

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN**  
**MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**  
*CURRICULUM IN SCIENZE MEDICHE TRASLAZIONALI*

**XXXI Ciclo**

*(Anni 2015-2018)*

**Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot**  
**Tesi di Dottorato**

**TITOLO: IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE**  
**MELLITO TIPO 2**

**TUTOR/RELATORE**

Chiar.mo

Prof.A.A.Rivellese

**CANDIDATO/A**

Dott. Sara Coccozza

**CON LA COLLABORAZIONE DI**

Prof. M. Galderisi

## Sommario

Introduzione: .....	3
Linea di ricerca.....	6
Studi .....	7
Studio Sperimentale 1: Associazione tra Sindrome metabolica e indici ecocardiografici di disfunzione sistolica, disfunzione diastolica ed ipertrofia del ventricolo sinistro, in pazienti con diabete mellito tipo 2 (appendice Lavoro 1) .....	7
Premesse scientifiche .....	7
Metodi .....	8
Analisi statistica.....	14
Risultati.....	15
Discussione .....	26
Studi Sperimentale 2: Validazione algoritmo di screening della cardiopatia ischemica silente in pazienti con diabete mellito tipo 2 (appendice lavoro 5).....	31
Premesse scientifiche .....	31
Metodi .....	35
Analisi statistica.....	38
Risultati.....	38
Discussione .....	43
Studio sperimentale 3: Associazione tra consumo di polifenoli e miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito tipo 2 (appendice lavoro 6) .....	46
Premesse scientifiche .....	46
Metodi .....	47
Analisi statistica.....	49
Risultati.....	49
Discussione .....	50
Conclusioni .....	52
Bibliografia.....	54
Appendice.....	68

## **INTRODUZIONE:**

È noto a tutti che il diabete mellito tipo 2 (DM2) è una patologia cronica associata ad un aumento nell'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) e ad un'umentata mortalità cardiovascolare (1) (2) (3) (4) (5) (6).

Nonostante i grandi avanzamenti negli ultimi anni nella terapia e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV), esse rappresentano tutt'ora la prima causa di morte nei pazienti affetti da DM2 ed il rischio di manifestare MCV è più elevato da 2 a 4 volte rispetto alla popolazione generale. Il diabete tipo 2 ha un'ampia diffusione in tutto il mondo; la sua prevalenza è notevolmente aumentata negli ultimi decenni e probabilmente continuerà a crescere nel prossimo futuro, rappresentando uno dei principali problemi di salute in tutto il mondo, anche a causa dell'elevato rischio di morte da causa cardiovascolare ad esso associato (7) (8). Considerando l'epidemia globale di DM2 e di conseguenza il numero crescente di pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare, sono urgentemente necessarie strategie efficaci volte alla riduzione del rischio cardiovascolare (4).

La gestione della malattia cardiovascolare (CVD) si pone quindi come un obiettivo ineludibile di cura e, possibilmente, di efficace prevenzione nel DM2.

Praticamente tutte le manifestazioni cliniche delle patologia aterosclerotica (angina stabile, angina instabile, infarto fatale e non fatale, insufficienza cardiaca, arteriopatia periferica e cerebrale) sono state specificatamente associate al diabete (9) (10) (11) (12) (13) (14).

Inoltre, è stata ben descritta la presenza di una cardiomiopatia diabetica (15) che, anche in assenza di coronaropatia, può causare disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro con conseguente insufficienza cardiaca (3) (9) (16) (17) (18).

Il DM2 si associa a un'aterosclerosi precoce, a rapida evoluzione, caratterizzata dalla presenza di placche instabili. L'instabilità della placca aterosclerotica nel paziente diabetico dipende da molteplici concause tra cui la presenza di: un core necrotico più ampio, un cappuccio più sottile, un aumentato contenuto in lipidi, un aumentato numero di cellule infiammatorie, la presenza di disfunzione endoteliale (19) (20).

L'aterosclerosi coronarica nel paziente diabetico, si caratterizza per una maggiore diffusione, un coinvolgimento maggiore dei vasi distali, un circolo collaterale meno rappresentato, una maggior proporzione di pazienti con patologia trivasale e trivasale con coinvolgimento del tronco comune (21) (22). La presenza di un'aterosclerosi coronarica più estesa e più aggressiva si associa conseguentemente ad un'aumentata incidenza di infarti oltre che ad una peggiore prognosi legata agli stessi. I soggetti diabetici infartuati infatti, sono più prone a complicanze, quali reinfarto, insufficienza cardiaca congestizia cronica, scompenso cardiaco all'esordio, shock cardiogeno, rottura di cuore (23) (24) (25).

Per queste motivazioni, il DM2 è stato a lungo considerato un "risk equivalent" della malattia coronarica (CAD) (26) e pertanto i pazienti diabetici sono stati a lungo considerati una categoria ad alto rischio, senza la necessità di ulteriori stratificazioni (18) (27) (28) (29).

Il concetto del diabete come equivalente di rischio cardiovascolare (CV) è tuttavia stato recentemente ridimensionato, in quanto anche nella popolazione diabetica un'accurata stratificazione del rischio può individuare soggetti a basso rischio (30) (31) (32). In una meta-analisi di 13 studi epidemiologici, che hanno analizzato i dati di 45.108 pazienti con o senza diabete, i pazienti con DM2 e nessuna storia di cardiopatia coronarica hanno mostrato un rischio di CAD del 43% inferiore rispetto ai pazienti non diabetici ma con precedente infarto miocardico (33). Questi dati sono stati recentemente confermati in un'ampia coorte basata sulla

popolazione di cui 1.586.061 adulti di età compresa tra 30 e 90 anni, che hanno dimostrato che gli individui con DM2 da solo, avevano un rischio significativamente più basso di sviluppare CAD rispetto a quelli con CAD senza diabete (34).

Il rischio CV dei pazienti diabetici è, quindi, altamente eterogeneo e non può essere considerato come universalmente equivalente a quello dei pazienti con precedenti eventi CV; pertanto una adeguata stratificazione del rischio CV è necessaria (35) (26) (36), come del resto è attualmente raccomandato dalle linee guida internazionali (37) (38) (39) (40).

## **Linea di ricerca**

Da quanto detto finora, si evince che la gestione delle complicanze cardiovascolari nel DM2 rappresenti un obiettivo di primaria importanza per la sua rilevanza epidemiologica e sanitaria.

Pertanto, la mia attività di ricerca, durante il corso di Dottorato, si è focalizzata in particolar modo sul rischio CV dei pazienti diabetici sviluppandosi in tre tematiche principali:

- 1.** Valutazione dell'impatto della concomitante presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolare della sindrome metabolica, su indici ecocardiografici di disfunzione sistolica, disfunzione diastolica ed ipertrofia ventricolare sinistra
- 2.** Valutazione di un algoritmo di screening della cardiopatia ischemica silente nel paziente con DM2
- 3.** Valutazione dell'associazione tra consumo di polifenoli nella dieta e miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare

Nell'ambito di queste tematiche, sono stati effettuati vari studi di cui riporterò i risultati principali nei capitoli seguenti e che sono stati oggetto di pubblicazioni (riportate in "Appendice")

## Studi

Studio Sperimentale 1: Associazione tra Sindrome metabolica e indici ecocardiografici di disfunzione sistolica, disfunzione diastolica ed ipertrofia del ventricolo sinistro, in pazienti con diabete mellito tipo 2 (appendice Lavoro 1)

### PREMESSE SCIENTIFICHE

Recentemente, si ritiene che il rischio di MCV nel DM2 dipenda dalla complessa combinazione di diversi fattori di rischio e non solo dalla presenza del diabete di per sé (35) (36) (41). La maggior parte di questo eccesso di rischio sembra essere associata a diversi fattori di rischio CV come ipertensione, dislipidemia, obesità, in particolare l'obesità addominale, che, come è noto, sono spesso concomitantemente presenti nei pazienti diabetici (35). Il contributo specifico di questi fattori causali non è del tutto chiarito, così come il loro contributo additivo e sinergico alla disfunzione cardiaca nel DM2 (42).

Il termine Sindrome Metabolica (SM) è stato coniato per identificare questo cluster di più fattori di rischio cardiovascolari concomitantemente presenti, recentemente, è stata associata ad un aumento esponenziale del rischio di CAD nei pazienti con diabete.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un grande studio cross-sectional che ha incluso circa 76 milioni di cittadini statunitensi, basato sui dati NHANES III (43), con più di 13 milioni di pazienti diabetici, in cui la SM era presente nell'87% dei pazienti diabetici; in questo studio la prevalenza di CAD era del 7.5% nei pazienti con diabete da solo, del

13.9% nei pazienti con SM ma senza diabete, mentre in quelli in cui erano presenti entrambe le alterazioni la prevalenza di CAD era del 19.2%.

E' noto che l'ecocardiografia rappresenta uno strumento agevole per la diagnosi e per la stratificazione del rischio CV nei pazienti diabetici.

Il DM2 è stato associato alla presenza di molteplici alterazioni ecocardiografiche (15) tra cui: rimodellamento e/o ipertrofia del ventricolo sinistro (44), disfunzione diastolica (45) (46), ridotta funzione sistolica longitudinale (47) (48) (49); la presenza di queste alterazioni è inoltre associata alla comparsa di insufficienza cardiaca (50) e ad un peggioramento della prognosi dei pazienti (51).

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare, l'effetto della presenza o meno della sindrome metabolica su indici ecocardiografici di disfunzione sistolica, disfunzione diastolica ed ipertrofia del ventricolo sinistro, il cui significato prognostico è stato ampiamente dimostrato, in pazienti con DM2, con conservata frazione d'eiezione (LVEF) e senza storia nota di coronaropatia

## **METODI**

Popolazione di studio

Tra Marzo 2012 e Maggio 2018, sono stati reclutati 345 pazienti con DM2 asintomatici, seguiti presso l'Unità di Diabetologia dell'Università Federico II di Napoli (studio monocentrico, disegno trasversale).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame clinico, raccolta anamnestica, prelievi ematochimici, ecocardiogramma con color-doppler.

La popolazione in studio è stata suddivisa in base alla presenza o meno della SM.

Durante l'anamnesi venivano raccolti i dati sulle terapie farmacologiche praticate a domicilio, sulle patologie concomitanti, sui principali fattori di rischio cardiovascolare (ad esempio abitudine al fumo, familiarità per CAD,

storia di ipertensione, ipercolesterolemia, ecc.) ed i dati demografici. Per questo studio sono stati esclusi i pazienti con: storia di CAD, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) ridotta (<50%), storia o segni o sintomi suggestivi di scompenso cardiaco, valvulopatie più che moderate, storia di cardiopatie congenite, precedenti interventi di rivascularizzazione coronarica di qualsiasi tipo (percutanea o chirurgica), storia di interventi cardiocirurgici di qualsiasi tipo, insufficienza renale severa definita come riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

#### Dati di Laboratorio

Le misurazioni basali includevano pressione arteriosa, peso corporeo, circonferenza vita, lipidi plasmatici, Emoglobina glicosilata (HbA1c%), creatininemia, azotemia;microalbuminuria e creatininuria che sono state dosate sulle urine spot del mattino dopo una notte di digiuno. I valori di creatinina venivano utilizzati per stimare l'eGFR secondo la formula CKI-EPI.

La presenza di patologia renale cronica veniva definita dalla presenza di eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Il colesterolo Totale e HDL ed i trigliceridi sono stati misurati secondo metodi standard. Il colesterolo LDL è stato calcolato con la formula di Friedewald (per valori di trigliceridi inferiori a 400 mg/dL). L'emoglobina glicosilata (HbA1c%) è stata misurata con metodica HPLC (high liquid performance chromatography) standardizzata. Tutte le analisi biochimiche sono state eseguite in un unico laboratorio centralizzato. Il peso corporeo, l'altezza e la circonferenza vita sono stati misurati con procedure standard. L'indice di massa corporea (IMC) è stato valutato come peso (kg)/altezza (m<sup>2</sup>). La presenza di obesità veniva definita dalla presenza di un IMC > 30 Kg/ m<sup>2</sup>. La pressione arteriosa veniva valutata su una media di 3 misurazioni ripetute in un intervallo di 5 minuti.

Un ECG standard a 12 derivazioni veniva registrato. Tutte le procedure in studio venivano attuate da personale adeguatamente addestrato secondo protocolli standardizzati.

### Diagnosi di Sindrome Metabolica

Nel 2001 il National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) ha fornito i criteri diagnostici della sindrome metabolica (SM) (29), successivamente (2005) aggiornati dall' American Heart Association e dal National Heart Lung and Blood Institute (52).

Secondo i criteri NCEP-ATP III (29) (52) la sindrome metabolica viene definita dalla presenza di almeno 3 tra i seguenti criteri: (1) circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne; (2) trigliceridi  $\geq$  150 mg/dL e/o assunzione di farmaci ipotrigliceridizzanti; (3) HDL <40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne; (4) valori di pressione arteriosa  $\geq$  130/85 mm Hg e/o assunzione di farmaci antipertensivi e (5) valori di glicemia a digiuno >100 mg/dL e/o utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti.

