



**Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Messina**

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE LIPIDICI E NON LIPIDICI IN DONNE DIABETICHE DI TIPO 2 CON E SENZA CARDIOPATIA ISCHEMICA

**Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Fallanca F, Labate AM,
Perdichizzi G, Di Benedetto A., Cucinotta D.**



Background 1

- ✓ **La cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la principale causa di morte nelle donne affette da diabete mellito di tipo 2.**
- ✓ **L'esposizione a lungo termine ad elevati livelli di glucosio non è la sola responsabile di questo eccesso di rischio CVD**
- ✓ **Alla CHD nel diabete contribuiscono la *dislipidemia aterogena* tipicamente associata al diabete, l'*infiammazione* sistemica di basso grado e il *danno endoteliale*, prima tappa del processo aterosclerotico.**



Background 2

- ✓ **L'infiammazione cronica sistemica sembra coinvolta anche nella patogenesi del *diabete mellito* e dell'*insulino-resistenza* e potrebbe partecipare allo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche dei pazienti diabetici.**

(Duncan BB et al. Diabetes 2003; Pradham AD et al. JAMA 2001)

- ✓ **Essa gioca un ruolo cruciale nel *processo aterosclerotico*, tanto che oggi l'aterosclerosi viene considerata una malattia infiammatoria cronica.**

(Libby P et al. Circulation 2002; Ridker PM et al. Circulation 2003)



Marcatori di infiammazione cronica sistemica & danno endoteliale

hsPCR

Ruolo attivo nella patogenesi dell'aterosclerosi; fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2; valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini

IL-6

Patogenesi delle lesioni aterosclerotiche; sembra associarsi al diabete mellito (↓ insulina); livelli più elevati nelle donne; ruolo chiave nella regolazione del rilascio di PCR, resistina e numerose citochine

Resistina

Ruolo ancora molto controverso; negli animali di laboratorio induce insulino-resistenza; disfunzione endoteliale → + ++ VCAM-1; associata in modo variabile con CHD e complicanze del diabete

VCAM-1

Permette l'adesione di leucociti alla parete vasale → aterosclerosi; rischio di sviluppare diabete mellito; rischio di albuminuria, retinopatia diabetica, macroangiopatia

tHcy

Sembra coinvolta nell'infiammazione cronica sistemica e nello stress ossidativo; stimola la sintesi di IL-6 e altre citochine e modula il rilascio di molecole di adesione



- ✓ **Accanto ai fattori di rischio già noti, resta da valutare il peso dei vari marcatori di flogosi e danno endoteliale nella CHD nelle donne affette da diabete di tipo 2**

Scopo dello studio

Indagare la prevalenza di fattori di rischio *noti ed emergenti* in un gruppo ben selezionato di donne diabetiche di tipo 2 post-menopausa, con e senza CHD.



Pazienti & Metodi

✓
95 donne con diabete mellito di tipo 2 post-menopausa
- 36 CON CHD
- 59 SENZA CHD

Criteri di esclusione



**Terapia con farmaci estroprogestinici,
anti-infiammatori, glitazoni,
ipolipemizzanti.**

Definizione di CHD



**Infarto miocardico
cardiopatia ischemica cronica
by-pass coronarico
angioplastica coronarica**

✓ METODI



**Informazioni cliniche,
lifestyle e parametri
antropometrici**

- Questionario standardizzato
- Pressione arteriosa (PA); BMI e circ. vita misurati con metodiche standard

Profilo metabolico

Glicemia ed insulinemia a digiuno, HOMA-IR, HbA1c

Assetto lipidico *

Colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, LDL/HDL, LDL piccole e dense (sdLDL), *remnants* (RLP-C), trigliceridi, ApoA1, ApoAII

**Markers di
infiammazione &
disfunzione endoteliale***

hsPCR, IL-6, resistina, molecola di adesione cellulare-1 (VCAM-1), tHcy, folati, vitamina B12

* Dosati presso il Lipid Metabolism Laboratory della Tufts University, Boston



Tabella 1- Caratteristiche cliniche nelle donne diabetiche di tipo 2 in menopausa partecipanti allo studio

