

## Fattori di rischio cardiovascolare lipidici e non lipidici in donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica



G.T. Russo<sup>1</sup>, E.L. Romeo<sup>1</sup>, A. Giandalia<sup>1</sup>, A. Alibrandi<sup>2</sup>, P. Villari<sup>1</sup>, A. Mirto<sup>1</sup>, S. Zaccuri<sup>1</sup>, M.F. Stagno<sup>1</sup>, G. Perdichizzi<sup>1</sup>, M. Previti<sup>1</sup>, A. Di Benedetto<sup>1</sup>, D. Cucinotta<sup>1</sup>

giuseppina.russo@unime.it

<sup>1</sup> UOC Medicina delle Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario di Messina;

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Statistiche, Università di Messina

**Parole chiave:** Diabete mellito di tipo 2, Cardiopatia ischemica, Infiammazione cronica sistemica, Disfunzione endoteliale, Donne

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, Coronary artery disease, Chronic inflammation, Endothelial dysfunction, Women

Il Giornale di AMD, 2012;15:245-250

### Riassunto

La cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la principale causa di morte nelle donne affette da diabete di tipo 2. Oltre all'iperglicemia ed alla dislipidemia, altri fattori potrebbero contribuire a questo eccesso di rischio.

**Scopo.** Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza di diversi fattori di rischio comuni ed emergenti in un gruppo di donne diabetiche di tipo 2 post-menopausa con (n=36) e senza CHD (n=59).

**Metodi.** Di ogni paziente sono stati raccolti dati clinici ed antropometrici e dosati i livelli plasmatici di hsPCR, IL-6, resistina, VCAM-1, omocisteina (tHcy), folati, vitamina B12, oltre i comuni parametri lipidici e metabolici.

**Risultati.** Le donne diabetiche con CHD avevano età, durata della menopausa, durata del diabete maggiori ed una maggiore prevalenza di familiarità per CVD e di ipertensione arteriosa (P<0.05 tutti). Rispetto al gruppo di controllo, nelle donne affette da CHD vi era evidenza di livelli sierici significativamente superiori di creatinina (P=0.007) e trigliceridi (P=0.005). Non vi erano invece differenze significative tra i due gruppi nei valori di BMI e circonferenza vita, così come nei livelli di glicemia, HbA1c, colesterolo totale, LDL-C e HDL-C. Le donne con CHD presentavano inoltre livelli più elevati di tHcy (P=0.01), VCAM-1 (P=0.03) e resistina (P=0.003), mentre i livelli di folati, vitamina B12, hsPCR e IL-6 erano paragonabili tra i due gruppi. All'analisi multivariata, la funzionalità renale era il parametro più fortemente associato alla CHD in questa popolazione.

**Conclusioni.** I nostri dati sottolineano l'importanza dei fattori di rischio CHD non lipidici nelle donne con diabete di tipo 2.

### Summary

Coronary heart disease (CHD) is the main cause of death in type 2 diabetic women. Besides hyperglycaemia and dyslipidemia, other factors may contribute to this excessive atherosclerotic risk.

**Aim of the study.** The aim of this study was to evaluate the prevalence of several common and emerging CHD risk factors in a group of postmenopausal type 2 diabetic women with (n=36) and without CHD (n=59).

**Methods.** Clinical and anthropometric data were collected, and metabolic and lipid profile, as well as plasma levels of total homocysteine (tHcy), folate, vitamin B12, hs-PCR, IL-6, resistin and VCAM-1 were measured in all the participants.

**Results.** Age, menopause and diabetes duration, CVD familiarity and prevalence of hypertension were significantly greater in diabetic women with CHD (P<0.05 for all comparisons). CHD women also showed higher levels of creatinine (P=0.007) and triglycerides (P=0.005). The two groups were comparable for BMI, waist circumference, fasting plasma glucose, HbA1c, total cholesterol (T-C), LDL-C, HDL-C. Moreover, CHD diabetic women showed significantly higher levels of tHcy (P=0.01), VCAM-1 (P=0.03) and resistin (P=0.003), whereas no difference in folate, vitamin B12, hs-PCR and IL-6 levels were noted between the two groups. At multivariate analysis, renal function was the stronger risk factor associated with CHD in this population.

**Conclusions.** Our data point to the role of non lipid CHD risk factors in post-menopausal type 2 diabetic women.

### Introduzione

La cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la principale causa di morte nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2<sup>(1)</sup>.

