipoproteins: recognition of new apo A-I-containing subpopulations.* Biochim Biophys Acta 1993;1169:291-300.
 - 15 Asztalos BF, Roheim PS, Milani RL, et al. *Distribution of ApoA-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2670-6.
 - 16 Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, et al. *Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes.* Atherosclerosis 2010;210:294-301.
 - 17 Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. *Markers of Systemic Inflammation and Apo-AI Containing HDL Subpopulations in Women with and without Diabetes.* Int J Endocrinol 2014;2014:607924.
 - 18 Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. *Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids.* Diabetes Care 2011;34:474-9.
 - 19 Weinberg JM *Lipotoxicity.* Kidney Int 2006;70:1560-6.
 - 20 Rye KA, Barter PJ. *Cardioprotective functions of HDLs.* J Lipid Res 2014;55:168-79.
 - 21 Vaziri ND. *Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease.* J Ren Nutr 2010;20(5 Suppl):S35-43.
 - 22 Izquierdo-Lahuerta A, Martínez-García C, Medina-Gómez G. *Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease.* J Nephrol 2016;29:603-10.
 - 23 Son JW, Jang EH, Kim MK, et al. *Diabetic retinopathy is associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract 2011;91:253-9.
 - 24 De Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, et al. *Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:286-93.
 - 25 Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al.; Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. *Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location.* Diabetes Care 2007;30:1241-7
 - 26 Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al. *Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study.* Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:588-97.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

La dislipidemia aterogena associata al diabete è caratterizzata da:

- elevati livelli di colesterolo totale e di trigliceridi
- bassi livelli di colesterolo HDL e LDL, iperlipemia postprandiale
- ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, presenza in circolo di LDL piccole e dense
- iperlipemia post-prandiale, elevati livelli di colesterolo LDL e HDL

Sono fattori di rischio per le complicanze microangiopatiche del DMT2:

- il fumo, l'ipertensione arteriosa e la durata della malattia diabetica
- accanto a fattori di rischio noti, esistono altri fattori emergenti con significato clinico ancora da verificare, tra i quali la dislipidemia
- nessuna delle precedenti
- A + B

Le lipoproteine HDL hanno proprietà ateroprotettive in quanto:

- hanno un ruolo cruciale nel trasporto inverso del colesterolo
- hanno attività antinfiammatoria e anti-ossidante
- possiedono proprietà anti-trombotiche e anti-apoptotiche
- tutte le precedenti

Le sottopopolazioni HDL:

- sono particelle con differente contenuto in lipidi e proteine, che sembrano avere diverso impatto sul rischio cardiovascolare
- le più larghe e ricche in lipidi sono più ateroprotettive
- il diabete determina complesse alterazioni delle HDL, con aumento delle frazioni più aterogene
- A + C



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it