

P31. L'educazione terapeutica del diabetico tipo 2 all'esordio nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Nostra esperienza di un modello organizzativo di integrazione dell'educazione terapeutica nel profilo di cura

A. Costa, C. Terrizzi, A. Mistretta, M. Fiore, M.C. Ligotti

AUSL 6 Palermo, Distretto 11

INTRODUZIONE

La gestione della malattia cronica in ambito ambulatoriale territoriale, da parte di un team multiprofessionale, non può prescindere dalla implementazione di un modello organizzativo della struttura tale da renderla adeguata per la presa in carico di un paziente a lungo termine. L'integrazione dell'Educazione Terapeutica (ET) nel profilo di cura necessita di un considerevole lavoro di pianificazione del percorso e della dotazione di strumenti che ne consentano la realizzazione, la valutazione e il miglioramento. Secondo gli standard italiani per la cura del diabete, il Piano di Cura deve comprendere un programma di educazione all'autogestione del diabete che garantisca – tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda dell'età e del livello socio-culturale del paziente – un adeguato apprendimento delle modalità di risoluzione delle varie problematiche connesse con la gestione della malattia. L'attuazione del piano di cura richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano raggiungibili. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B).

Al fine di integrare l'ET nel percorso di cura del DM2 all'esordio, presso la nostra unità operativa abbiamo:

- avviato una dinamica di collaborazione ed integrazione interdisciplinare delle varie figure professionali (diabetologi, educatore, assistente sociale);
- predisposto e condiviso il protocollo diagnostico terapeutico educativo per diabetici tipo 2 all'esordio;
- elaborato nuovi strumenti per la identificazione della persona con diabete;
- elaborato strumenti e attività per il coinvolgimento attivo del paziente (*patient empowerment*);
- elaborato indicatori di volume, di processo e di esito con relativi standard attesi, per la verifica degli obiettivi;
- elaborato strumenti per la condivisione del percorso educativo con il MMG.

OBIETTIVO GENERALE

Migliorare l'organizzazione della struttura attraverso la costruzione, implementazione e verifica di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale, PDTA, in cui fosse integrata a pieno titolo l'educazione terapeutica.

OBIETTIVI SPECIFICI

- obiettivi per il paziente:* garantire la centralità alla persona con diabete all'interno del processo di cura;
- obiettivi per il TEAM:* sperimentare e migliorare l'approccio multidisciplinare integrato; sperimentare e valutare un percorso di ET impostata secondo il ciclo del miglioramento continuo.

STRUMENTI

Per lo sviluppo di una *dinamica interdisciplinare* all'interno dell'équipe abbiamo:

- predisposto riunioni programmate del team, con ordine del giorno condiviso;
- gestito la riunione con la tecnica del giro di tavolo;
- adottato strumenti di valutazione del TEAM che indagassero varie aree: competenza tecnica, capacità comunicativa, capacità relazionale, efficienza, soddisfacimento lavorativo.

Per la realizzazione del *protocollo condiviso* abbiamo fatto riferimento agli standard di cura italiani per il diabete mellito e alle indicazioni del GISED. Abbiamo adoperato per la rappresentazione grafica il diagramma di flusso in quanto permette di:

- avere una visione complessiva dell'intero percorso;
- identificare, secondo una cronologia definita, le attività che lo compongono;
- identificare i soggetti preparati alla gestione di ogni singolo episodio;
- identificare gli strumenti utilizzati.

Per l'*identificazione della persona con diabete* abbiamo:

- elaborato la scheda per l'indagine e la valutazione sociale;
- revisionato la cartella educazione terapeutica;
- utilizzato il questionario GISED per indagare le conoscenze sulla malattia.

Per il *coinvolgimento attivo del paziente* abbiamo:

- attivato un sistema informativo e di indirizzamento (Brochure, Front-office-Informazioni telefoniche) relativo al percorso assistenziale all'interno della struttura e a livello aziendale;
- elaborato e somministrato un questionario sul gradiente di soddisfazione;
- fornito schede per eventuali note e/o suggerimenti.

Per la *valutazione del modello organizzativo* abbiamo elaborato alcuni indicatori di volume, di processo e di esito con relativi standard attesi, sia per quanto riguarda l'aspetto educativo che sociale.

Per la *condivisione del percorso con il MMG* abbiamo:

- predisposto un modello cartaceo di comunicazione degli obiettivi educativi;
- predisposto un modello cartaceo di resoconto degli obiettivi educativi raggiunti.

PROFILO DI CURA EDUCATIVO

Il profilo di cura educativo del diabetico tipo 2 all'esordio è stato strutturato (Fig. 1) tenendo conto delle indicazioni degli standard italiani di cura del diabete mellito e le indicazioni GISED. È stato articolato secondo un percorso che prevede, alla prima visita, contestualmente all'indagine clinica, il rilievo dei *bisogni formativi*, attraverso il colloquio e la somministrazione del questionario GISED, e le *condizioni sociali*, attraverso il colloquio e la compilazione della scheda sociale. Fatta la diagnosi socio-educativa il paziente viene inserito al corso di educazione terapeutica di gruppo (10-12 persone), della durata di 6 settimane, un incontro a settimana della durata di 1 ora e mezzo. Obiettivi educativi specifici concordati con il paziente: alimentazione, autocontrollo, gestione emergenze, attività fisica, prevenzione piede. Metodologia educativa adottata: brevi lezioni frontali seguite dal dibattito, sperimentazioni e dimostrazioni pratiche, simulazioni. Risorse: gioco scambio equivalenti, counting carboidrati, valigetta piede GISED, mappe di conversazione (di recente adozione). Il percorso educativo procede dunque parallelamente al percorso specialistico. L'adozione di una cartella unica, dove convogliano i dati clinici, educativi e sociali, consente al TEAM di valutare globalmente il livello di autonomizzazione del paziente e le eventuali criticità legate all'evoluzione del processo stesso.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'integrazione dell'Educazione Terapeutica nel profilo di cura inevitabilmente comporta un considerevole lavoro, sia per la pianificazione del percorso di cura, sia per riformulare il tipico approccio biomedico e ad arricchirlo di altre competenze professionali necessarie per la gestione della presa in carico di un paziente con malattia cronica. Il modello organizzativo da noi pianificato ha evidenziato, sia nella fase di impianto che di realizza-

Fig. 1. Diagramma di flusso.

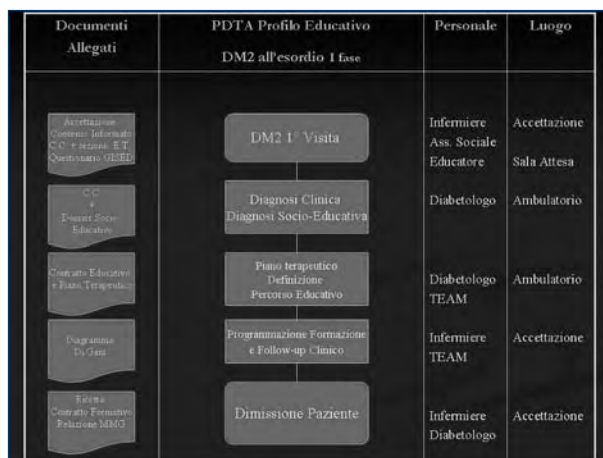


Fig. 2.

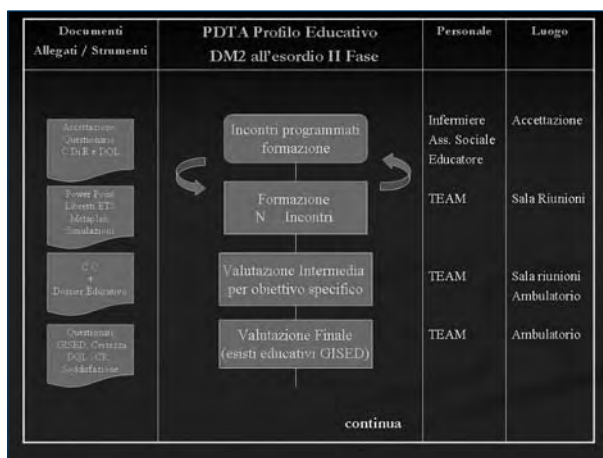


Fig. 3. PDTA Profilo Educativo DM2 all'esordio: II fase.

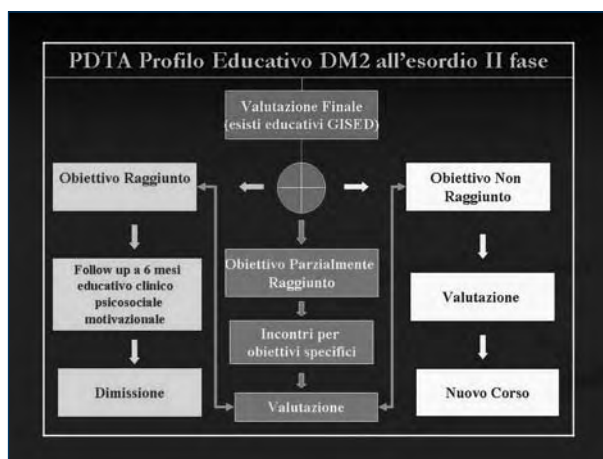


Fig. 4. Indicatori.

Di Volume	Di Processo	Di Esito
N° DM2 all'esordio visti nel periodo gennaio-dicembre 2008	N° DM2 all'esordio che partecipano alla formazione/ N° DM2 all'esordio visti nel periodo	N° Diabetici in grado di saper effettuare scelte alimentari appropriate N° Diabetici che eseguono il monitoraggio adeguato N° Diabetici che eseguono una corretta applicazione della terapia N° Diabetici che praticano attività fisica adeguata N° Diabetici capaci di risolvere le emergenze N° Diabetici che attuano adeguate condotte di salute e migliore qualità di vita
N° DM2 all'esordio che partecipano alla formazione nel periodo gennaio-dicembre 2008	N° DM2 all'esordio che completano la formazione/ N° DM2 all'esordio che partecipano alla formazione	

Fig. 5. PDTA Profilo Educativo DM2 all'esordio: indicatori.

Fattore Qualità	Indicatori	Standard
Umanizzazione	N. Paz. Che si dichiarano soddisfatti/ N.TOT Paz. Formati	>70 %
Appropriatezza	N. Paz. Che eseguono correttamente autocontrollo/ N.TOT Paz. Addestrati	>80%

Fig. 6. Indicatori sociali.

Di Volume	Di Processo	Di Esito
N° DM2 all'esordio visti nel periodo gennaio-dicembre 2008	N° DM2 all'esordio ai quali viene effettuata l'indagine sociale/ N° DM2 all'esordio visti nel periodo gennaio-dicembre 2008	
N° DM2 all'esordio ai quali viene effettuata l'indagine sociale nel periodo gennaio-dicembre 2008	N° DM2 con licenza elementare che hanno completato il percorso educativo / N° DM2 con licenza elementare che sono stati avviati al percorso educativo N° DM2 con licenza media che hanno completato il percorso educativo / N° DM2 con licenza media che sono stati avviati al percorso educativo N° DM2 con diploma che hanno completato il percorso educativo / N° DM2 con diploma che sono stati avviati al percorso educativo	N° DM2 con licenza elementare che hanno incrementato di almeno il 20% le conoscenze sulla malattia / N° DM2 con licenza elementare che hanno completato il percorso educativo N° DM2 con licenza media che hanno incrementato di almeno il 20% le conoscenze sulla malattia / N° DM2 con licenza media che hanno completato il percorso educativo N° DM2 con diploma che hanno incrementato di almeno il 20% le conoscenze sulla malattia / N° DM2 con diploma che hanno completato il percorso educativo

rappresenta un limite per il coinvolgimento di tutti i pazienti nel percorso educativo.

zione una serie di criticità organizzative e procedurali, nonché la necessità di acquisire nuovi strumenti sia di gestione che di valutazione del paziente e del TEAM. Strumento valido alla definizione, condivisione e rappresentazione del percorso è stato il diagramma di flusso; per la valutazione degli obiettivi e il miglioramento continuo del percorso: gli indicatori di volume, di processo e di esito. La risorsa tempo invece, rappresenta un limite relativo al numero di diabetici da avviare al percorso educativo. Se da un lato, la strutturazione del corso in un incontro a settimana per sei settimane ha riscontrato l'approvazione e la condivisione dei partecipanti, e dato al TEAM la possibilità di analizzare e condividere gli strumenti del processo educativo dall'altro, l'impegno di sei settimane devoluto ad un gruppo ci consente di organizzare otto corsi all'anno per un coinvolgimento di circa 100 partecipanti. Nell'anno 2008 il numero di pazienti diabetici all'esordio che si è rivolto alla nostra struttura è stato di 120, il numero di pazienti avviati al percorso educativo è stato 100, di questi il 90% ha completato l'intero percorso, il 10% ha preso parte solo ad alcuni obiettivi educativi specifici (Alimentazione, autocontrollo gestione emergenze). Considerato che nella nostra struttura, al dicembre 2008, erano in carico 2600 diabetici, e che dei 120 nuovi esordi dell'anno 2008, soltanto 100 hanno avviato un percorso educativo, la strutturazione del corso in sei settimane

P32. Effetti di terapia cognitivo-comportamentale di gruppo (TCC-G) in pazienti con diabete tipo 2 (DM2) obesi

R. Manini, F. Donadio, L. Gagliardi, S. Acquati, C. Ragazzini, S. Taroni, L. Buci, A. Tartaglia, M.G. La Pietra, G. Silvani, M. Nizzoli

UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Pierantoni-Morgagni, Forlì

PREMESSA

L'approccio dietetico tradizionale è spesso fallimentare nella gestione dell'obesità complicata per recupero del peso corporeo nel lungo periodo. I risultati sono particolarmente deludenti in presenza di *Binge Eating Disorder* con rischio, in alcuni casi, di peggioramento del disturbo.

I trial di prevenzione del diabete ed in particolare i risultati di follow-up dei medesimi dimostrano la superiorità degli interventi di educazione terapeutica strutturata nel promuovere una modificazione stabile dello stile di vita. L'approccio di gruppo, fra l'altro, risulta particolarmente utile per limitare i costi degli interventi più complessi.

Sono ancora pochi comunque in letteratura i dati sull'efficacia di tali percorsi nella comune pratica clinica.

SCOPO

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare, in un normale setting assistenziale, l'efficacia di un percorso di TCC-G finalizzato al calo ponderale nel DM2 associato ad obesità resistente ai programmi dietetici tradizionali.

PAZIENTI

Abbiamo selezionato, tra i pazienti afferenti al nostro servizio per la cura del diabete, un campione di 30 individui obesi che non avevano ottenuto un calo ponderale significativo con un approccio dietetico tradizionale. I pazienti (M/F 18/12) avevano un'età media di $53,8 \pm 7,9$ anni ed un BMI di $40,4 \pm 7,6$ kg/m²; il diabete era presente mediamente da $5,5 \pm 5,24$ anni ed il valore medio di emoglobina glicata era $7,7 \pm 1,6\%$.

METODO

I pazienti seguivano un TCC-G a conduzione multidisciplinare (medico, psicologo, dietista) costituito da 7 incontri a cadenza settimanale nel primo mese, poi bisettimanale. Durante il percorso l'individuo monitorava le proprie abitudini attraverso il diario alimentare e dell'at-

tività fisica e sperimentava modificazioni più salutari dello stile di vita. Il programma degli incontri comprendeva nozioni di educazione alimentare, conteggio delle calorie, tecniche comportamentali di controllo degli stimoli, problem solving, individuazione e correzione dei pensieri disfunzionali. I gruppi erano formati da 15 persone con medesimo grado di eccesso ponderale ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ o tra 30 e 40 kg/m^2).

Nella fase di arruolamento i pazienti effettuavano visita medica ed esami ematourinari di routine. All'ingresso era inoltre effettuata una valutazione psicologica attraverso inchiesta semistrutturata e somministrazione del *Binge Eating Score* (BES); se ritenuto utile veniva fornita una batteria più ampia di questionari psicometrici per testare la psicopatologia. Lo scopo della valutazione psicologica era quello di escludere dal programma individui con binge eating disorder grave, che seguivano un percorso individuale, ed individui non adatti a programmi di gruppo.

Dieci soggetti con *Binge Eating Disorder* sono stati arruolati nel TCC-G.

Alla fine del TCC-G i pazienti ripetevano visita medica ed esami.

