

Valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti con diabete mellito tipo 2 con bassi livelli di microalbuminuria



Ingannè D.*, Crimi S.*, Leone F.*, Caff A.*, Squatrito S.*, Sangiorgio L.*

danielainganne@msn.com

* Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare,
Centro di Riferimento regionale per il Diabete S. Signorelli Università degli Studi di Catania

Parole chiave: Rischio Cardiovascolare, Diabete mellito tipo 2, Microalbuminuria, Nefropatia diabetica, Disfunzione endoteliale.
Key words: Cardiovascular Risk, Type 2 Diabetes, Microalbuminuria, Diabetic Nephropathy, Endothelial Dysfunction.

Il Giornale di AMD, 2011;14:108-111

Riassunto

La microalbuminuria è considerata un marker di disfunzione endoteliale e della progressione del danno renale. In questo studio è stato valutato il rischio cardiovascolare in pazienti con Diabete tipo 2 e valori di microalbuminuria considerati nel range di normalità (<30 mg/24h). Sono stati studiati 51 soggetti con normale funzione renale e valori di microalbuminuria inferiori a 30 mg/24h in tre determinazioni consecutive. In tutti i pazienti sono stati valutati: parametri clinici, biochimici e le complicanze croniche del diabete. In base ai livelli di microalbuminuria i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: il primo (n° 23, 45%) con valori di microalbuminuria <10 mg/24h, il secondo gruppo (n° 28, 55%) con valori >10 mg/24h. L'analisi statistica ha mostrato che, i due gruppi, differiscono per alcuni parametri. Il nostro studio ha evidenziato che i soggetti con microalbuminuria >10 mg/24h mostrano una maggiore aterosclerosi. Pertanto la microalbuminuria potrebbe assumere il ruolo di marker precoce di danno endoteliale.

Summary

Microalbuminuria (MA) is usually used as an indicator of endothelial dysfunction and future renal damage. In this study we evaluate the cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes having MA levels in the normal range (<30mg/24h). Fifty-one subjects, with MA levels <30mg/24h in three consecutive evaluations, were enrolled. Routine clinical and biochemical evaluations and a screening for chronic complications of diabetes were performed. All patients showed a normal renal function. Based on the levels of MA, subjects were divided into two groups: Group I (n=23, 45%) with MA <10 mg/24 h, the Group II (n=28, 55%) having values >10 mg/24h. Statistical analysis showed meaningful differences in the two groups. Ours study suggest that MA >10 mg/24h represent a cut off for worse atherosclerosis signs. MA levels may play an important role in early detection of endothelial damage.

Introduzione

La microalbuminuria identifica un valore di albuminuria compresa tra 30 e 300 mg/24h, e la sua determinazione è utilizzata nella pratica clinica per lo screening

della Nefropatia Diabetica. La microalbuminuria non è solo un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della Nefropatia Diabetica, ma è anche considerata marker di disfunzione endoteliale e, come tale, è associata ad un aumento rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare⁽⁶⁻¹¹⁾. Negli ultimi anni sta emergendo che l'associazione tra escrezione renale di albumina e rischio cardiovascolare è una variabile continua e significativa anche per livelli di albumina al di sotto di quelli che tradizionalmente definiscono la microalbuminuria⁽¹²⁻¹⁸⁾.

Scopo

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il rischio cardiovascolare in pazienti con Diabete tipo 2 (DMT2) e valori di microalbuminuria considerati tradizionalmente nel range di normalità (<30 mg/24h).

Pazienti e metodi

Sono stati studiati 51 soggetti con diabete mellito tipo 2, con età media di 66±9 anni, di cui 22 donne (43.1%) e 29 uomini (56.9%) con durata di malattia di 15.2±10.1 anni; 28 (54.9%) praticavano terapia ipoglicemizzante orale, 12 (23.5%) terapia insulinica e 11 (21.5%) terapia combinata (ipoglicemizzanti orali ed insulina). Questi pazienti presentavano allo screening della nefropatia valori di microalbuminuria inferiori a 30 mg/24 h in tre determinazioni consecutive. In tutti i pazienti sono stati valutati parametri clinici (peso, BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa sistolica e diastolica) e biochimici (azotemia, creatinemia, emoglobina glicosilata, glicemia a digiuno e post-prandiale, profilo lipidico con colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL calcolato). Sono state valutate inoltre le complicanze croniche del diabete come retinopatia mediante retinografia e/o fluorangiografia, cardiopatia ischemica mediante ecg e/o ecocardiogramma, arteriopatia peri-

ferica mediante ecocolordoppler dei vasi epiaortici ed arti inferiori, secondo un protocollo standardizzato e da parte degli stessi operatori per i vari approcci diagnostici. L'analisi statistica è stata effettuata con SPSS 13.0 mediante t test per dati non appaiati. I risultati sono espressi come media \pm DS o in %.

