

# Ecocolordoppler dei tronchi sovra aortici come indicatore precoce di patologia cardiovascolare in donne diabetiche in età peri-menopausale

A. Mirto\*, A. Mazza<sup>§</sup>, F. Matera<sup>#</sup>, G. Stagno\*\*, M. Restuccia\*, G. Armentano\*

\* Centro Diabetologico Dea, Rossano; <sup>§</sup> U.O. di Endocrinologia, Università "Magna Grecia" di Catanzaro;

<sup>#</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario di Messina;

\*\* Servizio Territoriale Diabetologia ASP 5, Palmi (RC)

## PREMESSA

La patologia cardiovascolare costituisce la principale causa di morbilità e di mortalità per i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. I pazienti diabetici, infatti, presentano, un rischio cardiovascolare da 2 a 4 volte superiore rispetto ai soggetti non diabetici di pari età ed anche la prognosi è peggiore<sup>1</sup>. È importante rilevare, inoltre, che mentre nell'uomo diabetico, negli ultimi anni, vi è stata una riduzione di incidenza degli eventi cardiovascolari ad esito fatale, nella donna diabetica, invece, si sta verificando un progressivo incremento. Il diabete riduce, infatti, il vantaggio che il genere femminile ha nella popolazione generale sulla morbilità cardiovascolare<sup>2</sup>.

La donna diabetica in età perimenopausale deve pertanto essere considerata una persona ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Studi autorevoli hanno dimostrato che le alterazioni dello spessore medio-intimale in soggetti normoglicemici giovani con anamnesi familiare positiva per diabete mellito di tipo 2 sono ancora più strettamente correlate con il rischio cardiovascolare di quanto non lo siano le variazioni glicemiche<sup>3</sup>.

Inoltre, è stato osservato che la presenza a livello della carotide comune di stenosi asintomatica maggiore del 50% identifica un paziente con probabilità sufficientemente elevata di avere una coronaropatia silente<sup>4</sup>.

Pertanto, nella donna in periclimaterio affetta da diabete mellito di tipo 2 è necessaria, non solo la massima attenzione nel diagnosticare e curare precocemente il diabete, ma anche nell'identificare e correggere subito i fattori di rischio onde evitare eventi fatali.

## SCOPO DEL LAVORO

È stato effettuato uno studio retrospettivo osservazionale in donne diabetiche di tipo 2 in età perimenopausale con o senza alterazioni endoteliali dei tronchi sovra aortici (TSA) all'esame ecocolordoppler con lo scopo di poter valutare la predittività di tale esame strumentale sulle complicanze cardiovascolari e metaboliche.

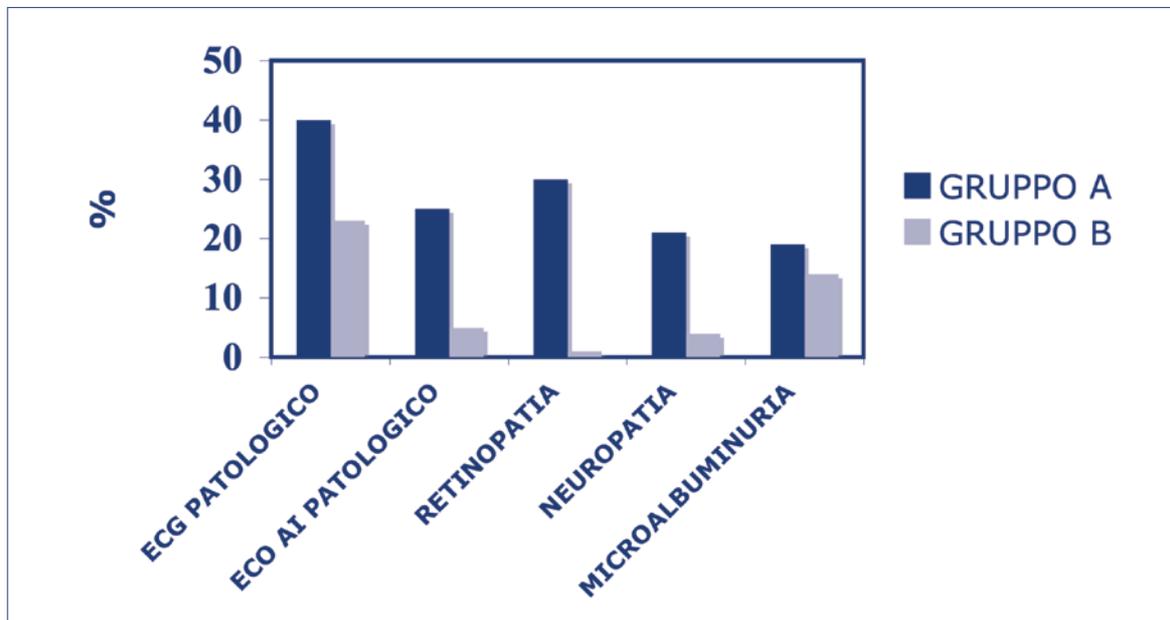
## CASISTICA E METODI

Sono state arruolate 185 donne affette da diabete mellito di tipo 2, di età compresa tra i 43 e i 58 anni afferenti al centro. È stata eseguita un'analisi dei dati anamnestici (fumo, data menarca, numero di gravidanze, durata diabete, terapia antipertensiva ed ipoglicemizzante, presenza o meno di menopausa), clinici (BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa), di laboratorio (glicemia a digiuno e postprandiale, emoglobina glicosilata, colesterolo totale, HDL-colesterolo, LDL-colesterolo, trigliceridi, microalbuminuria) e strumentali (ecocolordoppler TSA, ecocolor doppler arterioso degli arti inferiori, elettrocardiogramma, fondo oculare, test per neuropatia somatica). I criteri di esclusione sono stati neoplasie, epatite virale, insufficienza renale cronica moderata-severa, pazienti con evento cardiovascolare pregresso e malattie acute in atto.

Tutte le variabili studiate sono state trattate come variabili continue. Le misurazioni dei risultati sono state riportate come media  $\pm$  DS. Le differenze statistiche di laboratorio e le variabili cliniche tra i due gruppi sono state valutate con il test T di Student.

I dati di frequenza usati per la stima delle complicanze sono stati valutati con il test di Fischer. Un valore di

**Fig. 1.** Gruppo A: pazienti con ecocolordoppler TSA patologico, Gruppo B: pazienti con ecocolordoppler TSA normale.



$p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il pacchetto statistico SPSS versione 18.0 per Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

## RISULTATI

Delle 185 pazienti studiate 53 (29%) presentavano alterazioni dei TSA all'ecocolor doppler da moderate a severe (gruppo A), inteso per moderate uno spessore intima-media (IMT) maggiore di 1,0-1,5 mm o con stenosi inferiori al 50% non emodinamicamente significative e per severe stenosi del lume maggiori del 50-55% emodinamicamente significative. Eseguendo una comparazione di tale gruppo con le 132 pazienti senza alterazioni dei TSA (gruppo B), sono state osservate differenze statisticamente significative su tutte le complicanze diabetiche. L'incidenza di retinopatia era del 30% nel gruppo A e dell'11% nel gruppo B ( $p = 0,01$ ). La neuropatia era del 21% nel gruppo A e del 4% nel gruppo B ( $p < 0,001$ ). Risultati simili si sono ottenuti anche per la presenza di microalbuminuria e di alterazioni elettrocardiografiche (ECG) (Fig 1). Le pazienti del gruppo A, inoltre, mostravano un peggiore profilo metabolico, con differenze statisticamente significative per glicemia a digiuno e post-prandiale, per trigliceridi e colesterolo LDL, nonostante fosse più alta la percentuale di pazienti sottoposte a terapia insulinica (38% nel gruppo A vs. 23% nel gruppo B;  $p < 0,001$ ) ed ipolipemizzante (89% del gruppo A vs. 52% del gruppo B;  $p < 0,001$ ). Una differenza significativa è stata riscontrata nel primo gruppo anche per i valori di pressione arteriosa sistolica che risultavano lievemente più elevati rispetto al secondo gruppo. Non vi erano differenze significative, invece, per BMI, circonferenza vita, durata del diabete, presenza di menopausa, numero di gravidanze, emoglobina glicosilata, abitudine tabagica (Tab. I).

## CONCLUSIONI

Le pazienti del gruppo A, aventi le alterazioni dell'IMT, mostravano una più alta percentuale di complicanze sia sotto il profilo metabolico che sotto il profilo micro- e macroangiopatico, mentre non mostravano differenze significative per durata del diabete, misure antropometriche e fumo. Per tali osservazioni noi proponiamo la possibilità di utilizzare l'esame ecocolordoppler dei tronchi sovra aortici quale indicatore precoce di patologia cardiovascolare e di prognosi peggiore nelle pazienti affette da diabete mellito di tipo 2 in periclimaterio.

**Tab. I.** Gruppo A: pazienti con ecocolordoppler TSA patologico, Gruppo B: pazienti con ecocolordoppler TSA normale.

| Variabile<br>Numero pazienti           | Gruppo A<br>53 | Gruppo B<br>132 | p<br>-  |
|--|----------------|-----------------|---------|
| Età (anni)                             | 53,9 ± 4,3     | 51,2 ± 5,4      | 0,5     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 31,8 ± 5,2     | 32,5 ± 6,2      | 0,3     |
| Circonferenza vita (cm)                | 101,3 ± 11,8   | 103,5 ± 13,4    | 0,1     |
| Colesterolo tot (v.n. < 200 mg/dl)     | 187,1 ± 47,1   | 186,6 ± 32,9    | 0,4     |
| HDL (v.n. > 50 F mg/dl)                | 52 ± 11,9      | 50,9 ± 12,1     | 0,9     |
| LDL (v.n. < 130 mg/dl)                 | 121,3 ± 41,5   | 93,8 ± 32,5     | 0,04    |
| Trigliceridi (v.n. < 150 mg/dl)        | 160,3 ± 101,6  | 147 ± 96,5      | 0,02    |
| Glicemia a digiuno (v.n. 70-100 mg/dl) | 153,6 ± 54,9   | 144,6 ± 47,5    | 0,06    |
| Glicemia dopo 120' (v.n. < 140 mg/dl)  | 151,5 ± 50,2   | 140 ± 46,2      | 0,02    |
| HbA <sub>1c</sub> (v.n. < 6%)          | 7,7 ± 1,6      | 7,1 ± 1,4       | 0,09    |
| Gravidanze (n°)                        | 3,2 ± 1,4      | 3 ± 1,8         | 0,9     |
| Diabete (durata)                       | 10,8 ± 9,4     | 7,9 ± 6,2       | 0,09    |
| Menopausa (presenza)                   | 57%            | 47%             | 0,2     |
| PA sistolica (mmHg)                    | 142,4 ± 16,3   | 133,7 ± 16,4    | 0,02    |
| PA diastolica (mmHg)                   | 80,2 ± 10,4    | 78,8 ± 9,1      | 0,1     |
| Fumo di sigaretta (presenza)           | 17%            | 16%             | 0,8     |
| Terapia ipolipemizzante                | 89%            | 52%             | < 0,001 |
| Terapia ipoglicemizzante orale         | 85%            | 83%             | 0,07    |
| Terapia insulinica                     | 38%            | 23%             | < 0,001 |
| Terapia antipertensiva                 | 72%            | 68%             | 0,6     |

*Conflitto di interesse: nessuno*

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Kannel WB, et al. Circulation 1979;1:8.
- <sup>2</sup> Huxley R, et al. BMJ 2006;332:73.
- <sup>3</sup> Pannaciuoli N, et al. Diabetes Care 2003;26:1230.
- <sup>4</sup> Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico, AMD-SID, 2010.

# Il dispendio energetico da attività fisica, stimato mediante questionario IPAQ, correla con il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito tipo 2

S. Di Leo<sup>1</sup>, F. Procino<sup>1</sup>, L. Laviola<sup>1,2</sup>, A. Cignarelli<sup>1</sup>, M.P. Barbaro<sup>1</sup>, G. Stefanelli<sup>1</sup>,  
G. Garruti<sup>1</sup>, F. Logoluso<sup>1</sup>, R. Giorgino<sup>1</sup>, F. Giorgino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, D.E.T.O.,

<sup>2</sup> Corso di Laurea in Scienze delle Attività Motorie e Sportive, Università di Bari "Aldo Moro"

## BACKGROUND

L'attività fisica rappresenta la strategia più efficace per la prevenzione del diabete mellito tipo 2 e uno strumento indispensabile nella terapia delle alterazioni metaboliche della malattia diabetica. Tuttavia, la possibilità di sfruttare al meglio le potenzialità terapeutiche dell'esercizio fisico è limitata dal fatto che l'analisi quantitativa dell'attività fisica in pazienti con diabete tipo 2 non è semplice né standardizzata e le conoscenze sull'associazione tra attività fisica e rischio cardiovascolare nel diabete sono limitate.

## OBIETTIVI

Gli obiettivi dello studio sono stati di valutare l'attività fisica svolta da 576 persone con diabete mellito tipo 2 all'interno di determinati ambiti di vita quotidiana, mediante la somministrazione del questionario IPAQ; e di verificare eventuali correlazioni tra il dispendio energetico giornaliero da attività fisica e la percentuale di rischio di insorgenza di malattie cardio-vascolari calcolata mediante l'algoritmo UKPDS.

## MATERIALI E METODI

Il questionario IPAQ è uno strumento validato e ampiamente utilizzato in indagini epidemiologiche nella popolazione generale e in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, e fornisce una stima accurata del dispendio energetico da determinate attività fisiche di vita quotidiana. Per ogni ambito considerato (lavorativo, durante gli spostamenti, domestico, tempo libero e tempo speso stando seduti), è stata analizzata la *frequenza settimanale*, la *durata giornaliera* e l'*intensità* dell'attività fisica svolta nella settimana più rappresentativa dei 12 mesi precedenti la compilazione del questionario.

Dopo la somministrazione del questionario IPAQ, sono stati raccolti dalle cartelle cliniche personali di ciascun paziente i dati anagrafici, antropometrici, l'anamnesi diabetologica, ed i principali dati clinici rilevati non oltre 12 mesi dalla data di compilazione del questionario IPAQ.

Per valutare il rischio di insorgenza di eventi cardio-vascolari è stato utilizzato l'algoritmo UKPDS.

## RISULTATI

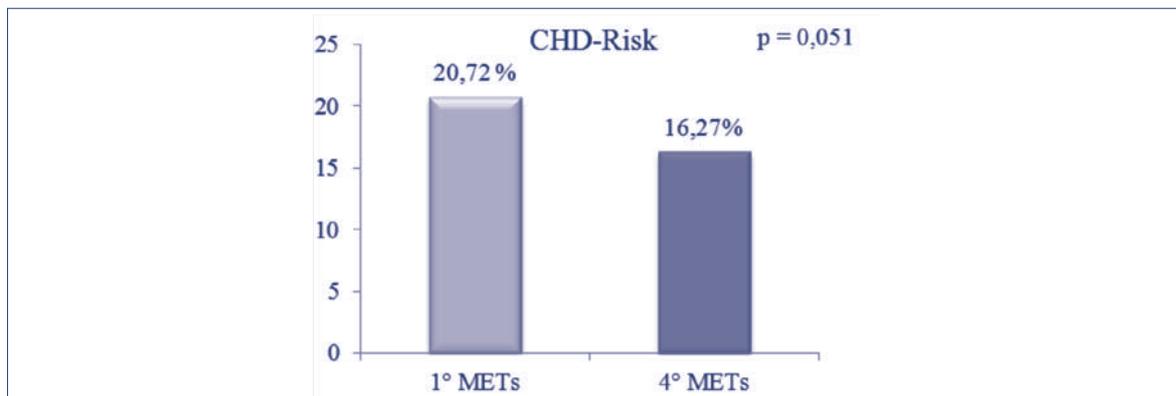
La popolazione reclutata nello studio rappresenta in maniera abbastanza fedele il fenotipo del paziente diabetico ambulatoriale della nostra regione. Si tratta di pazienti di età adulta ( $63,26 \pm 9,77$  anni), con BMI al limite tra sovrappeso e obesità ( $29,5 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>), un'elevata circonferenza addominale ( $102,07 \pm 12,61$  cm), una durata media della malattia diabetica pari a  $10,59 \pm 8,87$  anni e con delle caratteristiche metaboliche molto vicine ai valori considerati ottimali per la popolazione diabetica.

**Tab. I.** Caratteristiche clinico-antropometriche della popolazione in esame.

| Parametri          | Media                   | Deviazione std. |
|--------------------|-------------------------|-----------------|
| Età                | 63,26 anni              | 9,77            |
| Peso               | 78,22 kg                | 16,98           |
| Altezza            | 1,63 m                  | 0,09            |
| BMI                | 29,50 kg/m <sup>2</sup> | 5,55            |
| Glicemia           | 139,31 mg/dl            | 40,82           |
| HbA <sub>1c</sub>  | 7,03%                   | 1,26            |
| Waist              | 102,07cm                | 12,61           |
| Creatinina         | 0,89 mg/dl              | 0,57            |
| Colesterolo totale | 172,67 mg/dl            | 38,29           |
| Colesterolo HDL    | 49,94 mg/dl             | 12,64           |
| Colesterolo LDL    | 99,86 mg/dl             | 32,42           |
| Trigliceridi       | 126,53 mg/dl            | 75,71           |
| GOT                | 23,18 U/L               | 15,84           |
| GPT                | 38,13 U/L               | 24,01           |
| Gamma GT           | 44,49 U/L               | 56,28           |
| Uricemia           | 5,15 mg/dl              | 1,48            |
| AER                | 18,48 mg/min            | 42,62           |
| Pressione sist.    | 130,17 mmHg             | 16,45           |
| Pressione diast.   | 78,02 mmHg              | 9,96            |

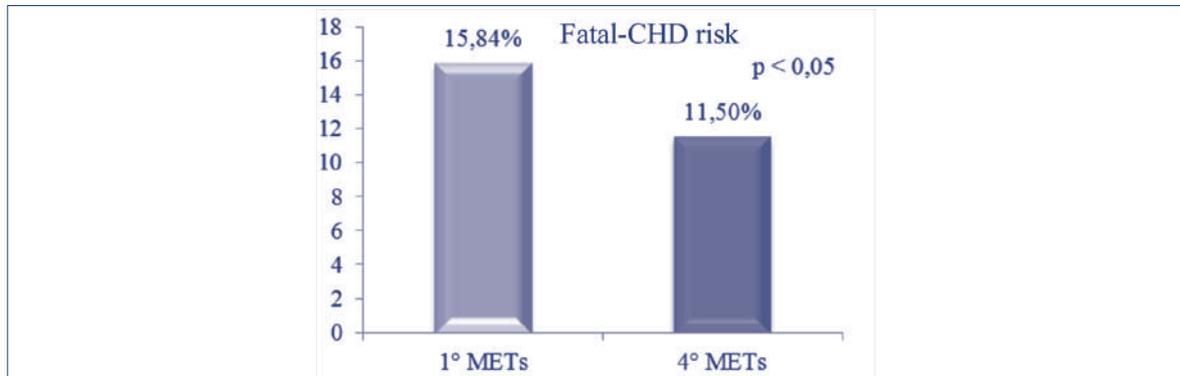
In accordo con lo scoring-IPAQ, il 55,9% dei pazienti presenta un dispendio energetico *basso* ( $\leq 600$  METs-min/sett), il 40,8% dei pazienti presenta un dispendio energetico *moderato* (600 – 3000 METs-min/sett), e il 3,3% dei pazienti un dispendio energetico *alto* ( $\geq 3000$  METs-min/sett).

La popolazione è stata suddivisa in quartili di dispendio energetico espresso in METs e successivamente è stata analizzata la distribuzione del rischio cardiovascolare stimato mediante l'algoritmo UKPDS nei quartili più estremi. In relazione al rischio di cardiopatia coronarica (CHD Risk) abbiamo osservato una differenza tendenzialmente significativa tra il primo ed il quarto quartile (scarto pari a -4,45%;  $p = 0,051$ ).

**Fig. 1.** Differenza nella distribuzione del rischio di cardiopatia coronarica tra i due quartili estremi di dispendio energetico espresso in METs.

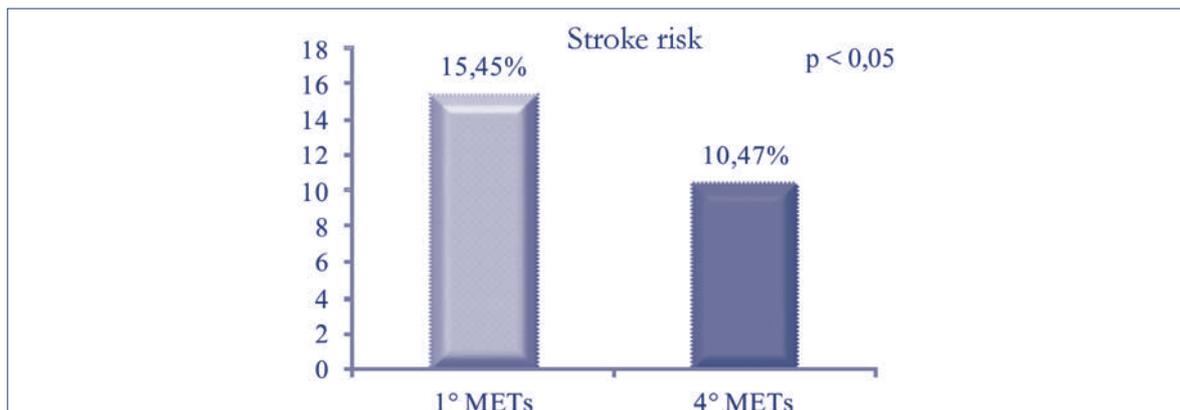
Tra il primo ed il quarto quartile del dispendio da attività fisica espresso in METs abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa (pari a -4,34%;  $p = 0,039$ ) per il rischio di cardiopatia coronarica mortale (Fatal CHD).