RISULTATI

Alla fine del percorso si osservava una riduzione significativa di peso ($108,6 \pm 18,2$ vs. $112,0 \pm 18,0 \text{ kg}$; $p < 0,0001$), BMI ($39,0 \pm 7,7$ vs. $40,4 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,0001$) e circonferenza vita ($125,2 \pm 13,0$ vs. $111,1 \pm 7,5 \text{ cm}$; $p = 0,0027$); miglioravano anche i valori di HbA_{1c} ($7,0 \pm 1,4$ vs. $7,7 \pm 1,6\%$; $p = 0,0008$) e di PAD ($81,2 \pm 4,7$ vs. $87,2 \pm 7,7$; $p = 0,0006$), mentre non si osservavano variazioni significative nei restanti parametri esaminati (Tab. I).

L'effetto del percorso sui vari parametri non era diverso negli individui con binge eating disorder rispetto ai soggetti senza tale disturbo (delta peso: $p = 0,108$; delta HbA_{1c} : $p = 0,797$; delta BMI: $p = 0,094$; delta circonferenza vita: $p = 0,815$; delta PAD: $p = 0,546$).

Tab. I. Risultati dello studio.

	Pre	Post	p
Peso (kg)	$112,0 \pm 18,0$	$108,6 \pm 18,2$	$< 0,0001$
Circonferenza vita (cm)	$125,2 \pm 13,0$	$111,1 \pm 7,5$	$0,0027$
BMI (kg/m^2)	$40,4 \pm 7,6$	$39,0 \pm 7,7$	$< 0,0001$
PAS (mmHg)	$140,6 \pm 17,7$	$131,2 \pm 26,9$	$0,0837$
PAD (mmHg)	$87,2 \pm 7,7$	$81,2 \pm 4,7$	$0,0006$
Colesterolo tot (mg/dl)	$170,8 \pm 35,0$	$168,8 \pm 29,5$	$0,1429$
HDL (mg/dl)	$45,7 \pm 9,9$	$44,6 \pm 8,1$	$0,4150$
Trigliceridi (mg/dl)	$194,2 \pm 150,2$	$152,4 \pm 69,9$	$0,1595$
Ldl (mg/dl)	$81,7 \pm 34,9$	$91,0 \pm 27,3$	$0,273$
Glicemia (mg/dl)	$152,1 \pm 52,0$	$140,6 \pm 49,9$	$0,1234$
Insulina (mU/L)	$18,6 \pm 8,2$	$15,4 \pm 9,3$	$0,4704$
HOMA-r	$6,4 \pm 3,2$	$4,4 \pm 2,7$	$0,2304$
Emoglobina glicata (%)	$7,7 \pm 1,6$	$7,0 \pm 1,4$	$0,0008$
Microalbuminuria (mg/g creat)	$67,0 \pm 122,6$	$63,7 \pm 106,2$	$0,0408$
GOT (U/L)	$24,2 \pm 7,8$	$25,1 \pm 6,0$	$0,5983$
GPT (U/L)	$34,1 \pm 13,9$	$33,6 \pm 9,9$	$0,013$

CONCLUSIONE

Lo studio dimostra che i percorsi di TCC-G sono efficaci nel trattamento del DM2 in un normale setting assistenziale. Gli individui resistenti a programmi dietetici tradizionali possono ottenere un significativo calo ponderale ed un miglioramento dei parametri metabolici con questi percorsi. Anche individui con binge eating disorder, per i quali i programmi tradizionali rappresentano una proposta terapeutica poco valida, possono beneficiare dell'approccio psicoeducazionale di gruppo.

I dati, sebbene vadano confermati in una casistica più ampia e su follow-up più protratti, incoraggiano ad offrire questa tipologia di intervento nella comune pratica clinica.

Bibliografia di riferimento

Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hamalainen H, et al. *Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow up of the Finnish Diabetes Prevention Study*. Lancet 2006;368:1673-9.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.; for the Finish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.

P33. Il percorso educativo del paziente diabetico in terapia insulinica con microinfusore: l'importanza del rinforzo

C. Suraci, N. Visalli, S. Abbruzzese, M. Altomare, S. Carletti, S. Zanali, S. Leotta

Ospedale "S. Pertini", UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Roma

Il trattamento con microinfusore è considerato il "gold standard" della terapia insulinica intensiva¹⁻³. È una terapia "impegnativa" sia per il paziente che per il team di cura: richiede un'educazione completa, complessa e continua che può essere assicurata solo con specifici percorsi^{3,4}.

Presso la nostra UO i pazienti diabetici in terapia con microinfusore seguono un percorso educativo volto a potenziare le capacità di autogestione che prevede, dopo una prima fase di addestramento, un intervento di follow-up per la verifica delle capacità acquisite da effettuare durante le visite di controllo dal parte del team (diabetologo, dietista, infermiere).

In un gruppo di pazienti abbiamo utilizzato un modello educativo-partecipativo con approccio di gruppo per l'intervento di follow-up; dopo un anno abbiamo confrontato i risultati su conoscenze, abilità, comportamenti e parametri metabolici dei pazienti seguiti con approccio di gruppo rispetto a un gruppo di pazienti seguiti secondo il modello educativo con approccio individuale normalmente seguito.

METODI E PAZIENTI

Il Gruppo A era costituito da 29 pazienti (12 M e 17 F), età $39,1 \pm 11,1$ anni, diabetici tipo 1 con una durata media di malattia di $17,3 \pm 12$ anni, durata del trattamento con CSII $28,2 \pm 26,4$ mesi (7-245 mesi). I pazienti sono stati sottoposti a un intervento educativo di rinforzo con approccio di gruppo: in gruppi di 6-8 hanno partecipato a incontri di educazione terapeutica che prevedeva la presenza delle diverse figure professionali; sono stati pianificati otto incontri con frequenza di uno ogni 15 giorni secondo il programma riportato nella tabella.

Come confronto (Gruppo B) abbiamo preso in esame 15 pazienti seguiti secondo l'approccio individuale tradizionale, 6 M e 9 F, età $41,4 \pm 11,4$ anni, con DMT1 (durata di malattia $20,1 \pm 14,4$ anni), durata del trattamento con CSII $71,4 \pm 80,8$ mesi (8-312 mesi), che hanno rispettato regolarmente le visite di controllo a cadenza trimestrale.

All'inizio del periodo di osservazione e dopo 12 mesi sono stati valutati peso corporeo, parametri metabolici (HbA_{1c} , fabbisogno insulinico).

Il grado delle conoscenze sul diabete (questionari GISED) e su aspetti specifici (fattore di correzione, insulina residua, rapporto I:CHO, boli di correzione, verifica basale) sono stati indagati all'inizio del periodo di osservazione e dopo 12 mesi; nel gruppo dei pazienti che

Tab. I. Corso di Educazione Terapeutica per pazienti in trattamento con microinfusore.

Incontro	Durata (personale coinvolto)	Contenuto	Compito a casa	Materiale consegnato
1	60 min Dietista Infermiere Medico	Questionario conoscenze griglia comportamenti Relazione: "secrezione insulinica; terapia insulinica; velocità basale"	Verificare basale notturno in 2 occasioni Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti	Come verificare il basale notturno Tabelle contenuto in CHO degli alimenti Diario alimentare
2	90 min Dietista Infermiere Medico	Verifica compiti a casa Relazione: "sensibilità insulinica; bolo di correzione"	Applicare il bolo di correzione pre-prandiale Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti	Come calcolare il fattore di correzione Esercizi sul fattore di correzione
3	90 min Dietista Infermiere Medico	Verifica compiti a casa Relazione: "trattamento dell'ipoglicemia"	Verificare basale diurno in 2 occasioni Applicare il bolo di correzione pre-prandiale Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti	Regola del 15
4	90 min Dietista Infermiere Medico	Verifica compiti a casa Relazione: "trattamento dell'iperglicemia; insulina residua"	Applicare il bolo di correzione pre-prandiale Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti Correzione iperglicemia	Scheda per il trattamento dell'iperglicemia Esercizi sulla correzione della iperglicemia
5	90 min Dietista Infermiere Medico	Verifica compiti a casa Relazione: "i nutrienti. Rapporto I:CHO"	Applicare il bolo pre- prandiale in rapporto ai CHO ed al fattore di correzione Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti ed i boli effettuati; indicare i grassi assunti	Rapporto I:CHO – I nutrienti
6	90 min Dietista Infermiere Medico	Verifica della distribuzione dei nutrienti e della quota dei grassi Verifica conteggio CHO Calcolo rapporto I:CHO per i singoli pazienti	Applicare il bolo pre- prandiale secondo I:CHO per i vari pasti e fattore di correzione Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti ed i boli effettuati	Tabella delle misure alternative da compilare

(continua)

Tab. I (segue). Corso di Educazione Terapeutica per pazienti in trattamento con microinfusore.

Incontro	Durata (personale coinvolto)	Contenuto	Compito a casa	Materiale consegnato
7	90 min (utilizzare la mensa) Dietista Infermiere Medico	Verifica compiti a casa Verifica I:CHO, verifica misure alternative	Applicare il bolo pre-prandiale secondo I:CHO per i vari pasti e fattore di correzione Compilare il diario alimentare indicando i CHO assunti ed i boli effettuati	Tabella misure alternative compilata e verificata praticamente
8	90 min Dietista Infermiere Medico	Verifica compiti a casa Relazione: "attività fisica, sospensione CSII" Questionario conoscenze, griglie comportamenti	Verificare il basale notturno una volta al mese e se le glicemie al mattino non sono a target Compilare una volta a settimana il diario alimentare indicando i CHO assunti ed i boli effettuati	Tabelle per sospensione microinfusore Tabelle su come comportarsi per l'attività fisica

hanno partecipato ai corsi di educazione terapeutica anche alla fine del corso. Inoltre al termine del periodo di osservazione mediante una griglia di verifica sui comportamenti abbiamo valutato l'abilità a gestire i boli di correzione, le ipoglicemie, le iperglicemie.

RISULTATI

Non sono state registrate differenze significative nella frequenza di chetoacidosi e ipoglicemie severe nei due gruppi (un episodio di chetosi e uno di ipoglicemia severa in entrambi i gruppi, in nessun caso è stato necessario il ricovero).

All'inizio del periodo di osservazione i due gruppi non presentavano differenze nel peso corporeo (A vs. B = $70,11 \pm 11,56$ vs. $73,84 \pm 12,04$), HbA_{1c} (A vs. B = $7,55 \pm 0,99$ vs. $7,15 \pm 0,92$) e fabbisogno insulinico (A vs. B = $37,80 \pm 9,99$ vs. $36,82 \pm 13,37$).

Dopo 12 mesi il gruppo A presentava rispetto al Gruppo B un peso significativamente inferiore ($69,1 \pm 9,3$ vs. $83,6 \pm 9,1$, $p < 0,01$), in particolare nel gruppo dei pazienti che hanno seguito il corso di educazione terapeutica il peso corporeo si è mantenuto stabile; negli altri pazienti è stata registrata una tendenza all'aumento del peso corporeo.

Al termine del periodo di osservazione il Gruppo A abbiamo registrato una HbA_{1c} ($7,05 \pm 0,75$ vs. $7,45 \pm 0,79$) e un FI ($35,4 \pm 6,8$ vs. $41,2 \pm 15,9$) inferiori anche se in misura non significativa.

Nel Gruppo A le risposte corrette ai quesiti dei questionari sulle conoscenze sono risultate maggiori rispetto alla condizione di partenza alla fine del corso (78% vs. 61%) e si sono mantenute alla fine del corso (74%). Nel gruppo B la percentuale delle risposte corrette era del 50% all'inizio e del 61% dopo 12 mesi.

Per quanto riguarda le modificazioni dei comportamenti abbiamo registrato una maggiore adesione alle indicazioni ricevute nel Gruppo A: 86% vs. il 65% aveva il glucagone e le

strisce reattive per chetoni, l'81% vs. il 60% portava con sé lo zucchero, il 65% vs. il 35% applicava correttamente la "Regola del 15", il 38% vs. il 18% applicava regolarmente il fattore di correzione.

CONCLUSIONI

Non sono disponibili attualmente evidenze che sostengano specifici modelli educativi, tecniche e frequenza degli incontri di educazione terapeutica ⁵⁻⁷. Recentemente il gruppo di M. Trento ha dimostrato che il modello assistenziale della Group Care è applicabile anche nel diabete tipo 1 e permette di migliorare la qualità di vita e le condotte di salute; gli autori hanno ipotizzato che per questi pazienti il programma educativo deve prevedere, rispetto a quello per i pazienti con diabete mellito tipo 2, aspetti più tecnici al fine di migliorare anche il compenso metabolico ⁸.

I nostri dati sembrano suggerire che l'approccio di gruppo può costituire una risorsa nei processi educativi di rinforzo anche in un ambito così impegnativo come la terapia con microinfusore.

Bibliografia

- ¹ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus*. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
- ² Pickup J, Mattock M, Kerry S. *Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ 2002;324:705-10.
- ³ Bruttomesso D. *La terapia insulinica con microinfusore*. Eco Edizioni Internazionali 2006.
- ⁴ Agrusta M, Fresa R, Di Blasi V, Di Marzo D, Grassi G, Napoli A, et al. *Protocollo d'impianto del microinfusore*. 2008
- ⁵ Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. *Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trial*. Diabetes Care 2001;24:561-87.
- ⁶ Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. *Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003417.
- ⁷ Jaber R, Braksmajer A, Trilling JS. *Group visits: a qualitative review of current research*. J Am Board Fam Med 2006;19:276-90.
- ⁸ M. Trento, P. Passera, E. Borgo, M. Tomalino, M. Bajardi, A. Brescianini, et al. *Trasferibilità e applicabilità del modello assistenziale Group Care al diabete tipo 1: follow-up a cinque anni*. G It Diabetol Metab 2006;26:71-7.

POSTER

*Malattia cardiovascolare
ipertensione e nefropatia*

P34. Incremento della prevalenza di CVD nei pazienti affetti da DMT2 con e senza NAFLD

B. Lamorgese, A. Lo Pizzo*, A. Maioli**

UO Radiologia, * UO Cardiologia; ** Centro di Diabetologia, Azienda Ospedaliera "H. San Carlo", Potenza

INTRODUZIONE

La steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) è la più comune forma di malattia epatica cronica dei paesi occidentali. Comprende una serie di alterazioni epatiche, che vanno dalla semplice steatosi, alla steatoepatite non-alcolica (NASH), alla cirrosi e all'epatocarcinoma, spesso associate ad obesità viscerale, insulinoresistenza, ipertensione e dislipidemia. Proprio la frequenza di queste alterazioni ed il quasi obbligato rapporto con l'insulinoresistenza ha condotto a considerare la NAFLD l'espressione epatica della Sindrome Metabolica (SM) con la quale condivide eziologia, prognosi e trattamento ¹.

Mentre la steatosi semplice è una condizione benigna, la NASH si caratterizza per la presenza di infiammazione, fibrosi e danno cellulare che possono portare alla malattia epatica all'ultimo stadio. Si ritiene che la prevalenza di NAFLD si aggiri intorno al 10-24% della popolazione generale, che arrivi al 57-90% nei soggetti obesi ed oltre il 75% nei diabetici. Oltre il 90% dei pazienti con NAFLD presenta almeno un fattore della SM, mentre da un terzo alla metà dei pazienti soddisfa 3 criteri della SM. La Sindrome Metabolica è una condizione che si accompagna ad un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare ^{2,3}. Diversi studi hanno evidenziato un'associazione tra NAFLD ed aumento dello spessore intima-media (intima-media thickness, IMT) ^{4,5} marker di aterosclerosi generalizzata. Nei pazienti obesi la NAFLD si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare dipendente dalla presenza di una disfunzione endoteliale ⁶.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza della malattia cardiovascolare nei pazienti affetti da DM T2 con e senza NAFLD.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati tutti i pazienti affetti da DMT2 (n. 2500; circa il 62% dell'intera popolazione) regolarmente afferenti al Centro di Diabetologia dell'AO San Carlo di Potenza nel periodo gennaio-giugno 2007 escludendo dallo studio i pazienti dediti ad abuso di alcool (consumo di alcool > 20 g/die) e quelli affetti da altre cause di epatopatie croniche (epatiti virali, epatiti autoimmuni, ed in terapia con farmaci epatotossici come antibiotici, cortisonici, amiodarone, methotrexate, tamoxifene ed altri farmaci antineoplastici).

