

Un caso di aspirino-resistenza probabilmente legata alla variabilità glicemica

Caso clinico

Ilaria Fava¹, Raffaele Marfella¹, Giuseppe Paolisso¹, Maria Rosaria Rizzo¹

Abstract

Diabetes is characterised by development of specific microvascular complications and by a high incidence of accelerated atherosclerosis. Several Authors demonstrated that post-prandial hyperglycaemia is certainly an independent risk factor of vascular complications in type 2 diabetes. The endothelial dysfunction, the oxidative stress, the post-prandial hyperglycaemia and the haemostatic and thrombotic parameters alterations are the principal causes for the cardiovascular risk increase in diabetic patient. For this reason many studies on anti-platelet therapy have been made in order to reduce thrombotic complication of diabetes mellitus. However, data suggest that the clinical efficacy of low-dose aspirin in patients with diabetes is substantially lower than in individuals without diabetes. Indeed, several evidences support the hypothesis that diabetes might represent a case of "aspirin resistance".

Keywords: Diabetes mellitus, aspirin resistance, Mean Amplitude of Glycemic Excursion (MAGE)

A case of aspirin-resistance probably related to glycaemic excursion
 CMI 2010; 4(3): 131-135

¹ VI Divisione di Medicina Interna, Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo Seconda Università degli Studi di Napoli

CASO CLINICO

Una donna di 51 anni, per la presenza di una lieve, breve e transitoria precordialgia, comparsa pochi giorni prima, veniva ricoverata, in regime ordinario, presso la nostra Divisione di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria della Seconda Università degli Studi di Napoli.

L'anamnesi evidenziava diabete mellito di tipo 2 diagnosticato da 7 anni, trattato sin dall'inizio con ipoglicemizzanti orali (metformina 2 g/die), terapia a cui era stata aggiunta aspirina (100 mg/die). Non veniva riferita la presenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolari.

Al momento del ricovero i valori di HbA1c erano pari a 7,2%, valore indicativo di un compenso glicemico non perfetto, ma tutto sommato accettabile. Il tracciato elettrocardiografico evidenziava bradicardia si-

nusale, ma risultava modificato rispetto agli altri tracciati elettrocardiografici mostrati

Perché descriviamo questo caso

Il caso clinico descritto consente di sottolineare la problematica, abbastanza attuale, della prevenzione dei maggiori eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici, in quanto le complicanze macrovascolari rappresentano la causa principale di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete di tipo 2. Nonostante l'aspirina riduca il rischio di eventi in un ampio spettro di pazienti con patologie vascolari in prevenzione secondaria e in alcuni sottogruppi in prevenzione primaria, una parte rilevante di popolazioni a rischio non risulta protetta nel modo atteso

Corresponding author
 Dott.ssa Maria Rosaria Rizzo
 mariarosaria.rizzo@unina2.it

dalla paziente. Le alterazioni elettrocardiografiche presenti erano compatibili con ischemia miocardica. Si praticava, pertanto, un prelievo venoso sia per il dosaggio ematocimico di routine, sia per il dosaggio dei marker di necrosi miocardica, che risultavano negativi. Inoltre, la paziente veniva sottoposta a monitoraggio glicemico giornaliero (a digiuno, 2 ore dopo pranzo e 2 ore dopo cena) con riflettometro, oltre che a monitoraggio glicemico continuo con holter glicemico (GlucoDay®) per 48 ore per la valutazione delle variazioni glicemiche giornaliere. L'analisi delle variazioni glicemiche giornaliere con GlucoDay® evidenziava una importante ampiezza media dell'escursione glicemica (*Mean Amplitude of Glycemic Excursion*; MAGE), espressione di elevati picchi glicemici durante l'arco della giornata.