### Ecocardiografia convenzionale

Tutti i pazienti venivano sottoposti ad esame eco-Doppler standard con trasduttore da 3,5 MHz (M4S) con ecografo Vivid7 o Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norvegia) da ecocardiografisti esperti che non conoscevano i dettagli clinici dei pazienti tra cui lo status di SM.

Le immagini sono state acquisite, con il paziente in decubito supino sinistro, nelle proiezioni apicali (4, 2 e 3 camere) e parasternali (asse lungo e corto).

Le misurazioni ecocardiografiche e l'analisi quantitativa del Ventricolo Sinistro (VS) sono state valutate in accordo alle ultime raccomandazioni ASE/EACVI (53) (54).

Le dimensioni lineari ventricolari sinistre (centimetri, cm) sono state calcolate tramite metodica M-mode (o, qualora non eseguibile, mediante metodica 2D dalla parasternale asse lungo), includendo: diametri cavitari (Left ventricular Enddiastolic-diameter, LVEDD; Left ventricular End-systolic-diameter, LVESD), spessori settali edella parete infero-laterale in sistole e diastole (Inter-ventricular-septum-diametersys/dia, SIVs/d; Posterior-wall-diameter-sys/dia, PWDs/d).

La massa ventricolare sinistra è stata calcolata dalle immagini M-mode o direttamente dal 2D longitudinale asse lungo, ed indicizzata per l'altezza elevata a 2.7. L'Ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita come indice di massa ventricolare sinistra  $>45\text{g}/\text{m}^{2.7}$  nelle donne e  $>51\text{g}/\text{m}^{2.7}$  negli uomini. Al fine di caratterizzare il tipo di ipertrofia è stato calcolato il relative wall thickness (RWT). E' stato quindi possibile definire la presenza di ipertrofia eccentrica (EH) se il RWT era  $\leq 42$  ma la massa aumentata; rimodellamento concentrico (CR) se il RWT era  $> 42$  ma la massa normale e l'ipertrofia concentrica (CH) se entrambi erano aumentati.

I volumi ventricolari sinistri (End-Diastolic/End-Systolic Volume-EDV/ESVi; ml) sono stati calcolati mediante metodo della sommazione dei dischi (Simpson) per derivare la frazione di eiezione (FE, %) nelle proiezioni 4 e 2 camere apicale.

Il calcolo del volume atriale sinistro (non indicizzato ed indicizzato; LAV/LAVi, ml-ml/m<sup>2</sup>) è stato effettuato secondo metodica deidischi dalla proiezione 2 e 4 camere apicale.

La stima della funzione sistolica destra è stata effettuata mediante calcolo della Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE, cm). Il TAPSE è

stato calcolato dalla sezione apicale 4 camere posizionando il cursore M-mode a livello dell'anulus della valvola tricuspide.

E' stata valutata la velocità di picco del Jet da rigurgito tricuspidalico (VTR) se presente.

La funzione diastolica è stata studiata analizzando il flusso transmitralico da una sezione apicale 4 camere. Abbiamo posizionato il volume campione del Doppler pulsato all'apice dei lembi valvolari mitralici. Abbiamo così registrato la velocità diastolica precoce (E) del picco trans-mitralico, la velocità diastolica tardiva (A) e il tempo di decelerazione dell'onda E(Dte) ed il rapporto E/A. E' stato inoltre valutato il tissue doppler pulsato per il calcolo del rapporto E/e' medio (setto/laterale). La funzione diastolica è stata valutata in accordo alle ultime raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography (ASE) e della European Society of Cardiovascular Imaging (EACVI) (55) . Sono quindi state utilizzate per la definizione della presenza di disfunzione diastolica la velocità laterale e, il rapporto E/e', il LAVi e la velocità di picco del rigurgito tricuspidalico (VTR). È stato possibile valutare la funzione diastolica in un sottogruppo di 304 pazienti perché il reclutamento è iniziato nel 2012, prima della pubblicazione delle nuove raccomandazioni sulla valutazione della funzione diastolica avvenuta nel 2016. (55).

Per tutte le misure è stata effettuata un'indicizzazione (i) per la superficie corporea (BSA), quando appropriato.

### Speckle tracking Imaging

Il Two-dimensional speckle-tracking imaging è una metodica ecocardiografica introdotta in epoca relativamente recente, indipendente dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro e dai movimenti di

traslazione cardiaca. Permette una valutazione obiettiva, quantitativa e non invasiva della funzione regionale e globale del miocardio.

La tecnica speckle tracking si basa sul riconoscimento di gruppi di pixel all'interno della parete miocardica (speckle). Gli speckle sono degli spots generati dall'interazione tra il fascio ultrasonoro riflesso e le fibre miocardiche nell'immagine ecocardiografica ed appunto per le loro caratteristiche di riflettività possono essere seguiti frame per frame durante il ciclo cardiaco.

Durante la sistole si realizza un accorciamento delle fibre miocardiche longitudinali; ciò determina una riduzione della distanza tra i singoli speckles. Lo spostamento degli speckle rappresenta la deformazione miocardica che si realizza durante il ciclo cardiaco. Lo spostamento spaziale di questi speckle, che segue i movimenti miocardici, può essere misurato. Le misurazioni della deformazione del miocardio, espresse dall'analisi speckle tracking, vengono eseguite in modo semi-automatico off-line attraverso software in commercio con algoritmi predefiniti.

Manualmente viene tracciato il contorno endocardico in un frame telesistolico. Sulla base di tale traccia il software esegue un tracking automatico e individua una regione di interesse (ROI, Region of Interest) che ingloba l'intera parete miocardica.

Dopo approvazione da parte dell'operatore, che, se ritiene opportuno può modificare la regione di interesse in base alla qualità del tracking, per tutte le regioni di interesse vengono visualizzati graficamente e numericamente i valori dei parametri di deformazione miocardica.

I dati sono stati acquisiti con gating ECG, durante apnea inspiratoria, con una media di 3 cicli per proiezione, ottimizzandone la profondità per consentire la visualizzazione completa del miocardio e massimizzando il frame rate. Vengono successivamente rielaborati su workstation dedicata in modalità off-line (EchoPAC, GE, Vingmed-Horten, Norway).

Noi abbiamo valutato deformazione longitudinale globale del VS con lo strain longitudinale globale (GLS) che rappresenta la percentuale di accorciamento delle fibre miocardiche longitudinali in sistole (54) (53).

Il Global Longitudinal Strain (GLS) è adimensionale e rappresenta una percentuale negativa, ma abbiamo preferito esprimerlo in valori assoluti positivi per evitare confusione nell'interpretazione della sua relazione, come raccomandato anche dalle linee guida attuali (53).

La presenza di disfunzione sistolica è stata definita dalla presenza di un valore di GLS inferiore al 20% (56). Il GLS è ampiamente utilizzato come marcatore sensibile della disfunzione sistolica miocardica longitudinale del VS nel DM2 e una disfunzione subclinica sistolica ventricolare sinistra, caratterizzata da una diminuzione di GLS, è già stata ben descritta nei pazienti con DM2 con LVEF conservato ma senza malattia coronarica conclamata o insufficienza cardiaca conclamata (46) (47) (49) (57) (58) (59). A causa di queste prove, recentemente, diversi ricercatori hanno considerato il GLS come il primo marker di una forma preclinica di disfunzione cardiaca correlata al DM2 (46) (47) (49) (57) (58) (60) (61) (59). Poiché le analisi possono essere effettuate su immagini bidimensionali di sufficiente qualità (elevato frame rate), la valutazione del GLS è stata possibile solo in un sottogruppo di 199 pazienti con finestre apicali adeguate.

### **ANALISI STATISTICA**

Le variabili continue sono presentate come media (M)  $\pm$  deviazione standard (SD) mentre le variabili dicotomiche come frequenza o percentuale.

Abbiamo confrontato le caratteristiche basali dei partecipanti suddividendo i pazienti in due gruppi: quelli con sindrome metabolica e quelli senza. Le

differenze tra i valori medi di variabili continue, tra I pazienti stratificati in base alla presenza di SM, sono state testate con test Student's per dati non appaiati attraverso test non parametrici (Mann–Whitney U Test) per le variabili non distribuite normalmente. Le variabili dicotomiche sono state confrontate mediante il test chi-quadro. È stata effettuata un'analisi di regressione lineare multipla per valutare l'associazione tra la presenza di SM e GLS e un'analisi di regressione logistica per valutare l'associazione della presenza di SM e l'ipertrofia ventricolare e la disfunzione diastolica del VS.

Le covariate per l'analisi di regressione sono state scelte tra i potenziali fattori confondenti basandosi sulla loro associazione nelle analisi univariate o in base alla plausibilità biologica della relazione (ad esempio sesso, età, HbA1c, ecc.).

La circonferenza vita, il peso, il BMI, la presenza di ipertensione e dislipidemia sono state escluse dal modello di regressione perché sono direttamente o implicitamente legate alla definizione di SM.

Nell'analisi di regressione alla presenza di SM (variabile dicotomica) è stato assegnato il valore di 1, 0 per la sua assenza; al sesso è stato assegnato 1 per gli uomini e 2 per le donne, alla presenza di insufficienza renale 1 se presente 0 se assente.

Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato significativo. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con software SPSS, versione 21.

## **RISULTATI**

### Caratteristiche basali dei pazienti

Le principali caratteristiche cliniche e biochimiche dei 345 partecipanti sono riassunte nella Tabella 1. Dei 345 pazienti, 209 uomini e 136 donne con un'età media di  $64,2 \pm 9,1$  anni inclusi nello studio, 228 pazienti (66%)

hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi di SM (come precedentemente definito nel paragrafo sui metodi). Come è facile attendersi dati i criteri per la diagnosi di SM, i pazienti con SM erano più spesso obesi (62% vs 9%, p: 0.000, Tabella 1), tendevano ad avere valori più elevati di pressione sanguigna (pressione arteriosa sistolica, PAS:  $142 \pm 20,9$  vs  $135,1 \pm 24,6$ , p: 0,012; Pressione arteriosa diastolica, PAD:  $81,6 \pm 11,1$  vs  $75,0 \pm 9,4$ , p: 0,000, Tabella 1) e utilizzavano più farmaci anti-ipertensivi (83% vs 54%, p: 0.000, Tabella 1) e statine (57% vs 52%, p: 0.02, Tabella 1) rispetto a quelli senza SM. I pazienti con SM avevano valori significativamente più alti di microalbuminuria, valutata come rapporto microalbuminuria/creatinuria ( $108,5 \pm 245,8$  vs  $79,2 \pm 239$ , p: 0,039, i 2 gruppi sono stati confrontati con Mann-Whitney U Test, Tabella 1) e acido urico ( $5,5 \pm 1,5$  vs  $5,0 \pm 1,4$ , p: 0.004, Tabella 1) e avevano una prevalenza maggiore di malattia renale cronica (definita come  $eGFR < 60$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>, 33% vs 14%, p: 0,000, Tabella 1). In questo gruppo c'erano meno uomini quando confrontati con i pazienti senza SM (53% vs 75%, p: 0.000, Tabella 1).

I due gruppi non differivano significativamente in termini di età, età alla diagnosi di diabete, durata del diabete, livelli di glucosio a digiuno, HbA1c% (Tabella 1).