**Fig. 2.** Differenza nella distribuzione del rischio di cardiopatia coronarica mortale tra i due quartili estremi di dispendio energetico espresso in METs.



Una marcata differenza è stata osservata per il rischio di ictus (*Stroke Risk*) tra il primo ed il quarto quartile (scarto pari a -5,08%;  $p = 0,013$ ).

**Fig. 3.** Differenza nella distribuzione del rischio di cardiopatia coronarica mortale tra i due quartili estremi di dispendio energetico espresso in METs.



## CONCLUSIONI

Questo studio rappresenta la prima valutazione trasversale dell'attività fisica in persone affette da diabete mellito tipo 2 della regione Puglia. L'analisi dei dati conferma che la maggior parte dei soggetti in esame presenta un grado di dispendio energetico basso: l'implementazione della modifica dello stile di vita dovrebbe essere quindi affrontata come un problema sociale di primaria importanza. È stata osservata una correlazione inversa tra entità del dispendio energetico e rischio cardiovascolare stimato. Questi dati impongono una profonda riflessione sulle priorità nella gestione socio-sanitaria della malattia, e rappresentano il punto di partenza per studi longitudinali e di intervento che chiariscano sempre meglio i benefici dell'attività fisica nel trattamento del diabete mellito.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### Bibliografia

- UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.  
Nakawatase Y, et al. *Diabetes Care* 2007;30:2843-8.

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

G.T. Russo, A. Giandalia, E.L. Romeo, F. Fallanca, A.M. Labate, G. Perdichizzi,  
A. Di Benedetto, D. Cucinotta

*Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario di Messina*

## PREMESSA

La cardiopatia ischemica (CHD) rappresenta la principale causa di morte nelle donne affette da diabete mellito di tipo 2. L'esposizione a lungo termine ad elevati livelli di glucosio non è la sola responsabile di questo eccesso di rischio CVD: ad esso contribuiscono la dislipidemia aterogena tipicamente associata al diabete, l'infiammazione sistemica di basso grado e il danno endoteliale, prima tappa del processo aterosclerotico. L'attuale interpretazione dell'aterosclerosi come malattia infiammatoria cronica ha indirizzato l'attenzione dei ricercatori verso il ruolo di vari marcatori di flogosi e la loro capacità di predire il rischio CVD, anche se il peso dei singoli fattori di rischio non è stata sufficientemente chiarita nelle donne con diabete.

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato quello di indagare la prevalenza di fattori di rischio noti ed emergenti in un gruppo ben selezionato di donne diabetiche di tipo 2 post-menopausa, con e senza CHD.

## METODI

Hanno partecipato allo studio 95 donne affette da diabete mellito di tipo 2 post-menopausa (36 con e 59 senza CHD), reclutate tra i soggetti afferenti all'ambulatorio di Diabetologia del Policlinico Universitario di Messina. La CHD è stata definita come infarto miocardico, cardiopatia ischemica cronica, by-pass coronarico, angioplastica coronarica. Dall'analisi sono state escluse tutte le donne in terapia estroprogestinica, anti-infiammatoria e con glitazoni, mentre l'uso di statine e/o altri farmaci ipolipemizzanti era paragonabile tra i due gruppi. Le pazienti diabetiche erano in trattamento con terapia dietetica, ipoglicemizzanti orali, insulina o una associazione tra questi. Mediante un questionario standardizzato sono stati raccolti i dati relativi allo stile di vita e clinici. La pressione arteriosa (PA), l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) e la circonferenza vita sono stati misurati con metodiche standard. In tutte le partecipanti sono stati valutati il profilo metabolico (glicemia ed insulinemia a digiuno, HOMA-IR, emoglobina glicosilata, HbA<sub>1c</sub>) e l'assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, LDL piccole e dense, *remnants*, trigliceridi); sono stati inoltre dosati i livelli plasmatici di tHcy, folati, vitamina B12, PCR ad alta sensibilità (hsPCR), IL-6, resistina e molecola di adesione cellulare-1 (VCAM-1).

## RISULTATI

Le donne diabetiche con CHD avevano età, durata della menopausa, durata del diabete maggiori ed una maggiore prevalenza di familiarità per CHD ed ipertensione arteriosa rispetto a quelle senza CHD ( $P < 0,05$  tutti), mentre i due gruppi erano paragonabili per BMI e circonferenza vita.

Rispetto alle donne di controllo, quelle con CHD avevano livelli serici significativamente più elevati di creatinina ( $P = 0,007$ ), trigliceridi ( $P = 0,005$ ), LDL piccole e dense (SdLDL;  $P = 0,02$ ) e *remnants* (RLP;  $P = 0,04$ ), mentre non vi erano differenze nei livelli di glicemia, HbA<sub>1c</sub>, colesterolo totale, LDL-C e HDL-C tra i due gruppi. Le donne con CHD presentavano inoltre livelli più elevati di tHcy ( $P = 0,01$ ), VCAM-1 ( $P = 0,03$ ) e resistina ( $P = 0,003$ ) rispetto a quelle di controllo, mentre i livelli di folati, vitamina B12, hsPCR e IL-6 erano paragonabili tra i due gruppi.

**Tab. I.** Caratteristiche cliniche, profilo lipidico e livelli di folati, vitamina B 12 e marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale nelle donne diabetiche in menopausa partecipanti allo studio.

|   | Donne diabetiche senza CHD | Donne diabetiche con CHD | P      |
|---|----------------------------|--------------------------|--------|
| N.  | 59                         | 36                       | -      |
| Età (anni)                                | 62,20 ± 8,12               | 70,5 ± 7,49              | 0,0001 |
| Durata della menopausa (anni)             | 11,54 ± 8,37               | 21,92 ± 9,19             | 0,0001 |
| Durata del diabete (anni)                 | 7,21 ± 10,06               | 12,25 ± 8,54             | 0,02   |
| Peso (kg)                                 | 74,87 ± 15,41              | 73,53 ± 11,11            | -      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                  | 30,72 ± 5,75               | 30,75 ± 4,93             | -      |
| Circonferenza vita (cm)                   | 101,00 ± 11,63             | 101,69 ± 10,79           | -      |
| PA sistolica (mmHg)                       | 138,47 ± 18,71             | 138,06 ± 14,16           | -      |
| PA diastolica (mmHg)                      | 79,32 ± 9,26               | 77,64 ± 9,45             | -      |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                     | 7,60 ± 1,49                | 7,56 ± 1,53              | -      |
| Glicemia a digiuno (mg/dl)                | 160,12 ± 45,65             | 163,06 ± 54,35           | -      |
| HOMA-IR                                   | 5,77 ± 5,11                | 7,97 ± 6,52              | -      |
| Creatinina (mg/dl)                        | 0,87 ± 0,13                | 1,02 ± 0,29              | 0,007  |
| Colesterolo totale (mg/dl)                | 188,53 ± 29,16             | 178,51 ± 27,26           | -      |
| Colesterolo- LDL (mg/dl)                  | 118,23 ± 27,79             | 103,27 ± 23,93           | 0,007  |
| Colesterolo HDL (mg/dl)                   | 49,83 ± 13,66              | 48,29 ± 13,54            | -      |
| Tg (mg/dl)                                | 102,36 ± 40,80             | 134,80 ± 57,63           | 0,005  |
| LDL/HDL                                   | 2,60 ± 1,08                | 2,29 ± 0,76              | -      |
| SdLDL (mg/dl)                             | 8,67 ± 7,85                | 12,41 ± 7,23             | 0,002  |
| RLP (mg/dl)                               | 7,22 ± 3,96                | 9,31 ± 5,93              | 0,04   |
| PCR (mg/L)                                | 5,02 ± 7,34                | 4,90 ± 4,55              | -      |
| IL-6 (pg/ml)                              | 3,04 ± 3,84                | 3,35 ± 2,03              | -      |
| Resistina (ng/ml)                         | 9,41 ± 3,33                | 12,43 ± 5,21             | 0,003  |
| sVCAM-1 (ng/ml)                           | 748,18 ± 194,8             | 940,11 ± 481,97          | 0,03   |
| tHcy (mmol/l)                             | 12,67 ± 5,43               | 16,33 ± 7,37             | 0,01   |
| Folate (ng/mL)                            | 4,97 ± 2,52                | 4,92 ± 1,93              | -      |
| Vit. B12 (pg/mL)                          | 396,59 ± 181,79            | 409,48 ± 203,98          | -      |
| Familiarità per CVD n. (%)                | 13 (22,03)                 | 20 (55,5)                | 0,001  |
| Fumatori n (%)                            | 7 (11,9)                   | 1 (2,8)                  | -      |
| Bevande alcoliche n (%)                   | 11 (18,64)                 | 3 (8,3)                  | -      |
| Terapia con ipoglicemizzanti orali n. (%) | 49 (83,05)                 | 27 (75%)                 | -      |
| Terapia insulinica n. (%)                 | 1 (1,7)                    | 8 (22,2)                 | 0,001  |
| Ipertensione arteriosa n. (%)             | 38 (64,4)                  | 34 (94)                  | 0,001  |

I dati sono n,%, medie ± SD. Sono mostrati solo i valori di P significativi. SdLDL, LDL piccole e dense; RLP, *remnants*.

## CONCLUSIONI

I nostri dati sottolineano l'importanza di alterazioni più fini del metabolismo lipidico e dei marker di disfunzione endoteliale come fattori di rischio per CHD nelle donne diabetiche di tipo 2.

*Conflicto di interesse: nessuno*

### Bibliografia

- 1 Raza JA, et al. Int J Cardiol 2004;96:7.
- 2 Ridker PM, et al. N Engl J Med 2000;342:836.
- 3 Russo GT, et al. Atherosclerosis 2010;210:294
- 4 Russo GT, et al. Acta Diabetol 2009, Nov 25.

# Rischio cardiovascolare residuo nei diabetici dopo infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria. I dati del follow up a 7 anni

A. De Monte\*, M. Chiuch\*, M. De Roia\*\*, G. Barbat\*\*\*, A. Perkan\*\*, G. Sinagra\*\*, L. Cattin\*

\* Dipartimento di Medicina Interna, Servizio Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste;

\*\* Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste

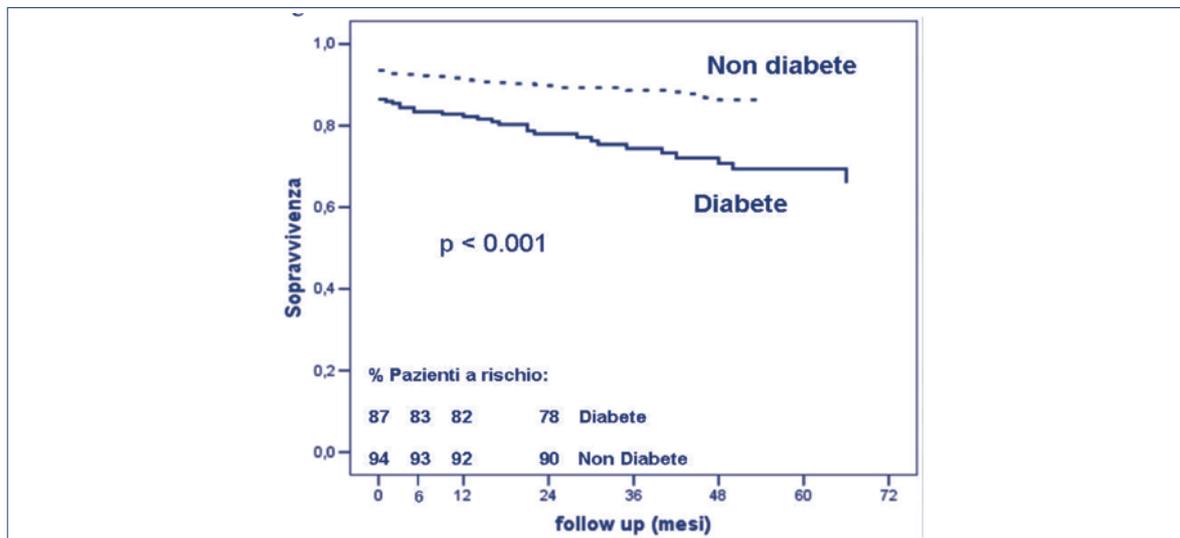
\*\*\* Dipartimento di Medicina Ambientale e Salute Pubblica, Università di Padova

Il diabete mellito e le relative complicanze cardiovascolari sono in continuo aumento. Tra queste ultime la malattia coronarica è la più frequente causa di morte e di morbidità nei diabetici tipo 2<sup>1</sup>. Le linee guida ESC/EASD raccomandano di trattare con angioplastica primaria i soggetti con infarto miocardico acuto ad ST sopraelevato (STEMI) con particolare attenzione ai diabetici. Dopo infarto miocardico acuto nei diabetici si manifesta un eccesso di mortalità.

Ci siamo proposti quindi di studiare l'impatto del diabete e dei fattori di rischio cardiovascolari ad esso associati sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari a 30 giorni e dopo follow up di sette anni nei pazienti con STEMI trattato con angioplastica coronarica primaria e con trattamento farmacologico ottimale alla dimissione ospedaliera. Dal dicembre 2003 stiamo conducendo uno studio osservazionale su tutti i soggetti con STEMI trattati con angioplastica primaria nella UTIC della Cardiologia di Trieste. Per ogni soggetto abbiamo raccolto i dati anamnestici per fattori di rischio (ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemia, diabete mellito, arteriopatia periferica, familiarità cardiovascolare) e storia cardiovascolare (precedenti infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica, angina) la stratificazione del rischio cardiovascolare all'ingresso in ospedale (classe Killip, frazione di eiezione ventricolare sinistra) i dati ematochimici (creatinina ed emocromo all'ingresso e in seconda e terza giornata di ricovero, emoglobina glicata e assetto lipidico completo), coronarografici e della procedura di angioplastica, il decorso clinico intraospedaliero (durata della degenza, evoluzione ECG, funzione ventricolare sinistra), la terapia somministrata durante la fase acuta dell'infarto e durante la procedura di angioplastica, la terapia in dimissione, i dati di mortalità e degli eventi cardiovascolari a 30 giorni e durante il follow up di sette anni. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il test ANOVA per le variabili continue a distribuzione di varianza omogenea tra i due gruppi ed il test robusto di Brown-Forsythe in alternativa. I dati sono stati sintetizzati come media e deviazione standard o con mediana e range interquartile. Per il confronto tra variabili discrete è stato utilizzato il test del Chi-quadro. La curva di sopravvivenza stratificata per presenza di diabete è stata stimata con il metodo di Kaplan-Meier, applicando il test Log-rank. Abbiamo applicato il modello di sopravvivenza multivariato ad azzardi proporzionali di Cox a una lista di variabili scelta in base a criteri clinici, sia di parametri cardiovascolari che metabolici e tramite procedura di selezione di tipo *stepwise backward-conditional* abbiamo selezionato l'insieme di predittori indipendenti più significativi sulla prognosi.

La nostra coorte comprende 794 soggetti con STEMI di cui 192 (24%) con diabete mellito noto o diagnosticato durante la degenza. I soggetti diabetici risultano più ipertesi ( $P \leq 0,0001$ ) e con più arteriopatia degli arti inferiori ( $P \leq 0,007$ ), si presentano clinicamente con una classe prognostica Killip più elevata ( $P \leq 0,001$ ) e con frequenza cardiaca basale più elevata ( $P \leq 0,011$ ); hanno trigliceridemia più elevata ( $P \leq 0,004$ ) e più bassi valori di colesterolo HDL ( $P \leq 0,027$ ). A parità di parametri coronarografici i diabetici hanno necessitato di trattamento con contropulsazione aortica con frequenza doppia rispetto ai non diabetici (13% vs. 7%;  $P \leq 0,012$ ) Dopo la rivascolarizzazione i diabetici presentano più scompenso cardiaco (32% vs. 18%;  $P \leq 0,0001$ ), con più disfunzione ventricolare sinistra severa (33% vs. 25%,  $P \leq 0,004$ ) e valori più elevati di creatininemia media-

Fig. 1.



na (0,99 mg% vs. 0,94 mg%,  $P \leq 0,020$ ). Entrambi i gruppi hanno ricevuto lo stesso trattamento ripercussivo meccanico e farmacologico sia durante la degenza che alla dimissione.

Lo studio della curva di sopravvivenza sopra raffigurata indica che dopo lo STEMI i diabetici hanno maggior mortalità sia intraospedaliera che a lungo termine ( $P \leq 0,001$ ), con amplificazione del fenomeno a lungo termine. A questo punto ci siamo chiesti quali potessero essere i fattori predittivi di morte nel nostro campione, distinguendo i fattori cardiovascolari da quelli metabolici. Dall'analisi multivariata secondo il modello di Cox per la sopravvivenza è risultato che in ordine decrescente di importanza tra i fattori cardiovascolari (Tab. I) risultano predittivi di morte le classi Killip 3-4 di rischio e lo scompenso cardiaco; il fattore protettivo più efficace è risultato il flusso coronarico al termine della procedura di angioplastica.

Tab. I.

| Variabile | HR    | 95% CI      | p            |
|-----------|-------|-------------|--------------|
| KILLIP3_4 | 3,565 | 2,089-6,085 | < 0,0001     |
| TIMIf2_3  | 0,405 | 0,198-0,829 | $\leq 0,013$ |
| SCC       | 2,055 | 1,183-3,571 | $\leq 0,011$ |

Tra i fattori demografici e metabolici (Tab. II) i più potenti predittori di morte non sono né la glicemia in fase acuta né l'emoglobina glicata, bensì l'età e la creatinemia.

Tab. II.

| Variabile  | HR    | 95% CI      | p             |
|------------|-------|-------------|---------------|
| Età        | 1,084 | 1,059-1,109 | $\leq 0,0001$ |
| Creatinina | 1,301 | 1,126-1,504 | $\leq 0,0001$ |

Il gruppo dei diabetici presenta quindi dopo l'evento STEMI un aumento significativo di mortalità rispetto al gruppo di non diabetici già nella fase intraospedaliera che si mantiene costantemente e progressivamente più elevata nel follow up a lungo termine dopo la rivascolarizzazione con angioplastica e nonostante tutti i soggetti infartuati vengano trattati in prevenzione cardiovascolare secondaria con trattamento farmacologico ottimale e sovrapponibile nei due gruppi. Quali elementi clinici possono spiegare allora questa diversa mortalità tra i due gruppi? Ciò che caratterizza in particolare il decorso clinico intraospedaliero del gruppo dei diabetici è una maggiore instabilità emodinamica che ha comportato più shock cardiogeno e nella fase post-acuta maggior prevalenza di insufficienza ventricolare sinistra e aumento significativo della creatinemia, a confermare anche

un'instabilità dell'emodinamica renale. È importante sottolineare anche che l'utilizzo in prevenzione secondaria delle statine nel follow up a lungo termine non migliora nel nostro campione la mortalità dei diabetici, contrariamente a quanto hanno invece dimostrato diversi studi.

Possiamo dunque affermare che nel gruppo di diabetici della nostra coorte è presente un rischio cardiovascolare residuo che non viene azzerato dalla terapia medica. L'instabilità dell'emodinamica renale è nota nei diabetici e il grado di insufficienza renale rappresenta un potente fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Nel nostro campione il controllo glicemico non emerge mai come fattore di rischio con forza primaria. Già nello studio UKPDS<sup>2</sup> l'emoglobina glicata risultava in ordine di potere predittivo dopo il colesterolo LDL e la pressione arteriosa confermando che nel decorso del diabete agiscono altri fattori di rischio cardiovascolare che condizionano le complicanze cardiovascolari. Ritornando al gruppo di diabetici della nostra coorte, essi si presentano al momento del ricovero ospedaliero con un profilo di rischio cardiovascolare più elevato, sono più ipertesi e più dislipidemici in particolare con bassi valori di HDL colesterolo. In questo contesto lo STEMI ci appare come un incidente di percorso nella complessa e lunga storia cardiovascolare del diabetico.

Questi fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete hanno agito infatti per anni prima dell'infarto e ne condizionano pesantemente la prognosi, tanto che la loro correzione farmacologica dopo lo STEMI non annulla il rischio di morte e malattia cardiovascolare, come se esistesse una specie di memoria metabolica anche per questi fattori. Già alcuni studi (ACCORD, ADVANCE) hanno dimostrato infatti che il controllo glicemico non condiziona il decorso delle complicanze cardiovascolari<sup>3,4</sup>. Il maggior sforzo terapeutico deve essere fatto quindi all'esordio del diabete non solo per mantenere un adeguato controllo glicemico ma per prevenire le alterazioni molecolari che condizionano la malattia cardiovascolare in modo indipendente dalla correzione dei fattori che le hanno determinate.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Koek H, et al. Eur J Epid 2007;22:883.
- <sup>2</sup> Turner RC, et al. Br Med J 1998;316:823.
- <sup>3</sup> Dluhy GR, et al. N Eng J Med 2008;358:2630.
- <sup>4</sup> Skyler JS, et al. JACC 2009;53:298.