Continuavano, quindi, le indagini strumentali. L'ecocardiografia evidenziava una lieve ipocinesia in sede inferiore e l'ECG da sforzo risultava positivo per ischemia indotta da stress. A questo punto, la paziente veniva sottoposta a tomoscintigrafia miocardica dopo stimolo e a riposo che risultava negativa per ischemia. Dopo aver praticato consulenza cardiologica, che concordava con la diagnosi di probabile ischemia in atto, la paziente veniva trasferita presso l'unità di emodinamica per essere sottoposta all'esame coronarografico. Quest'ultimo mostrava un'ostruzione del tronco comune superiore del 75%; pertanto la paziente veniva sottoposta a intervento di bypass aorto-coronarico.

DISCUSSIONE

L'iperglicemia, l'iperinsulinemia, i prodotti di glicosilazione avanzata (*Advanced Glycosylation Endproducts*; AGEs) e l'aumentato stress ossidativo, fattori patogenetici del diabete, colpiscono l'albero vascolare, provocando disfunzione a livello delle cellule endoteliali, delle piastrine e dei leucociti circolanti [1,2]. Pertanto, nei pazienti diabetici con complicanze micro- e macrovascolari, che si manifestano a loro volta come cardiopatia ischemica precoce, eventi cerebrovascolari e/o arteriopatia periferica, il rischio cardiovascolare (CV) viene attribuito sia all'aterosclerosi sia alla trombosi, determinanti occlusioni vascolari sia per la rottura delle placche arteriosclerotiche sia per l'attivazione piastrinica [3]. Di conseguenza, una così complessa patogenesi della malattia vascolare nel diabetico rende difficile la gestione clinica delle complicanze del diabete.

L'acido acetilsalicilico (ASA), per il suo effetto sia sulla funzionalità piastrinica sia sull'infiammazione, potrebbe rappresentare il candidato ideale per la prevenzione dei maggiori eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici [4-6]. Tuttavia, un gran numero di pazienti non risulta protetto nel modo atteso [7].

La ridotta efficacia farmacologica dell'acido acetilsalicilico, definita sia come ridotta capacità di prevenire l'attivazione piastrinica in test *in vitro*, sia come ridotta capacità di ridurre la sintesi di TXA₂, ha portato a ipotizzare l'esistenza, in alcuni pazienti, di un fenomeno di aspirino-resistenza [8-11].

La resistenza all'aspirina consiste in un'inadeguata inibizione dell'aggregazione piastrinica con conseguente esposizione a un maggior rischio di eventi aterotrombotici. I soggetti resistenti all'aspirina, infatti, hanno un rischio maggiore di avere un attacco cardiaco, un ictus o di morire per una pre-esistente condizione cardiaca.

Ciononostante, l'*American Diabetes Association* (ADA) raccomanda l'uso della terapia con aspirina a basse dosi (81-325 mg/die) in prevenzione primaria in pazienti diabetici ad alto rischio di eventi cardiovascolari, anche in assenza di manifestazioni cliniche evidenti, se sono presenti i seguenti fattori di rischio [12]:

- familiarità per cardiopatia ischemica;
- fumo di sigaretta;
- ipertensione arteriosa;
- peso corporeo > 120% del peso ideale;
- micro- o macroalbuminuria;
- colesterolo totale > 200 mg/dl;
- colesterolo LDL >100 mg/dl;
- colesterolo HDL < 55 mg/dl nelle donne e < 45 mg/dl negli uomini;
- trigliceridi > 200 mg/dl.

L'*American Heart Association* (AHA) raccomanda in prevenzione primaria una dose di acido acetilsalicilico pari a 75-160 mg/die; inoltre, l'uso dell'aspirina è raccomandato nei diabetici anche nella prevenzione secondaria [12].

L'ASA esplica i suoi effetti antitrombotici attraverso l'inibizione irreversibile dell'enzima COX-1 per acetilazione a livello del gruppo idrossilico appartenente a un residuo di serina in posizione 529. In più, le piastrine, essendo anucleate, non sono in grado di sintetizzare nuovo enzima; risulta quindi bloccata la sintesi di TXA₂ per tutta la vita della piastrina (7-10 giorni); questo

effetto è responsabile della lunga durata dell'azione terapeutica dell'aspirina, nonostante la sua emivita plasmatica di soli 20 minuti [13-15].