In molti gruppi etnici il diabete presenta una maggiore prevalenza tra le donne<sup>(2)</sup>, che sono così esposte ad una maggiore morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari (CVD). Il diabete sembra infatti annullare il "vantaggio pre-menopausale" legato all'azione cardioprotettiva degli estrogeni<sup>(1,3)</sup>, tanto che le donne diabetiche presentano un rischio di CVD 2-3 volte maggiore<sup>(4,5)</sup> ed un tasso di mortalità più elevato rispetto alle donne non diabetiche, anche prima della menopausa<sup>(6,7)</sup>.

Anche se il diabete è un potente e ben riconosciuto fattore di rischio per CVD, questo eccesso di rischio non è ascrivibile alla sola iperglicemia ma altri fattori, quali la dislipidemia aterogena tipicamente associata al diabete, l'infiammazione sistemica di basso grado ed il danno endoteliale, potrebbero giocare un ruolo nell'accelerare il processo aterosclerotico nelle donne diabetiche.

Nella genesi del rischio aterosclerotico dei soggetti diabetici, particolare importanza viene data alla cosid-

detta "ipotesi lipidica". Accanto all'ipercolesterolemia, anche la presenza di bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C), insieme ad un aumento dei livelli di trigliceridi, alla presenza di LDL piccole e dense (sLDL) e all'iperlipidemia postprandiale<sup>(8)</sup> sono stati associati al rischio CVD di questi pazienti.

Tra i fattori di rischio non lipidici, l'infiammazione sistemica gioca senz'altro un ruolo cruciale, tanto che oggi l'aterosclerosi viene considerata una malattia infiammatoria cronica<sup>(9,10)</sup>.

La flogosi cronica sembra inoltre implicata nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2 e dell'insulino-resistenza<sup>(11,12)</sup>. Accanto ad alcuni marcatori di flogosi, come la proteina C-reattiva (hsPCR), che si sono dimostrati in grado di predire, in modo consistente, l'insorgenza della CVD anche nei pazienti diabetici<sup>(13)</sup>, per altri come la resistina, il ruolo nell'obesità, nell'insulino-resistenza e nel rischio CVD appare ancora controverso<sup>(14,15)</sup>. La resistina è un ormone proteico sintetizzato nel tessuto adiposo dai macrofagi e dai pre-adipociti, che si è dimostrato in grado di stimolare il rilascio di citochine pro-infiammatorie e di intervenire nel metabolismo glucidico, stimolando la neoglucogenesi epatica e inibendo l'up-take di glucosio<sup>(16)</sup>. Gli studi animali sulla resistina sembrano indicare un suo ruolo nell'insulino-resistenza e nel diabete mellito di tipo 2<sup>(14,17)</sup>, mentre nell'uomo il valore predittivo di questo marcatore appare ancora incerto<sup>(15)</sup>. L'interleuchina 6 (IL-6) è una molecola dell'infiammazione secreta da numerosi tipi cellulari, inclusi gli adipociti, in grado di influenzare il rilascio di diverse molecole dell'infiammazione, tra cui la PCR. I livelli di IL-6 sono aumentati nell'obesità e dopo la menopausa e sono stati associati ad un aumentato rischio CVD<sup>(18)</sup>, oltre che all'insulino-resistenza e al diabete di tipo 2<sup>(12)</sup>.

Anche alcuni marcatori di disfunzione endoteliale potrebbero contribuire a definire il rischio di CVD nelle donne diabetiche. La VCAM-1 (molecola di adesione cellulare-1) appartiene ad una famiglia di molecole espresse sulla superficie delle cellule endoteliali e consente l'adesione di linfociti e monociti circolanti all'endotelio, una delle prime fasi del processo aterosclerotico<sup>(19)</sup>. I livelli di sVCAM-1 sono inoltre stati associati allo sviluppo del diabete di tipo 2 e al rischio di morte per CVD<sup>(20)</sup>.

Tra i fattori di rischio cosiddetti "emergenti", l'ipermocisteinemia moderata è stata per lungo tempo considerata un potenziale fattore di rischio CVD, tanto nella popolazione generale quanto in quella con diabete, anche se il suo ruolo appare ancora oggi controverso e, in generale, poco studiato nelle donne<sup>(21, 22)</sup>.