# Utilità dei 10.000 passi al giorno sul rischio cardiovascolare e sulla spesa farmaceutica in soggetti senescenti/anziani con DMT2 di lunga durata

F. Strollo<sup>1</sup>, G. Strollo<sup>2</sup>, A. Ciarmatori<sup>1</sup>, M. Corigliano<sup>3</sup>, I. Carucci<sup>1</sup>, C. De Fazio<sup>4</sup>,  
M. Morè<sup>1</sup>, G. Corigliano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>INRCA, UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche; <sup>2</sup>Ospedale FBF S. Pietro, Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, Roma;  
<sup>3</sup>AID, Napoli; <sup>4</sup>Specialista in Scienze delle Attività Motorie Preventive ed Adattate, consulente motoria AID

## INTRODUZIONE

L'attività fisica regolare, insieme alla corretta alimentazione e all'educazione terapeutica, costituisce notoriamente uno dei pilastri fondamentali del trattamento del paziente diabetico e gli stessi Standard Italiani di cura del diabete mellito suggeriscono una modifica sostanziale degli stili di vita per almeno tre mesi prima di iniziare una terapia farmacologica con insulino-sensibilizzanti come la metformina.

Purtroppo, però, è comune il riscontro di un'enorme difficoltà da parte dei pazienti a trasferire alla pratica i buoni propositi in tal senso, vuoi per una serie di abitudini che rendono di fatto impossibile a molti un cambio degli orari e delle abitudini inveterate, vuoi per una sorta di pigrizia e immobilismo che caratterizza la nostra società, abituata più a parlare di sport che a praticare l'esercizio fisico<sup>1</sup>.

In realtà gli ostacoli all'adozione di uno stile di vita adeguato sono di tipo sia culturale sia sociale, se si pensa al gran numero di cyclette inutilizzate nelle case degli italiani e al frequente messaggio banalizzante che ricorre su quotidiani e periodici, per cui basterebbe "muoversi un po' di più" per essere a posto con la coscienza e il metabolismo. Si è parlato anche molto, negli ultimi tempi, dell'opportunità che noi stessi offriamo il buon esempio ai nostri pazienti per risultare più convincenti e coinvolgenti, ma, a riprova della estrema difficoltà di passare dalla teoria alla pratica, anche noi rientriamo spesso a casa la sera stanchi e svogliati e non assolviamo a tale compito.

Da alcuni anni, peraltro, per semplificare l'adesione ai consigli dei medici, amministratori della sanità e giornali di ampia tiratura ripetono periodicamente il messaggio dei cosiddetti "10.000 passi", in base al quale basterebbe almeno coprire giornalmente a piedi la distanza corrispondente per garantirsi un netto miglioramento delle condizioni di salute. Si tratta ovviamente di un modo semplice di affrontare il problema, ma non per questo meno efficace, a nostro avviso, per iniziare un percorso di cambiamento dello stile di vita. Tra l'altro, è stato pubblicato di recente un lavoro che dimostra come un maggior numero di passi al giorno si associ fortemente ad una riduzione dell'accumulo di trigliceridi intramuscolari (noto determinante di insulinoresistenza) nei soggetti affetti da neuropatia diabetica<sup>2</sup>.

Mancano però studi su persone con diabete mellito tipo 2 non complicato che dimostrino se, al di là dell'effetto "priming", il metodo riesca a riscuotere il necessario successo in termini di miglioramento metabolico sostenuto nel tempo<sup>3</sup>.

## SCOPI

Scopo del presente lavoro è stato condurre uno studio osservazionale su una popolazione di ultrasessantenni sedentari con DMT2 di lunga durata per verificare quanto l'aumento del numero di passi giornalieri possa essere sostenuto nel tempo e quanto, in tal caso, comporti un reale miglioramento dei parametri metabolici e del rischio cardiovascolare correlato.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo esaminato 148 pazienti sedentari di età compresa fra 60 e 76 anni, affetti da DMT2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali (IGO) ed esenti da complicanze croniche invalidanti presentatisi consecutivamente ai nostri ambulatori.

Ai fini della conferma della condizione di sedentarietà identificata in base all'anamnesi, abbiamo utilizzato un parametro oggettivo basato sul numero di passi giornalieri, identificando come sedentari coloro che totalizzavano valori giornalieri < 4.000 ad un contapassi consegnato loro per screening.

Tutti venivano inseriti in un programma educazionale strutturato validato a livello nazionale (Conversation Maps, Eli Lilly, Italia) con due incontri dedicati all'attività fisica, sostegno psicologico alla motivazione e verifica della volontà e capacità di indossare il contapassi almeno ogni due settimane e trascrivere su un diario il numero di passi rilevati. Il conteggio della media dei passi era riferito a tre determinazioni relative alle quattro settimane precedenti le due visite di controllo.

Dopo aver inserito età, sesso e durata del diabete, all'inizio, dopo 6 mesi e dopo un anno, per tutti i pazienti abbiamo registrato i dati clinico-ematochimici routinari (BMI, circonferenza vita [W], pressione arteriosa, glicemia a digiuno, HbA<sub>1c</sub>, colesterolo totale e HDL, trigliceridi) in base ai quali è stata derivato l'UKPDS score. L'indice, che fornisce una stima del rischio cardiovascolare a 10 anni nel paziente affetto da diabete mellito, viene calcolato in base ad età, gruppo etnico, sesso, fumo, durata del diabete, eventuale presenza di fibrillazione atriale, valori di HbA<sub>1c</sub>, di pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale e HDL (disponibile online su [www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/](http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/)).

Abbiamo anche calcolato il rapporto fra dosaggio di IGO, antiipertensivi (AI) e ipolipemizzanti (IL) rilevati al termine dello studio rispetto a quello registrato inizialmente (IGO-R, AI-R e IL-R rispettivamente).

L'analisi statistica si è avvalsa del software SPSS 13.0 per il calcolo delle medie e delle deviazioni standard, dei limiti fiduciali al 95% dei rapporti, della significatività delle differenze fra dati appaiati e per l'analisi della varianza fra gruppi in base a statistica sia parametrica (per variabili a distribuzione gaussiana) sia non-parametrica (per variabili a distribuzione binomiale). Nelle Tabelle e nelle Figure si fa riferimento a medie e deviazioni standard.

## RISULTATI

Al termine dello studio non abbiamo riscontrato alcuna differenza significativa nei livelli percentuali di HbA<sub>1c</sub> fra i soggetti con un'attività compresa fra 8.000 e 10.000 passi al dì e quelli caratterizzati da un maggior dispendio energetico, mentre abbiamo verificato differenze significative fra questi ultimi e coloro che non raggiungevano il limite degli 8.000 passi/die.

Abbiamo quindi deciso di classificare come "Stabili" (gruppo S, n = 73) quanti nell'ultimo semestre sono rimasti al di sotto degli 8.000 passi al dì e come "Attivati" i rimanenti (gruppo A, n = 75). Come risulta evidente dalla Tabella I, in condizioni basali i due gruppi sono risultati statisticamente omogenei.

I pazienti che non hanno variato abitudini hanno comunque ottenuto un calo lieve dei livelli di trigliceridi ( $p < 0,01$ ). Solamente i soggetti "Attivati", però, hanno migliorato anche i valori di W e HbA<sub>1c</sub>, hanno visto ridursi l'indice di rischio UKPDS ed hanno conseguito un rapporto IGO-R e AI-R pari a circa 1/3 del basale ( $p < 0,001$ ). Tutte le modificazioni descritte trovano espressione grafica nelle figure da 1 a 4.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

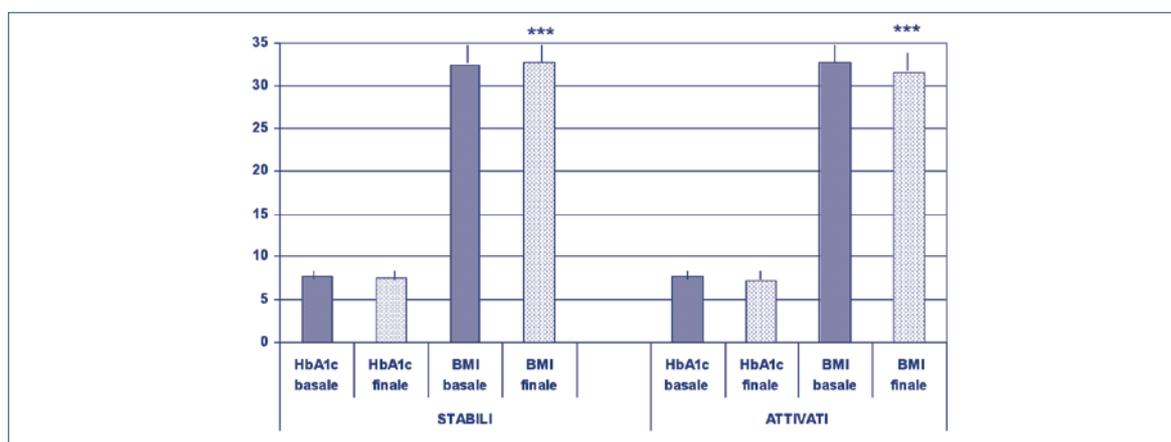
Pur considerando ovviamente ottimale il superamento del limite dei 10.000 passi, per considerazioni pratiche e per il riscontro della mancanza di differenze nell'HbA<sub>1c</sub> fra chi raggiungeva gli 8.000 passi/die e chi li superava ampiamente, abbiamo inteso già un buon risultato gli 8.000 passi/die, che in realtà corrispondevano al raddoppio nel tempo dello standard abituale. In questa luce, ai fini dell'analisi, abbiamo diviso la casistica in base al raggiungimento o meno degli 8.000 passi al dì, pari al doppio del limite al di sotto del quale abbiamo considerato i soggetti come sedentari ed abbiamo dimostrato una notevole differenza in molti dei parametri in esame fra i gli stabili e gli attivati.

Si sottolinea che il calo del rischio cardiovascolare a dieci anni rilevato con l'indice UKPDS è stato un risultato ben superiore a prevedibile miglioramento di alcun parametri surrogati isolati e che, in tempi in cui la spesa farmaceutica è sempre più nel mirino dei nostri amministratori, il rapporto fra consumo finale ed iniziale dei farmaci anti-ipertensivi ed ipoglicemizzanti orali è risultato significativamente inferiore all'unità nei soli soggetti attivati

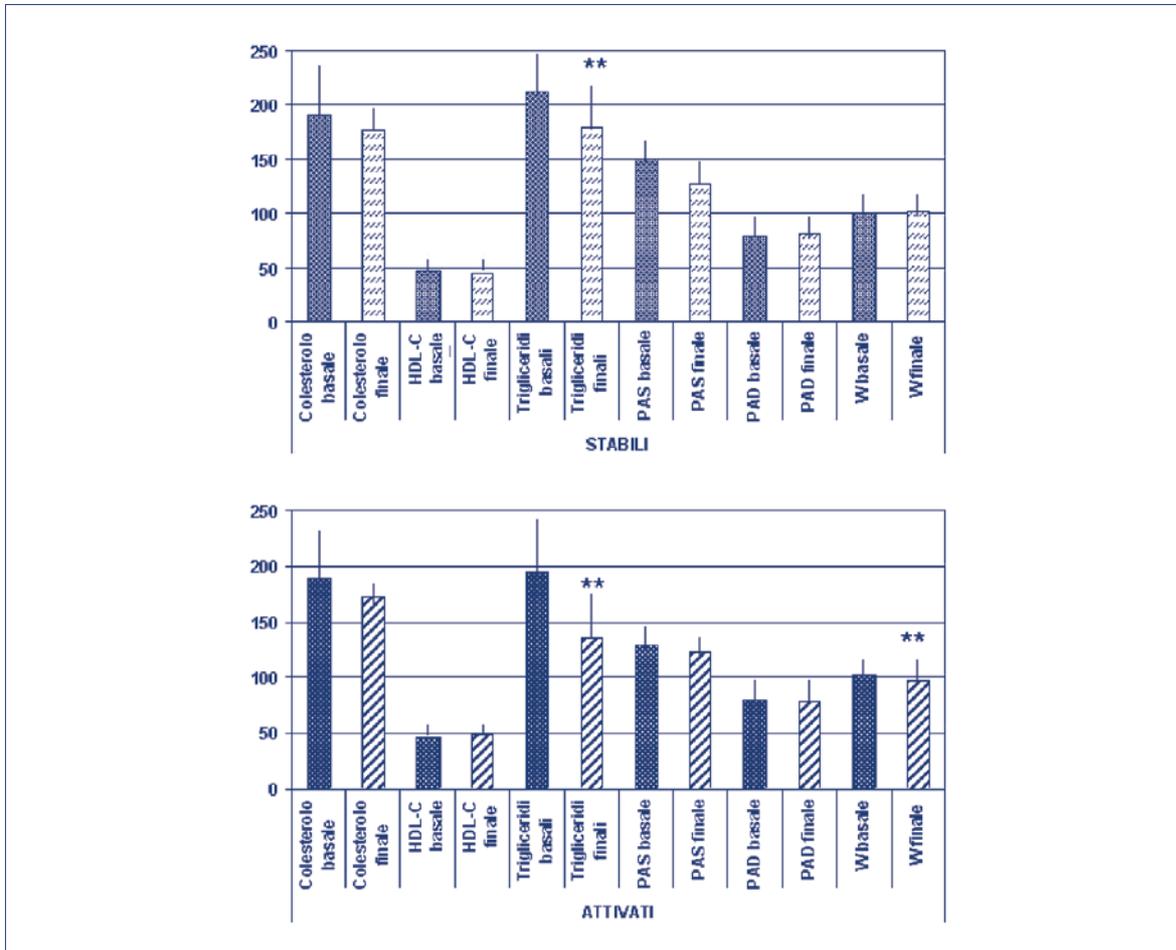
**Tab. I.** Medie e relative deviazioni standard dei parametri esaminati nei soggetti che alla fine dello studio hanno totalizzato meno (STABILI) o più (ATTIVATI) di 8.000 passi/die. Per il significato di AI-R, IGO-R e IL-R si rimanda al testo nella sezione Materiali e Metodi.

| Parametro in esame       | Gruppo   | Media    | D.S.      |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| Età, anni                | Stabili  | 67,3699  | 4,74783   |
|                          | Attivati | 67,3467  | 4,48870   |
| Durata di malattia, anni | Stabili  | 14,6027  | 4,47133   |
|                          | Attivati | 14,4400  | 4,47890   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>   | Stabili  | 32,4110  | 2,69534   |
|                          | Attivati | 32,7653  | 2,64695   |
| W, cm                    | Stabili  | 101,4110 | 7,63187   |
|                          | Attivati | 102,0000 | 8,24785   |
| HbA <sub>1c</sub> , %    | Stabili  | 7,6205   | 0,27078   |
|                          | Attivati | 7,6573   | 0,28101   |
| Colesterolemia, mg/dl    | Stabili  | 190,2877 | 38,11841  |
|                          | Attivati | 188,8933 | 38,98148  |
| HDL-C, mg/dl             | Stabili  | 46,9041  | 7,98291   |
|                          | Attivati | 46,3067  | 8,14725   |
| LDL-C, mg/dl             | Stabili  | 100,9726 | 37,45389  |
|                          | Attivati | 103,6267 | 38,88110  |
| Trigliceridemia, mg/dl   | Stabili  | 212,0548 | 44,43969  |
|                          | Attivati | 194,8000 | 53,53352  |
| PA sistolica, mmHg       | Stabili  | 150,0000 | 136,74540 |
|                          | Attivati | 128,8000 | 7,96275   |
| PA diastolica, mmHg      | Stabili  | 79,3151  | 3,84735   |
|                          | Attivati | 80,0667  | 6,34020   |
| Indice dI rischio UKPDS  | Stabili  | 28,3452  | 12,92686  |
|                          | Attivati | 27,8160  | 12,58686  |
| AI-R                     | Stabili  | 2,3562   | 0,97710   |
|                          | Attivati | 0,8000   | 0,53271   |
| IGO-R                    | Stabili  | 1,3505   | 0,31883   |
|                          | Attivati | 0,5437   | 0,23746   |
| IL-R                     | Stabili  | 1,2740   | 1,00361   |
|                          | Attivati | 1,3200   | 1,06745   |

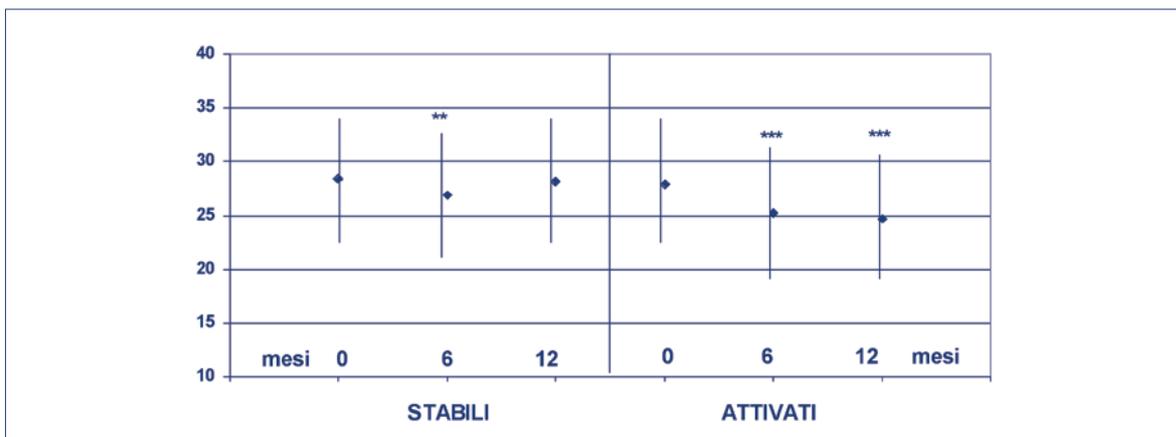
**Fig. 1.** Variazioni di HbA<sub>1c</sub> e BMI nei soggetti stabili e in quelli attivati. \*\*\* p < 0,001.



**Fig. 2.** Variazioni di lipidi, pressione e circonferenza vita nei soggetti stabili e in quelli attivati. \*\*\* p < 0,001.

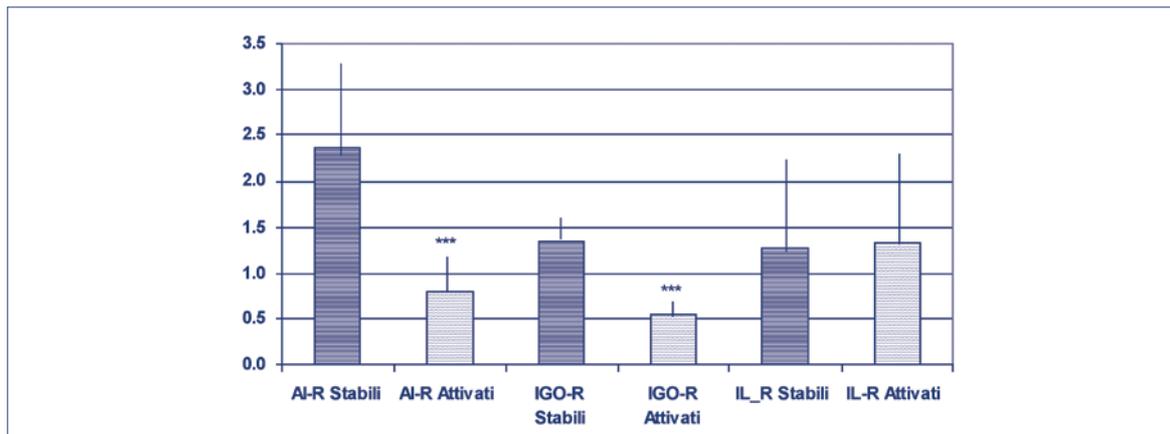


**Fig. 3.** Medie e deviazioni standard della percentuale di rischio UKPDS a dieci anni nel gruppo stabile e in quello attivato. \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.



come dimostrato anche ben tre decenni orsono<sup>4</sup>. Nulla di rilevante abbiamo potuto notare invece nel consumo degli ipolipemizzanti, ma non siamo particolarmente meravigliati da tale rilievo in quanto i lipidi circolanti in genere rispondono meglio all'esercizio fisico di intensità elevata che a quello di bassa intensità<sup>5</sup>.

**Fig. 4.** Medie e deviazioni standard dei rapporti di variazione della dose di antiipertensivi (AI-R), di ipoglicemizzanti orali (IGO-R) e di ipolipemizzanti (IL-R) nel gruppo stabile e in quello attivato. \*\*\*  $p < 0,001$ .



È quindi possibile concludere che anche un approccio semplificato all'attività fisica, se sostenuto nel tempo dall'impegno educativo e da uno sforzo motivazionale di team, è in grado di sortire effetti duraturi, da un lato evitando il fenomeno del drop-out tipico dei facili entusiasmi iniziali e dall'altro riducendo significativamente il rischio cardiovascolare e la spesa farmaceutica in soggetti senescenti/anziani con DMT2 di lunga durata precedentemente adattatisi a uno stile di vita sedentario.

*Conflitto di interesse: nessuno*

#### **Bibliografia**

- 1 Preventing obesity and chronic diseases through good nutrition and physical activity. July 2005. <http://www.cdc.gov/nc-cdphp/publications/factsheets/Prevention/obesity.htm>
- 2 Tuttle LJ, et al. Phys Ther 2011 Apr 7. [Epub ahead of print].
- 3 Bravata DM, et al. JAMA 2007;298:2296-304.
- 4 Corigliano G, et al. Giornale italiano di Diabetologia 1981;Dec:314-5.
- 5 Balducci S, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:608-17.