	Donne diabetiche post-menopausa senza CHD	Donne diabetiche post-menopausa con CHD	P	P ₁
n (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	
Età (anni)	62.20 ± 8.12	70.5 ± 7.49	0.0001	
Durata della menopausa (anni)	11.54 ± 8.37	21.92 ± 9.19	0.0001	0.04
Durata del diabete (anni)	7.21 ± 10.06	12.25 ± 8.54	0.02	-
Familiarità per CVD n (%)	13 (22.03)	20 (55.5)	0.001	-
Fumatrici n (%)	7 (11.9)	1 (2.8)	-	-
BMI (Kg/m ²)	30.72 ± 5.75	30.75 ± 4.93	-	-
Circonferenza vita (cm)	101.00 ± 11.63	101.69 ± 10.79	-	-
PAS (mm Hg)	138.47 ± 18.71	138.06 ± 14.16	-	-
PAD (mm Hg)	79.32 ± 9.26	77.64 ± 9.45	-	-
Ipertensione arteriosa n (%)	38 (64.4)	34 (94.4)	0.001	
Ipoglicemizzanti orali n (%)	49 (83.05)	27 (75%)	-	-
Metformina n (%)	41 (69.5)	20 (55.6)	-	-
Terapia insulinica n (%)	1 (1.7)	8 (22.2)	0.001	0.001
IMT carotideo n (%)	34 (57.62)	24 (66.7)	-	-
Placche carotidee n (%)	18 (30.51)	13 (36.1)	-	-

I dati sono n. %, medie ± SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi; P₁ = valore di P corretto per età; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica.



Tabella 2- Profilo lipidico e metabolico nelle donne diabetiche di tipo 2 in menopausa partecipanti allo studio

	Donne diabetiche post-menopausa senza CHD	Donne diabetiche post-menopausa con CHD	P	P ₁
n (%)	59 (62.1)	36 (37.9)	-	-
BMI (Kg/m ²)	30.72 ± 5.75	30.75 ± 4.93	-	-
Circonferenza vita (cm)	101.00 ± 11.63	101.69 ± 10.79	-	-
Glicemia a digiuno (mg/dl)	160.12 ± 45.65	163.06 ± 54.35	-	-
Insulinemia a digiuno (U/L)	13.30 ± 8.61	18.78 ± 13.96	0.02	0.001
HOMA-IR	5.77±5.11	7.97±6.52	-	-
HbA _{1c} (%)	7.60 ± 1.49	7.56 ± 1.53	-	-
Creatinina (mg/dl)	0.87 ± 0.13	1.02 ± 0.29	0.003	0.056
Colesterolo totale (mg/dl)	188.53 ± 29.16	178.51 ± 27.26	-	-
LDL-C (mg/dl)	117.32 ± 26.81	112.81 ± 25.09	-	-
HDL-C (mg/dl)	49.83 ± 13.66	48.29 ± 13.54	-	-
Apo A I (mg/dl)	123.63 ± 17.84	122.06 ± 19.99	-	-
Apo A II (mg/dl)	29.63 ± 3.82	28.29 ± 3.36	0.047	-
LDL/HDL	2.60 ± 1.08	2.29 ± 0.76	-	-
Trigliceridi (mg/dl)	102.36 ± 40.80	134.80 ± 57.63	0.003	0.002
RLP-C (mg/dl)	7.22 ± 3.96	9.31 ± 5.93	0.04	0.06
SdLDL (mg/dl)	8.67 ± 7.85	12.41 ± 7.23	0.02	0.01

I dati sono n. %, medie ± SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi; P₁ = valore di P corretto per età; LDL-C, colesterolo LDL; HDL-C, colesterolo HDL; SdLDL, LDL piccole e dense; RLP-C, colesterolo associato ai remnants.



Tabella 3- Livelli plasmatici di omocisteina (tHcy), vitamine B, marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale nelle donne diabetiche di tipo 2 in menopausa partecipanti allo studio.