Infatti, nonostante la CHD sia la principale causa di morte in entrambi i sessi, il ruolo dei diversi fattori di rischio CVD non è stato adeguatamente valutato nelle donne, ed in particolare in quelle affette da diabete di tipo 2, in cui una maggiore prevalenza dei fattori di rischio CVD noti ed emergenti, e/o un loro maggior impatto clinico potrebbero spiegarne la precoce ed elevata morbilità e mortalità per CHD<sup>(7)</sup>.

Lo scopo di questo studio è stato pertanto quello di valutare la prevalenza di diversi fattori di rischio comuni ed emergenti in un gruppo di donne diabetiche di tipo 2 post-menopausa con e senza CHD.

## Materiali e metodi

Hanno partecipato allo studio 95 donne in menopausa affette da diabete mellito di tipo 2 (36 con e 59 senza cardiopatia ischemica), reclutate tra i soggetti afferenti all'ambulatorio di Diabetologia del Policlinico Universitario di Messina. La menopausa è stata definita come periodo di amenorrea superiore a 12 mesi nelle donne con utero intatto o, nelle donne sottoposte a isterectomia, considerando la data dell'intervento come data di inizio.

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 è stata posta secondo i criteri dell'American Diabetes Association (ADA) del 1997 e tutte le pazienti erano in trattamento con terapia dietetica, ipoglicemizzanti orali, insulina o una associazione tra questi al momento dello studio.

I criteri di esclusione, validi per tutte le partecipanti, comprendevano: terapia ormonale sostitutiva, farmaci ipolipemizzanti (fibrati, statine, acidi grassi omega 3), glitazoni, farmaci antiinfiammatori non steroidei e corticosteroidi; valori di creatinina serica >1.5 mg/dl, macroalbuminuria, insufficienza renale, epatica, cardiaca, neoplasie, patologie tiroidee non trattate o malattie infiammatorie sistemiche nei 6 mesi precedenti allo studio. Tutte le partecipanti allo studio hanno fornito il loro consenso informato.

I dati clinici sono stati raccolti mediante un questionario standardizzato. Tutte le partecipanti sono state sottoposte a prelievo venoso dopo 12-14 ore di digiuno. I livelli a digiuno di glucosio e creatinina sono stati dosati con metodiche standardizzate. L'emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) è stata dosata con la tecnica HPLC (valori normali nel nostro laboratorio: 4-6%).

Il colesterolo totale (TC) e i livelli di trigliceridi sono stati dosati con metodiche enzimatiche standardizzate. Il colesterolo LDL (LDL-C) è stato dosato con l'utilizzo di reagenti dell'Equal Diagnostics (Exton, PA). Il colesterolo HDL (HDL-C) è stato dosato direttamente mediante l'utilizzo di kit Roche Diagnostics (Indianapolis, IN). I livelli di hs-PCR sono stati dosati con un test ad alta sensibilità (Dade Behring Inc., Deerfield, Illinois); quelli di IL-6, resistina e sVCAM-1 sono stati determinati con il metodo ELISA (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota). La concentrazione plasmatica di tHcy è stata misurata con tecnica HPLC, mentre i livelli plasmatici di folati e vitamina B12 sono stati dosati con tecnica radioimmunologica.

La cardiopatia ischemica (CHD) è stata definita come storia clinica documentata di cardiopatia ischemica cronica, infarto miocardico, by-pass coronarico, o angioplastica coronarica.

## Risultati

Le caratteristiche cliniche delle donne diabetiche partecipanti allo studio sono mostrate nella tabella 1. Le donne diabetiche con CHD avevano età, durata della menopausa e durata del diabete maggiori rispetto alle donne senza CHD, insieme ad una maggiore prevalenza di familiarità per CVD ( $P < 0.05$  tutti). I due gruppi erano invece paragonabili per BMI, circonferenza vita, valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Nel gruppo con CHD vi era, inoltre, un maggior numero di donne in trattamento con insulina (22% verso

2%), mentre non vi erano differenze significative nella percentuale di soggetti in trattamento con metformina e/o altri ipoglicemizzanti orali. La percentuale dei soggetti con ipertensione arteriosa, definita come elevati valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica, e/o terapia antiipertensiva in atto, era significativamente maggiore nelle donne diabetiche con rispetto a quelle senza CHD ( $P = 0.001$ ).