XVIII

CONGRESSO  
NAZIONALE  
ROSSANO CALABRO  
2011

POSTER

---

*Rischio Cardio-Vascolare*





# Screening per la cardiopatia ischemica silente (CVD-S) in diabetici tipo 2

A. Musto, M.R. Cristofaro, A. Barrea, A. Aiello  
UOC Diabetologia-Endocrinologia, ASREM, P.O. Campobasso

## PREMESSA

I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità per CVD pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica; la terapia medica intensiva nei pazienti diabetici ad alto rischio di CVD ha mostrato risultati pari alla rivascolarizzazione invasiva (COURAGE, BARI-2D). La presenza nel nostro team di un cardiologo e della possibilità di eseguire test da sforzo ci ha spinto a effettuare uno screening per CVD in pazienti asintomatici.

## MATERIALI E METODI

Dall'1-1-2008 al 28-2-2010 sono stati individuati 352 (279 uomini e 73 donne) soggetti asintomatici per CHD e senza arteriopatia periferica (polsi presenti e ABI > 0,9), ma con almeno tre dei seguenti fattori di rischio: età > 40 anni, durata della malattia superiore a 10 anni, CV > 105 cm per gli uomini e 95 per le donne, LDL > 100 mg/dl, MIC > 30 mg/24 h, ipertensione arteriosa anche se in terapia. L'ECG basale è stato valutato completamente negativo dallo specialista cardiologo operante presso la UOC di Diabetologia; i test al cicloergometro sono stati effettuati presso i locali della Diabetologia. I pazienti con test provocativo positivo sono stati indirizzati ad un esame coronarografico.

## RISULTATI

Dei 352 pazienti selezionati hanno mostrato test da sforzo negativo 303 diabetici (236 uomini, 67 donne) pari al 86% del totale. Dei 49 (43 uomini e 6 donne) positivi (14%), 40 (34 uomini e 6 donne) hanno effettuato esame coronarografico e 35 di essi, pari al 9,9% del totale del campione, hanno mostrato stenosi severa e/o ostruzione di almeno un vaso coronarico.

## CONCLUSIONI

I nostri risultati mostrano che l'approccio ai test di screening basato sulla presenza di fattori di rischio in pazienti asintomatici può non riuscire a identificare l'ischemia silente. L'utilità dello screening per CVD-S in pazienti con diabete di tipo 2 asintomatici rimane controverso.

*Conflitto di interesse: nessuno*

# Cardiopatía ischemica silente nei pazienti con diabete mellito tipo 2: la nostra esperienza

S. Perra<sup>1</sup>, S. Bonfadini<sup>1</sup>, C. Scaranna<sup>1</sup>, M. Rigoldi<sup>1</sup>, E. Spreafico<sup>1</sup>, B. Angeloni<sup>1</sup>, P. Gamba<sup>1</sup>, E. Paleari<sup>1</sup>, G. Trocino<sup>2</sup>, V. Colombo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOS Diabete e Malattie Metaboliche, <sup>2</sup> UOS Emodinamica e Cardiologia Interventistica; Ospedale "San Gerardo", Monza

## PREMESSA

La cardiopatía ischemica (CAD) rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nella popolazione diabetica. È inoltre ben noto che il diabete sia un fattore di rischio indipendente per CAD. Spesso nei diabetici la diagnosi di CAD è tardiva anche per l'elevata prevalenza di ischemia miocardica silente. L'ECG da sforzo è uno dei principali test diagnostici provocativi ad oggi utilizzati.

## SCOPI

Dati i limiti di tale metodica che ne riducono l'accuratezza (arteriopatia periferica, ridotta tolleranza allo sforzo e frequente concomitanza d'ipertrofia ventricolare sinistra) pare importante ricercare test alternativi più affidabili e sicuri per identificare i pazienti ad alto rischio di CAD silente ed intervenire precocemente. L'ecostress con dobutamina (DSE) sembra rappresentare una possibile alternativa.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è in itinere e ad oggi ha previsto l'arruolamento di 73 pazienti diabetici di tipo 1 e 2, senza storia clinica o elettrocardiografica di CAD. Di ciascuno abbiamo valutato parametri antropometrici, dati correlati al diabete (compenso glicometabolico, anni di malattia, terapia), alle sue complicanze (micro- e macrovascolari) e alla co-presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (familiarità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, tabagismo). I pazienti sono stati sottoposti a DSE. L'ecocardiogramma è stato eseguito utilizzando l'ecocardiografo GE HEALTHCARE VIVID 7 con sonda settoriale multifrequenza a banda larga M4S. I dati sono stati acquisiti sia in condizioni basali che durante stress in proiezioni apicale e in parasternale. Dopo aver registrato le immagini basali, è stata somministrata dobutamina secondo protocollo standard incrementale di tre minuti: da 5 gamma a 40 gamma/kg per minuto fino al raggiungimento della frequenza massima prevista. Nel caso in cui la risposta della frequenza cardiaca fosse < 85% della frequenza massima teorica calcolata per l'età del paziente, è stata somministrata atropina a dosi crescenti di 0,25 mg, fino ad un massimo di 1 mg (59, 60). Le immagini sono state acquisite solo al picco dello stress. Nel corso dell'intero esame sono state monitorate la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa ed è stato registrato l'ECG a 12 derivazioni.

Nei pazienti con DSE positivo (comparsa di nuove anomalie cinetiche o dal peggioramento di quelle preesistenti, comparsa di angina e/o di alterazioni ischemiche dell'ECG come sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm se rettilineo o discendente, o  $\geq 2$  mm se ascendente o soprasslivellamento del tratto ST in derivazioni prive di onde Q di necrosi) è stata eseguita coronarografia e, per stenosi significativa (> 50%), intervento di angioplastica + stenting.

## RISULTATI E CONCLUSIONI

I dati fino ad ora raccolti ci hanno permesso di identificare 13/73 (17,8%) soggetti (11M/2F) con DSE positivo, di cui 2 (15,4%) con stenosi subcritiche e ben 8 (61,5%) con stenosi significative meritevoli di trattamento di rivascolarizzazione. 3 pazienti sono in attesa di esecuzione di ulteriori accertamenti. Tutti i pazienti hanno eseguito DSE senza complicanze. I risultati preliminari non hanno evidenziato correlazioni statisticamente

significative fra incidenza di CAD e parametri glico-metabolici, confermando tuttavia la correlazione con i noti fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione arteriosa, dislipidemia, familiarità e tabagismo).

Nel nostro studio la prevalenza di CAD silente indagata mediante eco-stress farmacologico è risultata pari al 17,8%, in accordo con i dati presenti in letteratura (10-20% nei diabetici *versus* 1-4% nella popolazione non diabetica). DSE si è dimostrato una metodica ampiamente affidabile e sicura da poter essere considerata un test provocativo di prima scelta nello screening della CAD silente nei diabetici.

È necessario tuttavia ampliare il campione per confermare questi dati preliminari e per individuare i fattori di rischio che meglio si correlano alla presenza di cardiopatia ischemica silente.

*Conflitto di interesse: nessuno*

# *Chronic Kidney Disease (CKD) ed Arterial Brachial Index (ABI)* nei soggetti dismetabolici: nostra esperienza

M. Pasquale<sup>1</sup>, A. Bruzzese<sup>2</sup>, V. Bruzzese<sup>3</sup>, F. Nasso<sup>1</sup>, A. Persichini<sup>4</sup>, G. Rondanini<sup>4</sup>,  
G. Bellinghieri<sup>2</sup>, V. Savica<sup>2</sup>, D. Santoro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> U.O. Medicina Interna, P.O. Polistena ASP 5 RC; <sup>2</sup> Università di Messina; <sup>3</sup> U.O. Emodialisi, P.O. Taurianova ASP 5 RC;

<sup>4</sup> Università di Perugia

## PREMESSA

La rilevazione precoce di un *Glomerular Filtration Rate* (GFR) < 60 ml/min e di un *Arterial Brachial Index* (ABI) < 0,9 sono ormai ritenuti come due fondamentali momenti della quantificazione parametrica nella diagnostica applicata alla pratica clinica. È ampiamente dimostrato che entrambi possono essere utilizzati per predire il "rischio cardiovascolare" già al primo approccio con un nuovo paziente. Tuttavia risultano usati ancora raramente dal medico *general practioner* nella valutazione di *screening* dei soggetti potenzialmente esposti a tale rischio. Appare intuitivo che la loro applicazione può risultare particolarmente efficace per i soggetti generalmente definiti come "dismetabolici" (dislipidemici, diabetici, uremici, ecc.) che sono notoriamente più esposti all'insorgenza di danni vascolari su base arteriosclerotica.

## SCOPI

Sulla base delle suddette considerazioni, abbiamo ritenuto opportuno procedere ad uno studio *cross sectional* per rilevare la correlazione esistente tra il GFR e l'ABI nei soggetti afferenti ad un ambulatorio specialistico dedicato specificatamente alla diagnosi ed alla cura delle dislipidemie. L'obiettivo principale del nostro studio è stato quello di verificare la possibilità di correlare un dato derivante da un'indagine diagnostica strumentale di estrema semplicità, come l'ABI, con un altro dato di facile disponibilità emergente dalla diagnostica di laboratorio: la quantificazione del GFR. Tale ultimo parametro, com'è ampiamente noto, può essere facilmente calcolato mediante l'applicazione delle apposite formule (Cockcroft e Gault, MDRD, CKD-EPI). Il primo rappresenta un forte indicatore della presenza di "danno vascolare aterosclerotico obliterante" mentre il secondo è il vero "metro" per misurare la capacità funzionale renale. Nel caso di una riduzione del GFR è ampiamente dimostrato un aumento della probabilità del verificarsi di danno vascolare aterosclerotico, tanto che in presenza di grave Insufficienza Renale Cronica il rischio di andare incontro al decesso per un "evento cardiovascolare" è aumentato di circa 20 volte rispetto alla popolazione generale. Un obiettivo secondario è stato quello di valutare la correlazione tra il GFR ed il grado di co-morbilità presentata dai soggetti esaminati, intesa come co-presenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito e Cardiopatia Ischemica.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato presso il nostro LIPID CENTER una coorte di 1748 soggetti dislipidemici (età media 53 aa., 912 F, 836 M). Per tutti i soggetti arruolati nello studio, al momento della prima visita sono stati rilevati tanto il GFR quanto l'ABI. Per il calcolo del GFR, disponendo anche dei dati antropometrici, si è scelto di applicare la formula di Cockcroft e Gault. L'ABI è stato misurato in base al rapporto ottenuto tra i valori di pressione sistolica alla caviglia e pressione sistolica più elevata al braccio, entrambe misurate in decubito supino mediante il rilevamento di un segnale doppler ad onda continua. Per tutti i soggetti studiati si è proceduto alla precisazione diagnostica della specifica forma di *dislipidemia*, applicando le competenze specialistiche derivanti da un'attività di perfezionamento accademico e da un'esperienza medico specialistica di lunga durata.

Contemporaneamente è stata rilevata la presenza nei soggetti studiati di altri eventuali “fattori di rischio cardiovascolare”: diabete mellito ed ipertensione arteriosa, nonché la presenza di una conclamata Cardiopatia Ischemica (CHD). Abbiamo, infine correlato la presenza di uno stato di IRC, definita da un GFR < 60 ml/min, alla presenza di un alterato ABI, definito come valore < 0,9, sia isolatamente nell’ambito della coorte studiata, e sia in presenza delle altre co-morbilità soprarichiamate.

## RISULTATI

**Tab. I.** Casistica generale.

| Parametri rilevati | Prevalenza |
|--------------------|------------|
| GFR < 60 ml/min    | 17%        |
| ABI < 0,9          | 13%        |

Nella totalità della nostra casistica (Tab. I) il GFR risultava < 60 ml/min nel 17% dei casi, mentre l’ABI risultava < 0,9 nel 13% dei casi.

**Tab. II.** Correlazione tra i parametri rilevati.

| Parametri rilevati   | Prevalenza |
|--|------------|
| GFR < 60 ml/min + ABI < 0,9  | 49%        |
| GFR < 60 ml/min + ABI < 0,9 + diabete mellito                          | 63%        |
| GFR < 60 ml/min + ABI < 0,9 + diabete mellito + ipertensione arteriosa | 89%        |

Nei soggetti dislipidemici che presentavano assieme ad una consistente riduzione della funzionalità renale, tale da essere inquadrati come soggetti con IRC, ossia con un GFR < 60 ml/min, quando abbiamo correlato tale dato con il riscontro di un ABI < 0,9 (Tab. II) abbiamo rilevato un aumento delle percentuali riferite alla loro prevalenza (era presente nel 49% dei casi.)

Nei soggetti che oltre ad aver fatto rilevare un GFR < 60 ml/min si presentavano anche con una diagnosi di diabete mellito la percentuale dei soggetti con ABI < 0,9 saliva al 63%. Nei soggetti per i quali era stata rilevata la contemporanea presenza di CKD, diabete mellito ed ipertensione arteriosa l’ABI risultava < 0,9 nella grandissima maggioranza dei casi (89%).

Nella metà dei soggetti (50%) che oltre ad essere dislipidemici erano risultati essere anche diabetici, presentavano un GFR < 60 ml/min ed avevano un ABI < 0,9, era già stata riscontrata la presenza di segni clinici e/o strumentali di cardiopatia ischemica.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Riteniamo che i nostri dati sull’aumento della prevalenza di un alterato ABI in corso di CKD vadano a rinsaldare la convinzione che occorre sviluppare il più precocemente possibile, in “sinergia”, con la mentalità del *general practitioner* ogni possibile attenzione specialistica di facile applicabilità ed attuazione. I grandi studi di popolazione hanno dimostrato quanto sia diffusa l’Insufficienza Renale Cronica di “grado minore” e quanto essa abbia dimostrato di essere un “amplificatore” del cosiddetto rischio cardiovascolare. La *detection* della IRC, mediante la rilevazione del GFR sta entrando nelle abitudini della comune pratica clinica. Parimenti, la determinazione dell’ABI si presta ad essere un facile strumento, oltre che diagnostico, anche “predittivo” del RCV. Riteniamo che entrambi debbano essere utilizzati in maniera congiunta già nella fase di approccio al malato, potendo dare *ipso facto* un’importante informazione, già alla prima visita, sul rischio cardiovascolare del soggetto in esame, soprattutto quando esso si presenti in uno stato di “complessità dismetabolica”.

*Conflitto di interesse: nessuno*

**Bibliografia**

Chen SC, et al. *Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing haemodialysis*. JAMA 20089;300:197-208.

Heald CL, et al. *Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review*. Epub 2005 May 5.

Heatley SA. *Optimal referral is early referral*. Nephrology (Carlton) 2010;15:294-9.

Murray GD, et al. *Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis*. Atherosclerosis 2006;189:61-9.

Thorp ML, et al. *Potential application of the National Kidney Foundation's chronic kidney disease guidelines in a managed care setting*. Am J Manag Care 2004;10:417-22.

Zoccali C, et al. *Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario*. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1731-3.

# La circonferenza del polso è un marcatore clinico di insulino-resistenza nei bambini ed adolescenti in sovrappeso/obesi

M. Capizzi<sup>1</sup>, G. Leto<sup>1</sup>, A. Petrone<sup>1</sup>, S. Zampetti<sup>1</sup>, M. Spoletini<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>2</sup>, J. Osborn<sup>3</sup>, M. Mastantuono<sup>4</sup>, A. Vania<sup>5</sup>, R. Buzzetti<sup>1</sup>

Sapienza Università di Roma: <sup>1</sup> Medicina Interna e Specialità Mediche, <sup>2</sup> Medicina Sperimentale, <sup>3</sup> Sanità Pubblica e Malattie Infettive, <sup>4</sup> Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomo-patologiche, <sup>5</sup> Pediatria e Neuropsichiatria Infantile

## PREMESSA

L'eccesso di grasso è uno dei principali determinanti dell'insulino resistenza, rappresentando la base metabolica per lo sviluppo di future malattie cardiovascolari (CVD). Scopo del lavoro: Lo scopo dello studio è stato quello di trovare un marcatore clinico di insulino resistenza di facile misurazione che potesse essere usato per identificare soggetti giovani con aumentato rischio cardiovascolare.

Descrizione sintetica della casistica e dei metodi: Sono stati arruolati consecutivamente 477 bambini e adolescenti sovrappeso/obesi (età media  $10,31 \pm 2,80$ ). In tutti i soggetti, al momento dell'arruolamento sono stati valutati: lo *Standard Deviation Score Body Mass Index* (SDS-BMI), i parametri biochimici ematici a digiuno ed il *Homeostasis Model Assessment of Insulin-Resistance* (HOMA-IR). Le misure manuali della circonferenza del polso sono state valutate in tutti i bambini e adolescenti. Cinquantuno soggetti, selezionati in modo casuale, sono stati sottoposti a una Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) del polso per misurare l'area trasversa del polso al livello del tubercolo di Lister. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando la regressione lineare multipla.

## RISULTATI E CONCLUSIONI

Abbiamo osservato una associazione statisticamente significativa è stata trovata tra la misurazione manuale della circonferenza del polso e i livelli di insulina o HOMA-IR (beta = 0,34 and 0,35 rispettivamente,  $p < 10^{-5}$  per entrambi i paragoni).

Queste associazioni erano più significative di quelle tra SDS-BMI e livelli di insulina o HOMA-IR (beta = 0,12 and 0,10 rispettivamente,  $p \leq 0,02$  per entrambi i paragoni). La acquisizione di immagini tramite RMN ha chiarito che l'associazione tra circonferenza polso e livelli di insulina o HOMA-IR rifletteva l'associazione con le aree correlate al tessuto osseo del polso ( $p \leq 0,01$  per entrambi), ma non le aree correlate con il tessuto adiposo del polso ( $p > 0,05$ ), spiegando il 20 e il 17% delle varianze dei due parametri.

I nostri risultati suggeriscono la presenza di una stretta relazione tra la circonferenza polso, la sua componente ossea e l'insulino resistenza, in bambini e adolescenti sovrappeso/obesi, aprendo nuove prospettive nella predizione delle malattie cardiovascolari.

*Conflitto di interesse: nessuno*

# Il deficit di vitamina D è associato ad una maggiore incidenza del rischio cardiovascolare nelle donne diabetiche?

A. Gatti, D. Carleo\*

ASL Napoli 1 Centro, P.O. "San Gennaro", U.O.C. di Malattie del Metabolismo; \* ASL Napoli 2 Nord, DS 40 Mellito di Napoli

## PREMESSA E SCOPI

È noto che la vit. D possiede numerose azioni extra scheletriche, molte sono state ben studiate. A noi interessa l'attività endocrina che incide sulla secrezione insulinica mediata attraverso la trasformazione renale del 25(OH)D in 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>2</sup>. È altrettanto ovvio che l'azione fisiologica venga espletata a valori normali di vit. D, valori inferiori a 30 ng/ml alterano tale attività anche con gravi ripercussioni. Lee et al.<sup>3</sup> hanno dimostrato che livelli bassi di vit. D si associano a valori mediamente più alti di ipertensione arteriosa, Pittas AG et al.<sup>4</sup> che tale incremento pressorio è direttamente proporzionale alla riduzione del livello di vit. D, con un rischio di incidenti raddoppiato se il valore è sotto 15 ng/ml<sup>5,6</sup> e con rischio di morte cardiaca superiore di 3-5 volte<sup>7</sup>. D'altra parte due recenti metanalisi hanno evidenziato come un livello normale di vit. D si associ ad una minore prevalenza di diabete mellito di tipo 2 (DM2T)<sup>8,9</sup>.

In questa loro breve report retrospettivo gli AA hanno verificato in un gruppo di donne diabetiche se avere un deficit di vit. D predispone all'IMA.

## MATERIALI E METODI

Da una popolazione di donne afferente al nostro ambulatorio di Patologia Ossea Metabolica abbiamo selezionato pazienti con DM2T nelle quali fosse stato valutato il tasso ematico di vit. D in due diversi controlli. Delle 260 donne individuate abbiamo rilevato alcuni parametri antropometrici (altezza, peso, BMI), anamnestici (durata della malattia diabetica, presenza di ipertensione arteriosa o di terapia anti-ipertensiva, storia di pregressi eventi cardiaci documentati), livello di compenso metabolico (glicemia a digiuno e HbA<sub>1c</sub>). I dati sono espressi come medie ± ds, frequenza e valore percentuale, e sono stati analizzati con il T-test per dati appaiati.

## RISULTATI

La prevalenza del deficit di vit. D è stata alta al primo controllo (58,9%) e aumentava al 2° controllo (74%), nonostante le donne osservate vivessero nel Sud Italia, zona geografica notoriamente con buona esposizione ai raggi del sole. La presenza di IMA pregresso è stata più alta nelle donne con deficit di vit. D in entrambi i controlli ed esiste una stretta relazione statistica tra deficit di vit. D e IMA pregresso ( $p < 0,001$ ).

## CONCLUSIONI

I dati estrapolati dalla nostra popolazione di DM2T evidenziano una diffusa carenza di vit. D e una stretta correlazione tra bassi valori di 1,25(OH)<sub>2</sub>D e la presenza di pregressi IMA, in accordo con quanto affermato in diversi studi<sup>5-7</sup>.

Raccomandiamo quindi una valutazione dei livelli di vit. D e, se bassi, la supplementazione alimentare e/o farmacologica per ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici.

