

ETIOPATOGENESI DELLA CARDIOMIOPATIA DIABETICA

PROF. GIANCARLO DE MATTIA

Dipartimento di Medicina Interna

La cardiopatia ischemica è una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti diabetici ma numerosi studi hanno comprovato che nel diabete esiste anche una peculiare disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica definita come cardiomiopatia diabetica: quest'ultima è indipendente da una coesistente coronaropatia e responsabile dell'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. Lo studio di Framingham ha dimostrato che nel diabetico vi è un'incidenza di scompenso cardiaco più che raddoppiata rispetto ai non diabetici, mentre nelle donne questo rischio era di cinque volte maggiore.

La definizione di "cardiomiopatia diabetica" può essere attribuita a Rubler (1) che circa 30 anni fa ha identificato pazienti diabetici con insufficienza cardiaca senza alcuna anormalità delle arterie coronariche e in assenza di altre possibili etiologie. La cardiomiopatia diabetica può essere definita quindi come un'entità caratterizzata da disfunzione diastolica raramente clinicamente apparente a meno che non sia associata ad ipertensione arteriosa e/o a cardiopatia ischemica. La disfunzione diastolica è legata ad alterazioni delle cellule muscolari cardiache sia istologiche quali ipertrofia, fibrosi ed alterata formazione di collagene, sia funzionali quali difetti del trasporto di calcio nelle fibre cardiache, ed alterazioni del metabolismo del glucosio e degli acidi grassi.

La patogenesi della cardiopatia diabetica può essere ricondotta a diversi fattori: Iperglicemia, aumentata attivazione della Protein Kinasi C (PKC), aumento dei livelli ematici degli acidi grassi liberi (FFA), aumentato stress ossidativo, disfunzione endoteliale, attivazione del Sistema Renina Angiotensina (SRA) e del sistema nervoso simpatico (SNS).

Iperglicemia: i danni indotti dall'iperglicemia sono sia diretti, attraverso l'alterato metabolismo del glucosio a livello cardiaco, sia mediati, per l'attivazione di una serie di vie metaboliche secondarie alla maggiore disponibilità di substrato glucidico quali la via dei polioli, la formazione di prodotti di glicazione avanzata (AGE) e l'attivazione della via delle esosamine. Attraverso queste vie metaboliche si genera una condizione di stress ossidativo responsabile

della cardiomiopatia. (figura 1). Quanto detto è dimostrato da studi che hanno documentato una correlazione diretta tra frequenza e gravità della disfunzione diastolica ed i livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) che rappresenta il marker di controllo metabolico dei pazienti diabetici.

PKC: l'iperglicemia cronica causa una sintesi de-novo di diacilglicerolo (DAG) responsabile dell'induzione della sintesi di PKC. L'aumentata attivazione della PKC (prevalentemente della isoforma beta) determina una ridotta azione insulinica ed una serie di alterazioni della funzione endoteliale: ridotta disponibilità di nitrossido (NO) con conseguente minore vasodilatazione, aumentata produzione di Endotelina (ET-1) che induce vasocostrizione, aumentata sintesi di molecole di adesione (VCAM), proliferazione delle cellule muscolari lisce, attivazione di citochine infiammatorie e di alcuni fattori di crescita. Nel cardiomiocita tutte queste alterazioni realizzano una ridotta contrattilità miocardica, severa fibrosi e morte cellulare (apoptosi). L'attivazione della PKC può essere pertanto considerata come il legame tra l'iperglicemia e lo sviluppo di tutte le complicanze della malattia diabetica sia micro che macrovascolari (figura 2).

FFA: nei pazienti diabetici a causa della ridotta azione dell'insulina sulla lipoproteinlipasi (LPL), enzima coinvolto nel metabolismo lipidico, si ha un aumento in circolo degli acidi grassi liberi (FFA) che determina un'inibizione della captazione ed dell'utilizzazione glucidica e promuove la sintesi di ceramidi dall'acilcoenzima A, questi ultimi in grado di indurre apoptosi del cardiomiocita. L'eccesso di glucosio inoltre determina la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di AGE delle proteine cardiache responsabili della modificazione dei fattori di trascrizione nucleare glucosio dipendente. Tutto ciò causa un'alterazione bioenergetica della meccanismo di contrazione e rilasciamento cardiaco (figura 3).

Stress ossidativo: l'aumento dei ROS nel paziente diabetico produce una riduzione della capacità antiossidante miocardica che si rende responsabile del danno morfologico e funzionale del cuore. Le principali ipotesi formulate per spiegare questo fenomeno sono le medesime generate dall'iperglicemia (figura 1). Uno dei principali target intracellulare dell'iperglicemia e dello stress ossidativo è rappresentato da un fattore trascrizionale chiamato NF- κ B in grado di attivare meccanismi fondamentali della risposta immunologica ed infiammatoria e promuovere l'apoptosi del cardiomiocita.