Sono stati selezionati 500 pazienti con NAFLD (gruppo A) e 500 pazienti senza NAFLD (gruppo B). In tutti i pazienti sono stati valutati i principali parametri ematochimici, incluso gli

enzimi epatici, ed HbA_{1c}. Erano inoltre raccolti i dati antropometrici (BMI e circonferenza vita) e la pressione arteriosa ed informazioni riguardanti il loro stile di vita, l'uso di farmaci e consumo di alcool.

La maggior parte dei pazienti (85%) risultavano astemi o riferivano un consumo di alcool < 20 g/die (15 %). La presenza della Sindrome Metabolica era diagnosticata mediante i criteri dell'ATP III. La presenza di NAFLD era documentata mediante ecografia epatica ^{7 8}.

La malattia cardiovascolare (infarto miocardio non fatale, angina pectoris, ictus ischemico non fatale, TIA, Claudicatio intermittens) veniva documentata mediante anamnesi, documentazione clinica ed ospedaliera ⁹. La CVD veniva confermata mediante indagini strumentali quali l'ECG, EcoDoppler TSA ed arti inferiori.

RISULTATI

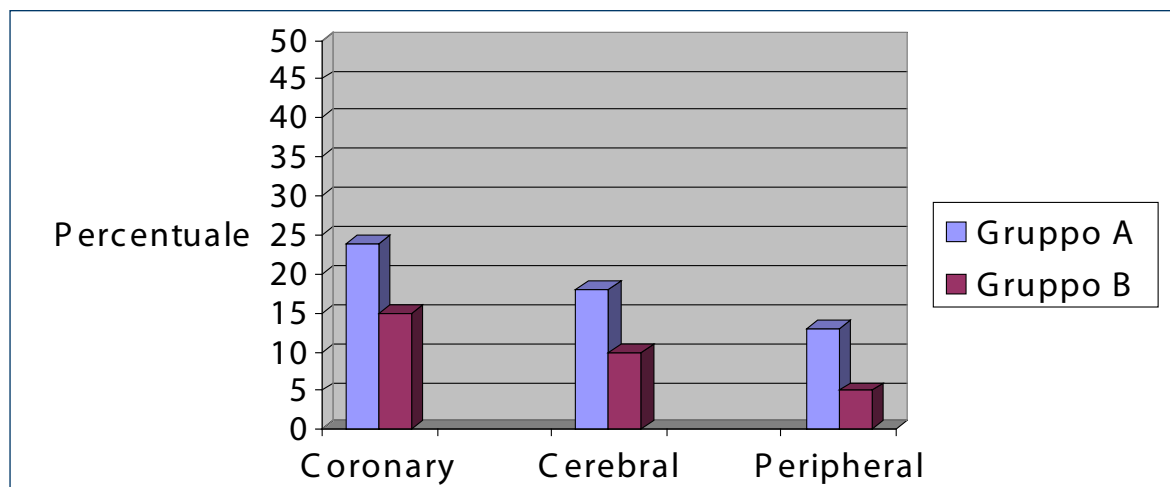
Le caratteristiche cliniche e di laboratorio dei partecipanti allo studio sono riportate nella Tabella I.

I due gruppi presentavano caratteristiche omogenee per quanto riguarda l'età ed il sesso. Le componenti della SM erano più frequenti nel gruppo di pazienti con NAFLD; questi pazienti presentavano un aumento significativo degli enzimi epatici. La durata del Diabete, il suo trattamento ed in controllo glicemico, LDL colesterolo, l'abitudine al fumo ed il consumo di alcool non era differente nei due gruppi. La percentuale di pazienti in trattamento antipertensivo era più alto nel gruppo con NAFLD (71 vs. 60%); il consumo di farmaci ipolipemizzanti (39 vs. 41%) ed antiaggreganti (51 vs. 48%) era essenzialmente lo stesso nei due gruppi. Complessivamente 430 pazienti degli 1000 presentavano malattia cardiovascolare (43%).

Tab. I. Caratteristiche della popolazione studiata.

Parametri	Gruppo A	Gruppo B	p
Sesso (% M)	54%	54%	ns
Età (anni)	58 ± 4	59 ± 4	ns
BMI (kg/m ²)	28 ± 4	26 ± 3	< 0,001
Waist-hip ratio	0,97 ± 0,07	0,94 ± 0,05	< 0,001
Durata del DM (anni)	6 ± 2	7 ± 2	ns
OHA (%)	69 %	67 %	ns
Terapia insulinica (%)	19 %	17 %	ns
Ab. al fumo (%)	25 %	25 %	ns
Pressione sist. (mmHg)	141 ± 16	135 ± 10	< 0,001
Pressione diast. (mmHg)	86 ± 10	83 ± 7	< 0,001
HbA _{1c} (%)	6,9 ± 0,8	6,7 ± 0,6	ns
Triglic. (mmol/l)	1,72 ± 0,8	1,39 ± 0,6	< 0,001
Colesterolo LDL (mmol/l)	3,39 ± 0,4	3,40 ± 0,4	ns
Colesterolo HDL (mmol/l)	1,33 ± 0,4	1,41 ± 0,3	< 0,001
GOT (U/I)	32 ± 10	23 ± 3	< 0,05
GPT (U/I)	40 ± 12	25 ± 4	< 0,001
Gamma GT (U/l)	48 ± 14	29 ± 5	< 0,001
Met S def. ATP III (%)	84,3%	70%	< 0,001

Fig. 1. Prevalenza della CVD nei pazienti diabetici di tipo 2 con NAFLD (Gruppo A) e senza NAFLD (Gruppo B).



Di questi 190 pazienti (44%) avevano una malattia coronaria e 145 pazienti (33%) avevano una malattia cerebrovascolare (104 di questi con stroke ischemico, TIA oppure interventi di rivascolarizzazione carotidea e 40 con stenosi carotidea documentata mediante EcoDoppler) e 95 pazienti (23%) avevano una arteriopatia ostruttiva periferica.

I pazienti con SM (700 casi e 70% del totale) avevano un aumento della prevalenza della CVD (40,5%) rispetto ai pazienti senza SM (13,8%). La prevalenza della CVD inoltre era significativamente più alta nel gruppo di pazienti con NAFLD rispetto a quelli senza.

La significativa associazione fra NAFLD ed eventi cardiovascolari incidenti era mantenuta dopo aggiustamento per sesso, età, fumo, durata del diabete, HbA_{1c}, LDL colesterolo e farmaci. L'aggiustamento statistico per la SM riduceva ma non aboliva la significatività statistica di tale associazione.

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio indicano che nei pazienti diabetici di tipo 2 la NAFLD si associ ad un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Tale associazione risulta essere indipendente dai fattori di rischio tradizionali. Questa associazione sembra essere in parte spiegata dalla concomitante presenza della SM nei pazienti con NAFLD. I possibili mediatori molecolari che collegano la NAFLD con l'aterosclerosi includono il rilascio da parte del fegato di vari mediatori pro-aterogeni, quali la CPR, fibrinogeno, PAI 1¹⁰. La NAFLD potrebbe inoltre contribuire alla progressione dell'aterosclerosi attraverso il peggioramento della insulino resistenza, della lipemia post-prandiale, la riduzione dell'adiponectina¹⁰.

L'identificazione della NAFLD nei pazienti diabetici di tipo 2 potrebbe rappresentare un marker predittivo di rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- ¹ Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome*. Hepatology 2003;37:917-23.
- ² Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome*. Diabete Care 2001;24:683-9.

- ³ Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. *The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetes subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study.* Diabet Med 2004;21:52-8.
- ⁴ Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. *Carotid artery intima media thickness in non-alcoholic fatty liver disease.* Am J Med 2008;121:72-8.
- ⁵ Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. *Relation of non-alcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men. Role of visceral fat accumulation.* Diabetes Care 2006;29:1325-30.
- ⁶ Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E et al. *Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease.* Hepatology 2005;42:473-80.
- ⁷ Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease.* N Engl J Med 2002;346:1221-31.
- ⁸ Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. *Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome.* Current Opin Lipidol 2005;16:421-7.
- ⁹ Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. *HOMA estimated insulin resistance in an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study.* Diabetes Care 2002;25:1135-41.
- ¹⁰ Targher G. *Nonalcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease.* Diabet Med 2007;24:1-6.

P35. Il rischio cardiovascolare nei due sessi in un campione di soggetti sani

E. Matteucci, C. Consani, M.C. Masoni, A. Troilo, F. Manca, O. Giampietro

Dipartimento di medicina Interna, Università di Pisa

INTRODUZIONE

Il fumo ha un ruolo importante nella variabilità internazionale della mortalità totale per sesso; tuttavia, gli altri determinanti restano non identificati. Le fluttuazioni nel tempo dell'attesa di vita per genere suggeriscono che le differenze riflettano tanto fattori ambientali quanto fattori genetici ¹.

La mortalità cardiovascolare totale nell'Europa occidentale è diminuita dal 1970 al 2000, ma con sostanziali differenze fra uomo e donna. Infatti, nella fascia di età compresa tra 45-74 anni, la variazione annuale percentuale della mortalità da cardiopatia ischemica, la mortalità da malattie cardiovascolari e la mortalità totale (non quella da ictus) è stata significativamente negativa nel sesso maschile, mentre solo quella da cardiopatia ischemica è stata negativa nel sesso femminile.

Anche se in Italia è stata osservata una costante riduzione del tasso di mortalità corretto per età, le differenze fra i due sessi si sono attenuate o addirittura invertite. Nel 2000, la frequenza della cardiopatia ischemica è stata del 25% nelle donne e del 23% negli uomini (www.euro.who.int/eprise/main/WHO/informationSources/Data/20011017_1).

Abbiamo valutato numerosi fattori di rischio cardiovascolare – caratteristiche demografiche e cliniche, parametri biochimici, e marcatori biologici di danno ossidativo – in un campione di soggetti sani di ambo i sessi, residenti in Pisa, e analizzato la loro relazione con la risposta al test ergometrico.

METODI

Abbiamo reclutato 169 soggetti sani (94 donne e 75 uomini) residenti nella provincia di Pisa. I partecipanti non stavano assumendo farmaci e non presentavano segni o sintomi di malattia.

L'esame clinico includeva anamnesi personale e familiare, esame obiettivo, analisi ematochimiche ed ECG basale e da sforzo.

I fattori di rischio presi in considerazione includevano:

- caratteristiche demografiche e cliniche (indice di massa corporeo, pressione arteriosa, fumo, stile di vita);
- parametri biochimici (glicemia e insulinemia a digiuno, HbA_{1c}, emocromo, lipidi, plasmatichi, PC reattiva, fibrinogeno, folati, omocisteina, interleuchina 6, albuminuria, elettroliti plasmatichi ed urinari);
- biomarcatori di danno ossidativi (tioli plasmatichi, malondialdeide eritrocitaria e plasma-

tica, controtrasporto Na/H eritrocitario, velocità di trasporto elettronico transmembrana eritrocitaria)²⁻⁵.

L'ECG da sforzo era eseguito secondo il protocollo di Bruce⁶. Era quindi calcolata la variazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica indotta da un esercizio massimale ($\Delta\text{ExSBP/W}$ e $\Delta\text{ExDBP/W}$)⁶. La risposta cronotropa all'esercizio massimale era valutata dal rapporto tra *Heart Rate Reserve* (HRR) e *Metabolic Reserve*⁷. L'incompetenza cronotropa era definita come una frazione di HRR < 0,8.

RISULTATI

Nel sesso femminile abbiamo osservato, oltre ad una frequenza di tabagismo sovrapponibile a quella riscontrata nel sesso maschile (non-fumatori/fumatori/ex-fumatori 55/23/16 nelle donne vs. 37/18/20 negli uomini, NS) (Tab. I), un'aggregazione peculiare di fattori di rischio cardiovascolare che includevano:

- conta delle piastrine maggiore ($266 \pm 62 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ vs. 240 ± 49 , $p < 0,01$) (Tab. II);
- ridotta partecipazione ad attività fisica aerobica nel tempo libero ($1,3 \pm 0,5$ ore/die vs. $1,7 \pm 0,6$, $p < 0,001$) (Tab. I);

Tab. I. Caratteristiche cliniche dei partecipanti allo studio.

Caratteristica	Donne	Uomini	p
Età (anni)	46 ± 13	48 ± 14	0,4734
BMI (kg/m ²)	25 ± 4	26 ± 3	0,0111
Non-fumatori/fumatori/ex-fumatori	55/23/16	37/18/20	0,2922
Scolarità (elementare/media inf/sup/univer)	1/44/29/20	0/32/24/19	0,7912
Lavoro (full-time/part-time/disoccupato)	43/18/33	50/7/18	0,0195
Attività domestiche (ore/die)	$2,8 \pm 1,3$	$0,01 \pm 0,1$	< 0,0001
Attività fisica (ore/die)	$1,3 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,6$	< 0,0001

Tab. II. Caratteristiche biochimiche dei partecipanti allo studio.

Caratteristica	Donne	Uomini	p
Glicemia (mmol/L)	$4,9 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,7$	< 0,0001
HbA _{1c} (%)	$5,3 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,7$	0,5590
Insulinemia ($\mu\text{U/mL}$)	$9,4 \pm 5,9$	$9,6 \pm 5,0$	0,7870
Ematocrito (%)	41 ± 3	45 ± 3	< 0,0001
Piastrine ($\times 10^9/\text{L}$)	266 ± 62	240 ± 49	0,0038
Colesterolo totale (mmol/L)	$5,2 \pm 1,1$	$5,4 \pm 1,0$	0,3575
Colesterolo HDL (mmol/L)	$1,6 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	< 0,0001
Colesterolo LDL (mmol/L)	$3,4 \pm 1,0$	$3,8 \pm 0,9$	0,0166
Trigliceridi (mmol/L)	[0,9, 0,3-1,8]	[1,2, 0,6-4,2]	0,0050
Folati (nmol/L)	$12,2 \pm 5,8$	$9,7 \pm 3,7$	0,0018
Omocisteina totale ($\mu\text{mol/L}$)	$9,3 \pm 3,0$	$13,7 \pm 7,7$	< 0,0001
Proteina C reattiva (mg/L)	[2,6]	[2,6]	0,9278
Interleuchina-6 (pg/mL)	[2,1]	[2,2]	0,6328

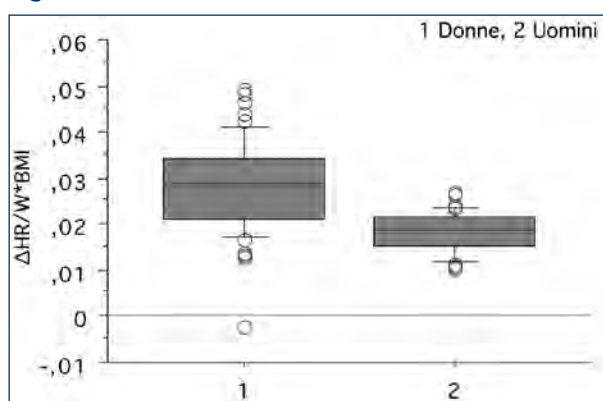
Tab. III. Risposta di pressione arteriosa e frequenza cardiaca al test da sforzo.

Caratteristica	Donne	Uomini	p
SBP a riposo (mmHg)	124 ± 20	130 ± 12	0,0360
DBP a riposo (mmHg)	75 ± 18	79 ± 19	0,0085
HR a riposo (bpm)	82 ± 14	81 ± 17	0,9032
Carico di lavoro max (W)	103 ± 27	155 ± 40	< 0,0001
ΔExSBP/W	0,57 ± 0,23	0,51 ± 0,17	0,0486
ΔExDBP/W	0,06 ± 0,09	0,02 ± 0,05	0,0006
Indice cronotropo	0,73 ± 0,20	0,82 ± 0,19	0,0056

SBP = pressione arteriosa sistolica; DBP = pressione arteriosa diastolica; HR = frequenza cardiaca; ΔEx SBP = maximal exercise-induced change in SBP; ΔExDBP = maximal exercise-induced change in DBP; ΔExSBP/W = variazione massimale di SBP corretta per il carico di lavoro massimale; ΔExDBP/W = variazione massimale di DBP corretta per il carico di lavoro massimale.

- risposta ipertensiva allo sforzo (ΔEx-SBP/W $0,57 \pm 0,23$ vs. $0,51 \pm 0,17$, $p < 0,05$) (Tab. III) che risultava BMI-dipendente (contrariamente a quanto osservato negli uomini);
- basso indice di competenza cronotropa ($0,73 \pm 0,20$ vs. $0,82 \pm 0,19$, $p < 0,01$) (Tab. III).