Tabella 1: Caratteristiche al basale dei partecipanti allo studio in relazione alla presenza della sindrome metabolica

	Con SM (228)	Senza SM (117)	Sig. (p)
Età (anni)	64.2 ± 9.1	64.3±9.4	0.965
Età alla diagnosi di DM2 (anni)	49.2 ±10.7	49.2 ±10.6	0.954
Durata del DM2 (anni)	14.0 ± 9.0	14.3 ±9.8	0.737
Uomini (n.%)	121 (53%)	88 (75 %)	<b>0.000</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31.4 ± 5.5	25.7 ±3.32	<b>0.000</b>
Obesità (n.%)	140 (62%)	11 (9%)	<b>0.000</b>
Terapia antipertensiva (n.%)	166 (83%)	56 (54%)	<b>0.000</b>
PAS (mmHg)	142. 0± 20.9	135.1 ± 24.6	<b>0.012</b>
PAD (mmHg)	81.6 ± 11.1	75.0± 9.4	<b>0.000</b>
Terapia con statine (n.%)	129 (57%)	60 (52%)	<b>0.02</b>
Colesterolo Totale (mg/dl)	174.5± 33.4	177.1± 36.7	0.500
Colesterolo HDL (mg/dl)	46.9± 13.8	56.2± 13.5	<b>0.000</b>
Trigliceridi (mg/dl)	143.7± 82.7	86.0± 30.0	<b>0.000</b>
Colesterolo LDL (mg/dl)	98.6 ± 29.4	104.1 ± 33.0	0.119
Glicemia (mg/dl)	139.8 ± 43.2	132.1 ± 32.8	0.067
HbA1c (%)	7.2 ± 1.2	6.9 ± 1.0	0.062
Creatinina (mg/dl)	1.04 ± 0.2	1.03 ± 0.2	0.542
eGFR (ml/min/1.73)	69.2 ± 14.5	73.2 ± 11.9	<b>0.006</b>
Pazienti con IRC (n.%)	76 (33%)	17 (14%)	<b>0.000</b>
Microalbuminuria (mg/g)	108.5 ± 245.8	79.2 ± 239.0	<b>0.039</b>
Acido Urico (mg/dl)	5.5 ± 1.5	5.0 ± 1.4	<b>0.004</b>
Omocisteina (mg/dL)	14.1 ± 5.6	13.0 ±4.0	0.066

I dati sono presentati come media ± deviazione standard o numero (%)

SM= Sindrome Metabolica, IMC = Indice di Massa Corporea, DM2: Diabete Mellito tipo 2, PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica, eGFR= Estimated glomerular filtration rate; IRC= Insufficienza renale cronica: eGFR < 60 ml/min/1.73

Impatto della presenza di SM sulla funzione longitudinale sistolica

La Tabella 2 mostra le caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti confrontati in base alla presenza o meno di SM. È stato possibile valutare il GLS in un sottogruppo di 199 pazienti. I pazienti con SM presentavano valori di GLS significativamente più bassi dei pazienti senza SM ( $20,4\% \pm 2,2$  vs  $21,5\% \pm 2,3$ ,  $p: 0,002$ , Tabella 2), ed una maggior proporzione di pazienti mostrava valori di GLS inferiori al 20%, valore che indica la presenza di disfunzione sistolica ( $41\%$  vs  $27\%$ ,  $p: 0,036$ , Tabella 2). Al fine di identificare quali delle principali caratteristiche cliniche e di laboratorio siano indipendentemente associate alla presenza di disfunzione ventricolare sinistra subclinica, abbiamo eseguito un'analisi di regressione multipla considerando il valore di GLS come variabile dipendente, includendo alcune variabili che erano significative nell'analisi univariata, così come alcune variabili in base alla loro plausibilità biologica (es. Età, durata del diabete, HbA1c). La presenza di SM, in questo modello, era significativamente correlata al GLS anche dopo aggiustamento per le suddette covariate (coefficiente standardizzato  $\beta: -0,274$ ,  $p: 0,001$ , Tabella 3).

Tabella 2: Principali caratteristiche ecocardiografiche dei partecipanti allo studio in relazione alla presenza della sindrome metabolica

	Con SM	Senza SM	Sig.(p)
GLS (%)	20.4±2.2	21.5±2.3	<b>0.002</b>
Prevalenza disfunzione sistolica longitudinale (GLS < 20; n. %)	49 (41%)	21(27%)	<b>0.036</b>
Relative Wall Thickness	0.38 ±0.07	0.37 ± 0.08	<b>0.045</b>
Massa ventricolare sinistra indicizzata (g/m <sup>2.7</sup> )	43.0±10.8	38.6±9.0	<b>0.000</b>
Alterazioni della geometria del VS * n. (%)	95 (42%)	29(25%)	<b>0.001</b>
Frazione d'eiezione del VS (%)	60.5±4.1	61.3±3.9	0.074
Volume atriale sinistro indicizzato (ml/m <sup>2</sup> )	28.6±7.7	29.5±8.5	0.291
Disfunzione Diastolica del VS n. (%)	104 (50%)	35 (34%)	<b>0.004</b>
Rapporto E/A	0.81±0.21	0.86±0.23	<b>0.037</b>
Rapporto E/e'	9.8±2.9	8.7±2.5	<b>0.001</b>
PAPs (mmHg)	30.0 ± 6.1	29.3±5.5	0.374
TAPSE (mm)	22.8 ± 3.4	23.4±3.5	0.168

I dati sono presentati come media ± deviazione standard o numero (%)

GLS = Global longitudinal strain, VS= ventricolo sinistro, PAPs = Pulmonary arterial systolic pressure, TAPSE = Tricuspid annular plane systolic excursion

\* Sono inclusi: rimodellamento concentrico; ipertrofia concentrica; ipertrofia eccentrica

Tabella 3: Analisi di regressione multivariata per l'influenza di fattori clinici e biochimici sul GLS

Covariate	Coefficiente standardizzato $\beta$	Sig (p)
SM (si vs. no)	-0.274	<b>0.001</b>
Età (anni)	0.674	0.171
Età alla diagnosi (anni)	-0.730	0.209
Durata del diabete (anni)	-0.488	0.320
Sesso (Uomini vs Donne)	0.180	0.071
HbA1c (%)	0.011	0.893
Insufficienza Renale Cronica *	-0.003	0.975
Microalbuminuria (mg/g)	-0.150	0.051
Acido Urico (mg/dl)	0.083	0.301

SM: Sindrome Metabolica

\*Insufficienza renale cronica: eGFR < 60 ml/min/1.73

## Effetto della presenza di SM sulla funzione diastolica

I pazienti con SM, rispetto a quelli senza SM, avevano una prevalenza maggiore di disfunzione diastolica (50% vs 34%,  $p: 0,004$ , tabella 2) e la prevalenza aumentava significativamente all'aumentare del numero dei componenti della SM presenti (Figura 1;  $p: 0,012$ ). I pazienti con SM mostravano anche valori significativamente più alti nel rapporto E / e ( $9,8 \pm 2,9$  vs  $8,7 \pm 2,5$ ,  $p: 0,001$ , Tabella 2). Abbiamo condotto un'analisi di regressione logistica (Tabella 4) per valutare il ruolo indipendente della presenza di SMed altre variabili confondenti scelte in base ai risultati dell'analisi univariata o alla loro plausibilità biologica (es. Età, durata del diabete, HbA1c). La SMha mantenuto un'associazione significativa con la presenza di disfunzione diastolica anche dopo aggiustamento per le suddette covariate (Odds Ratio:0.464,  $p: 0,011$ , Tabella 4).

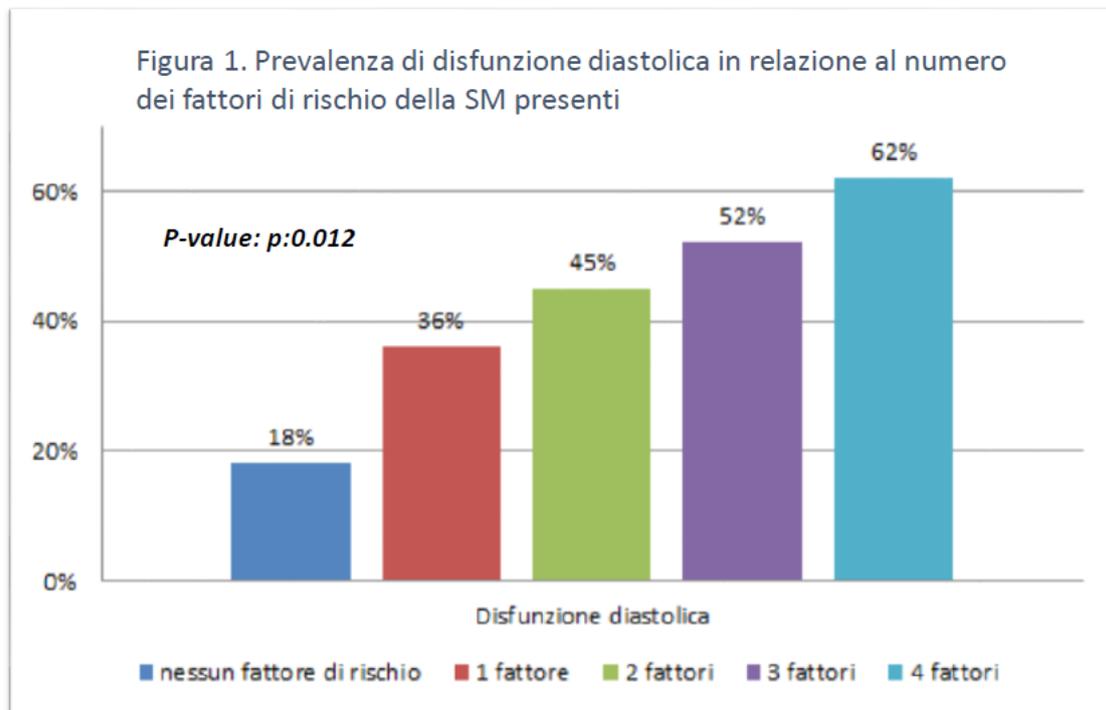


Tabella 4: Analisi di regressione logistica: predittori indipendenti di Disfunzione Diastolica (si vs no)			
Covariate	B	Odds Ratio	Sig (p)
SM (si vs. no)	-,768	,464	<b>,011</b>
Età (anni)	-,234	,792	,241
Età alla diagnosi (anni)	,293	1,341	,141
Durata del diabete (anni)	,268	1,307	,178
Sesso (Uomini vs Donne)	-,298	,742	,408
HbA1c %	-,059	0.943	0.654
Insufficienza Renale Cronica *	-,103	0.902	0.810
Microalbuminuria (mg/g)	,001	1.001	0.061
Acido Urico (mg/dl)	,003	1.003	0.974
SM: Sindrome Metabolica			
*Insufficienza renale cronica: eGFR < 60 ml/min/1.73			

## Effetto della presenza di SM sulla geometria del VS

La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra è stata determinata valutando il valore di Relative Wall Thickness (RWT) e l'indice di massa ventricolare sinistra (LVMi) (come definito precedentemente nel paragrafo sui metodi). Rispetto ai pazienti senza SM, i pazienti con SM avevano valori più elevati di RWT ( $0,38 \pm 0,07$  vs  $0,37 \pm 0,08$ ,  $p: 0,045$ , Tabella 2) e LVMi ( $43 \pm 10,8$  vs  $38,6 \pm 9,0$ ,  $p: 0,000$ , Tabella 2). Conseguentemente mostravano una maggiore prevalenza di alterazioni della geometria del ventricolo sinistro ( $42\%$  vs  $25\%$ ,  $p: 0,001$  Tabella 2), comprendendo sia il rimodellamento concentrico che la presenza di ipertrofia sia concentrica che eccentrica. Come si può vedere dalla figura 2 la maggiore prevalenza di alterazioni della geometria del VS è determinata principalmente dall'ipertrofia concentrica ed eccentrica. Anche in questo caso la prevalenza di alterazioni della geometria del VS aumentava all'aumentare del numero di componenti della sindrome metabolica (Figura 3,  $p: 0,003$ ). Ciò dimostra che la coesistenza di più fattori di rischio ha un effetto additivo e sinergico sulla prevalenza di alterazioni della geometria del VS. Abbiamo condotto un'analisi di regressione logistica (Tabella 5) per valutare il ruolo indipendente della presenza di SM ed altri fattori confondenti, sulla presenza di alterazioni della geometria del VS. La SM ha mantenuto un'associazione significativa con la presenza di alterazioni della geometria del VS anche dopo l'inclusione nel modello di età, età alla diagnosi, durata del diabete, sesso, presenza di malattia renale cronica ecc. (Odds ratio: 0.412,  $p: 0,003$ , Tabella 5)

Figura 2. Prevalenza delle alterazioni della geometria del VS in relazione alla presenza o meno di SM

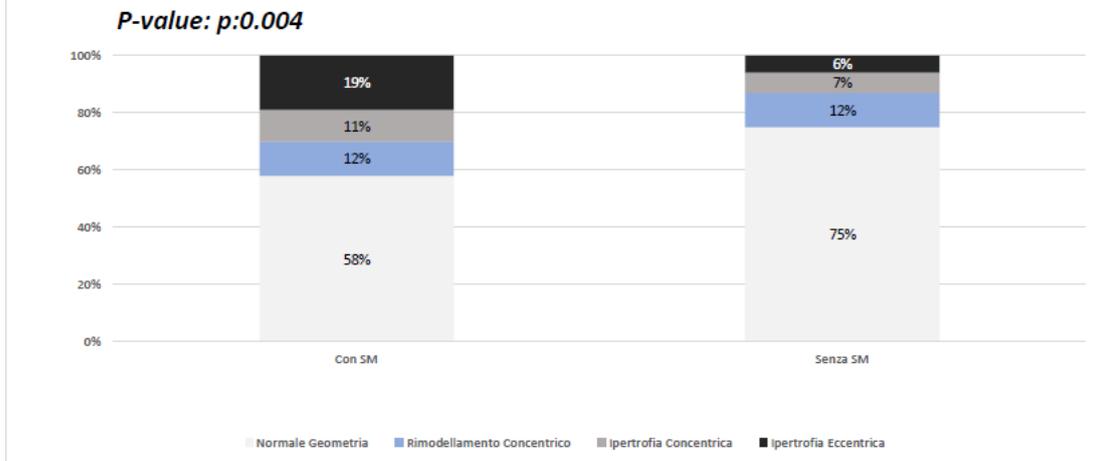


Figura 3. Prevalenza delle alterazioni della geometria del VS in relazione al numero dei fattori di rischio della SM presenti