Disfunzione endoteliali: molteplici meccanismi sono implicati nella patogenesi della disfunzione endoteliale del paziente diabetico. L'iperglicemia determina infatti una ridotta sintesi di NO, un'incrementata produzione di prostaglandine ad azione vasocostrittrice,

glicazione proteica, aumentata sintesi delle molecole di adesione endoteliale e di fattori di crescita vascolari e piastrinici che determinano un aumento del tono e della permeabilità vasale con effetti sia sulla crescita che sul rimodellamento endoteliale. L'implicazione clinica della disfunzione endoteliale non è limitata solo alla patogenesi dell'aterosclerosi mediata dalla coronaropatia ma può spiegare anche l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca non causata come già detto dall'ischemia coronaria.

Sistema Nervoso Simpatico: lo stiramento delle fibrocellule muscolari cardiache stimola specifici recettori cardiaci che attivano il SRA ed il SNS comportando modificazioni strutturali e funzionali del cuore. L'iperattivazione del sistema nervoso adrenergico già dall'inizio della malattia diabetica si rende responsabile infatti dell'ipertrofia miocardica e della fibrosi interstiziale responsabili della riduzione della funzione contrattile.

Sistema Renina Angiotensina (SRA): il sistema renina angiotensina oltre a giocare un ruolo determinante nella funzione della regolazione della pressione arteriosa è implicato nello sviluppo della cardiomiopatia diabetica in quanto l'angiotensina II legandosi al recettore At-1 è preposto all'attivazione dei fattori di crescita endoteliale ed all'aumento dei radicali liberi e dei fattori trascrizionali. L'Angio II è responsabile anche dell'ipertrofia dei cardiomiociti e della loro apoptosi. E' noto che sia l'angiotensina II che l'Aldosterone inducono fibrosi miocardica caratterizzata da accumulo di collagene e proliferazione dei fibroblasti e l'esistenza di un sistema renina-angiotensina-aldosterone a livello cardiaco enfatizza il loro ruolo nel determinismo del danno miocardico.

Conclusioni

Alla luce di quanto descritto i principali fattori patogenetici che causano la cardiomiopatia diabetica possono essere presenti in modo diverso nel singolo paziente e nelle varie fasi della malattia. Quindi tale patologia oltre a meritare il ruolo di entità patologica autonoma dalla coronaropatia, richiede un'attenta procedura diagnosticata quando ancora è asintomatica, al fine di prevenirne l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco congestizio.