**Tab. I** valori di frequenza e percentuali delle diabetiche al momento dei due controlli e divisi sulla base della presenza di pregressi IMA e per la concentrazione normale o bassa di vit. D.

| Vit D  | 1° controllo |              |           |              | 2° controllo |              |           |              |
|--------|--------------|--------------|-----------|--------------|--------------|--------------|-----------|--------------|
|        | Normale      |              | Bassa     |              | Normale      |              | Bassa     |              |
|        | Frequenza    | Percento (%) | Frequenza | Percento (%) | Frequenza    | Percento (%) | Frequenza | Percento (%) |
| IMA no | 98           | 92,5%        | 127       | 83,6%        | 48           | 71,6%        | 133       | 69,6%        |
| IMA sì | 8            | 7,5%         | 25        | 16,4%        | 19           | 28,4%        | 58        | 30,4%        |
| Totale | 106          | 100,0        | 152       | 100,0        | 67           | 100,0        | 191       | 100,0        |

Conflitto di interesse: nessuno

### Bibliografia

- Norman AW. *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health.* Am J Clin Nutr 2008;88:491S-9.
- Holick MF. *Vitamin D deficiency.* New Engl J Med 2007;357:266-81.
- Lee P, O'Keefe JH, Bell D, et al. *Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?* J Am Coll Cardiol 2008;52:1949-56.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. *Systematic review: vitamin D and cardio-metabolic outcomes.* Ann Intern Med 2010;152:307-14.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.* Circulation 2008;117:503-11.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. *25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study.* Arch Intern Med 2008;168:1174-80.
- Pitz S, Dobnig H, Fisher JE, et al. *Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography.* Stroke 2008;39:2611-3.
- Parker J, Hashmi JE, Dutton D, et al. *Levels of vitamin D and cardio-metabolic disorders : systematic review and meta-analysis.* Maturitas 2010;65:225-36.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis.* J Clin Endocrinol Metab 2007;22:2017-29.

# Livelli plasmatici dei marcatori di flogosi nelle donne: influenza della menopausa e del diabete

G.T. Russo, E.L. Romeo, A. Giandalia, L. Giorgianni, N. Mazzù, R. Zingale, M. Previti, A. Di Benedetto, D. Cucinotta

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina*

## PREMESSA

Le donne affette da diabete mellito di tipo 2 presentano un rischio cardiovascolare (CVD) 2-3 volte maggiore rispetto alle non diabetiche, anche prima della menopausa.

L'infiammazione cronica sistemica gioca un ruolo cruciale in tutte le fasi del processo aterosclerotico, costituendo il terreno patogenetico che accomuna obesità, insulino-resistenza e diabete, tanto che oggi l'aterosclerosi viene considerata una malattia infiammatoria cronica.

L'associazione con il rischio CVD è stata infatti suggerita per vari marcatori di flogosi, tra cui PCR, IL-6 e resistina, così come per alcune molecole espressione di disfunzione endoteliale, quali la molecola di adesione cellulare-1 (VCAM-1) e l'omocisteina.

Tuttavia, non è stato ancora del tutto chiarito il ruolo di questi marcatori nella definizione del rischio CVD nelle donne diabetiche, né l'eventuale influenza della menopausa, che di per sé sembra essere associata ad un'alterazione dell'omeostasi endoteliale e ad uno stato di flogosi sistemica.

## SCOPI

Lo scopo dello studio è stato quello di indagare l'influenza del diabete e della menopausa sui livelli di alcuni tra i principali marcatori di flogosi sistemica e di danno endoteliale in un gruppo ben selezionato di donne senza CVD.

## MATERIALI E METODI

Hanno partecipato allo studio 80 donne affette da diabete mellito di tipo 2 ed 80 donne di controllo, appaiate per età (età media 40-62 anni), menopausa (37 pre- e 43 post-menopausa in ciascun gruppo) e durata della menopausa (9 anni in media in entrambi i gruppi).

I criteri di esclusione, validi per tutte le partecipanti, comprendevano: gravidanza, terapia ormonale estroprogestinica, trattamento con fibrati, statine, acidi grassi omega 3, glitazoni e farmaci antinfiammatori; patologie rilevanti nei 6 mesi precedenti allo studio e CVD documentata, definita come infarto miocardico, cardiopatia ischemica cronica, by-pass coronarico, angioplastica coronarica, tromboembolia cerebrale ed amputazioni periferiche.

Di tutte le partecipanti sono stati misurati con metodiche standard pressione arteriosa, circonferenza vita e indice di massa corporea (*body mass index*, BMI). Sono stati inoltre valutati profilo lipidico (colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi, LDL-C/HDL-C), glucidico (glicemia a digiuno, insulina e HbA<sub>1c</sub>, HOMA<sub>IR</sub>) e creatininemia, livelli plasmatici di omocisteina (tHcy), folati, vitamina B12, PCR ad alta sensibilità (hsPCR), IL-6, resistina e VCAM-1.

## RISULTATI

Come atteso, le donne diabetiche presentavano un peggior profilo metabolico rispetto alle donne non diabetiche, mentre i livelli di creatinina, folati e vitamina B12 erano paragonabili tra i due gruppi (dati non mostrati).

**Tab. I.** Livelli plasmatici dei marcatori di flogosi e di danno endoteliale nelle donne con e senza diabete mellito di tipo 2, prima e dopo la menopausa.

|                   | Donne senza diabete di tipo 2 |                  | Donne con diabete di tipo 2 |                  |
|-------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|                   | Pre-menopausa                 | Post-menopausa   | Pre-menopausa               | Post-menopausa   |
| n                 | 37                            | 43               | 37                          | 43               |
| PCR (mg/l)        | 2,48 ± 3,98                   | 2,85 ± 4,26      | 7,12 ± 8,77**               | 4,91 ± 6,98      |
| IL-6 (pg/ml)      | 1,70 ± 1,58                   | 2,08 ± 2,21      | 2,19 ± 1,13                 | 3,12 ± 4,24      |
| Resistina (ng/ml) | 9,71 ± 2,92                   | 10,38 ± 4,34     | 9,63 ± 3,41                 | 9,40 ± 3,33      |
| sVCAM-1 (ng/ml)   | 570,36 ± 105,51               | 720,73 ± 214,44* | 642,16 ± 172,99**           | 735,03 ± 184,18* |
| tHcy (μmol/l)     | 10,65 ± 6,39                  | 11,56 ± 4,62     | 9,98 ± 3,67                 | 12,11 ± 4,64*    |

I dati sono *n* e medie ± DS. Sono presentati solo i valori di P significativi; \* *p* < 0,05 in donne pre- vs. postmenopausa; \*\* *p* < 0,05 in donne diabetiche vs. donne non diabetiche.

Le donne diabetiche presentavano livelli maggiori di hsPCR (5,93 ± 7,66 mg/l vs. 2,68 ± 4,11 mg/l; *p* = 0,001) e IL-6 (2,70 ± 3,23 pg/ml vs. 1,9 ± 1,94 pg/ml; *p* > 0,05) rispetto a quelle non diabetiche, mentre non vi erano differenze nei livelli plasmatici di VCAM-1, resistina e tHcy tra i due gruppi.

I livelli di sVCAM-1 e tHcy erano significativamente maggiori dopo la menopausa, sia nelle donne diabetiche (*p* = 0,02), che in quelle di controllo (*p* < 0,001), mentre quelli di IL-6 aumentavano dopo la menopausa ma in modo non significativo in entrambi i gruppi. La menopausa non influenzava, invece, le concentrazioni di hsPCR, e resistina (Tab. I).

Paragonando poi le donne diabetiche e di controllo nei gruppi pre- e post-menopausa separatamente, i livelli di hsPCR e di sVCAM-1 erano maggiori nelle donne diabetiche rispetto a quelle di controllo, sebbene queste differenze fossero significative solo prima della menopausa (*p* < 0,05, entrambe) (Tab. I).

## CONCLUSIONI

I nostri dati confermano l'associazione tra diabete e flogosi, che però non sembra influenzata dalla menopausa. Al contrario, i marker di danno vascolare endotelio-mediato sembrano aumentare dopo la menopausa, a prescindere dal diabete.

Questi dati, seppur preliminari, contribuiscono a chiarire il ruolo di questi marcatori nella complessa interazione tra diabete, infiammazione sistemica e modificazioni dell'assetto ormonale post-menopausa.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### Bibliografia

- Libby P, et al. *Circulation* 2002;105:1135.  
 Pradhan AD, et al. *JAMA* 2001;286:327.  
 Ridker PM, et al. *N Engl J Med* 2000;342:836.  
 Russo GT, et al. *J Endocrinol Invest* 2008;31:546.

## Compenso glicemico e del calo ponderale in diabetici tipo 2 complicati: l'azione di exenatide sui marker endoteliali e coagulativi

G. Ragozzino\*, C. Montagnese\*, A. Riccio\*\*, E. Mattera\*\*, G. Guarino\*\*, S. Gentile\*\*

\* Servizio di Endocrinologia, CDC Villa Fiorita, Capua; \*\* Cattedra di Medicina Interna, Seconda Università di Napoli

Exenatide è un agonista recettoriale del GLP-1 con azione gluco-regolatrice [incremento rilascio  $\beta$ -cellulare insulinico e soppressione  $\alpha$ -cellulare di glucagone (post-prandiale)] con ripercussioni prevalenti ma non esclusive su PPG (potentissimo predittore di malattia vascolare) costituendo quindi, un presidio farmacologico nella prevenzione e nella terapia delle vasculopatie macro e microangiopatiche della malattia diabetica tipo 2 (DT2).

Scopo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia di exenatide in pazienti DT2 affetti da arteriopatia periferica (ACOAI), sui parametri metabolici (glucosio, lipidi) e del profilo coagulativo, valutando: compenso glicidico, calo ponderale ed azione sugli indici infiammatori e coagulativi.

30 pazienti DT2-ACOAI (M/F: 18/12; età:  $55,6 \pm 5,7$  aa; BMI:  $33,1 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>;  $\emptyset$  vita:  $100,9 \pm 3,2$  cm; durata di malattia:  $7,9 \pm 2,8$  aa), 30 pazienti DT2 di controllo (M/F: 18/12; età:  $56,8 \pm 6,2$  aa; BMI:  $27,5 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>;  $\emptyset$  vita:  $88,8 \pm 4,8$  cm; durata di malattia:  $8,1 \pm 2,6$  aa) sono stati reclutati.

All'ingresso (T0), oltre all'anamnesi ed all'esame obiettivo, si procedeva all'esecuzione di FPG, PPG, profilo lipidico, HbA<sub>1c</sub>, hsPCR, fibrinogeno, insulinemia, peptide C, PAI-1. Inoltre, si valutava biotipo ( $\emptyset$  vita) e composizione corporea [massa magra (FFM), massa grassa (FM)]. La diagnosi di PAD era posta mediante WCT (secondo Leriche-Fontaine) e quella di sindrome metabolica (SM) utilizzando i criteri IDF. TD2-ACOAI e TD2, oltre a T0, sono stati rivalutati a 3 mesi (T1), 6 mesi (T2) e 12 mesi (T3).

I pazienti TD2-ACOAI erano reclutati alla terapia con exenatide (sc, 5 mcg bid/28 gg poi 10 mcg bid/52 sett) + metformina cloridrato (os, 1000 mg bid/52 sett); 30 pazienti TD2 proseguivano la terapia antidiabetica in corso.

Risultati: T0, TD2-ACOAI vs. TD2: FPG ( $182 \pm 22$  vs.  $174 \pm 29$  mg/dl), PPG ( $204 \pm 45$  vs.  $169 \pm 35$  mg/dl), Col-T ( $246 \pm 21$  vs.  $192 \pm 32$  mg/dl), HDL-col ( $38 \pm 5$  vs.  $47 \pm 9$  mg/dl), LDL-col ( $186 \pm 24$  vs.  $160 \pm 31$  mg/dl), HbA<sub>1c</sub> ( $8,1 \pm 0,7$  vs.  $7,4 \pm 1,0\%$ ), hsCPR ( $10,3 \pm 11,8$  vs.  $5,4 \pm 6,9$  mg/dl), fibrinogenemia ( $475 \pm 21$  vs.  $347 \pm 51$  mg/dl), insulinemia ( $124 \pm 23$  vs.  $70,1 \pm 25,3$  pmol/l), c-peptide ( $5,6 \pm 0,7$  vs.  $3,4 \pm 0,6$  mmol/l), PAI-1 ( $30,4 \pm 2,0$  vs.  $12,6 \pm 2,8$  IU/ml), FM ( $45,4 \pm 4,9$  vs.  $32,3 \pm 3,9\%$ ), FFM ( $44,6 \pm 4,5$  vs.  $57,7 \pm 3,2\%$ ).

T3, TD2-ACOAI vs. TD2: FPG ( $146 \pm 43$  vs.  $171 \pm 38$  mg/dl), PPG ( $152 \pm 44$  vs.  $170 \pm 51$  mg/dl), Col-T ( $194 \pm 45$  vs.  $189 \pm 33$  mg/dl), HDL-col ( $46 \pm 9$  vs.  $45 \pm 7$  mg/dl), LDL-col ( $154 \pm 25$  vs.  $160 \pm 31$  mg/dl), HbA<sub>1c</sub> ( $7,2 \pm 0,9$  vs.  $7,7 \pm 1,2\%$ ), hsCPR ( $6,6 \pm 7,8$  vs.  $5,6 \pm 7,1$  mg/dl), fibrinogenemia ( $414 \pm 31$  vs.  $358 \pm 44$  mg/dl), insulinemia ( $94 \pm 31$  vs.  $82 \pm 27,4$  pmol/l), c-peptide ( $3,9 \pm 1,3$  vs.  $4,2 \pm 0,8$  mmol/l), PAI-1 ( $20,4 \pm 3,5$  vs.  $15,6 \pm 3,9$  IU/ml), FM ( $33,6 \pm 7,2$  vs.  $36,7 \pm 6,8\%$ ), FFM ( $56,4 \pm 5,1$  vs.  $63,3 \pm 5,4\%$ ).

A T0, WCT in TD2-ACOAI vs. TD2 ( $156 \pm 32$  vs.  $321 \pm 63$  m); T1 ( $169 \pm 36$  vs.  $320 \pm 59$  m), T2 ( $193 \pm 46$  vs.  $319 \pm 63$  m); T3 ( $208 \pm 53$  vs.  $316 \pm 61$  m).

Il razionale dell'effetto cardioprotettivo di exenatide parrebbe ricondursi alla azione sui GLP-1r miocardici ed endoteliali con azione favorevole sulla evolutività delle patologie cardiache e vascolari. È ipotizzabile che i marker di infiammazione, disfunzione endoteliale e coagulativi rappresentino, identificando il sottogruppo di pazienti maggiormente suscettibili per micro- e macroangiopatie, il target terapeutico per ritardare comparsa e/o decorso della malattia diabetica e delle complicanze cardiovascolari.

Conflitto di interesse: nessuno

# Valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti con diabete mellito tipo 2 con bassi livelli di microalbuminuria

D. Ingannè, S. Crimi, F. Leone, A. Caff, S. Squatrito, L. Sangiorgio

*Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Centro di Riferimento regionale per il Diabete "S. Signorelli",  
Università di Catania*

## PREMESSA E SCOPI

La nefropatia diabetica (ND) è diventata negli ultimi anni la più frequente causa di insufficienza renale terminale richiedente dialisi. Circa un terzo dei pazienti con diabete mellito manifestano nel corso della malattia danno renale. Ciò è dovuto all'aumentata incidenza del diabete mellito e all'allungamento della vita media dei pazienti. La prolungata esposizione a valori glicemici elevati favorisce la comparsa delle complicanze croniche del diabete sia micro che macroangiopatiche. La ND comporta una netta riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti, dovuta non solo all'insufficienza renale ma in gran parte all'elevato rischio cardiovascolare presente in tali pazienti. La microalbuminuria, termine coniato da Viberti nel 1982, è utilizzata per lo screening della ND. Essa identifica un valore di albuminuria compresa tra 30 e 300 mg/24h, che comporta un aumento del rischio di sviluppare la ND. La microalbuminuria non è solo un fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della ND ma è anche considerata marker di disfunzione endoteliale e si accompagna ad un aumento della mortalità e morbilità cardiovascolare. Negli ultimi anni sta emergendo che l'associazione tra escrezione renale di albumina e rischio cardiovascolare è continua e significativa anche per livelli di albumina al di sotto di quelli che tradizionalmente definiscono la microalbuminuria<sup>1,2</sup>.

Scopo dello studio stato quello di valutare il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 (DMT2) e valori di microalbuminuria considerati tradizionalmente nel range di normalità (< 30 mg/24h).

## MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 51 soggetti con DMT2, con età media di  $66 \pm 9$  anni, di cui 22 donne (43,1%) e 29 uomini (56,9%) con durata di malattia di  $15,2 \pm 10,1$  anni; 28 (54,9%) praticavano terapia ipoglicemizzante orale, 12 (23,5%) terapia insulinica e 11 (21,5%) terapia combinata (ipoglicemizzanti orali ed insulina). Questi pazienti presentavano allo screening della nefropatia valori di microalbuminuria inferiori a 30 mg/24 h in tre determinazioni consecutive. In tutti i pazienti sono stati valutati i seguenti parametri clinici (peso, BMI, circonferenza vita, pressione arteriosa sistolica e diastolica) e biochimici (azotemia, creatininemia, emoglobina glicosilata, glicemia a digiuno e post-prandiale, profilo lipidico con colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL calcolato). Sono state valutate inoltre le complicanze croniche del diabete: la retinopatia mediante retinografia e/o Fluorangiografia, la cardiopatia ischemica mediante ECG e/o Ecocardiogramma, l'arteriopatia periferica mediante EcocolorDoppler dei vasi epiaortici ed arti inferiori. L'analisi statistica è stata effettuata con SPSS 13,0 mediante T test per dati non appaiati.

## RISULTATI

I pazienti, al momento dell'inserimento nello studio, presentavano un peso di  $78,1 \pm 16,8$  kg, circonferenza vita di  $103,1 \pm 11$  cm, BMI di  $29,8 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> e normale funzionalità renale (azotemia  $39,1 \pm 10,4$  mg/dl e creatininemia  $0,8 \pm 0,2$  mg/dl). L'emoglobina glicosilata media era  $7,2 \pm 1,0\%$ . Tali pazienti presentavano glicemia media a digiuno di  $131,7 \pm 41,1$  mg/dl, glicemia media post-prandiale di  $144,1 \pm 33,9$  mg/dl; colesterolo totale di  $178,5 \pm 33,5$  mg/dl, HDL di  $50,5 \pm 12,2$  mg/dl, trigliceridi di  $129,8 \pm 64,6$  mg/dl, colesterolo LDL di  $102 \pm 30,7$  mg/dl. Inoltre i soggetti presentavano valori di pressione arteriosa sistolica di

Tab. I. Caratteristiche cliniche e bio-umorali dei soggetti reclutati.

|                                       |                              |
|---------------------------------------|------------------------------|
| N.                                    | 51                           |
| Età (anni)                            | 66 ± 9                       |
| Sesso (M)                             | 29                           |
| (F)                                   | 22                           |
| Durata del diabete (anni)             | 15,2 ± 10,1                  |
| Terapia ipoglicemizzante:             |                              |
| - OHA                                 | 28                           |
| - Insulina                            | 12                           |
| - insulina+OHA                        | 11                           |
| Peso (kg)                             | 78,1 ± 16,8                  |
| Circonferenza vita (cm)               | 103,1 ± 11                   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 29,8 ± 5,4                   |
| Azotemia (mg/dl)                      | 39,1 ± 10,4                  |
| Creatininemia (mg/dl)                 | 0,8 ± 0,2                    |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                 | 7,2 ± 1                      |
| Glicemia media a digiuno (mg/dl)      | 131,7 ± 41,1                 |
| Glicemia media post prandiale (mg/dl) | 144,1 ± 33,9                 |
| Colesterolo totale (mg/dl)            | 178,5 ± 33,5                 |
| Colesterolo HDL (mg/dl)               | 50,5 ± 12,2                  |
| Trigliceridi (mg/dl)                  | 129,8 ± 64,6                 |
| Colesterolo LDL (mg/dl)               | 102 ± 30,7                   |
| PA sistolica (mmHg)                   | 129,1 ± 12,8                 |
| PA diastolica (mmHg)                  | 76,1 ± 8                     |
| I dati sono espressi come media ± DS  | OHA = ipoglicemizzanti orali |