La variazione della frequenza cardiaca (HR), corretta per carico di lavoro (W) e BMI, nei due sessi è riportata nella Figura 1.

Fig. 1.

Inattività fisica e livelli sierici di interleuchina-6 risultavano predittori indipendenti di incompetenza cronotropa e anormale recupero della frequenza cardiaca dopo sforzo. Infatti, nella regressione logistica multipla, l'incompetenza cronotropa correlava (rapporto di verosimiglianza o likelihood ratio test: p value 0,0017, Chi-square 9,89) con livelli sierici di interleuchina-6 (positivamente) e con il tempo impegnato in attività fisica regolare (negativamente): il rapporto di verosimiglianza o likelihood ratio test dava una p 0,0019 (Chi-square 9,69) e 0,014 (6,00), rispettivamente.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha identificato alcuni fattori di rischio cardiovascolare "genere-specifici" che potrebbero essere utili quali indicatori in programmi di sorveglianza sanitaria in Italia. Un'analisi longitudinale dei dati di popolazione che includa questi indici fisiologici potrebbe aiutare a comprenderne il valore predittivo.

Bibliografia

- 1 Bobak M. Relative and absolute gender gap in all-cause mortality in Europe and the contribution of smoking. Eur J Epidemiol 2003;18:15-8.
- 2 Matteucci E, Giampietro O. Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients. Diab Care 2000;23:1182-6.
- 3 Matteucci E, Giampietro O. Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients: further evidence. Diab Care 2001;24:167-8.
- 4 Matteucci E, Giampietro O. Transmembrane electron transfer in diabetic nephropathy. Diab Care 2000;23:994-9.

- ⁵ Matteucci E, Passerai S, Mariotti M, Fagnani F, Evangelista I, Rossi L, et al. *Dietary habits and nutritional biomarkers in italian type 1 diabetes families. Evidence of unhealthy diet and combined-vitamin deficient intakes.* Eur J Clin Nutr 2005;59:114-22.
- ⁶ Matteucci E, Rosada J, Pinelli M, Giusti C, Giampietro O. *Systolic blood pressure response to exercise in type 1 diabetes families compared with healthy control individuals.* J Hypertens 2006;24:1745-51.
- ⁷ Okin PM, Lauer MS, Kligfield P. *Chronotropic response to exercise.* Circulation 1996;94:3226-31.

P36. Variabilità circadiana della pressione arteriosa, ambulatory arterial stiffness index e trasporto transmembrana eritrocitaria di elettroni nei fratelli di diabetici tipo 1

E. Matteucci, C. Consani, M.C. Masoni, O. Giampietro

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

INTRODUZIONE

I parenti di primo grado, normotesi e non diabetici, di pazienti con diabete tipo 1 (T1D) hanno indici elevati di danno ossidativo e una risposta ipertensiva allo sforzo, associata agli indici di sindrome metabolica e danno ossidativo ¹⁻⁵. Abbiamo analizzato le caratteristiche di 24-h *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* (ABPM) e *Ambulatory Arterial Stiffness Index* (AASI) nelle famiglie T1D in relazione con i rispettivi parametri clinici, test di funzionalità del sistema nervoso autonomo e biomarcatori di danno ossidativo. Questi ultimi includevano la misurazione della velocità di trasporto trans-membrana eritrocitaria degli elettroni al ferricianuro extracellulare (RBC vfcy). I sistemi redox, che trasportano elettroni (da donatori intracellulari) attraverso la membrana plasmatica e riducono ossidanti extracellulari, sono presenti anche nelle cellule endoteliali e sono stati implicati nel processo aterogenetico ⁶.

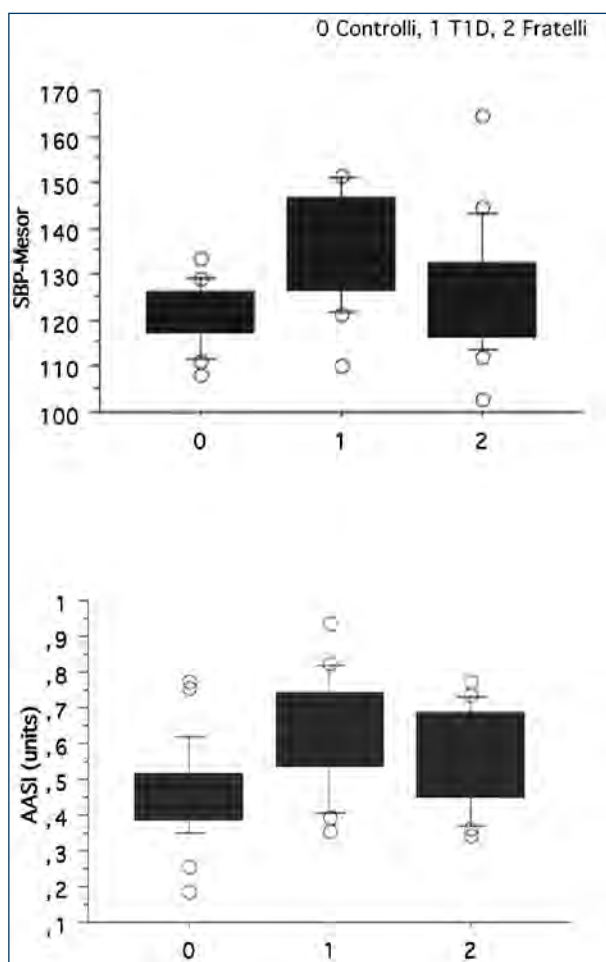
METODI

Lo studio cross-sezionale su 25 soggetti sani di controllo (46 ± 12 a), 20 T1D (46 ± 10) e 20 fratelli (45 ± 10) prevedeva ABPM eseguita mediante metodo oscillometrico (Takeda TM2430). L'AASI era calcolata dalle registrazioni dell'ABPM come 1 meno la pendenza della retta di regressione della pressione arteriosa diastolica (DBP) sulla sistolica (SBP) ⁷. In aggiunta agli esami ematochimici di routine, sono stati eseguiti i test cardiovascolari di funzionalità del sistema nervoso autonomo: rapporto espirazione/inspirazione durante la respirazione profonda (E:I), rapporto 30:15 al passaggio dal clino all'ortostatismo, manovra di Valsala e test della pressione arteriosa ⁷. La variabilità della frequenza cardiaca è stata analizzata mediante NeuroTester device (Me.Te.Da. srl, San Benedetto del Tronto, Italy). Abbiamo inoltre misurato la velocità di trasporto trans-membrana eritrocitaria degli elettroni al ferricianuro extracellulare (RBC vfcy) ³.

RISULTATI

Il MESOR della pressione arteriosa sistolica (SBP, Fig. 1) e la pressione differenziale (PP) nei T1D erano elevate e correlate positivamente con la durata della malattia diabetica (r

Fig. 1.



0,69, $p < 0,001$). I fratelli presentavano una ridotta insulino-sensibilità – la loro HOMA-IS era significativamente minore dei controlli ($0,48 \pm 0,20$ vs. $0,70 \pm 0,43$, $p < 0,05$) – e una maggiore ampiezza di SBP dei controlli. La SBP diurna dei fratelli era associata positivamente con BMI e RBC vfcy. I valori di AASI erano maggiori nei membri delle famiglie T1D (Fig. 1) e risultavano associati con: 1) il rapporto espirazione/inspirazione durante respirazione profonda e la durata di malattia nei T1D (r multipla 0,72, $p < 0,01$); 2) con la glicemia a digiuno nei non diabetici (r 0,30, $p < 0,05$).

CONCLUSIONI

In conclusione, i fratelli dei probandi T1D presentano ridotta sensibilità all'insulina e valori superiori alla norma di ampiezza circadiana di SBP e AASI. L'ampiezza circadiana di SBP è associata con BMI e RBC vfcy, confermando il ruolo dei sistemi di trasporto elettronico trans-membrana (TPMET) nella patobiologia vascolare. L'elevato indice di rigidità arteriosa dei fratelli è parzialmente spiegato dalla glicemia plasmatica.

Bibliografia

- Matteucci E, Giampietro O. *Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients*. Diab Care 2000;23:1182-6.
- Matteucci E, Giampietro O. *Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients: further evidence*. Diab Care 2001;24:167-8.
- Matteucci E, Giampietro O. *Transmembrane electron transfer in diabetic nephropathy*. Diab Care 2000;23:994-9.
- Matteucci E, Passerai S, Mariotti M, Fagnani F, Evangelista I, Rossi L, et al. *Dietary habits and nutritional biomarkers in italian type 1 diabetes families. Evidence of unhealthy diet and combined-vitamin deficient intakes*. Eur J Clin Nutr 2005;59:114-22.
- Matteucci E, Rosada J, Pinelli M, Giusti C, Giampietro O. *Systolic blood pressure response to exercise in type 1 diabetes families compared with healthy control individuals*. J Hypertens 2006;24:1745-51.
- Lee S, Li R, Kim B, Palvolgyi R, Ho T, Yang QZ, et al. *Ox-PAPC activation of plasma membrane electron transport (PMET) system increases expression of heme oxygenase 1 (HO-1) in human aortic endothelial cell (HAEC)*. J Lipid Res 2009;50:265-74.
- Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. *Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study*. Hypertension 2006;47:365-70.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. *The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes*. Diab Care 1985;8:491-8.

P37. Associazione delle ulcere del piede e degli esiti amputativi con l'insufficienza renale cronica in pazienti diabetici ad alto rischio ulcerativo

P. Vasta Tramontana, L. Sangiorgio, V. Marotta, T. Sinagra, S. Squatrito, S. Crimi

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università di Catania; Centro di Riferimento Regionale per il Diabete, Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una delle principali cause di invalidità e decesso. Il soggetto diabetico ha un rischio di andare incontro ad una amputazione degli arti inferiori circa 15 volte maggiore rispetto ad uno con normale tolleranza al glucosio. Per il paziente l'amputazione è un evento che altera la qualità e la durata della vita ¹. Particolarmente gravosa è infatti la prognosi post-amputativa sia per quanto riguarda la reamputazione, nello stesso arto o nell'arto controlaterale, sia per quanto riguarda la sopravvivenza ^{2,3}. Si stima infatti che un'amputazione sia associata al rischio di reamputazione dello stesso arto specie nei primi sei mesi per alterazione della biomeccanica dell'arto amputato, di amputazione dell'arto controlaterale specie dopo un'amputazione maggiore nonché di elevata mortalità nei primi 3-5 anni dopo la prima amputazione.

Oltre che per la patologia del piede il diabete è un importante fattore di rischio per la malattia renale. Diversi studi hanno evidenziato nei soggetti diabetici non solo una associazione tra insufficienza renale cronica (IRC) e arteriopatia diabetica, probabilmente su base aterosclerotica ⁴, ma anche una correlazione con le ulcere del piede e le relative amputazioni ⁵⁻⁷. Per tali motivi il *National Kidney Foundation* inserisce i soggetti nefropatici nella classe a rischio cardiovascolare più elevato. Recentemente è stato dimostrato che i soggetti con insufficienza renale hanno un rischio di sviluppare ulcere e amputazioni di circa 2 volte maggiore rispetto ai soggetti con normale funzione renale indipendentemente dalla presenza di arteriopatia periferica.

SCOPO DEL LAVORO

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare, in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, ad alto rischio ulcerativo, l'associazione tra insufficienza renale cronica e ulcere del piede ed eventuali esiti amputativi.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto su pazienti con diabete mellito tipo 2 che nel periodo compreso

fra gennaio 2000 e dicembre 2006 hanno effettuato lo screening presso l'ambulatorio dedicato al piede diabetico del Centro di Riferimento Regionale per il Diabete di Catania. Sono stati inclusi nello studio solo i soggetti con neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori associata o meno ad arteriopatia periferica. I pazienti inclusi nello studio sono stati seguiti per un follow-up ≥ 2 anni.

Sono stati considerati affetti da ulcera e/o amputazione (minore o maggiore) sia i pazienti che all'inizio dello studio presentavano storia di lesione ulcerativa e/o amputazione sia quelli che durante il periodo di follow-up sviluppavano un nuovo evento ulcerativo e/o amputativo.

Lo studio della funzionalità renale è stato eseguito mediante valutazione di azotemia, creatinemia, clearance della creatinina, proteinuria delle 24 ore e calcolo del filtrato glomerulare (FG) mediante formula di Cockcroft-Gault. In accordo con il National Kidney Foundation, la funzionalità renale è stata suddivisa nel seguente modo:

- $FG \geq 60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$;
- $FG \geq 30 \text{ a } < 60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$;
- $FG < 30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$.

Un valore di FG compreso fra 30 e $60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ veniva considerato diagnostico di insufficienza renale moderata, mentre un valore di $FG < 30 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ era diagnostico per insufficienza renale grave.

In tutti i pazienti inclusi nello studio, è stata effettuata la valutazione delle altre complicanze croniche del diabete ed in particolare: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e retinopatia diabetica. I parametri clinici e metabolici presi in esame sono stati: età, sesso, durata del diabete, HbA_{1c} , BMI, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, pressione arteriosa e terapia ipoglicemizzante praticata.

I pazienti inclusi nel follow-up sono stati suddivisi in gruppi e studiati a seconda del grado di insufficienza renale ed a seconda o meno degli esiti ulcerativi e/o amputativi.

I dati sono riportati come media \pm deviazione standard o come n. (%). Il test di student per dati non appaiati o l'U-test di Mann-Whitney è stato utilizzato per il confronto dei dati fra i pazienti con o senza insufficienza renale a seconda della distribuzione parametrica. Il test del χ^2 è stato utilizzato per analizzare l'associazione fra IRC e presenza di ulcera e/o amputazione. L'analisi logistica è stata eseguita considerando come variabile dipendente la presenza di lesioni ulcerative e come variabili indipendenti età, sesso, durata del diabete, HbA_{1c} , BMI, colesterolo totale, colesterolo-HDL, trigliceridi, pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica e filtrato glomerulare. Si è considerato significativo un valore $2p < 0,05$.

RISULTATI

I pazienti inclusi nello studio sono stati n. 840 di cui 486 femmine e 354 maschi. L'età era compresa tra 41 e 88 anni (media \pm DS: $66,9 \pm 8,9$), la durata media della malattia era $17,2 \pm 10,1$, l'emoglobina glicata era $7,6 \pm 1,1$ e l'indice di massa corporea (BMI) era di $19,6 \pm 4,9$.

La prevalenza di insufficienza renale cronica riscontrata era del 23,3%; gli esiti ulcerativi erano presenti in 232 pazienti (27,6%) ed in 60 pazienti (25,8%) le lesioni ulcerative erano complicate da amputazione (18,3% amputazioni maggiori e 81,7% amputazioni minori).

I pazienti con insufficienza renale cronica rispetto a quelli con normale funzionalità renale presentavano le seguenti differenze significative (Tab. I):

Tab. I. Caratteristiche cliniche e metaboliche dei pazienti con e senza insufficienza renale cronica (IRC).