La tabella 2 mostra il profilo metabolico e l'assetto lipidico nelle donne diabetiche di tipo 2 partecipanti allo studio in base alla presenza della CHD. Rispetto alle donne di controllo, quelle con CHD avevano livelli serici a digiuno significativamente più elevati di creatinina ( $P = 0.003$ ) e trigliceridi ( $P = 0.003$ ), mentre non vi erano differenze nei livelli di glicemia,  $HbA_{1c}$ , né in quelli di colesterolo totale, LDL-C e HDL-C tra i due gruppi, che non erano in trattamento con farmaci ipolipemizzanti al momento dello studio.

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche nelle donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica (CHD). I dati sono n, %, medie  $\pm$  SD. Sono mostrati solo i valori di p significativi; p 1 = p corretto per età. PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica; OHAs, ipoglicemizzanti orali.

	Donne senza CHD	Donne con CHD	p	p1
n. (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
Età (anni)	62.20 $\pm$ 8.12	70.5 $\pm$ 7.49	0.0001	
Durata della menopausa (anni)	11.54 $\pm$ 8.37	21.92 $\pm$ 9.19	0.0001	0.04
Durata del diabete (anni)	7.21 $\pm$ 10.06	12.25 $\pm$ 8.54	0.02	-
Familiarità per CVD n. (%)	13 (22.03)	20 (55.5)	0.001	-
Familiarità per diabete n. (%)	27 (45.8)	19 (52.8)	-	-
Fumatrici n. (%)	7 (11.9)	1 (2.8)	-	-
Bevande alcoliche n. (%)	11 (18.64)	3 (8.3)	-	-
Peso (Kg)	74.87 $\pm$ 15.41	73.53 $\pm$ 11.11	-	-
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30.72 $\pm$ 5.75	30.75 $\pm$ 4.93	-	-
Circonferenza vita (cm)	101.00 $\pm$ 11.63	101.69 $\pm$ 10.79	-	-
PAS (mm Hg)	138.47 $\pm$ 18.71	138.06 $\pm$ 14.16	-	-
PAD (mm Hg)	79.32 $\pm$ 9.26	77.64 $\pm$ 9.45	-	-
Ipertensione arteriosa n. (%)	38 (64.4)	34 (94.4)	0.001	
Terapia con OHAs n. (%)	49 (83.05)	27 (75%)	-	-
Terapia con metformina n. (%)	41 (69.5)	20 (55.6)	-	-
Terapia insulinica n. (%)	1 (1.7)	8 (22.2)	0.001	0.001

**Tabella 2.** Profilo lipidico e metabolico nelle donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica (CHD). I dati sono n, %, medie  $\pm$  SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi. p 1 = p corretto per età. LDL-C, colesterolo LDL; HDL-C, colesterolo HDL.

	Donne senza CHD	Donne con CHD	p	p1
n. (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
Glicemia a digiuno (mg/dl)	160.12 $\pm$ 45.65	163.06 $\pm$ 54.35	-	-
$HbA_{1c}$ (%)	7.60 $\pm$ 1.49	7.56 $\pm$ 1.53	-	-
Creatinina (mg/dl)	0.87 $\pm$ 0.13	1.02 $\pm$ 0.29	0.003	0.05
Colesterolo totale (mg/dl)	188.53 $\pm$ 29.16	178.51 $\pm$ 27.26	-	-
LDL-C (mg/dl)	117.32 $\pm$ 26.81	112.81 $\pm$ 25.09	-	-
HDL-C (mg/dl)	49.83 $\pm$ 13.66	48.29 $\pm$ 13.54	-	-
LDL/HDL	2.60 $\pm$ 1.08	2.29 $\pm$ 0.76	-	-
Trigliceridi (mg/dl)	102.36 $\pm$ 40.80	134.80 $\pm$ 57.63	0.003	0.002

Quando i livelli dei marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale sono stati paragonati nei due gruppi (Tabella 3), le donne diabetiche con CHD avevano livelli significativamente più elevati di tHcy ( $P = 0.002$ ), resistina ( $P = 0.001$  e  $P = 0.005$ , dopo correzione per età) e sVCAM-1 ( $P = 0.048$ ).

I livelli plasmatici di IL-6, vitamina B12 e folati erano paragonabili tra i due gruppi ( $P > 0.05$ ), così come i livelli i livelli circolanti di hsPCR, che erano elevati sia nelle donne con CHD sia in quelle di controllo (5.02 mg/L e 4.90 mg/L, rispettivamente;  $P > 0.05$ ).