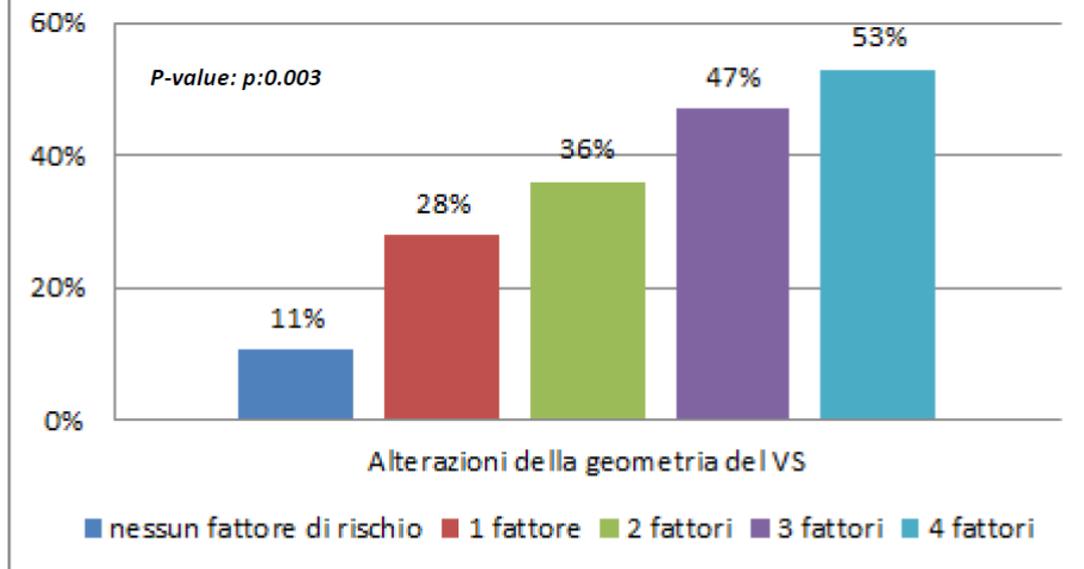


Tabella 5: Analisi di regressione logistica: predittori indipendenti delle alterazioni della geometria del VS

Covariate	B	Odds Ratio	Sig. (p)
SM (si vs. no)	-,888	,412	<b>,003</b>
Età (anni)	-,016	,984	,758
Età alla diagnosi (anni)	,055	1,056	,287
Durata del diabete (anni)	,032	1,032	,544
Sesso (Uomini vs Donne)	-,145	,865	,679
HbA1c %	-,198	0.821	0.112
Insufficienza Renale Cronica *	,127	1.135	0.757
Microalbuminuria (mg/g)	,001	1.001	<b>0.037</b>
Acido Urico (mg/dl)	,035	1.036	0.706

SM: Sindrome Metabolica

\*Insufficienza renale cronica: eGFR < 60 ml/min/1.73

Altri parametri ecocardiografici

Come mostrato in tabella 2, non abbiamo riscontrato altre differenze significative nei parametri ecocardiografici esplorati (LAVi, frazione d'iezione del VS, TAPSE, PAPs).

## **DISCUSSIONE**

Il principale obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto additivo tra la presenza di sindrome metabolica ed il diabete mellito di tipo 2 su indici ecocardiografici di disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e di ipertrofia ventricolare sinistra. Il risultato principale di questo studio è che, in pazienti con SM e DM concomitantemente presenti, possono essere osservati, mediante esame eco-Doppler standard, anomalie sia nella struttura che nella funzione del VS.

In dettaglio abbiamo osservato che, in pazienti diabetici e con SM, il valore di GLS era significativamente più basso, vi era una maggiore prevalenza di alterazioni della geometria del VS e una maggiore prevalenza di disfunzione diastolica; inoltre, la presenza di SM mantiene la sua associazione indipendente con tutte queste alterazioni ecocardiografiche anche dopo aggiustamento per eventuali fattori confondenti.

È noto che i pazienti con diabete mellito hanno un rischio di eventi vascolari 2-3 volte superiore al rischio di quelli senza diabete (1), tuttavia la maggior parte dei circa 400 milioni di persone con diabete in tutto il mondo non hanno una malattia cardiovascolare manifesta (62). Nel mondo reale il DM è spesso associato a patologie concomitanti come ipertensione arteriosa, obesità ed obesità addominale, dislipidemia in un cluster di fattori

di fattori di rischio chiamato sindrome metabolica che potrebbe esporre questi pazienti a un rischio cardiovascolare esponenzialmente elevato.

Non è del tutto chiaro quale alterazione ecocardiografica sia il primo e più sensibile marker di disfunzione cardiaca correlata al DM. In uno studio su 247 pazienti con DM (età media 60 anni) senza storia di complicanze cardiovascolari, Liu et al. (63) ha dimostrato che la presenza di riduzione del GLS unitamente all'aumento del rapporto E/e' aveva un alto valore predittivo di eventi cardiovascolari mentre in uno studio prospettico di 406 pazienti di mezza età con DM, la presenza di DD si era dimostrato un predittore indipendente più forte di morte cardiaca rispetto al GLS (64). Ad ogni modo nel nostro lavoro abbiamo valutato tutte le principali alterazioni ecocardiografiche associate a disfunzione cardiaca nel diabete.

Gli effetti negativi additivi di più fattori di rischio metabolici sulla funzione o sulla struttura ventricolare erano stati precedentemente dimostrati. Tadic et al (65) avevano constatato che, all'aumentare del numero di componenti della SM, si verificava un significativo e progressivo peggioramento dei valori di deformazione longitudinale valutata con il GLS e circonferenziale valutata con GCS del VS, mentre Kim et al (66) avevano osservato un significativo peggioramento della funzione diastolica nelle donne all'aumentare del numero dei fattori di rischio della SM e Almeida et al. (67) aveva dimostrato che la SM era associata a ridotta funzione miocardica globale.

Per nostra conoscenza però questo è il primo studio che ha valutato l'effetto combinato e additivo della presenza di SM in pazienti con diabete mellito di tipo 2 su molteplici indici ecocardiografici di disfunzione sistolica, disfunzione diastolica e ipertrofia del VS.

Il nostro studio ha rivelato che i pazienti DM2 con SM avevano un valore GLS significativamente inferiore (20% vs 21,5%) rispetto ai pazienti con DM ma senza SM. Considerando il DM2 da solo, i pazienti hanno mostrato

una più bassa prevalenza di disfunzione sistolica miocardica longitudinale ventricolare rispetto ai pazienti affetti da DM2e SM (27% vs 41%).

I nostri risultati indicavano inoltre una maggiore prevalenza di disfunzione diastolica (45% vs 32%) nei pazienti con DM2 e SM rispetto ai pazienti con DM2 da solo. E' ben noto che la disfunzione cardiaca correlata al DM è associata ad una forma di disfunzione diastolica ventricolare sinistra; diversi studi su pazienti diabetici hanno identificato proprio la disfunzione diastolica del LV come la prima alterazione funzionale nel corso della cardiomiopatia diabetica (45) (50) (68) (60); inoltre la presenza di disfunzione diastolica è riconosciuta per essere un potente marker prognostico nell'insufficienza cardiaca nel DM2 (69).

Infine, il nostro studio ha rivelato che i pazienti DM2e SM avevano valori significativamente più alti di RWT e LVM rispetto al paziente con DM2 senza SM; considerando solo il DM2, i pazienti hanno mostrato una più bassa prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (25%), con quasi il 75% di questi pazienti che mostravano quindi una normale geometria (Fig.2). Ciò suggerisce che il diabete di per sé, non promuova lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, ma piuttosto la presenza concomitante di diversi fattori di rischio che ha la maggiore influenza sul rimodellamento cardiaco.

Recentemente, Ernande et al. (42) ha differenziato i pazienti con DM in diversi gruppi combinando ecocardiografia e comorbidità e caratteristiche demografiche, e ha identificato pazienti diabetici a più alto rischio cardiovascolare come quelli con un fenotipo ecocardiografico caratterizzato dall'aumento nei valori di massa e volumi del VS dalla riduzione della frazione d'eiezione e del GLS. Questi fenotipi ecocardiografici di pazienti con DM2, associati a specifici profili clinici, sono associati ad una prognosi diversa (42) sottolineando l'esistenza di un profilo cardiaco eterogeneo dei

pazienti diabetici in relazione all'interazione con diversi fattori di rischio CV concomitanti (17).

I nostri risultati sono in linea con quanto dimostrato in grandi studi epidemiologici. Ad esempio, in un grande lavoro cross sectional coinvolgente 76.1 milioni di americani, Alexander et al. (43) ha dimostrato che in un gruppo di americani adulti (oltre i 50 anni di età) senza la sindrome metabolica, la prevalenza di CAD era bassa e grossomodo sovrapponibile nei pazienti senza e con diabete (7,5 vs 8,7%, rispettivamente). Viceversa nei pazienti con sindrome metabolica e diabete insieme si registrava la più alta prevalenza di CAD (19,2%) con un aumento esponenziale del rischio attribuibile alla SM quando il diabete era presente, passando dal 37,4% al 54,7% come se ci fosse un effetto additivo negativo delle due condizioni quando concomitantemente presenti (43). Concludono sostenendo che l'intero eccesso di prevalenza di CAD tra i pazienti con diabete era nel gruppo con diabete e sindrome metabolica (43). Anche in un'altra estesa meta-analisi, che ha incluso 951.083 pazienti, la SM è associata ad un aumento di 1,5 volte nella mortalità per tutte le cause e ad un aumento del rischio relativo (RR) per tutti gli outcome cardiovascolari (70).

Ci sono alcune limitazioni che devono essere considerate quando si interpretano i risultati di questo studio. In primo luogo, si è trattato di uno studio retrospettivo in un singolo istituto e, a causa del disegno trasversale, una relazione causale tra SM e coinvolgimento cardiaco nel DM non può essere stabilita con precisione. Un altro limite è rappresentato dal fatto che per non sono disponibili dati sull'esito clinico a lungo termine di questi pazienti, ma stiamo raccogliendo dati clinici a lungo termine per uno studio di follow-up, per la convalida delle nostre scoperte. Pertanto, per convalidare i nostri risultati sono necessari ulteriori studi di coorte

longitudinali multicentrici con una dimensione del campione più ampia anche per valutare la rilevanza clinica dei nostri dati.

Un potenziale punto di forza di questo studio include una buona numerosità campionaria, l'analisi biochimica centralizzata, l'esecuzione dell'ecocardiogramma in un unico centro. Inoltre, l'uso di tecniche di ecocardiografia che sono già di routine misurate nella pratica quotidiana, aumenta il potenziale applicativo dello studio.

Concludendo, nella diagnosi e nel trattamento quotidiano dei pazienti con DM, la ricerca dei componenti del SM e l'uso dell'ecocardiografia, in particolare con la combinazione di ecocardiografia convenzionale e analisi dello speckle tracking, possono consentire l'individuazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare con danni subclinici nella struttura e nella funzione del VS. I pazienti con basso GLS e alterata funzione diastolica ventricolare sinistra e geometria o altre anomalie strutturali e funzionali potrebbero essere considerati già come uno stadio preclinico di insufficienza cardiaca nonostante una conservata frazione d'eiezione e potrebbero essere adatti per strategie preventive mirate grazie ai progressi nella terapia medica.

## Studi Sperimentale 2: Validazione algoritmo di screening della cardiopatia ischemica silente in pazienti con diabete mellito tipo 2 (appendice lavoro 5)

### **PREMESSE SCIENTIFICHE**

L'inquadramento della malattia cardiaca rappresenta un aspetto essenziale nell'approccio assistenziale al paziente diabetico e la stratificazione del rischio CV è necessaria.

Un problema rilevante nel DM è la presenza di cardiopatia ischemica asintomatica: più della metà dei casi di infarto miocardico possono essere clinicamente silenti e rilevati unicamente dall'ECG (71) (72); l'ischemia silente è frequente nei pazienti diabetici in particolar modo in presenza di neuropatia autonoma ; pertanto nei pazienti diabetici anche sintomi come dispnea o fatica possono essere considerati come equivalenti ischemici (19) (73). Nei pazienti con DM, l'ischemia silente può associarsi a stenosi coronarica significativa nel 35-70% dei casi: tuttavia è ancora controverso se lo screening per coronaropatia nei pazienti asintomatici sia ragionevole dal punto di vista del rapporto costo-efficacia (74) (75). Lo screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico asintomatico deve rispondere quindi ad una serie di presupposti mirati da una parte al potenziale miglioramento della prognosi del paziente, ma anche ad un buon rapporto costo/beneficio (19) (71) (72).