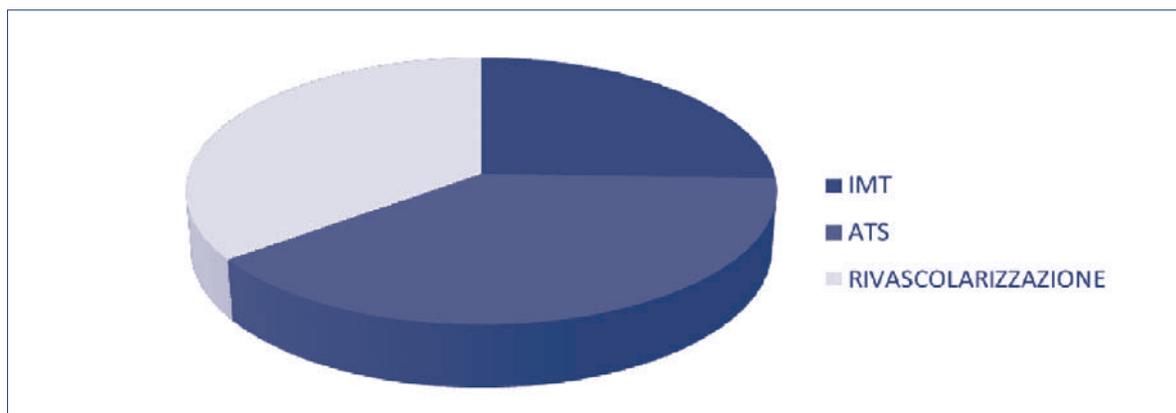
129,1 ± 12,8 mmHg e valori di pressione arteriosa diastolica di 76,1 ± 8 mmHg (Tab. I). Il 15,7% (n° 8 pazienti) presentava progressivo IMA e il 13,7% (n° 7) soggetti presentava miocardiosclerosi. Per quanto riguarda l'arteriopatia periferica il 25,5% (n° 13) presentava solo ispessimento medio intimale (IMT), il 39,2% (n° 20) placche ateromasiche non emodinamicamente significative ai vasi epiaortici e/o arti inferiori (ATS) e il 35,3% (n° 18) era già stato sottoposto ad interventi di rivascolarizzazione periferica mediante angioplastica, by-pass o intervento di tromboendoarterectomia. Il 23,6% (n° 12 pazienti) presentava diversi gradi di retinopatia. I valori medi di microalbuminuria erano 11,2 ± 8,5 mg/24h alla prima determinazione, 12,6 ± 10,8 mg/24h alla seconda determinazione e 16,8 ± 13,2 mg/24h alla terza determinazione. In base ai livelli di microalbuminuria i soggetti studiati sono stati suddivisi in due gruppi: il primo formato da 23 soggetti (45%) con valori di microalbuminuria < 10 mg/24h (media 5,5 ± 3,5 mg/24h), il secondo formato da 28 soggetti (55%) con valori > 10 mg/24h (media 15,8 ± 11,9 mg/24h). L'analisi statistica eseguita tra i due gruppi non ha mostrato differenze significative per quanto concerne: azotemia creatininemia, circonferenza vita, emoglobina glicosilata, glicemia a digiuno e post-prandiale, colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL calcolato. Le uniche differenze riguardavano i valori di pressione arteriosa sistolica (132,6 ± 15,8 mmHg vs. 126,2 ± 8,9 mmHg p < 0,038) ed il peso (77,5 ± 18,7 kg vs. 78,7 ± 14,2 kg p 0,036). Prendendo in esame le complicanze croniche, nei due gruppi non esiste una differenza significativa per quanto riguarda la presenza di cardiopatia ischemica (p = ns). I due gruppi differivano significativamente per la presenza di arteriopatia periferica (60,8% vs. 71,4% p = 0,0001) e di complicanze oculari come la retinopatia diabetica (17,3% vs. 35,7% p < 0,0001).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La microalbuminuria è un marker di compromissione del sistema vascolare che comporta un aumentato rischio di malattia renale, cardiovascolare ed alterazioni a livello retinico. Esiste una relazione continua fra escrezione renale di albumina, anche per valori considerati nella norma, e rischio cardiovascolare, supportato da svariati studi<sup>3</sup>. Il rischio associato all'aumentata escrezione di albumina appare indipendente da altri fattori di rischio cardiovascolare e rifletterebbe un meccanismo autonomo di danno vascolare che potrebbe essere legato all'insulinoresistenza e alla conseguente disfunzione endoteliale<sup>4</sup>. In accordo con queste ipotesi i pazienti con microalbuminuria superiore a 10 mg/24h presentano un peso significativamente più elevato rispetto a quelli con escrezione inferiore a tale valore e probabilmente una maggiore insulinoresistenza. I soggetti con valori di microalbuminuria superiori a 10 mg/24h mostrano una maggiore predisposizione alla patologia aterosclerotica. Questo potrebbe essere spiegato dallo stesso meccanismo etio-patogenetico di danno endoteliale. A

**Tab. II.** Confronto delle caratteristiche analizzate nei due gruppi.

| Microalbuminuria (mg/24H)             | I Gruppo<br>(N° 23, 45%) | II Gruppo<br>(N° 28, 55%) | p       |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
|                                       | 5,5 ± 3,5                | 15,8 ± 11,9               |         |
| Circonferenza Vita (Cm)               | 102,5 ± 4,5              | 103,6 ± 5,6               | NS      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 29,1 ± 5,4               | 29,9 ± 12,4               | < 0,40  |
| Peso (kg)                             | 77,5 ± 18,7              | 78,7 ± 14,2               | < 0,036 |
| Azotemia (mg/dl)                      | 36,8 ± 4,2               | 40,9 ± 2,1                | NS      |
| Creatininemia (mg/dl)                 | 0,83 ± 0,5               | 0,9 ± 0,5                 | NS      |
| Emoglobina glicosilata (%)            | 7,4 ± 0,7                | 6,9 ± 1,4                 | NS      |
| Glicemia media a digiuno (mg/dl)      | 141 ± 27,5               | 124 ± 15,6                | NS      |
| Glicemia media post-prandiale (mg/dl) | 151,8 ± 24,2             | 137,8 ± 15,8              | NS      |
| Colesterolo Totale (mg/dl)            | 185,9 ± 11,2             | 172,4 ± 18,4              | NS      |
| Colesterolo HDL (mg/dl)               | 52,7 ± 6,2               | 48,7 ± 5,4                | NS      |
| Trigliceridi (mg//dl)                 | 107,2 ± 5,4              | 97,7 ± 12,2               | NS      |
| LDL calcolato (mg/dl)                 | 129,9 ± 15               | 129,7 ± 17                | NS      |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg)  | 132,6 ± 15,8             | 126,2 ± 8,9               | < 0,038 |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg) | 79,1 ± 5,3               | 73,6 ± 10,3               | NS      |

**Fig. 1.** Distribuzione dell'ateromasia.

supporto di questa ipotesi, è anche il dato che i nostri pazienti hanno una maggiore prevalenza di retinopatia diabetica non proliferante. Pertanto lo screening della microalbuminuria nei soggetti diabetici, assume un ruolo importante, non solo per la valutazione della nefropatia diabetica, ma anche come marker precoce di danno endoteliale che ci permette di individuare i soggetti con più elevato rischio cardiovascolare.

In conclusione i pazienti positivi alla microalbuminuria anche con valori inferiori a quelli convenzionalmente normali, alla luce dell'elevato rischio cardiovascolare, dovrebbero essere attentamente monitorati con un trattamento più aggressivo.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### **Bibliografia**

- 1 Ruggenenti P, et al. *Kidney Int* 2006;70:1214-22.
- 2 Hillege HL, et al. *Circulation* 2002;106:1777-82.
- 3 Solomon SD, et al. *Circulation* 2007;116:2687-93.
- 4 Parvanova AI, et al. *Diabetes* 2006;55:1456:62.

# Liraglutide, analogo del GLP-1 umano, migliora il BMI e la circonferenza vita nei pazienti con diabete tipo 2: meta analisi di sei studi clinici di fase III

C. Giorda<sup>1</sup>, B. Zinman<sup>2</sup>, S. Colagiuri<sup>3</sup>, S. Madsbad<sup>4</sup>, S. Bain<sup>5</sup>, T. Jensen<sup>6</sup>, A. Falahati<sup>6</sup>, G. Lastoria<sup>7</sup>, J. Jendle<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Metabolism and Diabetes Unit, Chieri, Italy; <sup>2</sup> University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Canada;

<sup>3</sup> University of Sydney, Australia; <sup>4</sup> Hvidovre University Hospital, University of Copenhagen, Denmark;

<sup>5</sup> ABM University Health Board, Swansea, UK; <sup>6</sup> Novo Nordisk A/S, Soborg, Denmark; <sup>7</sup> Novo Nordisk, Italy;

<sup>8</sup> Orebro University Hospital, Orebro, Sweden

## PREMESSA

Il BMI e la circonferenza vita sono correlate allo sviluppo del diabete tipo 2 e alla patologia cardiovascolare. Liraglutide, l'analogo "once daily" del GLP-1 umano, è in grado di ridurre l'HbA<sub>1c</sub>, il peso corporeo, la pressione sistolica e altri marker di rischio CV, con una bassa incidenza di eventi ipoglicemici.

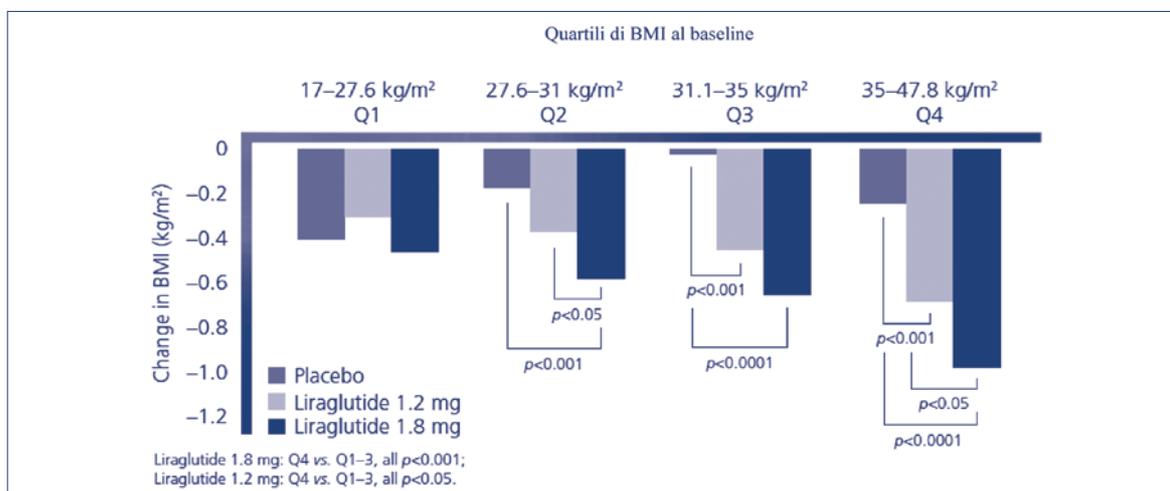
## SCOPI

La seguente metanalisi degli studi clinici di fase III facenti parte del programma di sperimentazione clinica di liraglutide "LEAD Program", ha comparato gli effetti su BMI e circonferenza vita (WC) di una singola somministrazione giornaliera di liraglutide vs. il trattamento con placebo.

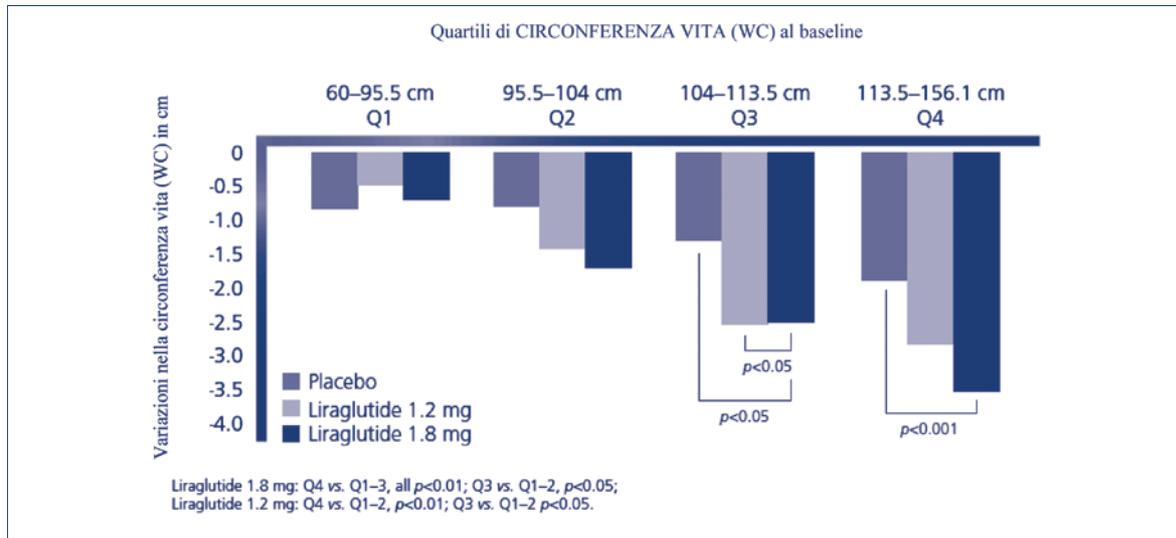
## MATERIALI E METODI

Un'analisi ANCOVA ha esaminato le variazioni dal baseline alla settimana 26 per quartili (Q) di partenza e l'interazione tra il trattamento e i quartili.

**Fig. 1.** Variazioni medie nel BMI dal baseline alla settimana 26 per quartili di BMI al baseline.



**Fig. 2.** Variazioni medie nella circonferenza vita (WC) dal baseline alla settimana 26 per quartili di WC al baseline.



## RISULTATI

Nei pazienti in trattamento con liraglutide alla dose di 1,8 mg e 1,2 mg il valore medio di BMI si è ridotto in maniera significativa a partire dal baseline ( $p < 0,0001$ ). Le riduzioni sono state significativamente maggiori con ciascuna delle due dosi di liraglutide rispetto al placebo e sono state maggiori in corrispondenza del quartile associato a valori più elevati di BMI di partenza.

Le riduzioni nel Q4 sono state maggiori di quelle ottenute nel Q1-Q3 per entrambe le dosi di liraglutide ( $p < 0,0001$ ). Anche il valore della WC media totale si è ridotto a partire dal baseline in seguito al trattamento con liraglutide 1,8 mg (2,1 cm,  $p < 0,0001$ ) e 1,2 mg (1,8 cm,  $p < 0,0001$ ). Per entrambe le dosi, le riduzioni sono state maggiori con liraglutide vs. placebo nei quartili con valori più elevati al baseline e comunque maggiori per i quartili con valori più elevati rispetto a quelli più bassi.

## CONCLUSIONI

La terapia con liraglutide in pazienti con diabete tipo 2 per 26 settimane è risultata associata a riduzioni significative del BMI e della WC, in particolare nei soggetti che partivano già da valori più elevati al baseline. Tali risultati ci suggeriscono la potenzialità del trattamento con liraglutide nel ridurre i fattori di rischio CV sebbene siano necessari ulteriori studi per approfondire l'argomento.

*Conflitto di interesse: Lastoria G.: Direzione Medica Novo Nordisk*

### Bibliografia

- Anderson, et al. J Am Coll Nutr 2002;22:331-9.
- Buse, et al. Lancet 2009;374:39-47.
- Garber, et al. Lancet 2009;373:473-81.
- Marre, et al. Diabetic Med 2009;26:268-78.
- McFarlane, et al. Curr Diag Rep 2009;9:249-54.
- Nauck, et al. Diabetes Care 2009;32:84-90.
- Russell-Jones, et al. Diabetologia 2009;52:2046-55.
- Zinman, et al. Diabetes Care 2009;32:1224-30.

# Nei soggetti con diabete tipo 2, liraglutide, analogo once daily del GLP-1 umano, riduce la pressione arteriosa sistolica indipendentemente dalla riduzione del peso corporeo

Consoli<sup>1</sup>, V. Fonseca<sup>2</sup>, R. Henry<sup>3</sup>, R. Tabanera<sup>4</sup>, J. Brett<sup>4</sup>, M. Mancuso<sup>5</sup>, J. Plutzky<sup>6</sup>

<sup>1</sup> University of Chieti, Italy; <sup>2</sup> Tulane University, New Orleans, LA, USA; <sup>3</sup> University of California, San Diego, CA, USA;

<sup>4</sup> Novo Nordisk Inc, Princeton, NJ, USA; <sup>5</sup> Novo Nordisk, Italy; <sup>6</sup> Brigham & Women's Hospital, Boston, MA, USA

## PREMESSA

L'ipertensione è il fattore di rischio maggiormente correlato con lo sviluppo di infarto del miocardio e ictus, ed è il fattore di rischio cardiovascolare più comune nei soggetti con diabete tipo 2 rispetto a quanto si osserva nella popolazione generale.

## SCOPI

Modeste riduzioni del peso corporeo comportano a lungo termine riduzioni significative della pressione arteriosa. Negli studi clinici di fase III appartenenti al programma di sperimentazione clinica di liraglutide denominato LEAD Program, in aggiunta al miglioramento del controllo glicemico, il trattamento con liraglutide ha prodotto miglioramenti significativi nella riduzione della pressione arteriosa sistolica e nel peso corporeo.

## MATERIALI A E METODI

È stata condotta una metanalisi di sei studi clinici di fase III facenti parte del programma di sperimentazione clinica di liraglutide, per studiare la relazione osservata tra le variazioni di pressione arteriosa sistolica (SBP) e le variazioni del peso corporeo ottenute dal baseline alla settimana 26 confrontando i 2 bracci in trattamento con liraglutide con quello trattato invece con il solo placebo. La percentuale di variazione della SBP correlata alla riduzione del peso corporeo è stata calcolata come  $100 \times R^2$  (il quadrato del coefficiente di correlazione di Pearson), un indice di bontà dell'adattamento. Quanto più  $R^2$  è uguale ad 1, tanto più forte è il rapporto che correla la riduzione della SBP alla riduzione di peso corporeo.

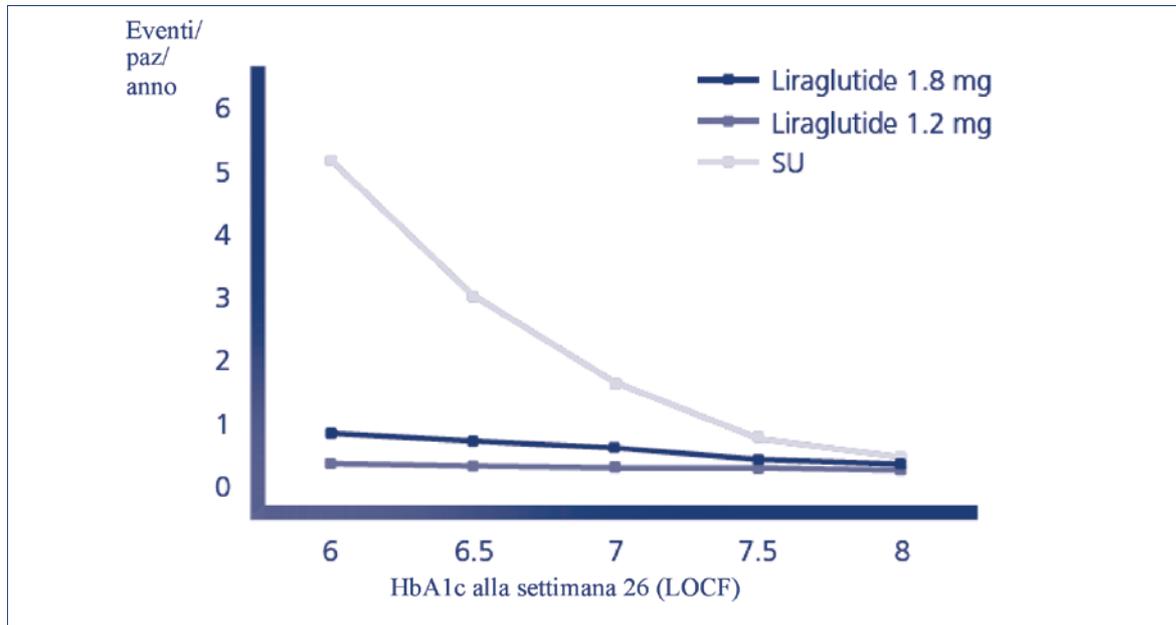
## RISULTATI

Le analisi hanno mostrato nel tempo un trend consistente di correlazione molto debole tra la variazione della SBP e la variazione di peso corporeo. Alla seconda settimana, fino al 2% della variazione di SBP poteva essere prevista dalla variazione di peso corporeo ottenuta per entrambe le dosi di liraglutide e per il placebo. Alla ventiseiesima settimana entrambi i gruppi trattati con le due dosi di liraglutide e quello trattato con placebo hanno mostrato una percentuale dell' $R^2$  al di sotto del 2%.

## CONCLUSIONI

Come risultato finale, l'effetto del trattamento con liraglutide sulla SBP non può essere spiegato solamente come derivante dalla riduzione di peso corporeo ottenuta concomitantemente. Al fine di comprendere al meglio la correlazione tra l'effetto del trattamento con liraglutide sulla riduzione della pressione arteriosa e l'effetto sulla riduzione del peso corporeo, si rendono necessari studi più approfonditi di tipo meccanicistico.

**Fig. 1.** Percentuali delle variazioni ottenute nei valori di SBP dal baseline, in relazione alle variazioni di peso corporeo registrate sempre a partire dal baseline. Popolazione ITT; LOCF. Metanalisi dei 6 studi LEAD.



*Conflitto di interesse: Consoli A.: Consulente Novo Nordisk; Mancuso M.: Direzione Medica Novo Nordisk*

### **Bibliografia**

- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):512-54.  
 Buse, et al. *Lancet* 2009;374:39-47.  
 Garber, et al. *Lancet* 2009;373:473-81.  
 Marre, et al. *Diabetic Med* 2009;26:268-78.  
 Nauck, et al. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.  
 Rodbard, et al. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1):1-68.  
 Russell-Jones, et al. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.  
 Zinman, et al. *Diabetes Care* 2009;32:1224-30.