	Donne diabetiche Postmenopausa senza CHD	Donne diabetiche Postmenopausa con CHD	P	P ₁
tHcy (mmol/l)	12.67 ± 5.43	16.33 ± 7.37	0.002	-
Folati (ng/mL)	4.97 ± 2.52	4.92 ± 1.93	-	-
Vit B12 (pg/mL)	396.59 ± 181.79	409.48 ± 203.98	-	-
hsPCR (mg/L)	5.02 ± 7.34	4.90 ± 4.55	-	-
IL-6 (pg/ml)	3.04 ± 3.84	3.35 ± 2.03	-	-
Resistina (ng/ml)	9.41 ± 3.33	12.43 ± 5.21	0.001	0.005
sVCAM-1 (ng/ml)	748.18 ± 194.8	940.11 ± 481.97	0.048	-

I dati sono n. %, medie ± SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi; P₁ = valore di P corretto per età.



Tabella 4- Correlazioni uni variate tra omocisteina (tHcy), vitamine B, marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale e parametri clinici in studio.

	tHcy	hsPCR	sVCAM-1	IL-6	Resistina
BMI	-	0.43*	-	0.38*	0.26*
Circonferenza Vita	-	0.31*	-	0.31*	0.24§
PAS	-	-	-	-	0.22§
PAD	-	-	-	-	0.24§
Insulinemia a digiuno	-	0.25§	-	0.28*	0.24§
HbA1c	-	-	-.29*	-	-
Creatinina	0.65*	-	-	-	0.25*
Colesterolo Totale	-	-	-	-	-
LDL-C					
HDL-C	-	-	-	-.30*	-.22§
LDL\HDL	-	-	-	0.22§	-
Tg	-	-	-	0.22§	0.32*
RLP C	-	-	-	-	0.21§
SdLDL					
Folati	-.29*				0.25§
Vitamina B12					

Sono mostrati solo i coefficienti di correlazione (r) significativi, dopo correzione per età. * $P < 0.01$; § $P < 0.05$



Tabella 5- Correlazioni uni variate tra omocisteina (tHcy), marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale.

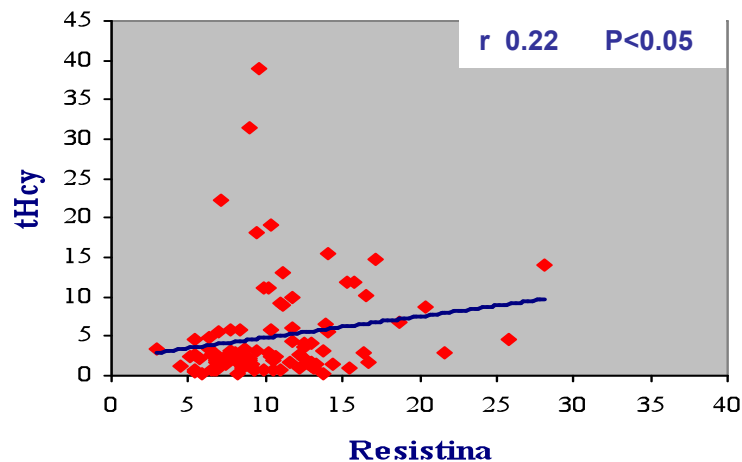
	tHcy	hs-PCR	sVCAM-1	IL-6	Resistina
tHcy	-	-	-	-	0.22§
hsPCR	-	-	-	0.59*	0.22§
IL-6	-	0.59*	-	-	0.26*
Resistina	0.22§	0.22§	0.41*	0.26*	-
sVCAM-1	-	-	-	-	0.41*

Sono mostrati solo i coefficienti di correlazione (r) significativi, dopo correzione per età. * $P < 0.01$; § $P < 0.05$.

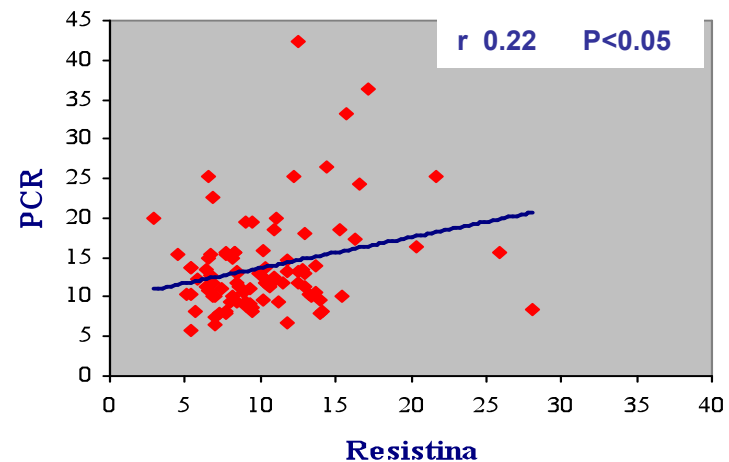


Correlazioni univariate tra resistina, marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale

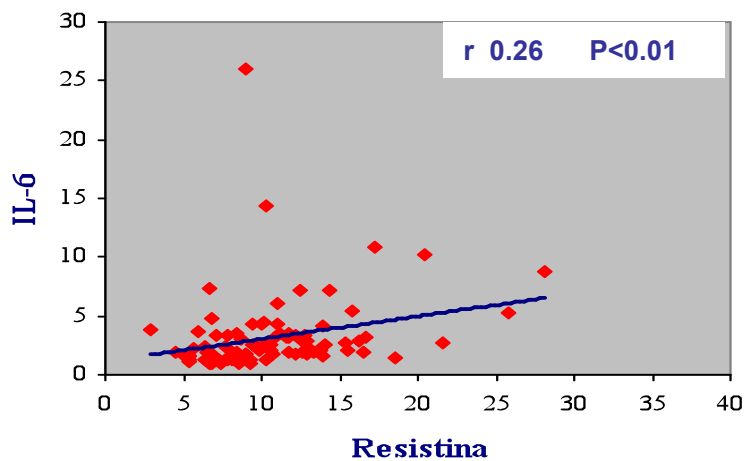
Correlazione Resistina-tHcy



Correlazione Resistina - PCR



Correlazione Resistina - IL6



Correlazione Resistina -sVCAM 1

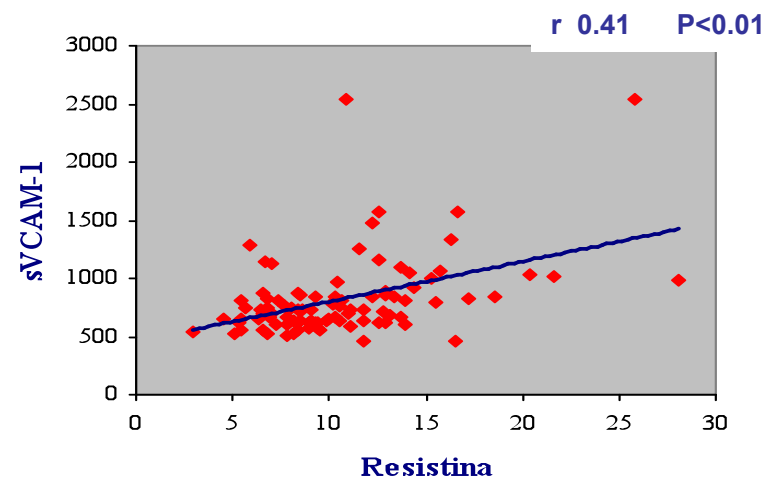




Tabella 6- Fattori associati alla CHD nelle donne diabetiche di tipo 2 in menopausa partecipanti allo studio.

	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
Ipertensione	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
RLP-C	0.090	0.054	1.094	0.998-1.199
SdLDL	0.067	0.04	1.069	1.003-1.139
Durata diabete	0.055	0.04	1.056	1.002-1.113
Insulinemia	0.05	0.03	1.052	1.004-1.103
Trigliceridi	0.014	0.004	1.014	1.004-1.023
sVCAM-1	0.002	0.02	1.002	1.000-1.004



Conclusioni

✓ ***I nostri dati confermano il ruolo della funzionalità renale, dell'ipertensione arteriosa e della familiarità per CVD nella CHD nelle donne diabetiche di tipo 2.***

Sottolineano, inoltre, l'importanza di alterazioni più fini del metabolismo lipidico, dei marcatori dell'infiammazione e di disfunzione endoteliale come fattori di rischio per CHD in questa popolazione.

Ringraziamenti

✓ **Dr Bela F. Asztalos, Ph.D.**
Lipid Metabolism Laboratory
Jean Mayer USDA HNRCA at
Tufts University
Boston (MA)-USA



Dott.ssa Angela Alibrandi,
Dipartimento Statistica,
Università degli Studi
di Messina



Leonardo Da Vinci. La Dama con l'ermellino. 1485-1490