	Con IRC	Senza IRC	p
N. (%)	196 (23,3)	644 (76,7)	
Età (anni)	71,3 ± 9,3	65,6 ± 8,3	0,0001
Sesso (M)	62,3	36,1	0,0001
(F)	37,7	63,9	
Durata diabete (anni)	19,6 ± 10,5	16,6 ± 9,8	0,0003
HbA _{1c} (%)	7,7 ± 1,2	7,6 ± 1,1	NS
BMI (kg/m ²)	28,5 ± 4,2	29,9 ± 5,1	0,003
PA sistolica (mmHg)	146,2 ± 16,7	143,7 ± 15,3	NS
PA diastolica (mmHg)	79,7 ± 7,8	80,8 ± 8,5	NS
Colesterolo totale (mg/dl)	194,4 ± 34,9	190,1 ± 34,1	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	46,1 ± 11,7	48,8 ± 13,1	0,02
Trigliceridi (mg/dl)	137,2 ± 67,2	117,9 ± 57,2	0,002
Terapia ipoglicemizzante			0,0001
dieta	6 (3,1)	36 (5,6)	
OHA	53 (27,1)	250 (38,8)	
insulina	135 (68,9)	299 (46,4)	
insulina + OHA	2 (1,1)	59 (9,2)	

I dati sono espressi come media ± DS o come n. (%).
OHA = ipoglicemizzanti orali.

a) età più elevata ($71,3 \pm 9,3$ vs. $65,6 \pm 8,3$, $p < 0,0001$);
 b) durata del diabete maggiore ($19,6 \pm 10,5$ vs. $16,6 \pm 9,8$, $p < 0,0003$);
 c) sesso maschile più frequente (62% M vs. 37% F, $p < 0,0001$);
 d) BMI più basso ($28,5 \pm 4,2$ vs. $29,9 \pm 5,1$, $p < 0,003$);
 e) colesterolo HDL più basso ($46,1 \pm 11,7$ vs. $48,8 \pm 13,1$, $p < 0,02$);
 f) trigliceridi più elevati ($137,2 \pm 67,2$ vs. $117,9 \pm 57,2$, $p < 0,002$);
 g) terapia insulinica più frequente e terapia con OHA meno frequente ($p < 0,0001$).
 Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra tutti gli altri parametri esaminati (fumo, HbA_{1c}, colesterolo totale, pressione arteriosa sistolica e diastolica).
 Il declino della funzione renale era associato in modo significativo agli esiti ulcerativi (Fig. 1) ($p < 0,0001$) mentre per quanto concerne il rischio di amputazione, l'associazione con l'insufficienza renale non raggiungeva la significatività statistica (41 vs. 23%; $p = 0,08$).
 Inoltre il grado di IRC identificava la sede ulcerativa (Fig. 2): sede non plantare espressione di ulcera neuro-ischemica nei soggetti con $FG < 30$ ml/min * $1,73m^2$ ($p < 0,02$). Nella Figura 3 viene documentata l'associazione significativa con tutte le altre complicanze croniche esaminate: retinopatia, cardiopatia ischemica e vasculopatia periferica.
 L'analisi multivariata metteva in evidenza come oltre l'età ed il sesso maschile, un $FG < 60$ ml/min risultava essere un fattore di rischio indipendente associato alla presenza di lesioni ulcerative ($p < 0,0002$). Nonostante che in più del 50% dei pazienti con IRC coesisteva una vasculopatia periferica, un $FG < 60$ ml/min era significativamente associato alla presenza di lesione ulcerative nei soggetti senza arteriopatia clinica (44 vs. 20%; $p < 0,0001$).

Fig. 1. Esiti ulcerativi ed amputazioni in rapporto al declino della funzione renale.

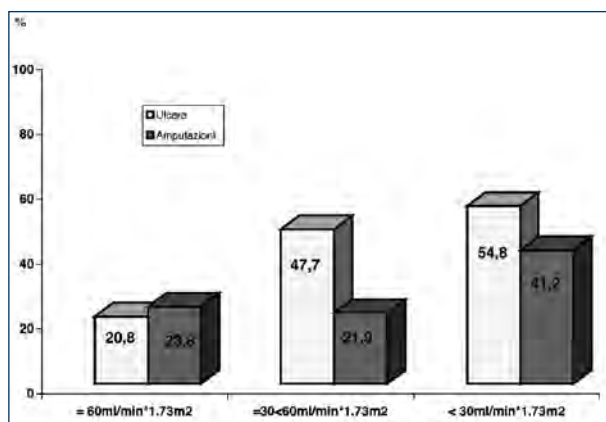


Fig. 2. Associazione fra sede dell'ulcera e filtrato glomerulare.

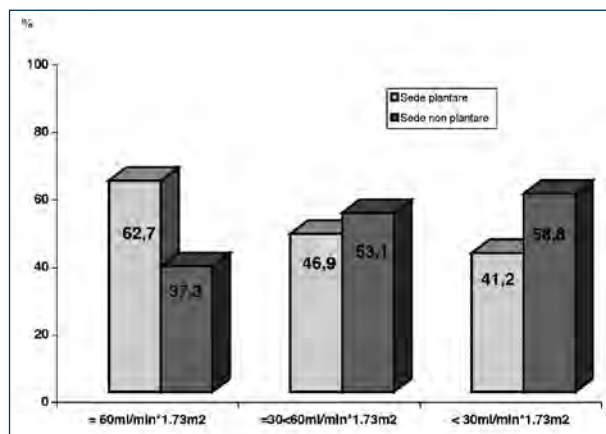
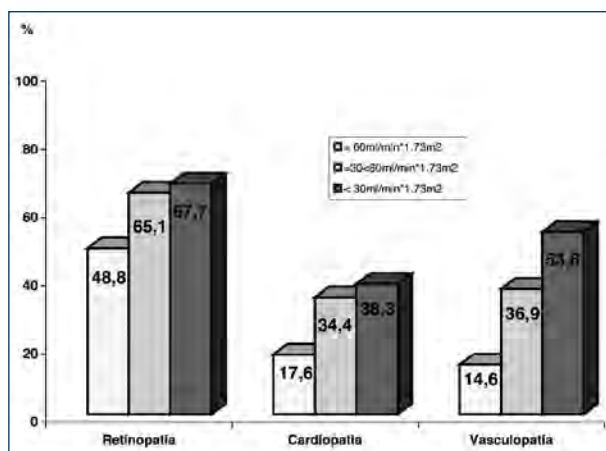


Fig. 3. Associazione filtrato glomerulare e complicanze croniche.



un adeguato programma educativo ed eventualmente fornire calzature ortopediche. Tale approccio è capace di ridurre sensibilmente il rischio assoluto di amputazione. In base ai nostri risultati è opportuno considerare i pazienti con nefropatia cronica ad alto rischio ulcerativo.

CONCLUSIONE

I dati del presente lavoro mettono in risalto nei pazienti diabetici una stretta correlazione fra ulcere del piede e declino della funzione renale specialmente nei soggetti appartenenti al sesso maschile e con età più avanzata. Per quanto concerne, invece, il rischio di amputazioni agli arti inferiori il riscontro di una maggiore prevalenza di eventi amputativi nei pazienti con grave riduzione del filtrato glomerulare non raggiungeva la significatività statistica. Un risultato da sottolineare è la stretta associazione con tutte le complicanze croniche da noi esaminate. In particolare si è evidenziata la contemporanea presenza di arteriopatia nella maggior parte dei soggetti con insufficienza renale ^{4 5} anche se l'associazione significativa con le ulcere del piede è emersa solo nei pazienti senza vasculopatia periferica.

In realtà la popolazione oggetto dello studio comprende individui in cui la malattia diabetica è complicata dalla contemporanea presenza di neuropatia periferica riconosciuta come principale fattore di rischio ulcerativo. Questo dato è confermato anche dalla sede plantare delle ulcere risultata la più frequente. Poiché le complicanze microvascolari comprendono, oltre la retinopatia e la neuropatia, anche la nefropatia e poiché è noto che le cellule mesangiali sono più sensibili all'esposizione iperglicemica rispetto a quelle del derma, il declino della funzione renale potrebbe essere utilizzato in un programma di prevenzione del piede diabetico come marker precoce di danno iperglicemico ⁵.

La prevenzione delle ulcere e delle amputazioni poggia le basi sullo screening annuale dei pazienti al fine di identificare i soggetti ad alto rischio in cui effettuare

Bibliografia

- ¹ Jeffcoate WJ, Van Houtum WH. *Amputations as a marker of the quality of foot care in diabetes*. Diabetologia 2004;47:2051-8.
- ² Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. *Risk of re-amputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation*. Diabetes Care 2006;29:566-70.
- ³ Tentolouris N, Al Sabbagh S, Walker MG, Boulton AJ, Jude EB. *Mortality in diabetic and non diabetic patients after amputation performed from 1990 to 1995: a 5-years follow-up study*. Diabetes Care 2004;27:1598-604.
- ⁴ O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. *High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000*. Circulation 2004;109:320-3.
- ⁵ Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. *Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes*. Diabetes Care 2008;31:1331-6.
- ⁶ O'Hare AM, Bacchetti P, Segal M, Hsu CY, Johansen KL; Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves. *Factors association with future amputation among patients undergoing hemodialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves 3 and 4*. Am J Kidney Dis 2003;41:162-70.
- ⁷ O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. *Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*. J Am Soc Nephrol 2004;15:1046-51.

P38. Differente profilo immunitario tra l'associazione diabete di tipo 1 e celiachia rispetto al solo diabete di tipo 1

F. Martini, D. Pitocco, F. Zaccardi, S. Giubilato, V. Pazzano, G. Liuzzo, F. Crea, G. Ghirlanda

Roma

INTRODUZIONE

Il sistema immunitario esercita un ruolo di primaria importanza nella patogenesi del diabete mellito di tipo 1 (DM1), che risulta frequentemente associato ad altre malattie autoimmuni, come la celiachia (MC). Il nostro studio è stato disegnato con la finalità di valutare l'effetto dell'associazione tra DM1 e MC sulle due componenti del sistema immunitario, quella innata e quella adattativa, attraverso la determinazione dei livelli sierici di proteina C-reattiva (CRP) e i livelli circolanti di linfociti T CD4 + CD28^{null} e CD4 + CD25^{bright}, implicati nella regolazione delle risposte immunitarie.

MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato 31 pazienti consecutivi con DM1 e MC (15 maschi, età media $40 \pm 8,6$); in tutti i casi la diagnosi di MC è stata posta mediante biopsia intestinale e tutti i pazienti seguivano, all'arruolamento, una dieta priva di glutine. Abbiamo inoltre arruolato 24 pazienti con solo DM1 (13 maschi, età media $36 \pm 3,9$) come gruppo di controllo. I livelli sierici di CRP sono stati misurati utilizzando un metodo immuno-nefelometrico ad alta sensibilità mentre i livelli circolanti (rapporto con il totale dei linfociti CD4⁺) di linfociti CD4 + CD28^{null} e CD4 + CD25^{bright} sono stati determinati con una analisi citofluorimetrica.

RISULTATI

I livelli sierici di CRP sono risultati singnificativamente maggiori nei pazienti con associati DM1 e MC ($p < 0,05$) così come i livelli di CD4 + CD28^{null} ($2,195 \pm 2,94$ vs. $2,565 \pm 2,05\%$; $p < 0,05$); non sono risultate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i livelli circolanti di CD4 + CD25^{bright} ($1,56 \pm 0,64$ vs. $1,43 \pm 0,73\%$; $p = ns$) e il controllo glicometabolico (HbA_{1c} $7,1 \pm 0,4$ vs. $7,2 \pm 0,3$).

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha evidenziato più elevati livelli sierici di CRP nei pazienti con MC e DM1 rispetto a pazienti con solo DM1; tale differenza si associa a maggiori livelli circolanti di

linfociti CD4⁺CD28^{null} ma non di CD4⁺CD25^{bright}: tali linfociti hanno funzione regolatoria e sono ridotti in pazienti con malattie autoimmunitarie mentre i linfociti CD4⁺CD28^{null} sono cloni capaci di attività citolitica diretta e in grado di produrre grandi quantità di citochine pro-infiammatorie, determinando un profilo di rischio cardiovascolare maggiore nei pazienti con associazione di DM1 e MC rispetto a pazienti con solo DM1.

P39. Associazione tra microangiopatia retinica e renale e macroangiopatia nel diabete mellito. Ruolo del fibrinogeno come marker di progressione della vasculopatia

E. Brun, C. Grigoletto, M. Strazzabosco, M. Simoncini, C.A. Mesturino, F. Zen,
A. Basso

UO di Diabetologia, Malattie Metaboliche ed Endocrinologia, Ospedale Civile S. Bortolo, ULSS 6, Vicenza

INTRODUZIONE

La disfunzione endoteliale e l'infiammazione giocano un ruolo determinante sullo sviluppo delle complicanze diabete correlate, sia microvascolari che macrovascolari.

Studi recenti supportano l'ipotesi che l'aterosclerosi, la retinopatia e la nefropatia diabetica siano il risultato di una disfunzione endoteliale, seguita da un accumulo di lipidi ed un processo infiammatorio che interessa sia il micro- che il macrocircolo ¹⁻⁴.

Nei pazienti affetti da diabete mellito è stata osservata un'associazione tra i livelli di fibrinogeno, grado di controllo glicemico, espresso dall'HbA_{1c}, microalbuminuria ⁵ e mortalità cardiovascolare ⁶.

Il calibro minore dei vasi retinici è stato positivamente associato ad una maggiore incidenza cumulativa di amputazioni agli arti inferiori ed a una maggiore mortalità per tutte le cause e per ictus ^{7,8}. La presenza della retinopatia diabetica espone ad un rischio aumentato di 2,5 volte di sviluppare un'insufficienza cardiaca ⁹.

I livelli di fibrinogeno sono stati anche positivamente associati alla gravità di arteriopatia agli arti inferiori ¹⁰, e nei pazienti affetti da claudicatio, valori maggiori di fibrinogeno correlano con lo sviluppo di eventi cardiovascolari, in particolare a livello coronarico ¹¹.

MATERIALI E METODI

Presso il Servizio di Diabetologia di Vicenza vengono sistematicamente inseriti in cartella informatica Euro Touch tutti i dati dei pazienti relativi agli esami ematochimici ed alle complicanze micro- e macrovascolari.

Abbiamo eseguito un'analisi sulla correlazione esistente tra i livelli di fibrinogeno, espresso in mg/dl (valori normali < 400), e la microalbuminuria, espressa come rapporto albumina/creatinina (valori normali < 30, microalbuminuria tra 30 e 300, macroalbuminuria > 300), così come tra fibrinogeno e gravità di retinopatia diabetica e di cardiopatia ischemica.

Abbiamo analizzato i dati relativi a 740 pazienti di cui era disponibile il dato numerico relativo alla microalbuminuria (espressa come ACR, ovvero il rapporto albumina/creatinina in

mg/g creat): 499 pazienti avevano valori di ACR < 30, 188 tra 30-300 e 53 > 300.

I risultati relativi alle variabili quantitative sono stati espressi come media \pm DS in caso di distribuzione normale e come mediana e range interquartile (IQR) in caso di distribuzione non normale.

Il confronto delle variabili quantitative distribuite normalmente è stato effettuato con il test t di Student e quello delle variabili distribuite in modo non normale con il test di Mann-Whitney.

Il confronto delle variabili qualitative è stato effettuato con il test del chi-quadrato.

Il Cochrane-Armitage test per trend è stato utilizzato per testare la significatività delle correlazioni tra i vari parametri.

RISULTATI

Nei 3 gruppi di pazienti abbiamo osservato che all'aumentare dei valori di microalbuminuria aumentavano i valori di fibrinogeno, mostrando un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,01$) (Fig. 1). Negli stessi pazienti si osservava un aumento dell'incidenza di retinopatia proliferante e lasertrattata nel sottogruppo con valori di macroproteinuria e livelli maggiori di fibrinogeno ($p < 0,01$) (Fig. 2).

Anche i valori di creatinina mostravano un'associazione significativa con il fibrinogeno ($p < 0,05$) (Fig. 3).

Il fibrinogeno era significativamente aumentato anche in presenza di cardiopatia ischemica ed insufficienza cardiaca ($p < 0,05$) (Fig. 4).

Fig. 1. Associazione microalbuminuria e fibrinogeno (p per trend < 0,01).

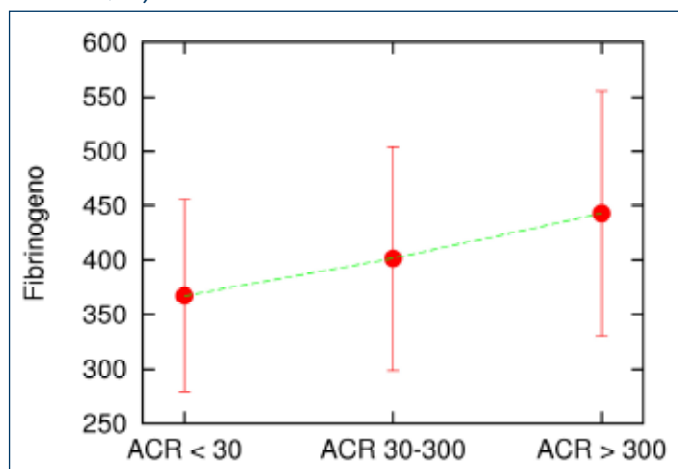


Fig. 2. Associazione fibrinogeno e retinopatia diabetica (p per trend < 0,01).