**Tabella 3.** Livelli plasmatici di omocisteina (tHcy), vitamine B, marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale nelle donne diabetiche di tipo 2 con e senza cardiopatia ischemica (CHD). I dati sono n, %, medie  $\pm$  SD. Sono mostrati solo i valori di p significativi. p 1 = p corretto per età.

	Donne senza CHD	Donne con CHD	p	p1
n. (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
tHcy (mmol/l)	12.67 $\pm$ 5.43	16.33 $\pm$ 7.37	0.002	-
Folati (ng/mL)	4.97 $\pm$ 2.52	4.92 $\pm$ 1.93	-	-
Vit B12 (pg/mL)	396.59 $\pm$ 181.79	409.48 $\pm$ 203.98	-	-
hsPCR (mg/L)	5.02 $\pm$ 7.34	4.90 $\pm$ 4.55	-	-
IL-6 (pg/ml)	3.04 $\pm$ 3.84	3.35 $\pm$ 2.03	-	-
Resistina (ng/ml)	9.41 $\pm$ 3.33	12.43 $\pm$ 5.21	0.001	0.005
sVCAM-1 (ng/ml)	748.18 $\pm$ 194.8	940.11 $\pm$ 481.97	0.048	-

**Correlazione univariata tra marcatori di flogosi sistemica e danno endoteliale e parametri in studio.**

In tutte le donne partecipanti allo studio i livelli di hsPCR e IL-6 correlavano significativamente con il BMI (P<0.001 per entrambi) e la circonferenza vita (P=0.005 per entrambi). Inoltre, l'IL-6 correlava significativamente con il rapporto LDL/HDL (P=0.03), la trigliceridemia (P=0.04) e negativamente con i livelli di HDL-C (P= 0.003). I livelli di tHcy correlavano significativamente con la creatinina (P<0.001) e negativamente con i folati (P=0.007), mentre i livelli di sVCAM-1 correlavano negativamente con l'HbA<sub>1c</sub> (P=0.006).

I livelli di resistina correlavano significativamente con quasi tutti i parametri in studio; in particolare con il BMI (P=0.01), la circonferenza vita (P=0.03), la pressione arteriosa sistolica e diastolica (P=0.03 e 0.02, rispettivamente), la creatinina (P=0.01), i trigliceridi (P=0.002) e i folati (P=0.03), e negativamente con i livelli di HDL-C (P=0.03).

La hsPCR e l'IL-6 correlavano inoltre significativamente tra di loro (P<0.001 per entrambi), mentre la resistina mostrava correlazioni significative con tutti i marcatori in studio, ed in particolare con i livelli di tHcy (P=0.04), hsPCR (P=0.03), cVCAM-1 (P<0.001) e IL-6 (P=0.01).

**Fattori associati alla CHD nelle donne diabetiche di tipo 2 in menopausa.**

La creatininemia, la terapia con insulina, l'ipertensione arteriosa, la familiarità per CHD, i livelli di resistina, la durata della menopausa, l'età, i livelli di tHcy, la durata del diabete, la trigliceridemia e i livelli di sVCAM-1 erano i fattori significativamente ed indipendentemente associati alla CHD nelle donne diabetiche partecipanti allo studio (P<0.05), sebbene con un peso statistico diverso (Tabella 4). Al contrario, i livelli di LDL-C non erano predittivi per la CHD in questa coorte.

**Tabella 4.** Fattori associati in maniera significativa ed indipendente alla cardiopatia ischemica (CHD) all'analisi multivariata nelle donne diabetiche di tipo 2 partecipanti allo studio. CHD, cardiopatia ischemica; tHcy, omocisteina plasmatica totale; 95% CI, intervallo di confidenza.

	B	p	OR	95% CI
Creatinina	4.19	0.006	65.777	3.420-1264.983
Terapia insulinica	2.81	0.01	16.571	1.975-139.059
Iipertensione arteriosa	2.24	0.004	9.395	2.050-43.058
Familiarità CHD	1.306	0.04	3.692	1.052-12.957
Resistina	0.180	0.003	1.197	1.062-1.348
Durata menopausa	0.131	0.001	1.140	1.063-1.223
Età	0.126	0.001	1.134	1.067-1.204
tHcy	0.09	0.02	1.098	1.017-1.186
Durata diabete	0.055	0.04	1.056	1.002-1.113
Trigliceridi	0.014	0.004	1.014	1.004-1.023
sVCAM-1	0.002	0.02	1.002	1.000-1.004

**Discussione e conclusioni**

Le donne affette da diabete mellito presentano un elevato rischio CVD. Il diabete sembra infatti eliminare le differenze di genere che caratterizzano la mortalità e morbilità per CHD nella popolazione generale (6,7).