Risultati

I pazienti, al momento dell'inserimento nello studio (Tab.1), presentavano un peso di 78.1 \pm 16.8 Kg, circonferenza vita di 103.1 \pm 11 cm, BMI di 29.8 \pm 5.4 Kg/m² e normale funzionalità renale (azotemia 39.1 \pm 10.4 mg/dl e creatininemia 0.8 \pm 0.2 mg/dl). Inoltre i soggetti presentavano valori di pressione arteriosa sistolica di 129.1 \pm 12.8 mmHg e valori di pressione arteriosa diastolica di 76.1 \pm 8 mmHg. L'emoglobina glicosilata media era 7.2 \pm 1.0 % ed avevano valori medi di glicemia a digiuno di 131.7 \pm 41.1 mg/dl, glicemia post-prandiale di 144.1 \pm 33.9 mg/dl, colesterolo totale 178.5 \pm 33.5 mg/dl, HDL 50.5 \pm 12.2 mg/dl, trigliceridi 129.8 \pm 64.6 mg/dl, colesterolo LDL di 102 \pm 30.7 mg/dl. Il 15.7% (n°8 pazienti) presentava pregresso infarto miocardico acuto (IMA) e il 13.7% (n°7) dei soggetti miocardiosclerosi. Per quanto riguarda l'arteriopatia periferica il 25.5% (n°13) presentava solo ispessimento medio intimale carotideo (IMT), il 39.2% (n°20) placche ateromasiche non emodinamicamente significative ai vasi epiaortici e/o arti inferiori (ATS) e il 35.3% (n°18) era già stato

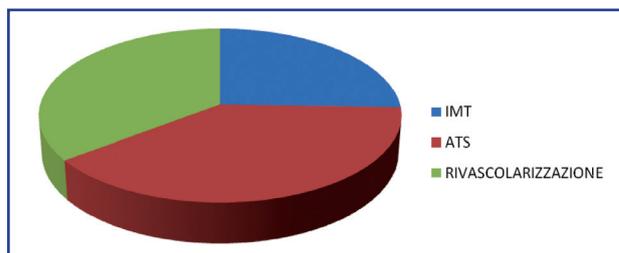


Figura 1. Distribuzione percentuale di ateromasia nei soggetti studiati. IMT (Ispessimento medio intimale) = 25.5% (n°13 pz); ATS (Placche non emodinamiche ai vasi epiaortici e/o arti inferiori) = 39.2% (n°20 pz); Rivascolarizzazione periferica con angioplastica, by-pass o tromboendoarterectomia = 35.3% (n°18 pz).

sottoposto ad interventi di rivascolarizzazione periferica mediante angioplastica, by-pass o intervento di tromboendoarterectomia (Fig.1). Il 23.6% (n°12 pazienti) presentava diversi gradi di retinopatia. I valori medi di microalbuminuria erano 11.2 \pm 8.5 mg/24h alla prima determinazione, 12.6 \pm 10.8 mg/24h alla seconda determinazione e 16.8 \pm 13.2 mg/24h alla terza determinazione. In base ai livelli di microalbuminuria i soggetti studiati sono stati suddivisi in due gruppi (Tab.2): il primo formato da 23 soggetti (45%) con valori di micro-

Tabella 2. Confronto delle caratteristiche analizzate nei due gruppi (M \pm DS).

Microalbuminuria (mg/24h)	I° Gruppo (N°23, 45%)	II° Gruppo (N°28, 55%)	p
	5.5 \pm 3.5	15.8 \pm 11.9	
Circonferenza Vita (cm)	102.5 \pm 4.5	103.6 \pm 5.6	ns
BMI (kg/m ²)	29.1 \pm 5.4	29.9 \pm 12.4	<0.40
Peso (Kg)	77.5 \pm 18.7	78.7 \pm 14.2	<0.036
Azotemia (mg/dl)	36.8 \pm 4.2	40.9 \pm 2,1	ns
Creatininemia (mg/dl)	0.83 \pm 0.5	0.9 \pm 0.5	ns
Emoglobina glicata (%)	7,4 \pm 0.7	6.9 \pm 1,4	ns
Glicemia media a digiuno (mg/dl)	141 \pm 27,5	124 \pm 15,6	ns
Glicemia media post-prandiale (mg/dl)	151.8 \pm 24.2	137.8 \pm 15.8	ns
Colesterolo Totale (mg/dl)	185.9 \pm 11.2	172.4 \pm 18.4	ns
Colesterolo HDL (md/dl)	52.7 \pm 6.2	48.7 \pm 5.4	ns
Trigliceridi (mg//dl)	107.2 \pm 5.4	97.7 \pm 12,2	ns
LDL Calcolato (mg/dl)	129.9 \pm 15	129.7 \pm 17	ns
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	132.6 \pm 15.8	126.2 \pm 8.9	<0.038
Pressione Artesiosa Diastolica (mmHg)	79.1 \pm 5.3	73.6 \pm 10.3	ns
Trial Making Test B, pazientipatologici, %	16.7	5.9	0.3958
Trial Making Test B-A, punteggio z, media \pm DS	0.53 \pm 1.49	0.43 \pm 1.17	0.8082