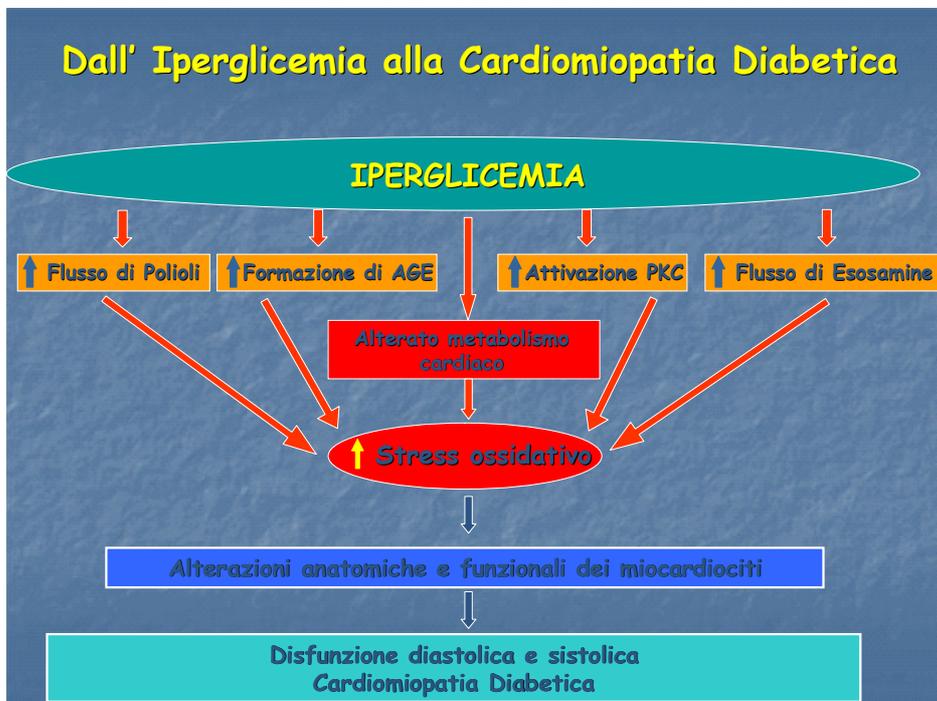


Figura 1 Ruolo dell'Iperglicemia nella patogenesi della cardiomiopatia diabetica

PKC e Cardiomiopatia Diabetica

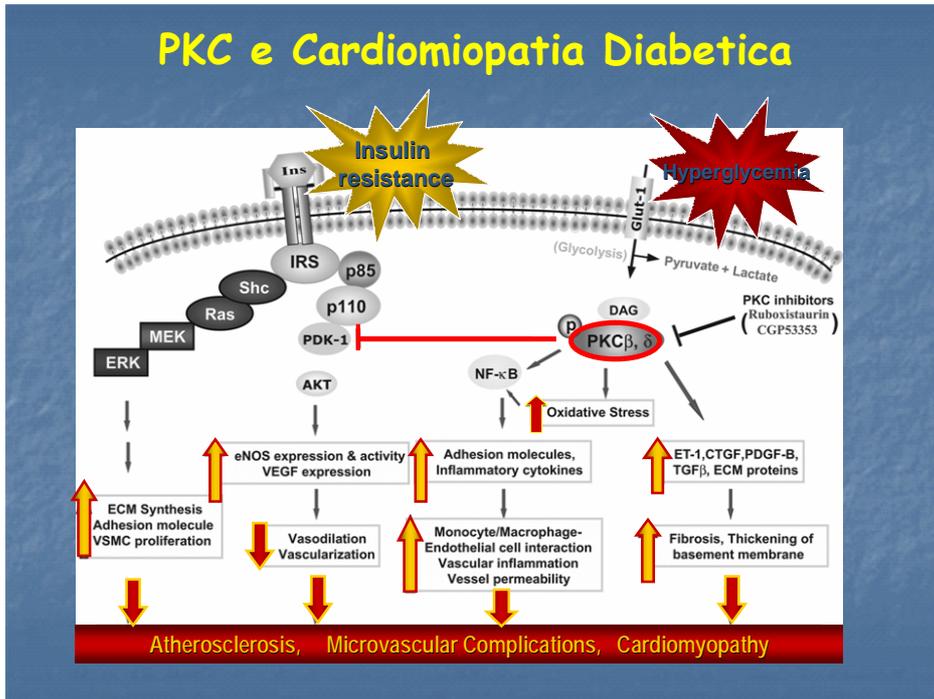


Figura 2: ruolo della PKC nelle complicanze croniche della malattia diabetica

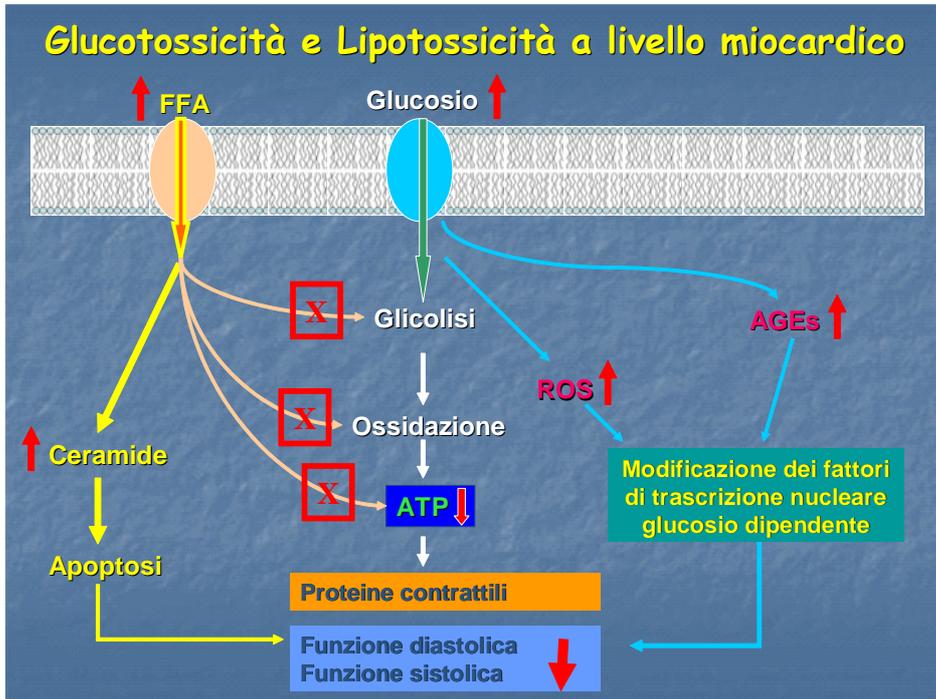


Figura 3: Effetti dell'iperglicemia e dell'aumento degli acidi grassi liberi nella patogenesi della disfunzione cardiaca.

BIBLIOGRAFIA

1. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis
Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A.: *Am J Cardiol* 30:595–602, 1972
2. Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy
Loren E Wold, Asli F Ceylan-Isik, Jun Ren. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005 Aug; 26 (8): 908–917.
3. Protein Kinase C Isoform Inhibitors A New Treatment for Diabetic Cardiovascular Diseases Zhiheng He, MD, PhD; George L. King, MD. *Circulation* 2004;110:7-9.