# Valutazione degli outcome clinici di un protocollo assistenziale per il paziente diabetico ricoverato per sindrome coronarica acuta

G. Marelli\*, V. Vilei\*, F. Avanzini\*\*, L. Bellato\*, M. Fedeli\*, A. Merlini\*, G. Pinelli\*

\* U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche; \*\* U.O. Cardiologia, Ospedale di Desio (MB)

## PREMESSA

Nell'ultimo decennio si è sviluppato nella Sanità Italiana un atteggiamento alla promozione di modelli assistenziali finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza dei pazienti. Lo scopo principale dei percorsi assistenziali (PDTA) consiste nel migliorare i processi di trattamento, identificando ed eliminando il più possibile i ritardi e gli sprechi, garantendo nel contempo la continuità e il coordinamento dell'assistenza, ridurre al minimo i disagi e i rischi per il paziente e migliorando gli esiti clinici. Nella formulazione di un PDTA è altresì essenziale tenere conto dei principi della *Evidence-Based Medicine*.

Per un buon percorso assistenziale è necessario che:

- vi sia un approccio interprofessionale, multidisciplinare;
- le raccomandazioni professionali siano il più possibile basate sulle evidenze scientifiche;
- vi sia l'adattamento e la condivisione locale del piano;
- il percorso sia suddiviso in fasi di durata definita;
- sia specificata la sequenza degli atti dei professionisti coinvolti (chi deve fare che cosa quando) nelle diverse fasi;
- sia valutata l'attuazione del percorso mediante validi indicatori di processo e possibilmente anche di esito;
- sia promosso il coinvolgimento degli utenti e di tutti i professionisti coinvolti.

Un paziente diabetico che viene ricoverato per una sindrome coronarica acuta (SCA) va frequentemente incontro ad una situazione di iperglicemia che condiziona una prognosi sfavorevole sia durante la degenza ospedaliera che dopo la dimissione<sup>1</sup>. Numerosi studi documentano in differenti contesti di condizioni critiche l'utilità di un trattamento insulinico volto a controllare i valori glicemici elevati<sup>2</sup>. Nella metà degli anni '90, Malmberg et al.<sup>3</sup> dimostrarono nel DIGAMI Study che nei soggetti diabetici con valori glicemici elevati al momento del ricovero per un infarto miocardico acuto l'impiego di un'infusione di insulina e glucosio endovena durante la fase acuta dell'infarto miocardico, seguito da un controllo glicemico ambulatoriale intensivo con somministrazione di insulina sottocute per almeno 3 mesi, riduceva di quasi un terzo la mortalità a distanza di 1 e 3 anni.

È sulla base di queste considerazioni che nel nostro Ospedale, all'interno di un programma di assistenza al paziente diabetico ricoverato per SCA denominato Octopus (Organizzazione e ottimizzazione delle Cure in Team per il miglioramento degli outcome nei pazienti con iperglicemia ricoverati in UTIC-Cardiologia per Sindrome Coronarica Acuta) abbiamo disegnato un percorso assistenziale per questi pazienti.

## SCOPI

All'interno di un protocollo per la gestione dell'iperglicemia nel paziente diabetico in corso di SCA - OCTOPUS - sono stati valutati gli outcome assistenziali e clinici.

## MATERIALI E METODI

Sono stati valutati 230 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (157 maschi e 73 femmine, età media 68,7 ± 7,6 anni, BMI medio 27,9, ± 4,8 kg/m<sup>2</sup>) ricoverati per una SCA.

Tutti i pazienti sono stati avviati ad un percorso assistenziale caratterizzato da un approccio multidisciplinare durante il ricovero e da periodici incontri di valutazione clinica e assistenziale dopo la dimissione, in una visione di continuità assistenziale.

Gli incontri, calendarizzati dopo 1 settimana, 1 e 3 mesi, erano focalizzati sull'andamento del compenso metabolico, sull'educazione terapeutica e sul continuo rinforzo sullo stile di vita in genere e in particolare sugli aspetti nutrizionali.

Tali incontri erano effettuati dal medico specialista e dall'infermiere, e dalla dietista.

## RISULTATI E CONCLUSIONI

Per quanto riguarda l'aderenza al percorso assistenziale la quasi totalità dei pazienti ha partecipato alle visite programmate come risulta dalla seguente Tabella:

| Tappe del percorso   | Numero/totale | %    |
|--|---------------|------|
| Verifica e/o addestramento gestione della malattia diabetica | 230/230       | 100  |
| Visita 1 <sup>a</sup> settimana                              | 211/230       | 91,7 |
| Visita 1 <sup>o</sup> mese                                   | 225/230       | 97,8 |
| Visita 3 <sup>o</sup> mese                                   | 225/230       | 97,8 |

Per quanto riguarda gli outcome clinici i risultati dei principali parametri sono riportati nella Tabella seguente:

| Outcome clinici          | Ingresso       | Dopo 3 mesi    | p <  |
|--------------------------|----------------|----------------|------|
| Emoglobina glicata       | 7,7% ± 1,8     | 6,5% ± 1,0     | 0,01 |
| Peso                     | 76,6 kg ± 14,0 | 74,7 kg ± 14,6 | n.s  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 27,9 ± 4,8     | 27,1 ± 5,2     | n.s  |

Valori medi ± DS.

Anche se non statisticamente significative le differenze del peso e del BMI mostrano una maggiore attenzione da parte dei pazienti ad un corretto stile di vita.

I risultati del nostro studio mostrano come l'applicazione di un percorso assistenziale caratterizzato da una continuità di cura dal ricovero al controllo ambulatoriale comporta un miglioramento significativo dei parametri metabolici della malattia diabetica.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Malmberg K, et al. Circulation 1999;99:2626.
- <sup>2</sup> Van den Berghe G. N Engl J Med 2001;345:1359.
- <sup>3</sup> Malmberg K. DIGAMI Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.

# Iperglicemia e diabete in pazienti con sindrome coronarica acuta: prevalenza, trattamento e incidenza delle complicanze cardiovascolari

G. Marelli<sup>1</sup>, G. Mariani<sup>1</sup>, P.M. Piatti<sup>2</sup>, A. Mafrici<sup>3</sup>, F. Avanzini<sup>3,4</sup>, V. Giudici<sup>3</sup>, V. Milani<sup>4</sup>, E. Riva<sup>4</sup>, M.C. Roncaglioni<sup>4</sup>, M.G. Franzosi<sup>4</sup>; Gruppo Lombardo per lo studio dell'iperlicemia nelle sindromi coronariche acute (GLICINE)

<sup>1</sup> AMD Lombardia, <sup>2</sup> SID Lombardia, <sup>3</sup> ANMCO Lombardia, <sup>4</sup> Istituto "Mario Negri", Milano

## PREMESSA

L'iperlicemia all'esordio di una sindrome coronarica acuta (SCA) rappresenta un fattore prognostico sfavorevole sia nei diabetici che nei non diabetici, come dimostrato da tempo da numerosi studi osservazionali. I risultati di alcuni studi recenti indicano l'importanza prognostica sfavorevole aggiuntiva di una mancata riduzione dei livelli glicemici nelle ore successive al ricovero. Anche una condizione di ipoglicemia, sia al momento del ricovero sia nel successivo decorso ospedaliero di una SCA, si associa ad un outcome peggiore.

Per quanto riguarda gli studi di intervento il DIGAMI ha dimostrato l'efficacia di un trattamento insulinico intensivo nei pazienti diabetici che presentano all'esordio di un infarto miocardico una glicemia superiore o uguale a 200 mg/dl. Il più recente studio HI-5 ha documentato che un trattamento intensivo con insulina ev in pazienti con infarto miocardico acuto e storia di diabete o glicemia iniziale superiore a 140 mg/dl riduce l'incidenza di scompenso cardiaco durante l'ospedalizzazione. Altri studi hanno dimostrato l'utilità di un trattamento insulinico intensivo con target glicemici più bassi, vicini alla normalità, ma in pazienti critici chirurgici e internistici ricoverati in unità di terapia intensiva.

## SCOPI

Obiettivo del nostro studio è stato quello di descrivere in un ampio campione di pazienti con SCA ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Cardiologia (UTIC) della Regione Lombardia: a) la prevalenza di iperlicemia e di diabete mellito noto; b) l'entità dei livelli di glucosio e il tipo di trattamento adottato; c) l'incidenza di mortalità e delle complicanze cardiovascolari durante il ricovero in relazione ai livelli di glicemia e alla diagnosi.

Sono state invitate a partecipare allo studio le 61 UTIC della Lombardia e 31 hanno partecipato.

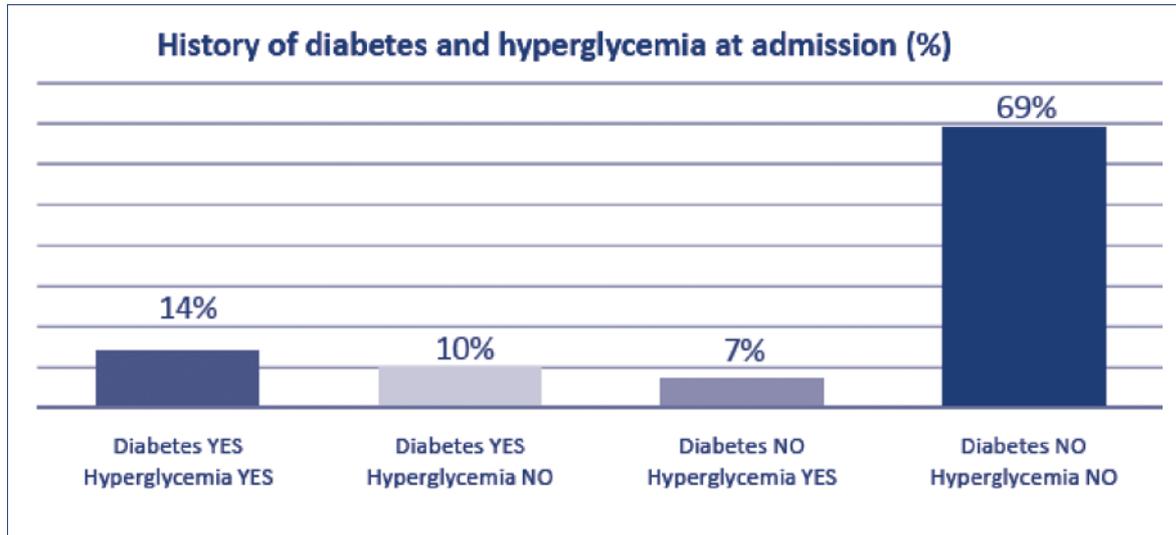
## MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio osservazionale condotto su 1282 pazienti (70% uomini, età media  $68 \pm 13$  anni) con SCA ricoverati in 31 UTIC della Regione Lombardia dal maggio 2009 all'aprile 2010. Circa il 25% dei pazienti aveva una storia di diabete mellito (circa 90% di tipo 2). Metà dei pazienti con diabete tipo 2 aveva una diagnosi da più di 10 anni. La diagnosi di infarto miocardico con ST-sopra (STEMI) è stata riscontrata nel 42% dei pazienti, una diagnosi di infarto non-ST-sopra nel 47%, una diagnosi di angina instabile nell'11% dei pazienti. L'intervento di riperfusione coronaria è stato realizzato nella fase acuta nel 66% e la fibrinolisi nell'11% dei pazienti con STEMI.

## RISULTATI

Tra tutti i pazienti ricoverati con SCA il 7% aveva una iperlicemia (glicemia > 180 mg/dl) senza storia di diabete (gruppo 1), mentre il 24% erano diabetici noti (gruppo 2).

Fig. 1. Storia di diabete e iperglicemia all'ingresso.



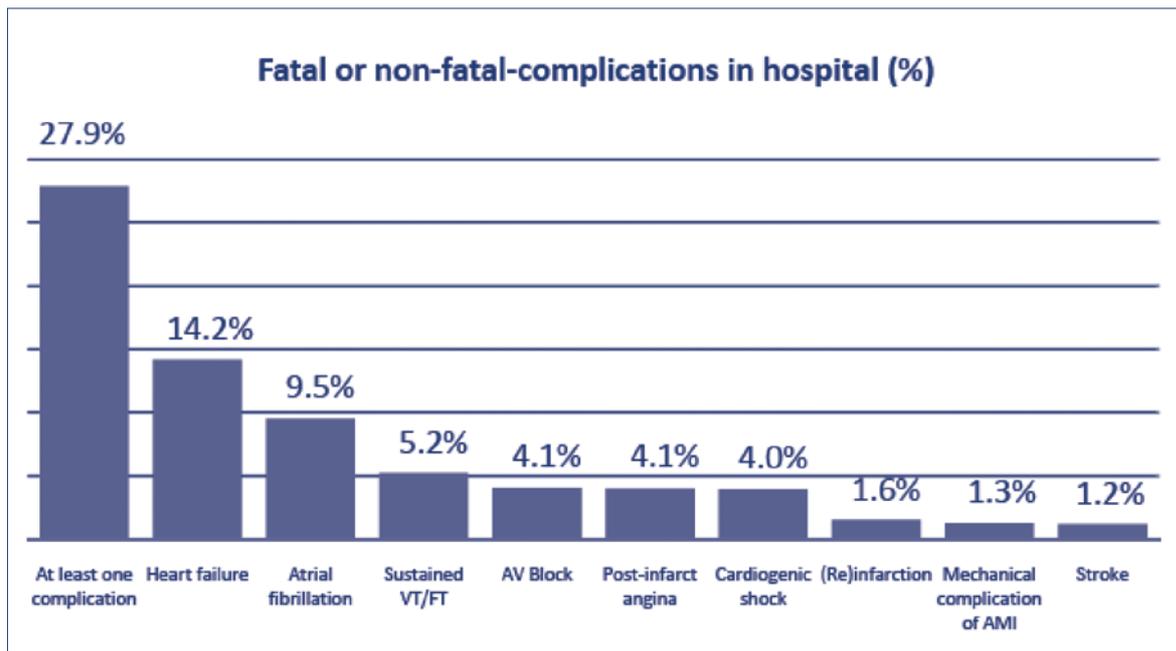
Nella Figura 1 è riportata la suddivisione dei pazienti in relazione alla storia di diabete e alla presenza o meno di iperglicemia all'ingresso.

La glicemia media all'ingresso è risultata  $232 \pm 62$  mg/dl nel gruppo 1 e  $222 \pm 108$  mg/dl nel gruppo 2. Per quanto riguarda il trattamento ipoglicemizzante utilizzato durante la fase acuta i risultati sono stati i seguenti:

- il 25% dei pazienti ha ricevuto un trattamento ipoglicemizzante, solitamente insulina, durante le prime 24 ore della degenza (10% in infusione venosa e 15% somministrata sottocute);
- l'insulina è stata somministrata nell'85% dei diabetici noti con glicemia > 180 mg/dl, nel 29% dei pazienti con iperglicemia all'ingresso ma non diabetici.

Le maggiori complicanze intercorse durante l'ospedalizzazione in tutta la popolazione sono riportate nella Figura 2. Le più frequenti complicanze sono state lo scompenso cardiaco e la fibrillazione atriale. Più di un quarto dei pazienti ha mostrato almeno una complicanza.

Fig. 2. Complicanze fatali o non-fatali durante l'ospedalizzazione (%).



I pazienti senza storia di diabete ma con iperglicemia all'ingresso hanno mostrato una percentuale di complicanze cardiovascolari fatali e non-fatali maggiori rispetto al gruppo dei diabetici noti (53,9 vs. 36,7%  $p = 0,004$ ). Anche la mortalità per tutte le cause è risultata maggiore nel gruppo di pazienti non diabetici ma iperglicemici (12,1 vs. 4,7%;  $p = 0,011$ ).

Sia il gruppo 1 che il gruppo 2 hanno avuto un aumentato tasso di mortalità totale intraospedaliera e di complicanze cardiovascolari fatali e non fatali rispetto al gruppo dei pazienti non diabetici e normoglicemici (1,9% and 22,0% rispettivamente, entrambi con  $p < 0,001$ ).

## CONCLUSIONI

Circa un quarto dei pazienti che vengono ricoverati per SCA nelle UTIC lombarde sono diabetici noti.

Solo il 14% dei pazienti aveva una glicemia normale ( $< 100$  mg/dl) mentre il 21% aveva una glicemia  $> 180$  mg/dl. Solo il 25% dei pazienti ha ricevuto un trattamento ipoglicemizzante, solitamente insulina, durante le prime 24 ore della degenza (10% in infusione venosa e 15% somministrata sottocute).

La mortalità intraospedaliera e le complicanze cardiovascolari erano apparentemente associate con il diabete e l'iperglicemia all'ammissione in ospedale. Mentre i pazienti diabetici avevano una più alta incidenza di complicanze rispetto ai pazienti con normoglicemia, i soggetti con iperglicemia ma senza storia di diabete mostravano una prognosi peggiore.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### Bibliografia

Kosiborod M, et al. *Circulation* 2005;111:3078.

Malmberg K, et al. (*DIGAMI*) *Study*. *Circulation* 1999;99:262.

Pinto DS, et al. *JACC* 2005;46:178.

The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary*. *Eur Heart J* 2007;28:88.

**Effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari  
dell'aggiunta di pioglitazone  
o di una sulfonilurea alla metformina in pazienti  
con diabete mellito tipo 2 in monoterapia  
non adeguatamente compensate.  
*Thiazolidinediones Or Sulphonylureas  
and Cardiovascular Accidents. Intervention Trial  
(TOSCA.IT). Protocollo di studio  
e caratteristiche generali della popolazione***

M. Masulli, A.A. Rivellese, A.A. Turco, E. Bonora, M. Cigolini, S. Squatrito, S. Longhitano, A. Lapolla, G. Sartore, G. Perriello, A. Timi, A. Galluzzo, V. Torregrossa, A. Babini, C. Zannoni, R. Buzzetti, C. Venditti, R. Cordera, C. Mazzucchelli, C.B. Giorda, F. Romeo, M. Pupillo, V. Petrella, F. Cappellini, S. Signorini, M. Franciosi, A. Nicolucci, O. Vaccaro, G. Riccardi

*TOSCA.IT Study Group*

## INTRODUZIONE E SCOPI

La metformina è raccomandata come farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Notevole incertezza esiste invece nella scelta del secondo farmaco da aggiungere nei soggetti che non si compensano con la metformina in monoterapia. L'algoritmo suggerito dal documento di consenso dell'*American Diabetes Association* e dell'*European Association for the Study of Diabetes* per il management del paziente con diabete tipo 2<sup>1</sup> indica che la strategia terapeutica con il migliore rapporto costo costo-efficacia è l'aggiunta alla metformina di una sulfonilurea (SU) oppure di una somministrazione basale di insulina (da preferire nei soggetti scompensati, con HbA<sub>1c</sub> > 8,5%). Una terapia di seconda linea, raccomandata solo in sottogruppi specifici della popolazione nei quali è preferibile evitare l'ipoglicemia, prevede l'aggiunta del pioglitazone o degli analoghi del GLP1, sebbene per questi ultimi non ci siano dati a lungo termine sulla sicurezza.

Questo algoritmo è stato recentemente criticato<sup>2</sup> in quanto basato prevalentemente sul parere di esperti, piuttosto che sulle evidenze sperimentali: mancano infatti studi di confronto diretto tra i vari farmaci ipoglicemizzanti sugli effetti cardiovascolari (CV) e sulla mortalità. Gli effetti delle SU sugli eventi macrovascolari è controverso. Le SU sembrerebbero aumentare il rischio CV<sup>3</sup> interferendo con il meccanismo del preconditionamento ischemico: studi sperimentali hanno infatti mostrato che le SU di vecchia generazione, legando i canali del potassio ATP dipendenti del miocardio, oltre che quelli pancreatici, possono bloccare il meccanismo del preconditionamento. Le SU di più nuova generazione (gliclazide e glimepiride) sono al contrario più specifiche per i recettori pancreatici, sebbene non sia totalmente chiaro se questa perdita di interferenza cardiaca si traduca effettivamente in benefici clinicamente evidenti<sup>4</sup>. Per quanto riguarda i tiazolidinedioni, il pioglitazone sembra associato ad una riduzione degli eventi CV in prevenzione secondaria, anche se si associa ad un significativo aumento degli episodi di edema e di scompenso cardiaco<sup>5</sup>.

Lo scopo dello studio TOSCA.IT è quello di valutare, in pazienti con diabete tipo 2 non sufficientemente compensati con la metformina in monoterapia, gli effetti di due diverse associazioni di ipoglicemizzanti orali, metformina+pioglitazone o metformina + una SU, sulla mortalità totale e CV, l'incidenza di eventi CV non fatali. Saranno anche valutati gli effetti sul compenso glicemico, effetti collaterali ed costi. Dopo che lo studio TIDE (*Thiazolidinediones Intervention with Vitamin D Evaluation*) è stato chiuso per il ritiro dal commercio del rosiglitazone, lo studio TOSCA.IT rimane l'unico studio attivo sugli effetti cardiovascolari dei farmaci ipoglicemizzanti orali.

## MATERIALI E METODI

TOSCA.IT è finanziato da AIFA nell'ambito del bando per la ricerca indipendente anno 2006 (protocollo FARM-6T9CET). È promosso dalla Società Italiana di Diabetologia ed è condotto in collaborazione con Associazione Medici Diabetologi ed Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. Lo studio è stato registrato su Clinical Trials.gov con ID:NCT00700856.