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e bio-umorali dei soggetti reclutati.

Pazienti (n.)	51
Età (anni)	66 \pm 9
Sesso (M)	29
(F)	22
Durata del Diabete (anni)	15,2 \pm 10,1
Terapia ipoglicemizzante (n.):	
-	28
-	12
-	11
Peso (Kg)	78,1 \pm 16,8
Circonferenza vita (cm)	103,1 \pm 11
BMI (kg/m ²)	29,8 \pm 5,4
Azotemia (mg/dl)	39,1 \pm 10,4
Creatininemia (mg/dl)	0,8 \pm 0,2
HbA1c (%)	7,2 \pm 1
Glicemia media a digiuno (mg/dl)	131,7 \pm 41,1
Glicemia media post prandiale (mg/dl)	144,1 \pm 33,9
Colesterolo totale (mg/dl)	178,5 \pm 33,5
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,5 \pm 12,2
Trigliceridi (mg/dl)	129,8 \pm 64,6
Colesterolo LDL (mg/dl)	102 \pm 30,7
PA sistolica (mm Hg)	129,1 \pm 12,8
PA diastolica (mm Hg)	76,1 \pm 8

albuminuria <10 mg/24h (media 5.5±3.5 mg/24h), il secondo formato da 28 soggetti (55%) con valori > 10 mg/24h (media 15.8±11.9 mg/24h). Il confronto statistico eseguito tra i due gruppi non ha mostrato differenze significative per quanto concerne: azotemia, creatinemia, circonferenza vita, emoglobina glicosilata, glicemia a digiuno e post-prandiale, colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL calcolato. Le uniche differenze riguardavano i valori di pressione arteriosa sistolica (132.6±15.8 mmHg vs 126.2±8.9 mmHg p <0.038) ed il peso (77.5±18.7 Kg vs 78.7±14.2 Kg p 0.036). Prendendo in esame le complicanze croniche, nei due gruppi non esiste una differenza significativa per quanto riguarda la presenza di cardiopatia ischemica (p=ns) (Fig2) ma vi era una significativa differenza per

la presenza di arteriopatia periferica (60.8% vs 71.4% p 0.0001) (Fig3) e di retinopatia diabetica (17.3% vs 35.7% p< 0.0001) (Fig.4).

Discussione e conclusione

La microalbuminuria è un marker di compromissione del sistema vascolare che comporta un aumentato rischio di malattia renale, cardiovascolare e retinica. Esiste una relazione continua fra escrezione renale di albumina e rischio cardiovascolare, anche per valori di microalbuminuria considerati nella norma, (12-18). Il rischio associato all'aumentata escrezione di albumina appare indipendente da altri fattori di rischio cardiovascolare e rifletterebbe un meccanismo autonomo di danno vascolare che potrebbe essere legato all'insulinoresistenza e alla conseguente disfunzione endoteliale⁽¹⁹⁻²⁰⁾. In accordo con queste ipotesi i pazienti con microalbuminuria superiore a 10 mg/24h presentano un peso significativamente più elevato rispetto a quelli con escrezione inferiore a tale valore e, verosimilmente, una maggiore insulinoresistenza. I soggetti con valori di microalbuminuria superiori a 10 mg/24h mostrano una maggiore predisposizione alla patologia aterosclerotica. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dallo stesso meccanismo etio-patogenetico di danno endoteliale. A supporto di questa ipotesi è anche il dato che i nostri pazienti hanno una maggiore prevalenza di retinopatia diabetica non proliferante.

Pertanto, lo screening della microalbuminuria assume un ruolo particolarmente importante nei soggetti diabetici non solo per la valutazione della nefropatia diabetica ma anche come marker precoce di danno endoteliale, in quanto ci permette di individuare i soggetti con più elevato rischio cardiovascolare.