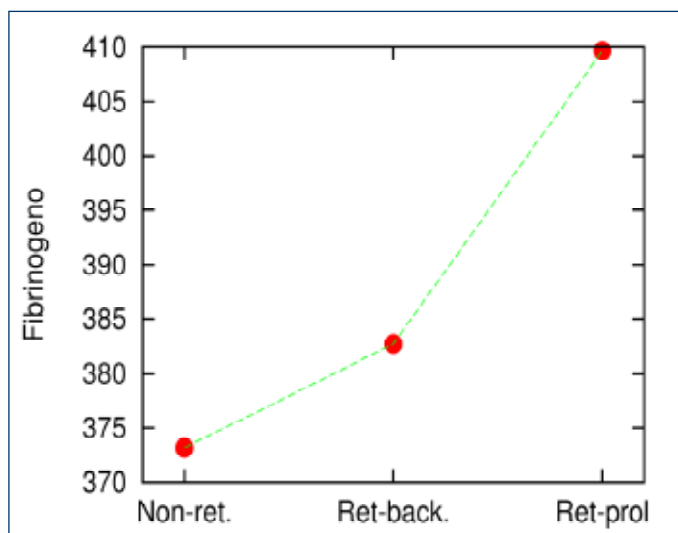


Fig. 3. Associazione fibrinogeno e creatinina plasmatica (p per trend < 0,05).

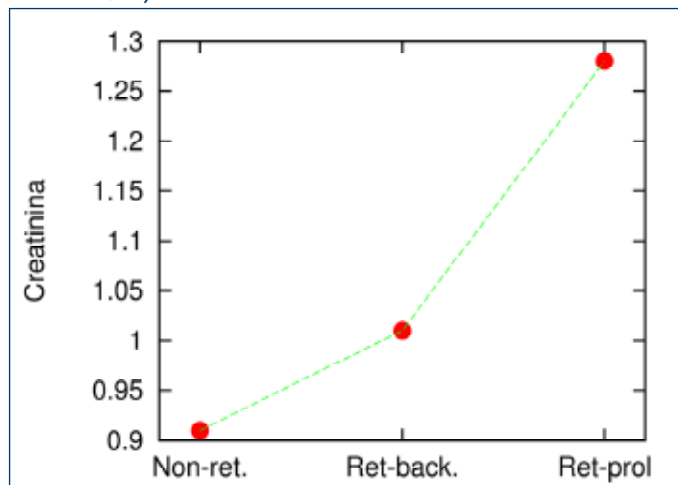
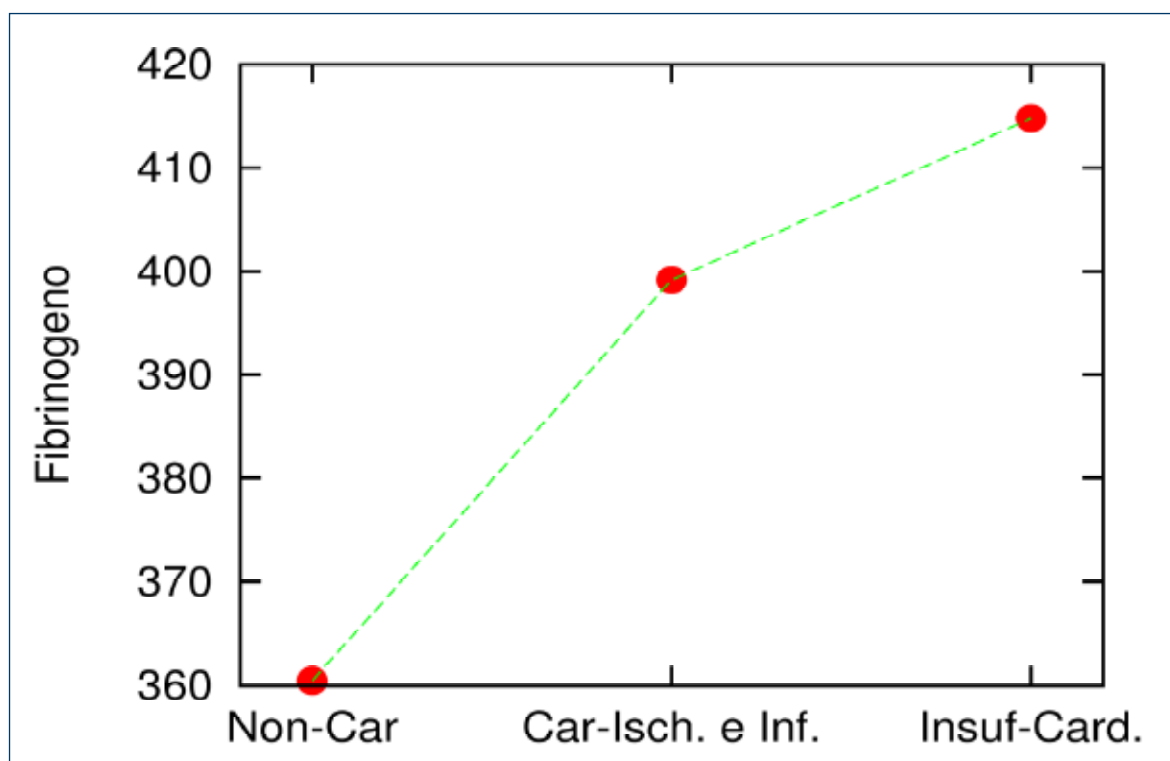


Fig. 4. Associazione tra cardiopatia ischemica e fibrinogeno (p per trend < 0,05).

CONCLUSIONI

La presenza di un fibrinogeno aumentato si associa ad un eccesso di rischio complicativo, in quanto i valori di fibrinogeno mostrano un'associazione significativa con la micro-, la macroproteinuria e con la progressione delle complicanze microvascolari (nefropatia e retinopatia) e macrovascolari (cardiopatia ischemica).

Valori di fibrinogeno patologici, in assenza di eventi infiammatori acuti o cronici in atto, potrebbero costituire un ulteriore indicatore della tendenza alla progressione della micro- e macroangiopatia diabetica.

Bibliografia

- ¹ Lopes-Virella MF, Carter RE, Gilbert GE, Klein RL, Jaffa M, Jenkins AJ, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Cohort Study Group. *Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications.* Diabetes Care 2008;31:2006-12.
- ² Van Hecke MV, Dekker JM, Stolk RP, Henry RM, Heine RJ, Bouter LM, et al. *Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima media thickness? The Hoorn Study.* Clin Sci Lond 2006;110:597-604.
- ³ Glowinska-Olszewska B, Urban M, Tolwinska J, Szadkowska A. *The association of early atherosclerosis and retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: preliminary report.* Acta Diabetolog 2007;44:131-7.
- ⁴ Késmárky G, Kenyeres P, Rábai M, Tóth K. *Plasma viscosity: a forgotten variable.* Clin Hemorheol Microcirc 2008;39:243-6.
- ⁵ Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, Borra M, D'Errico N, Pagano G. *Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non insulin dependent diabetes mellitus.* Ann Intern Med 1996;125:653-7.
- ⁶ Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Pagano G, et al.; Casale Monferrato Study. *Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study.* Diabetologia 2005;48:427-34.

- ⁷ Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. *Retinal vessels calibre and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*. *Ophthalmology* 2007;114:1884-92.
- ⁸ Kaushik S, Wang JJ, Wong TY, Flood V, Barclay A, Brand Miller J, et al. *Glycemic index, retinal vascular calibre, and stroke mortality*. *Stroke* 2009;40:206-12.
- ⁹ Cheung N, Wang JJ, Rogers SL, Brancati F, Klein R, Sharrett AR, Wong TY; ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study Investigators. *Diabetic retinopathy and risk of heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1573-8.
- ¹⁰ Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. *Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery study*. *Circulation* 1993;87:1915-20.
- ¹¹ Fowkes FG. *Fibrinogen and peripheral arterial disease*. *Eur Heart J* 1995;(Suppl A):36-40.

P40. L'Adiponectina nei pazienti diabetici tipo 1 nefropatici

N. Passariello, A. Peluso, S. Mazo, G. Boccia, A. Tramparulo, A. Maio,
G. Moniello, G. Passariello, F. Saccomanno

Dipartimento di Astanteria Medica e Geriatria, Seconda Università di Napoli

INTRODUZIONE

L'adiponectina è una delle proteine espresse dalle cellule adipose, attiva nella omeostasi del metabolismo energetico del glucosio e dei lipidi.

Questa adipocitochina ha una azione antiaterogena ed antidiabetica. La presenza di bassi livelli plasmatici di adiponectina in soggetti obesi ed insulinoresistenti è fortemente predittiva di insorgenza di diabete tipo 2. La concentrazione plasmatica di adiponectina è risultata inoltre significativamente più bassa nei pazienti con ipertensione ed è attualmente considerata un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione¹.

Uno studio recente² ha evidenziato una correlazione negativa dei livelli plasmatici di adiponectina con il BMI, con i livelli circolanti di insulina e trigliceridi a digiuno ed una positiva correlazione con i livelli plasmatici di colesterolo HDL ed sVCAM-1. In questo studio è stata riportata una associazione inversa fra livelli plasmatici di adiponectina e tasso di filtrazione glomerulare.

SCOPO DELLO STUDIO

Valutare una eventuale correlazione fra adiponectina circolante, funzione renale, controllo metabolico, marker dell'infiammazione e insulinoresistenza in pazienti con diabete tipo 1 con e senza nefropatia.

MATERIALE E METODI

Sono stati studiati 210 pazienti diabetici tipo 1 (108 maschi e 102 femmine) di età compresa fra 18 e 58 anni. Tutti i pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base al tasso di escrezione urinaria di albumina: pazienti con AER normale (n = 68) senza terapia antiipertensiva; pazienti con microalbuminuria (n = 72) (AER > 30 mg/24 h e < 300 mg/24 h) in trattamento con ACE inibitore; pazienti con macroalbuminuria (n = 70) (AER > 300 mg/24 h), parimenti in trattamento con ACE inibitore. In tutti i pazienti sono stati valutati i seguenti parametri: creatinina plasmatica, HbA_{1c}, adiponectina, IL-6, proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), colesterolo totale e HDL, filtrato glomerulare renale (GFR), pressione arteriosa sistolica e diastolica e rapporto vita-fianchi (WHR).

RISULTATI

Le concentrazioni di adiponectina sono risultate significativamente maggiori nei pazienti con macroalbuminuria ($20,2 \pm 9,7$ mg/l) rispetto ai pazienti con microalbuminuria ($13,5 \pm 4,2$ mg/l) o normoalbuminurici ($10,5 \pm 3,3$ mg/l).

Nell'analisi multivariata l'adiponectina è risultata positivamente correlata alla creatinina ($r = 0,42$; $p < 0,0001$); AER ($r = 0,33$; $p < 0,0001$); interleuchina 6 ($r = 0,22$; $p < 0,002$); pressione arteriosa sistolica ($r = 0,22$; $p < 0,004$); pressione arteriosa diastolica ($r = 0,18$; $p < 0,003$); colesterolo totale ($r = 0,18$; $p = 0,003$); colesterolo HDL ($r = 0,20$; $p = 0,001$). Una correlazione negativa dell'adiponectina è stata riscontrata con il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) ($r = 0,54$; $p < 0,0001$) e col rapporto vita-fianchi (WHR) ($r = 0,19$; $p = 0,03$).

CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma il ruolo patogenetico dell'adiponectina nella patogenesi delle complicanze microvascolari del diabete tipo 1. Questa adipochina, specificamente espressa negli adipociti differenziati, stimola la sensibilità insulinica favorendo la traduzione del segnale intracellulare per l'insulina. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'adiponectina stimola la produzione di NO attraverso un processo di fosforilazione dell'enzima NOS endoteliale³. A conferma di ciò, a livello del microcircolo dell'avambraccio di pazienti ipertesi è stata osservata una significativa correlazione diretta fra i livelli plasmatici di adiponectina e vasodilatazione endotelio dipendente⁴. Ed è proprio attraverso questo meccanismo di azione a livello endoteliale che l'adiponectina esercita il suo ruolo nella patogenesi delle complicanze renali nella malattia diabetica. È stato infatti ipotizzato che il danno renale indotto da questa adipochina si esplica attraverso una esagerata produzione endoteliale di NO con conseguente sovraccarico emodinamico del rene ed ipertensione intraglomerulare primum movens della nefropatia diabetica.

Bibliografia

- ¹ Patel JV, Lim HS. *Adiponectin and hypertension a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk?* J Human Hypertens 2007;21:1-4.
- ² Matsuzawa Y, Funahashi T, Kinara S, Shimonura I. *Adiponectin and metabolic syndrome*. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2004;24:29-33.
- ³ Cheu H, Montagnani M, Funahashi T, Shimonura I, Quon MJ. *Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells*. J Biol Chem 2003;278:45021-6.
- ⁴ Ouchi N, Ohishi M, Kihura S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. *Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity*. Hypertension 2003;42:231-4.

P41. La disfunzione diastolica nel diabete gestazionale

B. Pintaudi, A. Fazio, M. Creazzo, G. Di Vieste, F. Corrado*, R. D'Anna*,
D. Giordano*, T. Giuliano, D. Cannizzaro, A. Mileto, A. Di Benedetto

*Dipartimento di Medicina Interna, * Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Messina*

Il diabete gestazionale (GDM) è la complicanza più frequente in gravidanza e rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza del diabete tipo 2, dell'ipertensione e delle malattie cardiovascolari (CVD). Recentemente, è stata avanzata l'ipotesi che il danno cardiovascolare possa iniziare già in gravidanza, per il frequente riscontro nelle donne con GDM di numerosi marker del rischio CVD (dislipidemia, infiammazione, ecc.). Invece, esistono poche informazioni sull'eventuale presenza di alterazioni della funzione cardiaca, come la disfunzione diastolica (DL), che viene considerata un precoce indicatore della cardiomiopatia diabetica.

Scopo dello studio è stato quello di valutare i parametri ecocardiografici in una casistica di 87 donne alla 29 ± 3 settimana di gestazione, consecutivamente giunte alla nostra osservazione perchè positive al test di screening per il GDM e che hanno eseguito un OGTT-100 g, secondo i criteri di Carpenter e Coustan ed un esame ecocardiografico con sistema a ultrasuoni General Electrics VIVID 3 PRO, con trasduttore "phased array" da 3,5 MHz.

Nel 55% ($n = 48$) l'OGTT era normale, mentre nel 25,2 % ($n = 22$) è stato diagnosticato il GDM e nel 19,8% ($n = 17$) una alterazione della tolleranza glucidica (*One Abnormal Value*, OAV). Quest'ultimo gruppo è stato escluso dalla valutazione statistica.

Le donne affette da GDM avevano l'età ed il grado di insulino-resistenza più elevati rispetto a quelle con normale tolleranza glucidica ($34,1 \pm 4,2$ vs. $30,9 \pm 6,2$, $p = 0,03$; HOMA-IR: $1,8 \pm 1,3$ vs. $1,1 \pm 0,8$, $p = 0,03$), mentre erano sovrapponibili il BMI, l'incremento ponderale, la parità e i valori pressori.

Per quanto concerne i parametri ecocardiografici esaminati, le donne con GDM presentavano:

- 1) all'esame monodimensionale un aumento significativo dello spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro in diastole (LVPWd: $10,3 \pm 1,0$ vs. $9,3 \pm 1,1$ mm, $p = 0,003$), invece, gli altri parametri morfologici (setto interventricolare, diametro diastolico e sistolico) e i principali parametri funzionali (frazione di eiezione e di accorciamento) non documentavano differenze significative;
- 2) all'esame doppler PW un incremento della velocità dell'onda secondaria alla contrazione atriale (onda A: $76,7 \pm 16$ vs. $64,4 \pm 13$ cm/s, $p = 0,003$) ed una riduzione del rapporto tra l'onda protodiastolica di riempimento rapido (onda E) e l'onda A ($E/A = 0,99 \pm 0,23$ vs. $1,19 \pm 0,32$; $p = 0,02$).

312 La DL era presente nel 63% dei casi di GDM e nel 37% dei controlli (Chi-Square = 4,1,

$p = 0,04$); $OR=1,6$ (1,0-2,7). La manovra di Valsalva è stata utilizzata per confermare la specificità della diagnosi di DL.

In conclusione, in gravidanza si instaurano degli adattamenti emodinamici, che possono influire sulla funzione cardiaca. Invece, nel GDM vi è una elevata prevalenza di disfunzione diastolica, che potrebbe essere ritenuta un precoce indicatore di rischio CVD, da monitorare nel follow-up delle donne con pregresso GDM.