Le Società Scientifiche nazionali ed internazionali che finora hanno affrontato il tema dello screening della cardiopatia ischemica hanno proposto una serie di raccomandazioni basate, però, prevalentemente sull'opinione di esperti e sui dati provenienti da studi retrospettivi, data l'assenza di dati provenienti da trials randomizzati prospettici (76) (2) (72) (77).

Per ottimizzare lo screening, aumentando la possibilità di individuare pazienti con cardiopatia ischemica silente sarebbe opportuno che la probabilità pretest di coronaropatia fosse elevata, con un valore almeno pari al 20% (78). Sono quindi stati proposti vari approcci per identificare il paziente ad alto rischio, basati sia sulla valutazione dei principali fattori di rischio CV clinici e bioumorali che sull'identificazione di aterosclerosi subclinica in altri distretti vascolari. La valutazione del rischio CV basandosi solo sui classici fattori di rischio cardiovascolare incorporati in score di rischio, ha però finora dimostrato un basso potere predittivo positivo anche in virtù del fatto che questi score di rischio proiettano il rischio CV su una lunga traiettoria temporale, generalmente dieci anni. Al contrario, l'identificazione di un'ateromasi significativa in altri distretti vascolari (aterosclerosi carotidea, aterosclerosi arti inferiori, ecc.) ha dimostrato una più forte associazione con la presenza di aterosclerosi coronarica (79) (80) (81).

L'approccio iniziale dello screening della cardiopatia ischemica dovrebbe procedere attraverso l'esecuzione iniziale di esami di I° livello, semplici e di costo limitato per poi passare ad una diagnostica più raffinata, maggiormente complessa e costosa ma più accurata.

Seppur caratterizzato da una sensibilità diagnostica estremamente bassa, il primo esame da eseguire è l'ECG a riposo, in quanto è l'esame più semplice ed economico. Esso consente di identificare l'eventuale presenza di segni di pregressa necrosi, di un blocco di branca sinistro, di alterazioni della ripolarizzazione ventricolare ed altre alterazioni suggestive per ischemia miocardica.

Un ECG suggestivo di alterazioni cardiache dovrebbe comportare l'esecuzione di un approfondimento diagnostico, in primo luogo mediante

l'esecuzione di un'ecocardiografia basale e successivamente, se ritenuto indicato, un test di stimolo funzionale (82).

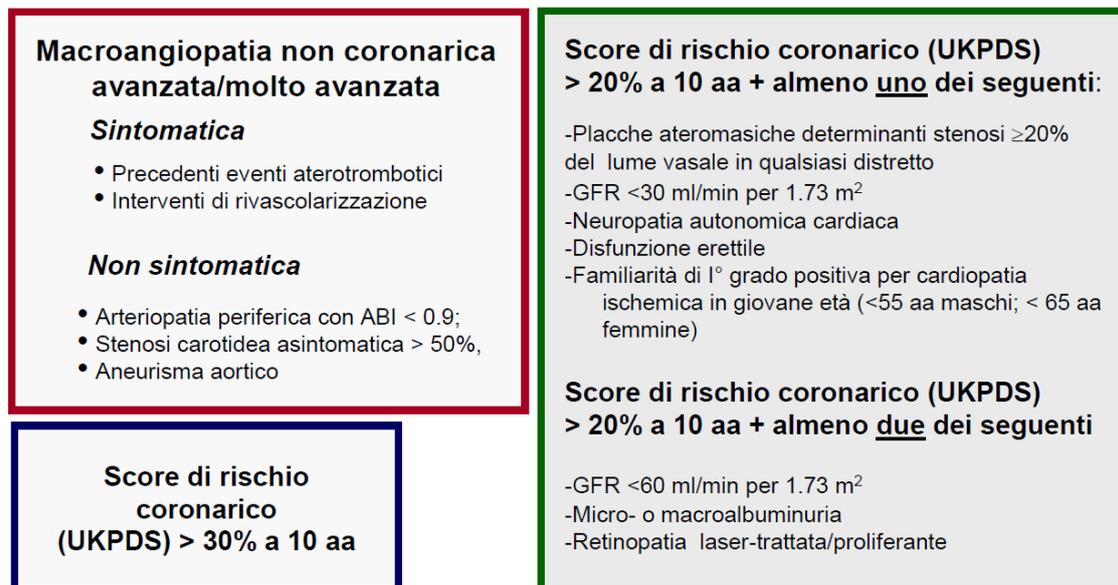
L'esecuzione di un'ecocardiografia è comunque indicata, a prescindere dall'esito dell'ECG basale, entro i primi cinque anni dalla diagnosi di diabete, o anche più precocemente se il paziente è iperteso.

Attualmente, nel paziente asintomatico, si ritiene indicato proseguire l'iter diagnostico con l'esecuzione di una coronarografia nell'ottica di una eventuale rivascolarizzazione coronarica, solo in caso di riscontro di score ad elevato rischio all'ECG da sforzo o di anomalie di perfusione o cinetica nelle indagini di imaging sotto stress.

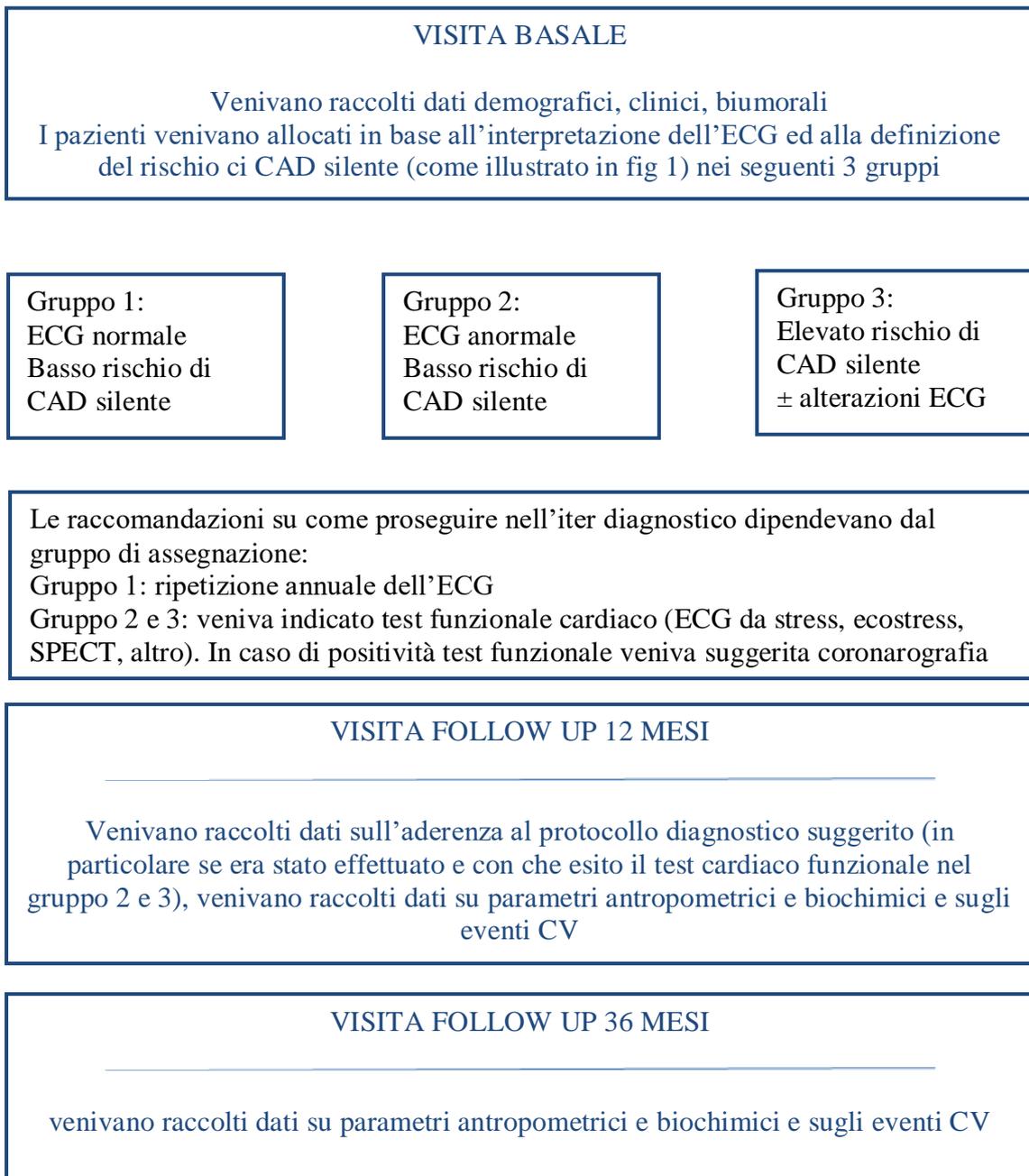
L'obiettivo principale di questo studio è stata la validazione di un protocollo per lo screening della cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico con l'identificazione dei principali predittori di cardiopatia ischemica. Abbiamo inoltre voluto valutare l'adesione al protocollo di screening da noi proposto e valutato l'outcome cardiovascolare dei pazienti screenati a 12 e 36 mesi.

Le figure 1 e 2 riassumono l'iter diagnostico utilizzato nel nostro studio, partendo dalla suddivisione dei pazienti in funzione del rischio cardiovascolare stimato e delle caratteristiche ECG.

**Figura 1:** Criteri per definire come elevata la probabilità di coronaropatia silente. Il paziente che soddisfi i criteri riassunti in almeno uno dei 3 riquadri sotto riportati presenta un elevato rischio di coronaropatia ischemica silente



**Figura 2:** Disegno dello studio ed iter diagnostico (protocollo) suggerito



Abbiamo applicato un algoritmo diagnostico per lo screening della cardiopatia ischemica silente in una coorte di 102 pazienti con DM2 (età:  $57 \pm 7$ anni), reclutati presso 5 diversi centri in Italia, per verificarne il potere predittivo.

I Centri partecipanti sono stati: l'unità di Diabetologia dell'Università di Cagliari, dell'Università Napoli Federico II, dell'Università di Padova, dell'Università di Pisa e l'Ospedale S. Giovanni Rotondo (Foggia). Il reclutamento è avvenuto tra gennaio 2012 a dicembre 2012. I criteri di inclusione erano: età compresa tra 35 e 65 anni; diabete di tipo 2 diagnosticato con criteri ADA da almeno 1 anno; assenza di sintomi cardiaci tipici (dolore toracico, dispnea, angina, ecc.) e storia clinica negativa per malattia cardiaca; un elettrocardiogramma recente (entro 1 mese) (ECG); disponibilità a partecipare allo studio e alle visite periodiche di follow-up nei rispettivi centri; esplicito consenso informato firmato alle procedure dello studio. I criteri di esclusione erano: diagnosi di diabete tipo 1; complicanze croniche avanzate del diabete (cioè stadio di malattia renale cronica  $\geq 3$ , retinopatia proliferativa grave, stadio di malattia di Leriche-Fontaine a livello delle arterie periferiche  $\geq 3$ ), non intenzione a partecipare. Nella figura 1 sono rappresentati i criteri per definire i pazienti ad elevato rischio di CAD silente.

I partecipanti allo studio sono quindi stati suddivisi in 3 gruppi (figura 2):

- Gruppo 1, pazienti che avevano un ECG basale normale e non soddisfavano i criteri per essere definiti ad elevato rischio di cardiopatia ischemica silente. L' ECG veniva considerato "normale" anche in caso di blocco di branca destra incompleto o con blocco atrio-ventricolare di primo grado; tutte le altre interpretazioni ECG sono state considerate "anormali";

- Gruppo 2, pazienti con ECG anormale, ma che non soddisfavano i criteri per essere definiti ad elevato rischio di cardiopatia ischemica silente;
- Gruppo 3, pazienti definiti ad elevato rischio di cardiopatia ischemica silente secondo i criteri forniti in figura 1, indipendentemente dall'ECG (che poteva essere quindi normale o patologico).

I pazienti inclusi nei gruppi 2 e 3 sono stati quindi invitati a sottoporsi a un test diagnostico cardiaco funzionale (ecostress, scintigrafia miocardica, ecc.), come previsto dall'algoritmo proposto ed illustrato in figura 2, tenendo conto delle preferenze / controindicazioni del paziente. La terapia farmacologica domiciliare poteva essere eventualmente modificata, durante i test cardiaci funzionali, in accordo alle raccomandazioni cliniche vigenti.

I pazienti con test funzionali cardiaci positivi, venivano indirizzati ad un'angiografia coronarica (Coronarografia) per accertare la presenza di stenosi coronarica significativa (> 50%).

La prima visita di controllo veniva programmata dopo 12 mesi. Durante questa visita, veniva innanzitutto verificato se l'algoritmo diagnostico suggerito fosse stato seguito; venivano inoltre registrati i risultati del test cardiaco funzionale eseguito dal paziente e raccolti i dati su tutti i principali outcome clinici cardiovascolari (infarto miocardico acuto, attacco ischemico transitorio, ictus, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione percutanea o mediante bypass o amputazione periferica).