Conflitto di interesse nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Ritz E, et al. End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimension. *Am J Kidney Dis.* 34:795-808, 1999
2. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis.* 27:167-94, 1996
3. Ritz E, Reinhold Orth S. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1127:1131-341, 1999
4. Estacio RO, Schriber RW. Diabetic nephropathy: pathogenesis, diagnosis and prevention of progression. *Adv Intern Med.* 359-408, 2011
5. Viberti GC, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430-2, 1982
6. Valmadrid CT, et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in person with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 160(8):1093-100, 2000
7. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 254:45-66, 2003

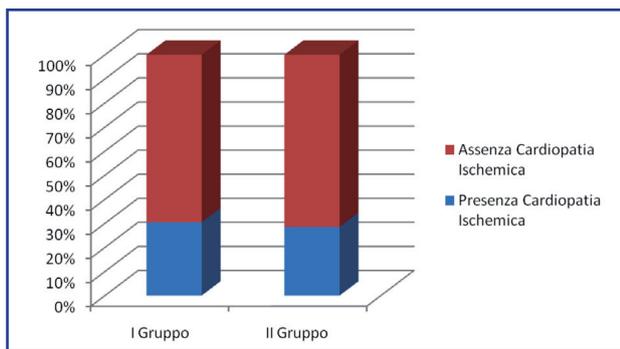


Figura 2. Distribuzione percentuale della Cardiopatia Ischemica nei due gruppi di pazienti.

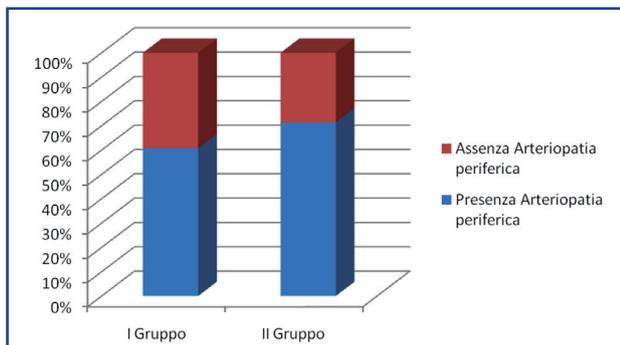


Figura 3. Distribuzione percentuale dell'Arteriopatia periferica nei due gruppi di pazienti.

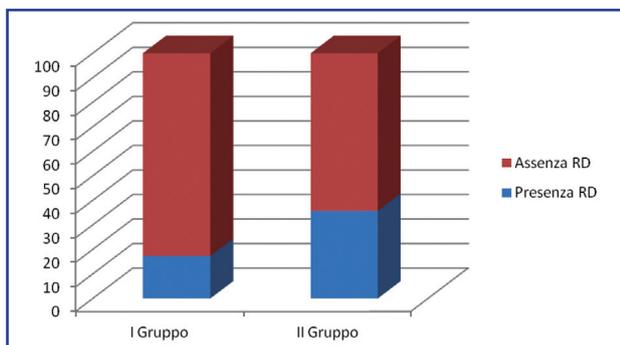


Figura 4. Distribuzione percentuale dell'Arteriopatia periferica nei due gruppi di pazienti.

8. De Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 70:1214-22, 2006
9. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* (92):S59-62, 2004
10. Sulikowska B, Manitius J. Proteinuria as a predictor of risk of cardiovascular disease: a new insight. *Pol Arch Med Wewn.* Sep 117(9):411-4, 2007
11. Perkovic V, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* Oct 5(10):e207, 2008
12. Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion predicts risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in the general population. *Circulation* 106:1777-82, 2002
13. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int.* 70:1214-22, 2006
14. Arnolov J, et al. Low grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 112:969-75, 2005
15. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* Nov (92):S59-62, 2004
16. Rachmani R, et al. Consideration about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: lessons from an 8-year follow up study of 599 patients. *Diabet Res Clin Pract* 187-194 2000
17. Reffelmann T, et al. Urinary albumin excretion, even within the normal range, predicts an increase in left ventricular mass over the following 5 years. *Kidney Int.* Jun 77(12):1115-22, 2010
18. Leitao CB, et al. What values should be used to diagnose microalbuminuria in patients with diabetes mellitus?. *Arch Bras Endocrinol Metabol.* Apr 50(2): 322-6. 2006
19. Solomon SD, et al. and for the Prevention of events with ACE Inhibition (PEACE) Investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 116:2687-93, 2007
20. Parvanova Ai, et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes* 55: 1456-62, 2006