P42. L'indice ABI nel DM 2: la nostra esperienza sulla accuratezza diagnostica

A. Scorsone, V. Aiello, A. Di Noto, M. Fleres, V. Provenzano

UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico Partinico, ASL 6 Palermo

Nel diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 il rischio cardiovascolare è più elevato rispetto ai non diabetici. Nella pratica clinica la valutazione del rischio cardiovascolare comporta l'esecuzione di tests multipli di screening spesso complessi e di costo maggiore. L'impiego di tests semplici è quindi di vitale importanza. Abbiamo studiato 202 soggetti affetti da DM 2, di durata media > 5 anni e < 10 anni, ed età pari a $46,3 \pm 6,9$ anni ($M \pm DS$) afferenti al nostro centro. In tutti i pazienti (sono stati esclusi i pazienti con ulcere su piede diabetico e $ABI > 1,3$), consecutivamente, è stato effettuato lo studio delle complicanze vascolari, renali, retiniche e neuropatiche. Lo scopo del lavoro era quello di valutare la capacità dei tests di screening, di facile esecuzione e basso costo, di evidenziare la presenza di patologia aterosclerotica dei distretti carotidei. Tutti i pazienti sono stati quindi sottoposti a misurazione dei parametri antropometrici ($BMI 28,9 \pm 5,6$, $CV 102,9 \pm 54,6$ cm), della PCR HS ($3 \pm 3,9$ mg/dl), microalbuminuria 24 ore ($96,2 \pm 23,5$ mg/l), valutazione assetto lipidico (colesterolo tot. $208,8 \pm 42,7$, HDL $44,1 \pm 14,1$, TG $150,8 \pm 110$, LDL $134 \pm 42,7$ mg/dl), indice DNI di neuropatia diabetica ($3,6 \pm 2/8$), test monofilamento 10 g, indice ABI di vasculopatia periferica ($0,96 \pm 0,19$), HbA_{1c} ($9,2 \pm 3,3\%$) come elencato in Tabella I. L'indice ABI può avere una minore attendibilità nei pazienti diabetici, a causa delle calcificazioni e delle stenosi sequenziali (sensibilità del 70,6% con una specificità dell'88,5% in relazione alla presenza di patologia ostruttiva periferica). In questi ultimi pazienti, in quelli con insufficienza renale o con calcificazioni dei vasi tibiali ($ABI > 1,3$) è pratica comune nel nostro centro impiegare come primo test l'esame ecodoppler periferico anziché la misurazione della pressione all'alluce ed il calcolo dell'indice alluce-braccio.

Lo spessore intima-media carotideo (IMT) è stato valutato su tre territori carotidei diversi (c. comune, biforcazione, e c. interna) come media di tre misurazioni registrando il valore più alto riscontrato e utilizzando come cut-off di normalità per la nostra popolazione con DM 2, di età > 30 anni, valori $< 0,7$ mm. Da un

Tab. I.

Variabile	Risultato
Età*	$46,3 \pm 6,9$
BMI	$28,9 \pm 5,6$
C. vita**	$102,9 \pm 54,6$
PCR H Sens***	$3 \pm 3,9$
MAlb 24 h§	$96,2 \pm 23,5$
Colesterolo tot.***	$208,8 \pm 42,7$
Colesterolo HDL***	$44,1 \pm 14,1$
Trigl.***	$150,8 \pm 110$
Colesterolo LDL***	$134 \pm 42,7$
ABI	$0,96 \pm 0,19$
HbA_{1c} °	$9,2 \pm 3,3$
ABI°°	$0,93 \pm 0,24$
* anni; ** cm; *** mg/dl; § mg/l; ° %; °° MM.	

Tab. II.

Variabile	IMT positivo	IMT negativo	Totale
ABI positivo	43	65	108
ABI negativo	13	11	24
Totale	56	76	132
Sensibilità 0,77; specificità 0,86; VPP 0,39; VPN 0,45.			

punto di vista procedurale si è tenuto conto delle differenze di spessore medio-intimale fra le due carotidi comuni, che evidenziano un IMT maggiore a sinistra, se misurato sulla parete posteriore. Nella valutazione della parete anteriore sembra maggiore lo spessore della carotide comune destra. La variabilità della misurazione interosservatore ed intra-osservatore è minore nella valutazione della parete posteriore ed è maggiore a livello della carotide destra. Nel nostro studio abbiamo misurato l'IMT sulla parete posteriore della carotide comune a 10mm dalla biforcazione, in un segmento di carotide di circa 10 mm in corrispondenza della parete posteriore rilevando il valore medio. Sono stati impiegati operatori indipendenti. L'analisi statistica è stata condotta mediante regressione lineare multipla (*stepwise regression*) avente come variabile dipendente l'IMT. Le variabili in grado di correlarsi all'IMT sono state, in maniera inversa l'indice ABI (r^2 0,021 F 4,48 $p = 0,03$), in maniera diretta la microalbuminuria delle 24 ore (r^2 0,038 F 4,74 $p = 0,03$). Il calcolo dell'indice ABI nella sua semplicità di esecuzione è in grado di prevedere in maniera significativa un indice IMT elevato significativo di patologia ateromasica dei tronchi sovraortici. L'analisi successiva prospettica su un nuovo campione di 132 soggetti (Tab. II) con le medesime caratteristiche dei soggetti su citati ha rivelato l'indice ABI come ad alta specificità (85% con IC 95% 0,83-0,96) e di conseguenza, raramente, associa un IMT patologico a un ABI positivo. Data la alta prevalenza di patologia aterosclerotica nel DM 2 un test specifico contiene maggiormente i falsi positivi. L'esecuzione dell'indice ABI, di poco costo e di semplice esecuzione, può, secondo la nostra esperienza, indirizzare il medico, specialista e non, verso lo studio ulteriore, di costo non indifferente, di tipo ecocolordoppler degli assi carotidei con una maggiore capacità discriminante rispetto ad altri parametri associati al rischio vascolare.

P43. Il paziente diabetico nel Laboratorio di Emodinamica

R. D'Urso, R. Nasti, F. Furbatto*, O. Carbonara, S. Mangiacapra, M. Nunziata, S. Morra, A. Ascione, F. Zibella, L. Zirpoli, A. Lampitella, E. Pisa, F. Piscione, R. Torella, F.C. Sasso

*Seconda Università di Napoli, Medicina Interna; * Università Federico II di Napoli*

INTRODUZIONE

Studi prospettici hanno dimostrato per i pazienti diabetici un'aumentata incidenza di coronaropatia e di mortalità ad essa associata rispetto a pazienti non diabetici. Il nostro studio osservazionale ha lo scopo di fotografare, nel mondo reale, la prevalenza della patologia diabetica in pazienti non acuti, afferenti ad un Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, valutando inoltre le caratteristiche angiografiche della patologia aterosclerotica.

MATERIALI E METODI

Dal 1 novembre 2006 al 1 novembre 2007, 510 pazienti, non acuti, sono stati inviati dai reparti di Cardiologia, Medicina Interna, Geriatria e Riabilitazione Cardiologica della AOU Federico II di Napoli, presso il Laboratorio di Emodinamica Dipartimentale per eseguire un esame coronarografico. È stata valutata la prevalenza della malattia diabetica in questa popolazione. I pazienti diabetici sono stati successivamente suddivisi in tre sottogruppi in base al tipo di terapia antidiabetica ed è stata inoltre valutata la severità della patologia aterosclerotica coronarica mediante analisi dell'estensione e della complessità delle lesioni coronariche angiograficamente significative.

RISULTATI

Il 19,05% dei pazienti è risultato essere affetto da diabete mellito, di cui il 14,44% in trattamento con sola dieta, il 58,76% in trattamento con ipoglicemizzanti orali ed il 26,8% in trattamento insulinico. L'analisi angiografica ha evidenziato una minore estensione della patologia aterosclerotica coronarica nei soggetti non diabetici rispetto ai soggetti diabetici (numero vasi malati $1,12 \pm 1,13$ vs. $1,68 \pm 1,33$, $p < 0,05$). L'analisi qualitativa della tipologia di lesioni non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi (lesioni tipo B2-C 82,6% nei pazienti non diabetici vs. 85,6% nei pazienti diabetici $p = ns$). Nei sottogruppi dei pazienti diabetici non sono emerse differenze sostanziali nella tipologia di lesioni angiografiche sia rispetto alla popolazione dei pazienti non diabetici che del totale dei pazienti diabetici.

CONCLUSIONI

L'esperienza del nostro Laboratorio di Emodinamica conferma i numerosi dati già presenti in letteratura che indicano come il paziente diabetico sia di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana ed a più alto rischio di malattia aterosclerotica coronarica estesa e severa.

P44. La sindrome metabolica è associata alla disfunzione diastolica ed amplifica l'ispessimento mediointimale età correlato, indipendentemente dalla rigidità arteriosa

C. Alagona, L. Spadaro, S. Piro, S. Calanna, F. Palermo, J. Timpanaro, F. Purrello, A.M. Rabuazzo

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Università di Catania

INTRODUZIONE

La sindrome metabolica (SM) è una costellazione di disordini metabolici e di fattori di rischio cardiovascolari strettamente correlati all'insulino-resistenza ed è associata ad un aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. Il meccanismo attraverso il quale la SM aumenta il rischio cardiovascolare è tuttora controverso, ma potrebbe coinvolgere la struttura e la funzione dei vasi arteriosi. Numerosi studi hanno evidenziato che le alterazioni precoci della parete arteriosa, quali un aumento dello spessore medio-intimale ed un aumento della rigidità vasale, rappresentano dei predittori indipendenti di eventi cardiovascolari.

In questo studio abbiamo studiato l'effetto della SM sulla struttura (spessore medio-intimale carotideo o IMT) e sulla funzione (rigidità vasale) delle grandi arterie e sulla compliance diastolica cardiaca (valutati mediante la misurazione di indici surrogati), valutando se la SM ha un maggiore impatto su questi parametri vascolari rispetto ai singoli componenti della sindrome. Inoltre abbiamo esaminato se la SM amplifica il danno vascolare indotto fisiologicamente dall'invecchiamento.

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI

I soggetti dello studio sono stati reclutati in maniera consecutiva tra gli afferenti c/o la nostra UO per lo screening del rischio cardiovascolare. I soggetti venivano inseriti nello studio se presentavano almeno una delle componenti della SM e venivano stratificati come affetti dalla SM o non affetti sulla base dei criteri diagnostici dell'ATP III. I criteri di esclusione erano rappresentati da: patologie cardiovascolari note, pregressa diagnosi di diabete mellito, abitudine tabagica, utilizzo di farmaci noti influenzare il processo aterosclerotico (ASA, antiipertensivi, ipolipemizzanti), grave insufficienza epatica e/o renale.

STUDIO DELLA STRUTTURA DELLE ARTERIE

È stata eseguita un'ecografia carotidea per la misurazione dello spessore medio-intimale (IMT). Sono stati studiati, bilateralmente, 10 segmenti arteriosi a livello della carotide

comune, del bulbo e della carotide interna e rilevato lo spessore massimo riscontrato in questi segmenti arteriosi.

Studio della rigidità arteriosa e della compliance cardiaca

Tutti i soggetti dello studio sono stati sottoposti ad esame tonometrico, metodica che, in maniera semplice e non invasiva, permette di valutare la compliance cardiaca mediante la misurazione dell'indice di Buckberg o SEVR (rapporto di viabilità subendocardica, indice anche di afflusso subendocardico). Tale tecnica consente inoltre di misurare dei marcatori surrogati di rigidità arteriosa quali l'*augmentation* (Aug) e l'*augmentation index* (Aug I).

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il programma GraphPad Prism versione 3.00 per Windows. I dati sono presentati come media \pm DS per le variabili continue e come frequenze o percentuali per le variabili categoriche. Le variabili non aventi una distribuzione normale sono state trasformate in logaritmi. Le distribuzioni di frequenze delle variabili categoriche sono state confrontate con il test Chi². Le associazioni lineari sono state calcolate con l'analisi di regressione lineare e regressione multipla.

RISULTATI

Soggetti dello studio

In totale sono stati studiati 132 soggetti. Di questi, 64 soggetti risultavano affetti dalla SM, mentre in 68 non venivano soddisfatti i criteri diagnostici per la SM. Come mostrato nella Tabella I, i soggetti con la SM non differivano dai soggetti non affetti riguardo alla distribuzione M/F (27/37 vs. 24/44), età (49 ± 13 anni vs. 45 ± 14), BMI ($33,4 \pm 6,3$ vs. $31,9 \pm 7,6$ kg/m²), circonferenza vita ($107,4 \pm 13,7$ vs. $104,7 \pm 18,7$ cm), colesterolo totale (216 ± 38 vs. 204 ± 40 mg/dl) e colesterolo LDL (143 ± 38 vs. 138 ± 40 mg/dl). Come atteso, i valori di glicemia a digiuno, di trigliceridi e di pressione arteriosa erano significativamente aumentati nei soggetti con la SM rispetto ai soggetti non affetti. Al contrario, i valori di colesterolo HDL erano significativamente ridotti negli affetti rispetto ai non affetti.

Tab. I. Caratteristiche antropometriche e metaboliche dei soggetti dello studio.

	Non-SM (n = 68)	SM (n = 64)	p
M/F	24/44	27/37	ns
Età (anni)	45 ± 14	49 ± 13	0,1
BMI (kg/m ²)	$31,9 \pm 7,6$	$33,4 \pm 6,3$	0,2
Circonferenza vita (cm)	$104,7 \pm 18,7$	$107,4 \pm 13,7$	0,3
Glicemia (mg/dl)	$94,2 \pm 14,0$	$101,1 \pm 15,3$	0,008
Colesterolo totale (mg/dl)	204 ± 40	216 ± 38	0,09
Trigliceridi (mg/dl)	107 ± 47	178 ± 74	< 0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	47 ± 13	37 ± 8	< 0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	138 ± 40	143 ± 38	0,49

ns = non significativo; BMI = *body mass index*.
I dati sono presentati come media \pm DS.

Tab. II. Effetto della SM sui parametri vascolari.

Parametri	No SM	SM	p
IMT carotideo (mm)	1,35 (IC 1,21-1,51)	1,05 (IC 0,96-1,16)	< 0,05
Aug (mmHg)	8,4 ± 5,5	13,4 ± 27,5	ns
Aug I (%)	24,0 ± 13,3	25,0 ± 14,4	ns
SEVR (mmHg)	159,9 ± 31,7	149 ± 26,9	0,0294

IMT = intima-media thickness; Aug = augmentation; Aug I = augmentation index; ns = non significativo.
L'IMT è presentato come media geometrica ed intervalli di confidenza (IC). I dati sono presentati come media ± DS.

Parametri vascolari

La Tabella II mostra che l'IMT era significativamente maggiore nei soggetti affetti rispetto ai soggetti non affetti [1,35 mm (CI 1,21-1,51) vs. 1,05 mm (CI 0,96-1,16), $p < 0,05$]. Il SEVR è risultato significativamente ridotto nei soggetti con la SM rispetto ai soggetti senza SM ($149 \pm 26,9$ vs. $159,9 \pm 31,7$ mmHg, $p = 0,003$) suggerendo che i soggetti affetti dalla SM presentano disfunzione diastolica ed un ridotto afflusso subendocardico. L'Aug e l'Aug I, indici di rigidità arteriosa, erano maggiori nei soggetti affetti rispetto ai non affetti, ma tale incremento non raggiungeva la significatività statistica (rispettivamente $13,4 \pm 27,5$ vs. $8,4 \pm 5,5$ mmHg, $p = ns$ e $25 \pm 14,4$ vs. $24 \pm 13,3\%$, $p = ns$).

Effetto della SM sui parametri vascolari correlati all'età

Precedenti studi hanno evidenziato che l'invecchiamento si associa ad una maggiore rigidità vasale e ad un'accelerazione del processo aterosclerotico. Abbiamo eseguito una correlazione tra l'età ed i marker surrogati di precoce danno vascolare. Nel modello sono stati presi in esame il SEVR e l'IMT, mentre l'Aug e l'Aug I, che non differivano tra i 2 gruppi, non sono stati valutati. L'analisi univariata ha dimostrato che l'IMT era correlato all'età in tutta la popolazione dello studio ($r = 0,413$, $p = 0,01$). Per studiare se ciò potesse essere dovuto alla maggiore prevalenza della SM nell'età più avanzata o ad una maggiore aggregazione dei

Tab. III. Prevalenza delle singole componenti e del cluster dei componenti della sindrome metabolica nei quartili di età.