La seconda visita di follow-up veniva programmata dopo 36 mesi dal reclutamento, e prevedeva la verifica dei parametri antropometrici e biochimici e la raccolta di eventuali outcome cardiovascolari verificatesi. Tutte le visite e i test diagnostici sono stati eseguiti in regime ambulatoriale

## **ANALISI STATISTICA**

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  SD, o mediane se non distribuite normalmente, le variabili categoriali venivano espresse come percentuale. Il confronto tra due o più gruppi è stato eseguito con il test t di Student o ANOVA, rispettivamente, per variabili continue con distribuzione normale, e con test Wilcoxon o Kruskal-Wallis, per variabili con distribuzione non normale, e con il test di chisquare per dati categoriali. È stato applicato il test post-hoc di LeastSignificanceDifference (LSD). Un'analisi di regressione logistica multipla è stata applicata per identificare le variabili indipendentemente associate a CAD. Veniva considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0,05$  ; tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software statistico SPSS versione 23.

## **RISULTATI**

Le principali caratteristiche demografiche, anamnestiche e cliniche basali dell'intera coorte di studio e confrontate tra i 3 gruppi predefiniti, sono riassunti nella tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche al basale dei partecipanti allo studio					
	Tutti (n=102)	Gruppo 1 (n=49)	Gruppo 2 (n=23)	Gruppo 3 (n=30)	Sig. (p)
Età (anni)	57±7	56±7	58±7	58±6	0.402
Sesso (M/F)	55/47	22/27	9/14	24/6	<b>0.002</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33±8	34±10	32±6	33±7	0.848
Circ. Vita (cm)	111±17	113±21	108±16	109±12	0.637
UKPDS risk engine	17±10	12±6	15±7	27±10	<b>&lt;0.001</b>
Durata DM2 (anni)	7±6	6±6	7±6	8±6	0.717
PAS (mmHg)	138±16	134±12	137±15	147±18	<b>0.001</b>
PAD (mmHg)	82±9	82±8	80±11	84±10	0.183
Glicemia (mg/dl)	148±46	137±37	150±59	165±16	<b>0.032</b>
HbA1c (%)	7.7±1.7	7.2±1.5	7.5±1.9	8.6±1.4	<b>0.001</b>
Creatinina (mg/dl)	0.92±0.30	0.89±0.27	0.88±0.27	1.00±0.35	0.180
eGFR(ml/min1.73m <sup>2</sup> )	82±20	83±19	82±20	81±23	0.854
Col. totale (mg/dl)	197±37	194±34	203±38	197±40	0.365
HDL (mg/dl)	48±14	51±14	49±14	41±12*§	0.003
LDL (mg/dl)	119±33	117±31	116±34	119±33	0.453
Ipertensione (%)	80	67	87	97	<b>0.004</b>
Retinopatia (%)	17	6	26	27	<b>0.022</b>
Nefropatia (%)	16	8	22	23	0.134
Neuropatia (%)	13	8	22	13	0.278
Claudicatio (%)	8	2	4	21	<b>0.009</b>
Disf. erettile (%)	7	0	6	19	<b>0.008</b>
I Dati sono presentati come Media ± Deviazione standard o Percentuale IMC = Indice di Massa Corporea, DM2: Diabete Mellito tipo 2, PAS: pressione arteriosa					

Come è facile notare, dal gruppo 1 al 3 si assisteva progressivamente ad un aumento dei valori di HbA1c, ad una riduzione delle concentrazioni di colesterolo HDL; inoltre, la prevalenza di ipertensione arteriosa, disfunzione erettile, malattia arteriosa periferica sintomatica e retinopatia diabetica differiva significativamente tra i gruppi, essendo massima nei soggetti con alta probabilità di CAD silente (gruppo 3).

### **Follow-up a 12 mesi**

Alla prima visita di follow-up (dopo  $12 \pm 0.9$  mesi) sono stati raccolti i dati sull'aderenza del protocollo, sui test cardiaci funzionali eseguiti, sulla prevalenza di diagnosi di CAD silente e sui principali parametri clinici e biochimici. Ottantasei pazienti su 102 hanno partecipato alla visita di follow-up di 12 mesi.

L'aderenza al protocollo, la frequenza e la distribuzione dei test diagnostici eseguiti e i risultati dei test di screening sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2: aderenza al protocollo e test cardiaci funzionali eseguiti					
	Tutti (n=102)	Gruppo 1 (n=49)	Gruppo 2 (n=23)	Gruppo 3 (n=30)	Sig. (p)
Aderenza al protocollo (si/no)	80/22(78%)	36/13(73%)	20/3(87%)	24/6(80%)	0.418
Visita follow up 12 mese (si/no)	86/16(84%)	36/13(73%)	22/1(96%)	28/2(93%)	0.147
Visita follow up 36 mese(si/no)	66/36(65%)	32/17(65%)	10/13(43%)	22/8(73%)	0.073
ECG da sforzo	27/80	0	14	13	---
Eco-stress	9/80	0	2	7	---
MPI	7/80	0	4	3	---
Tomografia computerizzata multi-	1/80	0	0	1	---
Test ischemia inducibile positivo (si/no)	10(14%)	0(0%)	5/15(25%)	5/19(21%)	0.743
CAD certa alla coronarografia	9(13%)	0(0%)	5/15(25%)	4/20(17%)	0.495

Non abbiamo rilevato differenze in termini di aderenza al protocollo tra i tre gruppi, e neanche nella scelta del test funzionale cardiaco scelto.

Nei pazienti che hanno eseguito coronarografia, come previsto dal protocollo in caso di test miocardico funzionale positivo, in tutti tranne 1 caso la CAD silente veniva confermata con lo studio angiografico.

Tra i soggetti con alterazioni all'ECG (gruppo 2), 4 uomini e 1 donna hanno avuto una diagnosi accertata con coronarografia di CAD silente, mentre tra i soggetti con alto rischio pre-test di CAD silente (gruppo 3), 4 uomini hanno avuto una diagnosi accertata con coronarografia di CAD silente.

Abbiamo condotto un'analisi di regressione logistica per valutare il ruolo indipendente delle anomalie ECG, il punteggio di rischio UKPDS risk engine, la presenza di ipertensione e dislipidemia, insieme a età, HbA1c, sesso e BMI sulla determinazione di CAD.

Tabella 3: Analisi di regressione logistica lineare per stimare il rischio di CAD silente (variabile dipendente) associato alle principali variabili di rischio CV

Covariate	Odds Ratio	95% CI	Sig. (p)
Età (anni)	1.031	0.894-1.191	0.672
Sesso (M/F)	9.541	0.476-191.139	0.140
IMC	1.147	0.985-1.336	0.077
UKPDS risk engine	1.019	0.907-1.145	0.754
<b>ECG</b>	<b>8.932</b>	<b>1.275-62.595</b>	<b>0.028</b>
HbA1c %	1.094	0.543-2.206	0.801
Dislipidemia	0.703	0.091-5.465	0.737
Ipertensione	0.000	0.000	0.998

Come mostrato nella tabella 3, solo le anomalie all'ECG si sono dimostrate indipendentemente associate con la diagnosi di CAD silente (OR 8.932, IC 95% 1.275-62.595,  $p < 0.028$ ), confermando ulteriormente la sua affidabilità per lo screening dell'ischemia miocardica silente

## DISCUSSIONE

La validità dello screening della cardiopatia ischemica silente è stata a lungo dibattuta (77) (79) e rimane tutt'ora incerta. In questo studio abbiamo testato l'efficacia di un algoritmo diagnostico per lo screening della cardiopatia ischemica silente come proposto dalla società italiana di diabetologia in una recente consensus (83).

La prima strategia nello screening della cardiopatia ischemica silente è stata applicata nello studio DIAD, l'unico studio prospettico e randomizzato mirato a tale problematica (84)

In questo lavoro abbiamo valutato il rischio di cardiopatia ischemica silente attraverso un algoritmo che prendeva in considerazione vari fattori di rischio cardiovascolare (figura 1), oltre che la presenza di micro o macroangiopatia (figura 1). Ai soggetti con anomalie all'ECG (gruppo 2) o con

elevato rischio di CAD silente indipendentemente dall' ECG (gruppo 3) veniva consigliato di eseguire un test funzionale cardiaco ed ai pazienti con test funzionale cardiaco positivo veniva suggerita l'esecuzione di una coronarografia.

Noi abbiamo trovato che in una coorte di pazienti con diabete mellito tipo 2 la prevalenza di CAD silente confermata con studio coronarografico era dell'13%; questa prevalenza era maggiore (25%) nei pazienti che mostravano anomalie all'ECG (gruppo 2), ma non vi erano differenze statisticamente significative tra la prevalenza di CAD silente diagnosticata nel gruppo 2 e quella registrata nel gruppo 3. Tuttavia, quando abbiamo valutato l'impatto della presenza di anomalie all'ECG o dell'elevato rischio pre-test di CAD silente, la presenza di anomalie ECG sembrava offrire una migliore prestazione diagnostica; quindi uno stress test funzionale potrebbe essere considerato in tutti i pazienti con DM2 e qualsiasi anomalia all'ECG (escluso blocco di branca destro incompleto e blocco atrio-ventricolare di I grado).

L'analisi di regressione logistica ha confermato l'associazione indipendente delle anomalie ECG con la presenza CAD silente.

Questi risultati dimostrano, per la prima volta in uno studio prospettico, che qualsiasi alterazione dell'ECG dovrebbe essere considerata suggestiva di CAD silente, e che la presenza di specifiche alterazioni cardiache, documentate alla registrazione ECG, hanno un valore predittivo più importante anche rispetto al calcolo del rischio cardiovascolare.

Questo studio ha alcune limitazioni, principalmente residenti nel numero relativamente piccolo di partecipanti e nella realizzazione incompleta del protocollo diagnostico che può ridurre la forza dei nostri risultati; d'altra parte il significato statistico ottenuto in questa piccola coorte rivela la robustezza dei risultati. In conclusione, la presenza di qualsiasi anomalia

dell'ECG, e non solo di onde Q o alterazioni ischemiche tipiche, può essere considerata un marker affidabile di ischemia miocardica silente, nei soggetti diabetici di tipo 2 e andrebbe investigata con un test di ischemia miocardica inducibile.

Studio sperimentale 3: Associazione tra consumo di polifenoli e miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito tipo 2 (appendice lavoro 6)

### **PREMESSE SCIENTIFICHE**

Studi epidemiologici hanno evidenziato un possibile ruolo dei polifenoli nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, probabilmente spiegato da un effetto positivo degli stessi su vari fattori di rischio CV (85) (86) (87) (88).

I polifenoli sono una classe eterogenea di molecole, contenute in alimenti di origine vegetale, tra cui frutta, verdure, legumi, cereali, caffè, tè, vino.

Sono suddivisi sulla base della loro struttura chimica in 5 classi principali che comprendono: flavonoidi, acidi fenolici, proantocianidine e stilbeni (89).

La gran parte degli studi, che ha messo in luce un'associazione positiva tra consumo di alimenti contenenti polifenoli e rischio CV, sono stati condotti nella popolazione generale ed hanno focalizzato la loro attenzione sull'intake dei flavonoidi e assai scarse sono le evidenze provenienti da trial randomizzati controllati. Poche sono, quindi, le evidenze limitatamente alle persone con DM2.

Considerando il potenziale ruolo dei polifenoli sul miglioramento del rischio CV abbiamo considerato rilevante valutare l'intake di polifenoli in relazione al profilo di rischio CV di un'ampia popolazione di pazienti con DM2.

Pertanto, lo scopo di questo studio è stata la valutazione dell'associazione tra intake di polifenoli ed i principali fattori di rischio CV.

## **METODI**

I pazienti sono stati arruolati nell'ambito dello studio TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents. Intervention Trial) (90). Lo studio TOSCA.IT è uno studio multicentrico, randomizzato, aperto a gruppi paralleli. Obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare, se in pazienti con Diabete Mellito tipo 2, non adeguatamente compensati con la terapia con metformina, l'aggiunta di pioglitazone rispetto all'aggiunta di una sulfanilurea potesse ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.

I risultati principali dello studio sono già stati pubblicati (91).

Nell'ambito dello studio TOSCA.IT, abbiamo somministrato a 2573 pazienti con DM2, di cui 1535 uomini e 1038 donne e di età compresa tra 50 e 75 anni, un questionario alimentare per valutare le abitudini alimentari e l'intake di polifenoli.