Il disegno è quello di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, aperto, a gruppi paralleli. Saranno reclutati 3500 pazienti con diabete tipo 2, età 50-75 anni, in monoterapia con metformina e con HbA<sub>1c</sub> tra 7 e 9%. I partecipanti vengono assegnati in modo random a trattamento con metformina+sulfonilurea (glibenclamide, glicemipiride o gliclazide, a scelta secondo la pratica clinica locale), oppure metformina + pioglitazone. La randomizzazione avviene per telefono ed è centralizzata presso l'Unità di Epidemiologia (Consorzio Mario Negri Sud). I pazienti saranno seguiti per 4 anni. Sono previste visite di follow-up a 1, 3 e 6 mesi dalla randomizzazione e poi ogni 6 mesi. La dose di metformina rimarrà costante durante tutto lo studio. Il farmaco aggiunto sarà iniziato al dosaggio minimo e poi progressivamente incrementato fino al dosaggio massimo ove necessario. Un valore confermato a distanza di 3 mesi di HbA<sub>1c</sub> > 8% comporterà l'aggiunta di una somministrazione serale di insulina glargine. Al basale ed annualmente, vengono effettuati, tra l'altro, un ECG standard a riposo e il dosaggio di HbA<sub>1c</sub>, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, proteina C reattiva, creatinina e microalbuminuria. È inoltre previsto il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> anche ad ogni visita semestrale. Le determinazioni di laboratorio sono centralizzate presso il Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio dell'ospedale di Desio (MB), mentre la lettura degli ECG è centralizzata presso il Centro Studi ANMCO.

L'outcome primario è un endpoint composito di morte per tutte le cause, infarto del miocardio ed ictus non fatali, rivascolarizzazione coronarica non programmata. Il principale outcome secondario è un endpoint ischemico comprendente la morte improvvisa, l'infarto e l'ictus (fatali e non fatali), interventi chirurgici o endovascolari su coronarie, carotidi o vasi periferici, le amputazioni maggiori di arto inferiore. Come outcome secondari saranno inoltre valutati: lo scompenso cardiaco, lo sviluppo/progressione della nefropatia diabetica, il compenso glicemico, tempo di fallimento degli ipoglicemizzanti orali, effetto sui maggiori fattori di rischio CV (lipidi, pressione arteriosa, microalbuminuria, marker di infiammazione subclinica); effetti collaterali (incremento ponderale, edemi periferici, ipoglicemie); costi diretti ed indiretti. L'endpoint primario più lo scompenso cardiaco saranno valutati in cieco da una specifica commissione di aggiudicazione degli eventi, esterna allo studio. La condotta dello studio (i.e. timing, aderenza al protocollo etc.) di ogni centro partecipante viene monitorizzata con visite regolari di monitor ANMCO. Lo *Steering Committee* si incontra regolarmente per rivedere le fasi di avanzamento dello studio, mentre una commissione indipendente, il *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) è responsabile del monitoraggio degli outcome di sicurezza dello studio.

## RISULTATI

Al momento partecipano circa 55 centri diabetologici in tutta Italia, talvolta organizzati in una rete locale di centri. Il reclutamento è iniziato nel 2008 nei centri pilota di Napoli e Palermo, mentre nella maggior parte degli altri centri, è iniziato tra il 2009 e 2010. La fine del reclutamento è prevista per dicembre 2012. Finora sono stati screenati 2531 pazienti e randomizzati 1429 (41% del campione richiesto). Il 57% dei partecipanti sono uomini, l'età media è  $63 \pm 7$  anni, la durata del diabete è  $9 \pm 6$  anni. Il 10% dei soggetti finora reclutati riferisce un pregresso evento CV. In media l'emoglobina glicata è  $7,7 \pm 0,5$ , il colesterolo totale è  $179 \pm 36$  mg/dl, la pressione arteriosa è  $133 \pm 15/80 \pm 9$  mmHg. Il 67% è in trattamento antipertensivo, il 56% è in terapia con statine e il 43% è in terapia antiaggregante. 723 soggetti sono assegnati a pioglitazone e 706 a sulfonilurea. I due gruppi di trattamento sono confrontabili per età, distribuzione del sesso, durata del diabete, così come anche il profilo di rischio cardiovascolare è simile nei due gruppi.

La completezza dei dati raccolti è molto elevata, raggiungendo il 99% per la totalità delle informazioni richieste. La perdita dei pazienti al follow-up è contenuta (5%).

## CONCLUSIONI

Il reclutamento dei pazienti è al 40% del campione totale, la completezza dei dati e la percentuale dei pazienti che hanno interrotto lo studio sono in linea con gli elevati standard qualitativi richiesti ai maggiori trials internazionali. Il confronto testa a testa che si propone lo studio TOSCA.IT tra i due regimi di trattamento più largamente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento del diabete tipo 2 potrà dare informazioni di grande rilievo, che permetteranno una scelta della terapia più razionale e basata sulle evidenze.

*Conflitto di interesse: nessuno*

### **Bibliografia**

- <sup>1</sup> Nathan DM, et al. Diabetologia 2009;52:17.
- <sup>2</sup> Schernthaner G, et al. Diabetologia 2010;53:1258.
- <sup>3</sup> Garratt KN, et al. J Am Coll Cardiol 1999;33:119.
- <sup>4</sup> Zeller M, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4993.
- <sup>5</sup> Dormandy JA, et al. Lancet 2005;366:1279.

# Correlazioni tra eco-color-doppler dei vasi epiaortici ed angioTC delle coronarie nello studio della placca dei pazienti diabetici

G. Mileti, V. Carrieri\*, G. Angone\*\*, G. D'Agostino\*\*

U.O. Medicina: Fasano ASL Brindisi; \* U.O Geriatria: Brindisi ASL Brindisi; \*\* ASL Brindisi U.O. Radiologia

## PREMESSA E SCOPI

Il paziente con dolore toracico soprattutto se affetto da malattia diabetica, rappresenta un impegnativo problema diagnostico sia per la molteplicità delle cause che per la necessità di porre in tempi rapidi una diagnosi. Numerosi studi hanno dimostrato che la Coro TC possiede un'elevata accuratezza diagnostica rispetto ai classici test provocativi di ischemia, quali il test ergometrico, la scintigrafia miocardica da stress che pur rimanendo validi, non sono in grado di raggiungere un tale livello diagnostico. Inoltre la Coro TC permette in maniera incruenta di stadiare i pazienti a rischio di primo evento e l'altissimo valore predittivo negativo permette di escludere la presenza di malattia coronarica in pazienti con albero coronarico indenne.

Obiettivo dello studio è quello di correlare la presenza e la tipologia della placca dei vasi epi-aortici con l'eventuale presenza e tipologia della placca delle coronarie in pazienti diabetici da oltre 10 anni.

## MATERIALI E METODI

Sono stati studiati mediante metodica eco-color-doppler, utilizzando sonda lineare da 7,5 MH i vasi epi-aortici e con angio TC a 64 strati delle coronarie, 40 pazienti diabetici tipo 2° con storia di malattia superiore a 10 anni, con BMI > 23, HbA<sub>1c</sub> > 7%, affetti da dislipidemia con colesterolo tot: > 200 mg/dl e LDL > 70 mg/dl. Trigliceridi > 180 mg/dl. Con anamnesi di dolore toracico aspecifico, Ecg: negativo ed enzimi cardiaci nella norma.

## RISULTATI

In tutti i 40 diabetici, l'eco-color-doppler ha rilevato ispessimento intimale peri- bulbare > 0,9 mm, in 16 di essi erano presenti placche calcifiche lineari con stenosi del 38% non associate a turbolenza di flussi, in 12 erano presenti lesioni calcifiche con stenosi del 50% con turbolenza di flussi ed elevati velocità di picco 110 cm/sec, in 7 erano presenti lesioni calcifiche con stenosi del 60% responsabili di alterazioni flussimetriche caratterizzate da elevate velocità > 120 cm/sec, ma non emodinamicamente significative, ed infine in 5 pazienti si osservavano placche di tipo misto, con stenosi di circa il 55% non emodinamicamente significative.

L'angio TC eseguita in tutti i pazienti ha evidenziato, nei 5 pazienti con placche miste e non emodinamicamente significativa una patologia coronarica trivasale, nei restanti 11 pazienti l'angio TC, ha rivelato: in 4 patologia coronarica bivasale, ed in 4 patologia monovasale. Nei 24 pazienti diabetici che avevano soltanto ispessimento intimale delle carotidi, l'angio TC ha evidenziato placche coronariche con estensione inferiore ai 5 mm ed in 2 pazienti ha rilevato stenosi coronarica superiore al 50%.

## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti confermano che in tutti i pazienti diabetici è opportuno eseguire sempre l'Eco-color-doppler carotideo. L'angio TC inoltre è indispensabile poiché anche in presenza del solo ispessimento intimale carotideo e in presenza di placche non emodinamicamente significative, può essere già presente una patologia coronarica evoluta. Tale dato è particolarmente evidente nei pazienti diabetici, obesi e dislipidemici e con neuropatia sensitiva somatica. Pertanto, nell'iter diagnostico dei pz. diabetici è utile associare indagini più approfondite come l'angio TC per escludere lesioni responsabili di morbilità e mortalità cardio-vascolari.

# Inizio della terapia insulinica in pazienti con diabete mellito di tipo 2 nella pratica clinica italiana – Sottoanalisi dei risultati a 1 anno dello Studio Credit

V. Borzi<sup>1</sup>, G. Garrapa<sup>2</sup>, S. Leotta<sup>3</sup>, G. Vespasiani<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Prima Divisione di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania;

<sup>2</sup> Ospedale "S. Croce" di Fano (PU); <sup>3</sup> Ospedale "Sandro Pertini", Roma; <sup>4</sup> Ospedale di San Benedetto del Tronto (ASL 12 Marche), San Benedetto del Tronto (AP)

## PREMESSA

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte in soggetti con DMT2<sup>1</sup>. Poiché il rischio per le malattie cardiovascolari nel paziente con DMT2 è superiore a quello della popolazione non diabetica già prima della diagnosi, e si correla con i livelli di HbA<sub>1c</sub>, risulta fondamentale uno stretto controllo glicometabolico e dei fattori di rischio cardiovascolari<sup>2,3</sup>. Recenti studi su larga scala in soggetti con diabete di tipo 2 (follow-up medio 3,5-5 anni) non hanno mostrato significativi miglioramenti nella riduzione del rischio di malattia CV con un buon controllo glicemico<sup>4-6</sup>. Tuttavia, i 10 anni di follow-up dello studio UKPDS hanno dimostrato che un buon controllo glicemico ottenuto con il trattamento intensivo dal momento della comparsa della diagnosi può ridurre il rischio di malattia microvascolare e di infarto del miocardio<sup>7</sup>. L'insulina è la terapia più efficace nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub><sup>8</sup>. L'efficace controllo glicometabolico a lungo termine della terapia insulinica, potrebbe quindi ridurre il rischio di eventi CV associati con il DMT2.

## SCOPI

Lo studio CREDIT (*Cardiovascular Risk Evaluation in people with Type 2 Diabetes on Insulin Therapy*) ha l'obiettivo di valutare le informazioni provenienti dalla pratica clinica sul management dei pazienti con DMT2 trattati con insulina per un periodo di 4 anni e sul rapporto tra controllo glicemico ed eventi cardiovascolari.

Materiali e metodi

Lo studio internazionale CREDIT, non interventistico della durata di 4 anni, condotto in 314 centri in Nord America, Europa e Asia, ha arruolato pazienti con diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica (N = 3031) per valutare gli effetti a lungo termine del controllo glicemico sulla riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. I pazienti con DMT2 che avevano recentemente iniziato ( $\leq 12$  mesi) la terapia insulinica (insulina basale, rapida o pre-miscelata a discrezione del medico) erano eligibili allo studio. In Italia, 417 soggetti in 22 centri sono stati inclusi nello studio [60/40%: uomini/donne; età (media  $\pm$  DS) 63,5  $\pm$  9,5 anni; BMI 29,3  $\pm$  5,4 kg/m<sup>2</sup>; durata del diabete 12,9  $\pm$  8,4 anni]. Sono stati riportati i cambiamenti della terapia, i parametri del controllo metabolico, e i profili lipidici di tutta la popolazione dopo 1 anno dall'inizio della terapia insulinica.

## RISULTATI

Nella sottoanalisi dei risultati italiani (n = 387) la terapia insulinica è stata iniziata nel 96,6% dei pazienti dal diabetologo in un centro antidiabetico (75,5%) o in ospedale (19,9%). Il 42,2% dei pazienti ha iniziato la terapia con un'insulina basale, il 24,9% in combinazione con un'insulina rapida, l'11,8% con insulina rapida da sola e il 7,4% con un'insulina pre-miscelata. Al momento dell'inizio della terapia insulinica i valori di HbA<sub>1c</sub> erano elevati (9,1  $\pm$  1,8%) con differenze in funzione del regime insulinico utilizzato. I valori di HbA<sub>1c</sub> erano maggiori nei pazienti che iniziavano con un regime insulinico prandiale+basale (9,6%) e con pre-miscelata (9,5%) rispetto al regime insulinico con basale (9,1%) o prandiale (8,2%) da sole.

Il 40% dei soggetti che iniziano con l'insulina basale mantengono lo stesso regime insulinico a 1 anno, tuttavia, la percentuale di soggetti in terapia con insulina basale e insulina rapida incrementa dal 25% al basale al 40% a 1 anno (Tab. I). A 1 anno, la dose media giornaliera di insulina basale e insulina basale+rapida è stata di 17,6 U e 19,4 U rispettivamente. Per i pazienti che utilizzano insuline premix o solo rapide, la dose media giornaliera è stata di 25,0 U e 17,9 U rispettivamente. Nel complesso, l'HbA<sub>1c</sub> medio è stato ridotto del 1,4%, passando da 9,1 a 7,8%, mentre la percentuale di pazienti con HbA<sub>1c</sub> < 7,0% è passato dal 6 al 34%. La glicemia media a digiuno (FBG) diminuiva da 207,1 a 158,2 mg/dl, ma ad 1 anno il 92,2% dei partecipanti mostrava FBG ≥ 100 mg/dl. Gli eventi ipoglicemici sono stati documentati nel 11,8% dei pazienti inclusi.

**Tab. I.** Risultati italiani al basale e a 1 anno dello studio CREDIT.

|                           | Basale<br>(n = 417) | Follow-up 1 anno<br>(n = 387) |
|---------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Regime insulinico, %      |                     |                               |
| Basale                    | 42,2                | 30,0                          |
| Basale + rapida           | 24,9                | 39,8                          |
| Rapida                    | 11,8                | 3,9                           |
| Premix                    | 7,4                 | 8,5                           |
| Altro                     | 13,7                | 15,5                          |
| No insuline               | 0                   | 2,3                           |
| HbA <sub>1c</sub> , %     | 9,1 (1,8)           | 7,8 (1,4)*                    |
| FBG, mg/dl                | 207,1 (69,7)        | 158,2 (47,4)*                 |
| PPBG, mg/dl               | 229,9 (68,5)        | 166,6 (57,9)*                 |
| Peso, kg                  | 78,8 (15,3)         | 81,1 (15,6)*                  |
| Colesterolo totale, mg/dl | 187,9 (43,0)        | 181,4 (36,9)*                 |
| Colesterolo LDL, mg/dl    | 113,9 (32,9)        | 107,2 (27,9)*                 |
| Colesterolo HDL, mg/dl    | 48,3 (14,2)         | 48,2 (12,8)*                  |
| Trigliceridi, mg/dl       | 155,9 (105,1)       | 152,1 (140,8)*                |

\* Sulla base dei dati disponibili nell'arco dell'anno (n = 410).

Dati espressi in percentuale o media ± SD ad eccezione del regime insulinico.

LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

## CONCLUSIONI

Sebbene i risultati dall'analisi di 1 anno dello studio CREDIT siano incoraggianti, la maggior parte dei pazienti in Italia rimane sopra il target glicemico fissato da ADA e EASD. L'elevata FBG e i livelli subottimali di glicemia postprandiale (PPBG) indicano una non ottimale titolazione della dose di insulina nel primo anno di trattamento.

*Conflitto di interesse: studio realizzato con il supporto non condizionante di Sanofi-Aventis*

### Bibliografia

- Brun, et al. Diabetes Care 2000;23:1119-23.
- Hu, et al. Diabetes Care 2002;25:1129-34.
- Roman, et al. Horm Metab Res 2009;41:116-22.
- Patel A, et al. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. Infomedica 2010.

# Ankle-Brachial-Index e fibrillazione atriale nei pazienti diabetici

R. Cimino, L. Puccio, V.A. Cimellaro, S. Giancotti, C. Pintaudi, A. Vitaliano, G. Muccari, S. Mazzuca

Soc. Medicina Generale "A.O. Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

## PREMESSA E SCOPI

Un'aumentata incidenza di complicanze cardiovascolari precoci su base aterosclerotica è stata più volte documentata in corso di diabete mellito tipo 2. Diversi studi hanno recentemente rilevato come l'ABI (*Ankle-Brachial Index*) sia un indicatore indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare. La presenza di arteriopatia obliterante agli arti inferiori (AOP) è, infatti, rilevata da un indice pressorio caviglia-braccio che risulti inferiore o pari a 0,9.

Scopo dello studio è stato valutare in pazienti diabetici l'efficacia di uno screening utilizzando l'ABI come indicatore di AOP in riferimento ad una metodica gold-standard, l'Eco-Color-Doppler, e verificare il suo potere predittivo di rischio aterotrombotico, ricercando la prevalenza di fibrillazione atriale.

## MATERIALI E METODI

La popolazione di studio è costituita da 92 pazienti affetti da T2DM (49F, 43M), età media  $58,5 \pm 11,3$  (range 45-70 anni) ricoverati consecutivamente nella S.O.C. di Medicina Generale dal 15/9/2010 al 31/12/2010. I pazienti sono stati sottoposti alla determinazione dell'ABI mediante rilevazione simultanea di PA sistolica con sonda Doppler ad onda continua CW a livello della caviglia (arteria tibiale post.) e all'arto superiore (arteria radiale). Il riscontro di  $ABI < 0,9$  è indicativo di arteriopatia. Il protocollo prevedeva l'esecuzione di Eco-Color-Doppler ed Elettrocardiogramma a tutti i pazienti partecipanti allo studio. La diagnosi di sintomatologia clinica si basava sulla somministrazione di un questionario volto ad identificare la claudicatio. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla misurazione dei parametri antropometrici (peso, altezza, circonferenza vita, WHR, BMI), sono stati misurati i livelli delle transaminasi, HOMA-IR, omocisteina e la proteina C reattiva. La durata media del diabete era 9,1 anni (M) e 10,7 anni (F). L'ipertensione arteriosa era riscontrata nell'81,3% (M) e nel 48,9% (F). Il BMI medio era 26,6 (M) e 28,6 (F). Il 57,1% dei maschi era fumatore vs. il 12,2% delle donne.

## RISULTATI

27 (29,3%) pazienti (5M, 16F) hanno presentato  $ABI < 0,9$  (Gruppo A), 65 (70,7%) pazienti hanno presentato  $ABI > 0,9$  (Gruppo B). La registrazione elettrocardiografica di fibrillazione atriale è stata rilevata in 14 pazienti (51,8%) del gruppo A vs. 5 pazienti (7,6%) del Gruppo B,  $p < 0,001$ . Confrontando i pazienti con  $ABI < 0,9$  (Gruppo A) con i pazienti con  $ABI > 0,9$  (Gruppo B) è stata riscontrata: colesterolemia totale  $213,1 \pm 39,1$  vs.  $173,4 \pm 41,0$ ; HDL-colesterolo  $36,4 \pm 8,1$  vs.  $40,1 \pm 4,2$ ; trigliceridemia  $175,1 \pm 74,4$  vs.  $110,7 \pm 62,6$ ; fibrinogenemia  $392,1 \pm 60,6$  vs.  $380,3 \pm 42,7$ . Riguardo agli indici antropometrici il WHR correlava negativamente con il colesterolo HDL e positivamente con la trigliceridemia e la steatosi epatica. La proteina C reattiva era di 5,94 nei pazienti del Gruppo A vs. 2,66 nei pazienti Gruppo B ( $p < 0,001$ ). SGOT  $46 \pm 7$  (A) vs.  $26 \pm 11$  U/l (B),  $p < 0,02$ . SGPT  $41 \pm 6$  (A) vs.  $22 \pm 8$  U/l (B),  $p < 0,02$ . HOMA-IR 1,39 (A) vs. 0,90 (0,90),  $p < 0,009$ . Omocisteina  $21,59 \pm 3,8$   $\mu\text{mol/dl}$  (A) vs.  $9,18 \pm 2,8$  (B).

## CONCLUSIONI

I dati dimostrano una significativa correlazione tra fibrillazione atriale e  $ABI < 0,9$  e la misura dell'ABI è utile nella stratificazione del rischio cardiovascolare. La prevalenza di fibrillazione atriale è risultata significativa-

mente superiore nei pazienti con AOP (51,8%) rispetto a quella riscontrabile in pazienti senza arteriopatìa (7,6%). Nei pazienti diabetici tipo 2 affetti da arteriopatìa periferica la prevalenza di fibrillazione atriale risulta essere indipendente dalla sintomatologia specifica e significativamente superiore a quella riscontrabile nei diabetici senza arteriopatìa. L'ABI risulta essere un marker indipendente di AOP e forte predittore di eventi cardiovascolari. La dislipidemia e in particolare la marcata riduzione di HDL-colesterolo nei pazienti diabetici del nostro gruppo di studio rappresenta un potente fattore di rischio cardiovascolare, pertanto non sono da sottovalutare le dislipidemie e altresì se ne consiglia la correzione farmacologica.

*Conflitto di interesse: nessuno*