Tuttavia alcuni pazienti diabetici trattati con ASA mostrano un'elevata incidenza di eventi trombotici attribuibile, appunto, all'aspirino-resistenza, alla base della quale sono stati proposti vari meccanismi.

In effetti, le piastrine di alcuni pazienti mostrano un'iperreattività *in vitro* e un'incrementata sintesi di TXA₂ che sembra predire un'aumentata incidenza di infarto miocardico e morte cardiovascolare. Il TXA₂ viene rapidamente idrolizzato non enzimaticamente in TXB₂, che, a sua volta, viene trasformato in 11-deidro-TXB₂ ad opera dell'enzima 11-idrossi-trombossano-deidrogenasi, o in 2,3-dinor-TXB₂ per beta-ossidazione. La misurazione della concentrazione di TXB₂ o di 11-deidro-TXB₂, nel sangue o nelle urine, permette così di valutare indirettamente la produzione di TXA₂ [8-11].

Ma quali sono i possibili meccanismi alla base dell'inefficacia farmacologica dell'aspirina nei soggetti diabetici?

La scarsa *compliance* o il dosaggio insufficiente, certamente, possono incidere sulla mancata efficacia dell'aspirina [16].

Altra possibile spiegazione potrebbe essere la produzione di TXA₂ attraverso una via di biosintesi insensibile all'aspirina e derivante da monociti-macrofagi sotto stimolo infiammatorio, attraverso la COX-2, enzima inducibile espresso principalmente in queste cellule [17].

Ancora, potrebbe essere responsabile dell'aspirino-resistenza, nei soggetti diabetici, lo stato pro-infiammatorio, la presenza di ipertensione arteriosa, e/o gli elevati livelli di colesterolemia [18-20].

Un altro possibile meccanismo nei pazienti diabetici potrebbe essere l'esistenza di polimorfismi del gene che codifica per la COX-1, che renderebbero l'enzima resistente all'azione dell'aspirina [21].

Recentemente, Watala e colleghi hanno riportato una ridotta sensibilità all'aspirina di piastrine di soggetti diabetici, rispetto a soggetti sani, che correlava con il grado di controllo metabolico (livelli di HbA_{1c}, emoglobina glicata) [22]. Tra le metodiche di controllo della glicemia, il dosaggio dell'emoglobina glicata stima la glicemia media dell'ultimo trimestre; ma, come ogni valore medio, nasconde un limite. Infatti, l'emoglobina glicata non descrive le variazioni all'interno di una giornata, non evidenzia i

picchi post-prandiali e non dà informazioni sulla frequenza delle ipoglicemie né sui picchi iperglicemici post-prandiali e notturni. Ecco perché è sempre più diffusa la convinzione che "fare la media" delle glicemie non basti e occorra conoscere anche i valori glicemici nei vari momenti della giornata e soprattutto l'entità delle variazioni glicemiche in relazione ai pasti.

Infatti, ai fini di una migliore comprensione della patogenesi delle complicanze diabetiche, recentemente è stata sottolineata l'importanza dello studio dell'ampiezza delle fluttuazioni attorno alla glicemia media [23-25]. In pratica, le continue oscillazioni dei valori della glicemia con presenza di picchi iperglicemici verso valori molto più bassi della media (nadir) sarebbero ancor più responsabili rispetto a valori di glicemia persistentemente elevata.