	I Quartile (n = 37)	II Quartile (n = 30)	III Quartile (n = 32)	IV Quartile (n = 33)	p
Età (anni)	30 ± 7	44 ± 3	53 ± 3	63 ± 5	
Uomini (%)	35,1	46,7	40,6	33,3	NS
Alterata circonferenza vita (%)	86,5	73,3	71,9	78,8	NS
Alterata glicemia (%)	13,5	33,3	53,1	60,6	< 0,001
Alterato colesterolo totale (%)	45,9	46,7	65,6	69,7	0.09
Alterato colesterolo HDL (%)	21,6	40	34,4	30,3	NS
Alterati trigliceridi (%)	37,8	30	43,8	30,3	NS
Alterata pressione sistolica (%)	24,3	36,7	50	60,6	0.01
Alterata pressione diastolica (%)	21,6	40	28,1	42,4	NS
Sindrome metabolica (%)	45,9	33,3	53,1	60,6	NS

Test chi-quadro; ns = non significativo.
I dati sono presentati come media ± DS o percentuale di soggetti.

Tab. IV. Effetto dell'età sull'IMT in soggetti con e senza sindrome metabolica

	I Quartile	II Quartile	III Quartile	IV Quartile	p
IMT soggetti senza SM (mm)	0,81 (IC 0,7-0,89)	1,01 (0,85-1,19)	1,21 (0,99-1,47)	1,43 (1,04-1,97)	0,002
IMT soggetti con SM (mm)	1,02 (0,82-1,24)	1,20 (0,90-1,60)	1,55 (1,25-1,93)	1,61 (1,34-1,94)	0,03

IMT = intima media thickness; SM = sindrome metabolica; IC = intervallo di confidenza.
I dati sono presentati come media geometrica.

fattori di rischio con l'avanzare dell'età, abbiamo diviso la nostra popolazione in quartini di età. Come mostrato nella tabella 3, la prevalenza della SM non differiva nei diversi quartili di età. Tra i fattori della SM, col crescere dell'età, vi era una differenza statisticamente significativa nell'aumento della glicemia a digiuno e della pressione arteriosa sistolica; i restanti parametri della SM, invece, così come la distribuzione M/F, non differivano nei 4 quartili di età.

La Tabella IV mostra che l'IMT aumentava con l'aumentare dei quartili di età, sia nei soggetti con la SM che nei soggetti senza SM e che in ciascun quartile di età l'IMT era maggiore nei soggetti con la SM rispetto ai soggetti non affetti. Tale differenza, però, raggiungeva la significatività statistica solo nel primo quartile di età. L'analisi di regressione multipla, eseguita per valutare il contributo indipendente dell'età, glicemia a digiuno e pressione arteriosa sull'IMT, ha dimostrato che solo l'età era indipendentemente associata all'IMT ($r = 0,625$, $p = 0,0018$).

In contrasto, il SEVR non è risultato correlato significativamente all'età.

CONCLUSIONI

I principali risultati di questo studio sono che la SM: 1) altera la struttura delle grandi arterie, senza comprometterne l'elasticità; 2) compromette la compliance diastolica cardiaca; 3) amplifica l'effetto dell'età sull'IMT. Si potrebbe ipotizzare che i cambiamenti della parete arteriosa che causano irrigidimento non si siano ancora sviluppati, dato che i pazienti erano relativamente giovani e che le modifiche aterosclerotiche erano in uno stadio iniziale senza pertanto influenzare le proprietà funzionali delle arterie.

Bibliografia di riferimento

- Alagona C, Soro A, Westerbacka J, Ylitalo K, Salonen JT, Salonen R, et al. *Low HDL cholesterol concentration is associated with increased intima-media thickness independent of arterial stiffness in healthy subjects from families with low HDL cholesterol.* Eur J Clin Invest 2003;33:457-63.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The Metabolic syndrome.* Lancet 2005;365:1415-28.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA 2001;285:2486-97.
- Saito M, Kasuya A. *Relationship between the subendocardial viability ratio and risk factors for ischemic heart disease.* Sangyo Eiseigaku Zasshi 2003;45:114-9.
- Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andrei R, Hougaku H, Metter EJ, et al. *Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness.* J Am Coll Cardiol 2004;43:1388-95.
- van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman R, et al. *Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study.* Stroke 2001;32:454-60.

P45. Circonferenza addominale e spessore medio-intimale carotideo in giovani adulti sani

G. Clemente, R. Giacco, M. Mancini*, S. De Laurentis**, A. Tornatore, L. Bruno, G. Riccardi***

*Istituto di Scienze dell'Alimentazione - CNR, Avellino; * IBB-CNR, Napoli, *** Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II" di Napoli, ** 232° RGT Trasmissioni, Caserma Berardi, Avellino*

INTRODUZIONE

Evidenze scientifiche dimostrano che l'aterosclerosi inizia durante l'infanzia e progredisce silente fino alla comparsa di eventi clinici quali infarto del miocardio e/o ictus¹. Studi autoptici in bambini ed adolescenti hanno confermato la presenza di lesioni precliniche aterosclerotiche, dimostrando l'associazione con fattori di rischio cardiovascolare². La Sindrome metabolica risulta, infatti in soggetti adulti di età media asintomatici, associata ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi³. Sebbene numerosi studi abbiano dimostrato l'associazione di fattori di rischio cardiovascolare con lesioni precliniche aterosclerotiche in giovani adulti⁴ – una popolazione sempre più in sovrappeso – solo pochi studi hanno indagato con precisione le relazioni esistenti tra sovrappeso o circonferenza addominale e ispessimento medio-intimale carotideo (IMT)⁵. Poiché alcune lesioni subcliniche del distretto cardiovascolare sono potenzialmente reversibili, è importante per prevenire l'insorgenza di patologie di tale distretto, individuare i portatori di queste alterazioni. L'ispessimento medio-intimale delle carotidi, misurato con ecografia B-mode, rappresenta un marker pre-clinico di aterosclerosi poiché correla con i principali fattori di rischio cardiovascolare⁶, è in relazione con la severità e l'estensione della patologia coronarica, ed è predittivo della probabilità di comparsa di eventi cardiovascolari nella popolazione^{7,8}. Per indagare l'ipotesi che il sovrappeso e la circonferenza addominale sono associate con la presenza di lesioni aterosclerotiche precliniche in giovani adulti, è stato misurato lo spessore medio-intimale carotideo in una coorte di giovani di sesso maschile.

MATERIALI E METODI

È stata studiata una coorte di 106 giovani maschi di età media 21 ± 2 anni (media \pm DS), con IMC di $24,4 \pm 2,8$ (kg/m²), circonferenza addominale 85,2 (range 70-110) in servizio militare ad Avellino. Il consenso informato è stato ottenuto da ogni partecipante prima dell'inizio dello studio. Il protocollo è stato approvato dal comitato etico del servizio sanitario militare. Al mattino, dopo 12-14 ore di digiuno, sono stati effettuati prelievi ematici per la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale, HDL, trigliceridi, FFA e insulina. La circonferenza addominale è stata misurata con centimetro posizionato

orizzontalmente all'addome a livello della cresta iliaca al termine di una normale espirazione. Lo spessore medio-intimale delle carotidi è stato misurato con ecografia B-mode della carotide comune, della biforcazione e della carotide interna bilateralmente, da un unico sonografista con una sonda lineare da 12 MHz ed ecografo ATL-HDI 3000 con protocollo di scansione standardizzato. L'ecografista, con il paziente in posizione supina, utilizzava differenti angoli di scansione (anteriore, laterale e posteriore) per identificare il maggiore spessore medio-intimale delle pareti anteriore e posteriore delle arterie carotidi. Il maggiore spessore medio-intimale delle pareti anteriore e posteriore e il valore medio dei 4 maggiori ispessimenti (2 dal lato destro e 2 dal lato sinistro) sono stati considerati rappresentativi per ogni individuo. La risoluzione assiale del sistema è di 0,1 mm. L'IMT è stato misurato considerando la distanza tra il margine della prima linea ecogena (interfaccia lume-intima) e il margine della seconda linea ecogena (interfaccia media-avventizia) per le pareti anteriore e posteriore del vaso. La pressione arteriosa è stata misurata utilizzando uno sfigmomanometro a mercurio con il partecipante in posizione seduta da almeno 5 minuti. Misurazione effettuata per 3 volte a distanza di circa 5 minuti l'una dall'altra. Nella stessa mattinata sono state rilevate informazioni nutrizionali e sullo stile di vita somministrando questionari validati in un campione di popolazione sana rappresentativo della stessa regione geografica. Analisi statistica: i dati sono espressi come media \pm DS. Le differenze tra i gruppi sono state analizzate mediante test di student per dati non appaiati. L'associazione tra le variabili esaminate è stata analizzata utilizzando il coefficiente di correlazione di Spearman, l'analisi di regressione lineare e l'analisi di regressione multipla. Il livello di $p < 0,05$ (due code) è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software SPSS.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche dei partecipanti allo studio sono riportate nella Tabella I. Come atteso l'esame ecografico del distretto carotideo non ha evidenziato anomalie in nessun partecipante. I partecipanti allo studio sono stati arbitrariamente divisi in due gruppi in base

Tab. I. Caratteristiche dei partecipanti (M \pm SD).

Sesso	Maschi
Numerosità	106
Fumatori n. (%)	61 (57)
Età (anni)	21 \pm 2
Indice di massa corporea (kg/m ²)	24,4 \pm 2,8
Circonferenza addominale (cm)	85,8 \pm 8,2
Glucosio (mg/dl)	81 \pm 8
Colesterolo totale (mg/dl)	158 \pm 31
Trigliceridi (mg/dl)	66 \pm 27
Colesterolo HDL (mg/dl)	41 \pm 8
Colesterolo LDL (mg/dl)	106 \pm 29
PAS (mmHg)	117 \pm 9
PAD (mmHg)	72 \pm 8

Tab. II. Fattori di rischio cardiovascolare in individui nel quartile più alto di IMT confrontati con la rimanente popolazione.

	Ispezzimento medio-intimale (IMT) *				
	< 0,7 mm (n = 79)		≥ 0,7 mm (n = 27)		p
	Media	DS	Media	DS	
Età (anni)	21,3	2	21,4	2	0,95
IMC (kg/m ²)	24	2	25,4	3	0,029
Circonferenza addominale (cm)	84,7	7	89	10	0,019
Colesterolo (mg/dl)	159,8	32	152,9	27	0,31
Trigliceridi (mg/dl)	64,2	23	70	34	0,33
Colesterolo-HDL (mg/dl)	41,7	7	38,7	7	0,09
Colesterolo-LDL (mg/dl)	107,4	30	102,5	25	0,45
Glucosio (mg/dl)	81,4	8	81,5	8	0,95
PAS (mmHg)	115,9	7	119,7	7	0,043
PAD (mmHg)	71	8	74,6	10	0,037
Fumo (n. sigarette/giorno)	12,2	7	11,5	5	0,789

* Alla biforcazione carotidea.

t-test per dati non appaiati.

al valore dell'IMT misurato a livello della biforcazione carotidea (media di entrambi i lati); un gruppo comprendeva i soggetti con uno IMT $\geq 0,7$ mm (compresi nel quartile più alto per questa variabile) e l'altro gruppo individui con IMT $< 0,7$ mm. I due gruppi sono stati confrontati con la variabili potenzialmente associate con un aumentato IMT (Tab. II). I valori di IMC sono risultati significativamente maggiori nel gruppo con un più elevato IMT rispetto al gruppo con IMT più basso ($25,4 \pm 3$ and 24 ± 2 kg/m² rispettivamente; $p = 0,029$). Anche la circonferenza addominale è risultata significativamente maggiore nel gruppo con IMT più elevato vs. l'altro gruppo (89 ± 10 e $84,7 \pm 7$ cm rispettivamente; $p = 0,019$). Tutte le altre variabili esaminate incluse le abitudini alimentari e il fumo di sigaretta sono risultate simili nei due gruppi. Al fine di valutare se queste variabili erano associate con i valori di IMT, è stata eseguita un'analisi di correlazione che ha dimostrato una correlazione lineare con i valori di pressione arteriosa diastolica (PAD) ($r = 0,27$; $p = 0,005$), circonferenza addominale ($r = 0,29$; $p = 0,002$), e massa grassa ($r = 0,24$; $p = 0,01$), mentre una correlazione inversa è stata osservata tra IMT e kcalorie/kg di peso corporeo ($r = -0,22$; $p = 0,022$) che rappresenta un marker indiretto di attività fisica. Analisi di regressione multipla ha dimostrato che la circonferenza addominale e la pressione arteriosa diastolica sono le uniche variabili indipendentemente associate con IMT ($p = 0,029$) nella nostra popolazione (Tab. III).

DISCUSSIONE

IMT carotideo misurato con l'ecografia è ben correlato con lesioni aterosclerotiche presenti in altri distretti vascolari, principalmente i vasi coronarici^{9 10}. L'incremento dell'IMT carotideo è correlato significativamente con i principali fattori di rischio cardiovascolare, con la presenza di placche carotidee e con lesioni aterosclerotiche maggiori. Finora però ci sono pochi dati in merito all'associazione tra IMT in giovani ed adulti di età media. In questo studio, la circonferenza addominale e la pressione arteriosa diastolica risultano i maggiori

Tab. III. Analisi di regressione lineare multipla delle variabili indipendentemente associate con IMT.

	B	SE	p	t	f	p
Circonferenza addominale (cm)	0,002	0,001	0,012	2,554	7,60	< 0,001
PAD (mmHg)	0,002	0,001	0,034	2,146		

Variabili inserite nel modello: circonferenza addominale, pressione arteriosa diastolica, pressione arteriosa sistolica, imc, massa magra e massa grassa, numero di sigarette fumate.

predittori di aumentato IMT in giovani adulti di sesso maschile, mentre dopo analisi multi-variata nessun altro fattore di rischio rimane significativamente associato. A prima vista ci sorprende che i livelli di colesterolo plasmatico e il fumo di sigaretta non sono associati con IMT. Pertanto bisogna sottolineare che nella popolazione dello studio i livelli di colesterolo non erano elevati in nessuno dei partecipanti (la concentrazione media di colesterolo totale era 159 mg/dl). In relazione al fumo la letteratura concorda nel dimostrare che gli effetti dannosi del fumo sulla parete arteriosa sono molto difficilmente manifesti in soggetti molto giovani, poiché diventano evidenti solo in età più avanzata ¹¹. Studi caso-controllo su bambini e giovani adulti hanno dimostrato che l'ipercolesterolemia familiare e l'ipertensione borderline sono associati con un aumentato IMT ^{12 13}. Giovani adulti con diabete hanno mostrato un maggiore IMT rispetto a controlli ¹⁴. Quindi a nostra conoscenza, questo è il primo studio a dimostrare l'associazione tra IMT e adiposità viscerale, indipendentemente per i maggiori fattori di rischio cardiovascolare in giovani di sesso maschile. Questo dato enfatizza la necessità di attuare precocemente tutte le misure di stile di vita atte a Ridurre/prevenire obesità addominale. Infatti già nella seconda decade di vita, la presenza di questa condizione è associata con marker preclinici di aterosclerosi che possono successivamente esitare in eventi clinici. Ci sono chiare evidenze della letteratura che la sindrome metabolica aumenta il rischio di alterazioni cardiovascolari già in giovane età ⁴. Comunque, nessuno dei giovani partecipanti allo studio presentava parametri antropometrici e/o metabolici che soddisfacevano i criteri diagnostici di sindrome metabolica in accordo con ATP III e AHA del 2005. In conclusione questo studio dimostra che in un campione non selezionato di giovani maschi adulti, una maggiore circonferenza addominale ed una più elevata pressione arteriosa diastolica – sebbene entro valori normali – sono correlati positivamente con l'ispessimento medio-intimale delle carotidi.

Bibliografia

- ¹ Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. JAMA 1990;264:3018-24.
- ² McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:836-45.
- ³ Burke V. Obesity in childhood and cardiovascular risk. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006;33:831-7.
- ⁴ Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005;46:457-63.
- ⁵ Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003;290:2277-83.
- ⁶ Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991;11:1245-9.

- ⁷ Pignoli P. *Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement*. *Atheroscler Rev* 1984;12:177-84.
- ⁸ Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, et al. *Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study*. *Stroke* 1992;23:1062-8.
- ⁹ Granér M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyyssönen K, Nieminen MS, et al. *Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 2006;97:624-9.
- ¹⁰ Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, et al. *Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2420-8.
- ¹¹ Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. *Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study*. *Arch Intern Med* 2003;163:1787-92.
- ¹² Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. *Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study*. *Am J Hypertens* 2003;16:549-555.
- ¹³ Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. *Relation of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all cause mortality and to longevity*. *JAMA* 2000;284:311-318.
- ¹⁴ Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, et al. *Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes*. *Diabetes* 2002;51:493-8.