Sebbene la CHD sia ormai largamente riconosciuta come una malattia a patogenesi multifattoriale, l'attenzione dei clinici è spesso rivolta solo alla valutazione del profilo lipidico e, in particolare, dei valori di LDL-C. Sebbene il colesterolo LDL rimanga l'obiettivo principale per la riduzione del rischio CVD anche nei soggetti diabetici, numerose evidenze suggeriscono invece che diversi altri fattori, lipidici e non lipidici, possano contribuire al rischio di CHD anche nelle donne con diabete mellito di tipo 2<sup>(7, 23)</sup>.

In generale, tutte le donne partecipanti al nostro studio presentavano valori di LDL-C modicamente elevati rispetto ai target oggi suggeriti per i soggetti diabetici e tali valori erano sovrapponibili nelle donne con e senza CHD. All'analisi multivariata, inoltre, le concentrazioni di LDL-C non apparivano tra i fattori correlati in maniera indipendente con la CHD in questa popolazione, mentre un'associazione indipendente è stata riscontrata con la trigliceridemia. E' infatti noto come nelle condizioni di insulino-resistenza ed in particolare nel diabete di tipo 2 la dislipidemia sia caratterizzata da elevati valori di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL, oltre che da alterazioni più fini del metabolismo e nella composizione delle lipoproteine, spesso con valori di LDL-C entro il range della norma<sup>(8, 24)</sup>. Anche se non si può escludere che la scarsa numerosità del campione abbia giocato un ruolo in questi risultati, i nostri dati ottenuti su una ben selezionata popolazione di donne

diabetiche, che non erano trattate con farmaci ipolipemizzanti, suggeriscono come altri fattori giochino un ruolo preponderante nel rischio di CHD, al di là dello stesso LDL-C.

Tra questi altri fattori, i nostri dati confermano l'importanza della funzionalità renale, dell'ipertensione arteriosa e della familiarità per CVD. L'insufficienza renale cronica si associa infatti ad un aumento del rischio di CVD, che rappresenta la principale causa di morte in questi pazienti<sup>(25)</sup>. L'associazione con le malattie cardiovascolari sembra inoltre influenzata dalla presenza di diverse combinazioni di fattori di rischio, essendo ancora più elevata nei pazienti affetti da diabete mellito<sup>(26)</sup>. L'ipertensione arteriosa è uno dei classici fattori di rischio CVD e, in numerosi studi su pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, la sua prevalenza sembra maggiore nelle donne rispetto agli uomini, con un forte impatto sulla CHD<sup>(27)</sup>. Anche la familiarità sembra giocare un ruolo significativo sul rischio di CHD, dal momento che questa riconosce come base fisiopatologica l'interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali.

I nostri dati sembrano confermare l'importanza predittiva di tutti questi fattori in una popolazione ad elevato rischio CVD come quella delle donne affette da diabete di tipo 2.

Tuttavia, accanto a quelli già noti, dal nostro studio emerge il ruolo di altri fattori cosiddetti "emergenti", come la resistina, la tHcy e la sVCAM-1, anch'essi associati in maniera indipendente alla CHD nella nostra popolazione di donne diabetiche, seppur con un peso statistico nettamente inferiore rispetto ai fattori appena citati.

L'attuale interpretazione dell'aterosclerosi come malattia infiammatoria cronica ha indirizzato l'attenzione dei ricercatori verso i marcatori di flogosi e la loro capacità di predire il rischio cardiovascolare. In questo contesto svolge un ruolo essenziale il tessuto adiposo, in grado di sintetizzare e secernere le «adipochine», proteine coinvolte nella flogosi, nella crescita cellulare fino all'omeostasi glicemica<sup>(28)</sup>. Resistina, tHcy e sVCAM-1, sono stati tutti e tre variamente associati all'insulino-resistenza, al diabete di tipo 2 e, soprattutto, al rischio di CVD. I nostri dati suggeriscono come questi fattori possano giocare un ruolo anche nelle donne diabetiche, meritando di essere indagati in studi prospettici di maggiori dimensioni.