Numerosi sono gli studi che hanno dimostrato che l'iperglicemia cronica persistente e le oscillazioni acute della glicemia sono responsabili delle complicanze diabetiche per l'eccessiva glicosilazione proteica e per l'attivazione dello stress ossidativo, con aumentata attività dei polioli, aumentata produzione dei prodotti avanzati di glicosilazione, attivazione della proteina chinasi C e del fattore nucleare Nf-kB (*Nuclear Factor Kappa B*). Inoltre, il concetto che i picchi iperglicemici post-prandiali siano dannosi si riferisce non solo ai picchi post-prandiali ma anche alle escursioni inter-prandiali, cioè all'entità delle fluttuazioni acute delle glicemie rispetto al valore medio (MAGE) [23-25]. Di conseguenza, uno degli obiettivi più importanti della terapia del diabete dovrebbe essere quello di prevenire l'eccessiva variabilità dei livelli plasmatici del glucosio.

In base a tali premesse, in un nostro recente studio abbiamo indagato la possibile relazione tra aspirino-resistenza e le variazioni glicemiche giornaliere. I risultati ottenuti hanno suggerito che le variazioni glicemiche giornaliere possono essere un determinante significativo del ridotto effetto dell'aspirina, anche se sono comunque necessari ulteriori studi per confermare tali dati [26].

CONCLUSIONI

Il caso clinico descritto sottolinea l'importanza di un miglior approccio terapeutico, nei pazienti diabetici, al fine di ottimizzare la prevenzione dei maggiori eventi cardiovascolari, essendo le complicanze macrovasco-

lari la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete di tipo 2. Se la classica terapia con aspirina protegge solo alcuni dei pazienti affetti da diabete mellito, è allora di estrema importanza individuare ulteriori cause di aspirino-resistenza per limitare gli eventi cardiovascolari maggiori. Se gli studi dimostrano che l'iperglicemia cronica persistente e le fluttuazioni acute della glicemia contribuiscono all'insorgenza delle complicanze diabetiche, la riduzione della variabilità glicemica dovrebbe essere

uno degli obiettivi del trattamento nei pazienti con diabete di tipo 2, che limiterebbe molto verosimilmente anche il fenomeno della aspirino-resistenza.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito agli argomenti trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, Parving HH et al. Higher plasma soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-yr follow-up study. *Diabetes* 2010; Jun 3
2. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 963-74
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854
4. Hayashino Y, Hennekens CH, Kurth T. Aspirin use and risk of type 2 diabetes in apparently healthy men. *Am J Med* 2009; 122: 374-9
5. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72
6. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 300: 2134-41
7. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke-Marchant K, Kunicki TJ et al; Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Haemostasis; Working Group on Aspirin Resistance. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on aspirin resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309-11
8. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5
9. SoRelle R. Resisting aspirin. *Circulation* 2002; 105: e9094-9095
10. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40
11. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56
12. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007; 28: 1925-7
13. Weber AA, Zimmermann KC, Myerer-Kirchrath J, Schror K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor of aspirin resistance. *Lancet* 1999; 33: 900
14. Patrignani P, Sciulli MG, Manarini S, Santini G, Cerletti C, Evangelista V. COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 661-7

15. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003; 107: 1017-23
16. Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, Akin O, Yalçin AA, Ure OS et al. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2897-901
17. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009; 30: 1279-86
18. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism* 2006; 55: 1232-8
19. Tırnaksız E, Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 24-8
20. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, Athyros VG, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 175-83
21. Lepäntalo A, Mikkelsson J, Reséndiz JC, Viiri L, Backman JT, Kankuri E et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 253-9
22. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-35
23. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S150-S154
24. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Hoffman RM. Sources of glucose variability in insulin-treated type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 451
25. Gebhart SS, Wheaton RN, Mullins RE, Austin GE. A comparison of home glucose monitoring with determinations of hemoglobin A1c, total glycated hemoglobin, fructosamine, and random serum glucose in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1133-7
26. Fava I, Vestini R, Boccardi V, Barbieri M, Rizzo MR, Paolisso G. Aspirino-resistenza e variabilità glicemica. Firenze: 54° Congresso Nazionale SIGG Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, 2-5 dicembre 2009