Sull'omocisteina, in particolare, diversi studi ne hanno indagato il potenziale ruolo come fattore di rischio per CHD, tanto nella popolazione generale quanto in quella affetta da diabete, riportando però risultati contrastanti ed in larga parte deludenti<sup>(21, 22, 29)</sup>. Tuttavia, anche se i meccanismi con cui l'iperomocisteinemia si associa all'aterosclerosi non sono ad oggi del tutto noti, anch'essa sembra coinvolta nella flogosi sistemica, come dimostrato dalla sua capacità di indurre il rilascio di citochine pro-infiammatorie e di molecole di adesione cellulare,

influenzando così la formazione e la progressione della placca aterosclerotica, oltre a stimolare direttamente l'adesione dei monociti alla parete vasale (29). Resta quindi da stabilire se, anche alla luce di queste relazioni, l'omocisteina possa costituire un fattore di rischio specificamente nelle donne ed in particolare in quelle affette da diabete di tipo 2, sebbene, come riportato dal nostro gruppo, i livelli plasmatici di tHcy nelle donne diabetiche sono paragonabili a quelli delle donne non diabetiche e sembrano regolati dagli stessi fattori, come la menopausa o il background genetico<sup>(30)</sup>.

Infine, non si deve dimenticare che il diabete di per sé è un potente fattore di rischio per CHD, come confermato anche dai nostri dati. Infatti, all'analisi multivariata, la terapia insulinica e la durata del diabete, insieme all'età ed alla durata della menopausa erano anch'essi associati alla CHD nelle donne esaminate, suggerendo come l'età più avanzata e la maggiore durata di malattia, anche per il progressivo deterioramento della funzionalità renale ad essi associati, possano contribuire alla CHD nelle donne diabetiche.

Accanto a fattori di rischio noti per CHD, come la funzionalità renale, l'ipertensione arteriosa, lo stesso diabete e la familiarità, i nostri dati sottolineano l'importanza dei marcatori di flogosi e disfunzione endoteliale nel rischio CHD di donne diabetiche di tipo 2, a parità di valori di LDL-C. Tutti questi fattori potrebbero quindi contribuire a determinare il rischio residuo che tanto incide sulla morbilità e mortalità dei pazienti affetti da diabete di tipo 2.

**Conflitto di interesse:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 2:120-26, 1979.
2. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 21:518-24, 1998.
3. Raza JA, Reinhart RA, Movahed A. Ischemic heart disease in women and the role of hormone therapy. *Int J Cardiol* 96:7-19, 2004.
4. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 155:57-61, 1995.
5. Barrett Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *J Am Med Assoc* 265:627-31, 1991.
6. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 158:617-21, 1998.
7. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:474-80, 2010.
8. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 46: 733-49, 2003.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-43, 2002.

10. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 107:391-7, 2003.
11. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 52:1799-805, 2003.
12. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286:327-34, 2001.
13. Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 8:28-36, 2006.
14. Burnett MS et al. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 64-68, 2006.
15. Janke J et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 10:1-5, 2002.
16. Palanivel R, Maida A, Liu Y, Sweeney G. Regulation of insulin signalling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia*. 49:183-90, 2006.
17. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-12, 2001.
18. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14:741-51, 2008.
19. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 3171-82, 2009.
20. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Increased levels of Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *The Hoorn Study*. *Diabetes* 49: 485-91, 2000.
21. Russo GT, Di Benedetto A, Magazzù D, Giandalia A, Giorda CB, Ientile R, et al. Mild hyperhomocysteinemia, C677T polymorphism on methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of macroangiopathy in type 2 diabetes: a prospective study. *Acta Diabetol* 48:95-101, 2011.
22. Russo GT, Cucinotta D. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk in diabetes mellitus *Ann Ist Super Sanita* 39:153-63, 2003.
23. Fruchart JC, Sachs FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceske R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 102: 1K-34K, 2008.
24. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. 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* 210:294-301, 2010.
25. Rodriguez-Iturbe B, Correa-Rotter R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Expert Opin Pharmacother* 11:2687-98, 2010.
26. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Levy D, Fox CS. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 102:47-53, 2008.
27. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 27:2898-904,2004.
28. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (11 Suppl 1):S64-73, 2008.
29. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *The New Engl J Med* 338: 1042-50, 1998.
30. Russo GT, Di Benedetto A, Alessi E, Giandalia A, Gaudio A, Ientile R, et al. Menopause modulates homocysteine levels in diabetic and non-diabetic women. *J Endocrinol Invest* 31 :546-51, 2008.