I criteri di inclusione sono stati:

- Pazienti, uomini e donne, con diabete mellito tipo 2 diagnosticato da almeno 2 anni
- Età compresa tra i 50 e 75 anni, calcolata sulla base dell'ultimo compleanno
- Indice di massa corporea (IMC) superiore o uguale a 20 e inferiore o uguale a 45 Kg/m<sup>2</sup>
- Emoglobina glicosilata (HbA1c) superiore o uguale a 7.0% e inferiore o uguale a 9.0% effettuata con il metodo HPLC
- Trattamento stabile da almeno 2 mesi con metformina in monoterapia al dosaggio di 2 gr/die

Criteri di esclusione:

- Diabete mellito tipo 1
- Trattamento con tiazolidinedioni nei precedenti sei mesi

- Intolleranza/controindicazioni alla metformina, alle sulfoniluree o ai tiazolidinedioni
- Uso cronico di glucocorticoidi per via sistemica
- Storia documentata di eventi coronarici o cerebrovascolari (ad esempio IMA o ictus) nei precedenti 3 mesi
- Creatininemia > 1.5 mg/dl
- Ulcere ischemiche o gangrena
- Storia di scompenso cardiaco congestizio classe NYHA (New York Heart Association) I o superiore
- Cirrosi epatica o severa epatopatia (ALT 2.5 volte maggiore rispetto al limite superiore del range di normalità del laboratorio)
- Gravidanza o allattamento
- Cancro, tossicodipendenza o qualunque altro problema che possa interferire con l'aspettativa di vita o l'adesione al protocollo di studio
- Non volontà a partecipare allo studio

Per tutti i pazienti sono stati misurati peso, altezza e circonferenza vita secondo protocollo standard. La valutazione delle abitudini alimentari è stata effettuata mediante la versione italiana del questionario EPIC (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition), un questionario alimentare semiquantitativo di frequenza validato e utilizzato in molti studi epidemiologici (92). Ai partecipanti era richiesto di indicare la frequenza di consumo di ciascun alimento assunto negli ultimi 12 mesi e la quantità consumata, servendosi dell'aiuto di immagini rappresentanti diverse porzioni dello stesso alimento. L'apporto di nutrienti è stato calcolato usando un software elaborato ad hoc, sulla base della "Banca dati di composizione degli alimenti" dell'Istituto Europeo di Oncologia.

L'intake dei polifenoli è stato valutato con il database USDA (93) (94) in combinazione con il database Phenol-Explorer® (95).

## ANALISI STATISTICA

I dati sono espressi come media e deviazione standard ( $M \pm DS$ ), oppure come %. Il confronto tra medie è stato effettuato con l'analisi della varianza e il test post hoc. Il confronto tra proporzioni è stato effettuato con il test del chi quadro. Un valore di  $p < 0.05$  (due code) è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi è stata eseguita con il software SPSS 20 per Windows.

## RISULTATI

L'intake totale di polifenoli nella nostra popolazione è stato di:  $683.3 \pm 5.8$  mg/diee aggiustato per intake energetico:  $378.7 \pm 4.1$  mg/1000 Kcal per gli uomini e  $374.0 \pm 4.9$  mg/1000 Kcal per le donne.

I pazienti sono stati suddivisi in base ai tertili di assunzione dei polifenoli. Come si può vedere in Tabella 1, i pazienti nel tertile più alto di assunzione di polifenoli hanno dimostrato un profilo metabolico migliore, indipendentemente da vari fattori confondenti, come testimoniato dai valori dei lipidi plasmatici, Proteina C reattiva, pressione arteriosa (tabella 1).

Tabella 1: Profilo metabolico e proteina C-reattiva (PCR) in base ai tertili di assunzione dei polifenoli

	<b>Tertile 1</b> <b>(n=856)</b>	<b>Tertile 2</b> <b>(n=860)</b>	<b>Tertile 3</b> <b>(n=858)</b>	<b>P for Anova</b>
<i>Polifenoli (mg/1000 Kcal)</i>	96.8 $\pm$ 29.3	167.2 $\pm$ 18.2	281.5 $\pm$ 92.0	
<b>LDL-Colesterolo (mg/dl)</b>	103.0 $\pm$ 3.8	102.9 $\pm$ 3.9	102.5 $\pm$ 4.1	5.1 $\times 10^{-4}$
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	152.0 $\pm$ 17.2	150.9 $\pm$ 17.4	148.9 $\pm$ 18.3	7.2 $\times 10^{-9}$
<b>HDL-Colesterolo (mg/dl)</b>	45.8 $\pm$ 4.7	46.1 $\pm$ 4.4	46.7 $\pm$ 4.6	1.6 $\times 10^{-5}$
<b>HbA1c (%)</b>	7.69 $\pm$ 0.08	7.68 $\pm$ 0.08	7.68 $\pm$ 0.08	.217
<b>Pressione sistolica (mm/Hg)</b>	135.5 $\pm$ 3.4	134.8 $\pm$ 3.4	134.0 $\pm$ 3.4	3.1 $\times 10^{-19}$

<b>Pressione diastolica (mm/Hg)</b>	80.4±1.7	80.1±1.6	79.5±1.8	1.4x10 <sup>-29</sup>
<b>PCR (mg/dl)</b>	1.29±0.15	1.27±0.15	1.26±0.15	1.2x10 <sup>-7</sup>

I dati sono presentati come media ± Deviazione Standard

---

## DISCUSSIONE

Studi epidemiologici hanno evidenziato un possibile ruolo dei polifenoli nella prevenzione degli eventi cardiovascolari probabilmente spiegato da un effetto positivo degli stessi su vari fattori di rischio CV.

Nel nostro lavoro abbiamo valutato l'associazione tra intake di polifenoli e principali fattori di rischio CV, tra cui controllo glicemico, profilo lipidico, profilo pressorio, biomarker di infiammazione subclinica (PCR), in un'ampia coorte di pazienti con DM2.

I risultati principali e più rilevanti di questo studio erano che una dieta caratterizzata da una maggiore assunzione di polifenoli totali era associata con un profilo di fattori di rischio cardiovascolare migliore e un grado inferiore di infiammazione subclinica. Questi risultati erano indipendenti dagli altri componenti dietetici e altri potenziali fattori confondenti, come sesso, età, IMC e fumo.

Il nostro studio rafforza, in una popolazione di diabetici tipo 2, i dati sui polifenoli e mostra un'associazione inversa anche con marcatori di infiammazione subclinica sistemica (PCR). Inoltre, sebbene le differenze nel profilo metabolico, nella pressione sanguigna e nei marcatori di infiammazione tra i 3 gruppi siano di grandezza modesta e difficilmente considerabili rilevanti dal punto di vista clinico quando valutati nel singolo individuo, tuttavia, potrebbe essere rilevanti quando tradotti a livello di popolazione.

Certo, la natura trasversale del nostro studio non consente di stabilire un effetto causale tra assunzione di polifenoli e fattori di rischio CV valutati. Le grandi dimensioni del campione di studio, la raccolta standardizzata di dati nutrizionali, le misure centralizzate delle variabili biochimiche, l'analisi di diverse classi di polifenoli, sono i principali punti di forza del nostro studio.

Tra i limiti, il primo è rappresentato dal disegno dello studio. Altre limitazioni possono essere collegate alla stima dell'assunzione di polifenoli che potrebbe essere inficiata dalla variabilità o mancanza di informazioni sul contenuto di polifenoli in alcuni alimenti.

In conclusione, i risultati di questo studio confermano che, in persone con diabete di tipo 2, una dieta caratterizzata da una maggiore assunzione di polifenoli è associata ad un miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare ed ad una riduzione dello stato di infiammazione subclinica.

## CONCLUSIONI

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia comune, ad elevata diffusione e con una prevalenza in continua crescita in tutto il mondo.

Le sue complicanze, in particolar modo le complicanze macrovascolari, hanno un notevole impatto clinico, riducendo notevolmente l'aspettativa e la qualità di vita dei pazienti diabetici, ed un importante risvolto socio-economico.

Negli ultimi anni gli sforzi della ricerca e della clinica si sono orientati sulla definizione di un'adeguata stratificazione del rischio cardiovascolare con una maggiore attenzione alla ricerca di marcatori sempre più precoci di malattia, che potrebbero permettere l'individuazione di soggetti a maggior rischio di sviluppare le complicanze macrovascolari del diabete.

In questi pazienti l'applicazione di appropriate strategie di screening e di interventi terapeutici, farmacologici e non, potrebbero prevenire o ritardare la progressione della malattia cardiovascolare.

I risultati degli studi illustrati hanno confermato il ruolo chiave di un'appropriata stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti con diabete tipo 2 e l'impatto favorevole di alcuni componenti della dieta, come i polifenoli, sul miglioramento del profilo del rischio CV.

Studi futuri dovrebbero valutare i meccanismi degli eventi avversi nei pazienti con DM2 che presentano queste caratteristiche ad alto rischio e l'impatto di specifici interventi cardioprotettivi anche nutrizionali sui principali outcome cardiovascolari e sulla mortalità di questi pazienti.



## Bibliografia

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
2. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-3087. doi: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014 Jul;35:1824.
3. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Timmis A, Hemingway H. *Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people*. *Lancet Diabetes*, 43, 2015, Vol. 5, pp. 632-641.
4. Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KM, Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985-2011: a modelling

study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:867-874. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70161-5.

5. Huxley R, Barzi F, Woodward M. *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies.* *BMJ*, 2006, Vol. 332, pp. 73-78.

6. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR *Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality.* *Arch Intern Med*, 2005, 165, pp. 430-435.

7. World Health Organization. WHO-Diabetes. [Online] november 15, 2017. [Cited: August 8, 2018.] <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

8. World Health Organization. The 2016 Global Report on Diabetes. [Online] 2016. [Cited: August 8, 2018.] <http://www.who.int/entity/diabetes/global-report/en/index.html>.

9. Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study.* *Circulation*, 1979, Vol. 1, pp. 8-13.

10. De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Lee ET, Galloway JM, Barac A, Panza JA, Howard BV. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens.* 2010;28:353-360.  
doi:10.1097/HJH.0b013e3283331169

11. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L. *Changes in diabetes-related complications in the United States 1990-2010.* *N Engl J Med*, 2014, 370, pp. 1514-23.

12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.

13. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. *German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease.* *Circulation* , 120, 2009, pp. 2053-2061.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016. 15. *Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart study.* Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. 1991, *Am J Cardiol*, Vol. 68, pp. 85–9.
16. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1548-1551.
17. Galderisi M, Esposito R, Trimarco B. Cardiac Involvement in Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2017, 70 1717-1719; DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.039.
18. Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and Cardiovascular Disease.* *JAMA*, 1979, Vol. 241, pp. 2035–8.
19. A, Avogaro. *La malattia cardiovascolare nel paziente diabetico: fattori di rischio, storia clinica e prevenzione.* *G Ital Cardiol*, 2016, Vol. 17, pp. 3S-12S.
20. Virmani R, Burke AP, Kolodgie F. *Morphological characteristics of coronary atherosclerosis in diabetes mellitus.* *Can J cardiol*, 2006, Vol. 22, pp. 81B-4B.
21. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. *Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study.* *J Am Coll Cardiol*, 40, 2002, Vol. 5, pp. 946-53.

22. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. *Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome.* Diabetologia , 43, 2000, Vol. 5, pp. 632-641.
23. Herlitz J, Karlson BW, Edvardsson N, Emanuelsson H, Hjalmarson A. *Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction.* Cardiology, 80, 1992, pp. 237-245.
24. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J. *Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group.* Diabetes Care, 1998, Vol. 21, pp. 69-75.
25. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. *Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus .* Am Heart J. , 108, 1984, pp. 31-37.
26. Bertoluci, Marcello Casaccia and Rocha<sup>4</sup>, Viviane Zorzanelli. *Cardiovascular risk assessment.* Diabetol Metab Syndr, 9, 2017, Vol. 25.
27. Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study.* Diabetes Care, 1979, Vol. 2, pp. 120-6.
28. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction* N Engl J Med 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- 29 . Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-2497.
30. *Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had Evans JM, Wang J, Morris AD. had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies.* BMJ, 2002, Vol. 324, pp. 939-942.
31. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, Retnakaran R. *Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and*

*cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2013 Mar 25;346:f1654. doi: 10.1136/bmj.f1654.

32. Raggi P1, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. *Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes* 43J Am Coll Cardiol. 2004 May 5;43(9):1663-9.

33. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. *Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis.* Diabet Med 2009 Feb;26(2):142-8.

34. Rana JS,, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. *Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events* J Gen Intern Med. 2016 Apr;31(4):387-93.

35. Iciar Martín-Timón, Cristina Sevillano-Collantes, Amparo Segura-Galindo, Francisco Javier del Cañizo-Gómez. *Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?* World J Diabetes, 2014, pp. 444-470.

36. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. *On the importance of global cardiovascular risk assessment in people with type 2 diabetes.* Prim Care Diabetes, 2013, Vol. 7, pp. 95-102.

37. *Standards of Medical Care in Diabetes-2016: summary of revisions.* 1, 2016, Diabetes Care, Vol. 39, pp. 4-5.

38. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, Polanczyk CA, Júnior CV, Gualandro DM, Malerbi DA, Moriguchi E, Borelli FA, Salles JE, Júnior JM, Rohde LE, Canani LH, Cesar LA, Tambascia M, Zanella MT, Gus M, Scheffel RS, Dos Santos RD. *Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society.* Diabetol Metab Syndr. 2014 May 20;6:58.

39. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of*

*Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.* Eur Heart J, 37, 2016, Vol. 29, pp. 2315-2381.

40. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation, 25, 2014, Vol. 129, pp. 49–73.
41. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. *Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes.* Endocr Rev, 2004, Vol. 25, pp. 153-175.
42. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, Czibik G, Volpi C, Canoui-Poitrine F, Thibault H, Ternacle J, Moulin P, Marwick TH, Derumeaux G. *Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus.* J Am Coll Cardiol, 2017, Vol. 70, pp. 1704-1716.
43. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National H, Nutrition Examination S, et al. *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.* , Diabetes, Vol. 5, 200352, pp. 1210–4.
44. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. *Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study.* Circulation , 2000, Vol. 101, pp. 2271–6.
45. M., Galderisi. *Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 2006, Vol. 48, pp. 1548–51.
46. Ernande L, Bergerot C, Girerd N, et al. *Longitudinal Myocardial Strain Alteration Is Associated with Left Ventricular Remodeling in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.* J Am Soc Echocardiogr, 2014, Vol. 27, pp. 479–88.

47. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, et al. *Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study.* 2010, J Am Soc Echocardiogr, pp. 1266–7223.
48. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. *Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease.* J Am Coll Cardiol, 2003, Vol. 41, pp. 611–7.
49. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, et al. *Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus.* Am J Cardiol, 2009, Vol. 104, pp. 1398–401.
50. From AM, Scott CG, Chen HH. *The Development of Heart Failure in Patients With Diabetes Mellitus and Pre-Clinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study.* J Am Coll Cardiol, 2010, Vol. 55, pp. 300-5.
51. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, et al. *Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus.* 2015, Heart, Vol. 101, pp. 1061–6.
52. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C., Jr, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement.* Circulation, 2005, Vol. 112, pp. 2735–2752.
53. Lang RM, Badano LP, Moravi V, Afilato J, Armstrong A, Ernande L., Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T. et al. *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging.* J Am Soc Echocardiogr, 28, 2015, Vol. 1, pp. 1–39.
54. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, Donal E, Sade LE, Ernande L, Garbi M, Grapsa J, Hagedorff A, Kamp O, Magne J, Santoro C, Stefanidis A, Lancellotti P, Popescu B, Habib G et al. *Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert*

*consensus document of the European Association of Cardiovascular Im.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017Vol. 1, pp. 1301-1310.

55. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiogr, 2016, 29, pp. 277–314.

56. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. *Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis.* J Am Soc Echocardiogr. 013 Feb;26(2):185-91

57. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al *Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy?.* J Am Soc Echocardiogr, 2011, Vol. 24, pp. 1268–75.

58. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. *Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration .* Eur J Echocardiogr, 2009, pp. 26–32.

59. Mochizuki Y, Tanaka H, Matsumoto K, Sano H, Toki H, Shimoura H, Ooka J, Sawa T, Motoji Y, Ryo K, et al. *Clinical features of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with diabetes mellitus.* Cardiovasc Diabetol. 2015 Apr 17;14:37.

60. Suto M, Tanaka H, Mochizuki Y, Mukai J, Takada H, Soga F, Dokuni K, Hatani Y, Hatazawa K, Matsuzoe H, Sano H, Shimoura H, Ooka J, Matsumoto k, Hirota Y, Ogawa W, Hirata KI. *Impact of overweight on left ventricular function in type 2 diabetes mellitus.* Cardiovasc Diabetol , 2017, Nov 9;16(1):145

61. Cognet T, Vervueren PL, Dercle L, Bastie D, Richaud R, Berry M, Marchal P, Gautier M, Fouilloux A, Galinier M, et al. *New concept of myocardial longitudinal strain reserve assessed by a dipyridamole infusion using 2D-strain echocardiography: the impact of diabetes and age, and the prognostic value.* Cardiovasc Diabetol. 2013 Jun 7;12:84.

62. Brussels:, IDF diabetes atlas. 8th ed. International Diabetes Federation. [Online] 2017. ([http://www .diabetesatlas .org](http://www.diabetesatlas.org)).
63. Liu JH, Chen Y, Yuen M, et al. *Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol, Feb 2016. 3;15:22.
64. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, et al. *Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes*. Eur Heart J Cardiovasc, 2015 Sep;16(9):1000-7
65. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A et al. *Does the metabolic syndrome impact left-ventricular speckle tracking study* . J Hypertens., 2014, Vol. 32, pp. 1870–1878.
66. Kim HL, Kim MA, Oh S, et al *Sex difference in the association between metabolic syndrome and left ventricular diastolic dysfunction*. Metab Syndr Relat Disord, 2016, Vol. 14, pp. 507–512.
67. Almeida AL, Teixido-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VR, Wu CO, Bluemke DA, Lima JA. *Metabolic Syndrome, Strain, and Reduced Myocardial Function: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Arq Bras Cardiol. 2014 Apr;102(4):327-35.
68. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. *Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy*. Diabetes Care, 2001, Vol. 24, pp. 5–10.
69. Wang Y, Yang H, Huynh Q, Nolan M, Negishi K, Marwick TH et al. *Diagnosis of Nonischemic Stage B Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Parameters for Prediction of Heart Failure*. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Oct;11(10):1390-1400.
70. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis.*, J Am Coll Cardiol, 2010, Vol. 56, pp. 1113–32.

71. Società Italiana di Diabetologia. *Il diabete in Italia*. s.l. : Bononia University Press, 2016.
72. Società Italiana di Diabetologia, Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi. *Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel paziente diabetico*. 2010.
73. Maser RE, Lenhard MJ. *Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, pp. 5896-903.
74. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA et al. *Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2009, 301, pp. 1547-55.
75. American Diabetes Association. *Cardiovascular disease and risk management*. *Diabetes Care*, 2016, 39(Suppl), pp. S60-71.
76. American Diabetes Association. *Consensus Development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes*. *Diabetes Care*, 1998, 21, pp. 1551–1559.
77. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. *ADA Screening for Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes*. *Diabetes Care*, 2007, 30, pp. 2729-2736.
78. FJT, Wackers. *Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease*. *J Nucl Cardiol*, 2006, 13, pp. 609-615.
79. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. *Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging*. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45, pp. 43–49.
80. Aronow WS, Ahn C. *Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age*. *Am J Cardiol*, 1994, 74, pp. 64-65.
81. CAPRIE steering Committee. *A randomised, blinded. Trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*. *Lancet*, 1996, 348, pp. 1329-1339.

82. 2009 Focused update ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *2009 Focused update ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2009, 119, Vol. 14, pp. 1977-2016.
83. Rivellesse, A.A., Piatti, P.M. *Italian Intersociety Consensus Group*. *Consensus on Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients*. Nutr Metab Cardiovasc dis, 2011, Vol. 21, pp. 757-764.
84. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al. *Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes. The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2009, 301, pp. 1547-1555.
85. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges. *Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases*. Antioxid Redox Signal, 2013, Vol. 18, pp. 1818–1892.
86. Bahramsoltani R, Ebrahimi F, Farzaei MH et al. *Dietary polyphenols for atherosclerosis: a comprehensive review and future perspectives*. Crit Rev Food Sci Nutr.2017,
87. Palma-Duran SA, Vlassopoulos A, Lean M, Govan L, CombetE. *Nutritional intervention and impact of polyphenol on glycohemoglobin (HbA1c) in non-diabetic and type 2 diabeticsubjects: Systematic review and nmeta-analysis*. Crit Rev Food. 2017,
88. A, Sahebkar. *Effects of quercetin supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017,
89. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. *Polyphenols: food sources and bioavailability*. 2004;. 79, 2004, Am J Clin Nutr, Vol. 5, pp. 727-747.
90. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellesse AA, Riccardi G, and Group., TOSCA.IT Study. *The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):e82.

91. , Vaccaro et al. Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group. *Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017, Nov;5(11):887-897.
92. Pisani P, Faggiano F, Krogh V, Palli D, Vineis P, Berrino F. “*Relative Validity and Reproducibility of a Food Frequency Dietary Questionnaire for Use in the Italian EPIC Centres*”. International Journal of Epidemiology , 1997, Vol. 26, pp. S152-S160.
93. U.S. Department of Agriculture, Agriculture Research Service. *USDA database for the Isoflavone Content of Selected Foods, Release 2.0*. Nutrient Data Laboratory. 2008,
94. U.S. Department of Agriculture, Agriculture Research Service. *USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 2.1*. Nutrient data Laboratory. 2007,
95. www.phenol-explorer.eu. V. Neveu, J. Perez-Jimenez, F. Vos, V. Crespy, C.L. Du, L. Mennen, C. Knox, R. Eisner, J. Cruz, D. Wishart & A. Scalbert. “Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. [Online] 2010.
96. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
97. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45.
98. Sharp ASP, Tapp RJ, Thom SAM, et al. *Tissue Doppler E/E0 ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population : an ASCOT substudy*. Eur Heart J, 2010, Vol. 31, pp. 747–52.
99. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, et al. *Left ventricular mass: allometric scaling normative values, effect of obesity, and prognostic performance*. Hypertension, 2010, Vol. 56, pp. 91–8.

100. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. *Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress*. *Circulation*, 1983, Vol. 68, pp. 470–6.
101. Kosmala W, Jellis C, Marwick T. *Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2015, Vol. 27, pp. 257–66.
102. Conte L, Fabiani I, Barletta V, Bianchi C, Maria CA, Cucco C, De Filippi M, Miccoli R, Prato SD, Palombo C, Di Bello V. *Early Detection of Left Ventricular Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients with Normal Ejection Fraction, Stratified by BMI: A Preliminary Speckle Tracking Echocardiography Study*. *J Cardiovasc Echogr*. 2013
103. The ASCEND Study Collaborative Group. *Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus*. *The new england journal of medicine*. 2018,
104. *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
105. Colosia A, Khan S, Palencia R. *Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review*. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, Vol. 6, pp. 327–38.
106. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet*, 2014, Vol. 384, pp. 766–81.
107. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. *Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, Vol. 16, pp. 577–605.
108. Wong CY, O’Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. *Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity*. *Circulation*, 2004, Vol. 110, pp. 3081–7.

109. Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA. *Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, Vol. 2, pp. 382–90.
110. Sera F, Jin Z, Russo C, et al. *Ambulatory blood pressure control and subclinical left ventricular dysfunction in treated hypertensive subjects*. *J Am Coll Cardiol*, 2015, Vol. 66, pp. 1408–9.
111. Faden G, Faganello G, De Feo S, et al. *The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013,
112. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al. for the BLITZ Investigators. *Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study*. *Eur Heart J*, 24, 2003, pp. 1616-1629.
113. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. *Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2003, 348, pp. 383-393.
114. Ryden L, Standl E, Bertnik M, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. 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*. *Eur Heart J*, 2007, 28, pp. 88-136.

## Appendice

Si riporta di seguito l'elenco dei lavori pubblicati in extenso(o in corso di pubblicazione) durante il triennio del Corso di Dottorato di Ricerca:

- 1) Metabolic Syndrome is independently associated with subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. S. Coccozza; F. Luciano; O. Casciano; R. Esposito; C. Santoro; R. Sorrentino; G. Riccardi; A.A. Rivellesse; M. Galderisi. In submission
- 2) Practical impact of new diastolic recommendations on non-invasive estimation of left ventricular diastolic function and filling pressures. R. Sorrentino; R. Esposito; C. Santoro; A. Vaccaro; S. Coccozza; M. Scalamogna; M. Lembo; F. Luciano; A. Santoro; B. Trimarco; M. Galderisi. In Submission
- 3) Association between different dietary polyphenol subclasses and the improvement in cardiometabolic risk factors: evidence from a randomized controlled clinical trial. Vetrani C, Vitale M, Bozzetto L, Della Pepa G, Coccozza S, Costabile G, Mangione A, Cipriano P, Annuzzi G, Rivellesse AA. *Acta Diabetologica*. 2018. 55 (2), 149-153
- 4) Myocardial deformation in pediatric patients with mucopolysaccharidoses: A two-dimensional speckle tracking echocardiography study. Borgia F, Pezzullo E, Schiano Lomoriello V, Sorrentino R, Lo Iudice F, Coccozza S, Della Casa R, Parenti G, Strisciuglio P. *Echocardiography*, 34, 2, 240-249, 2017
- 5) Silent coronary heart disease in patients with type 2 diabetes: application of a screening approach in a follow-up study. Vigili de Kreutzenberg S, Solini A, Vitolo E, Boi A, Bacci S, Coccozza S, et al. *J Diabetes Complications*. 2017 Jun; 31(6):952-957.

- 6) Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. Vitale M, Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Giorda CB, Nicolucci A, Squatrito S, Auciello S, Babini AC, Bani L, Buzzetti R, Cannarsa E, Cignarelli M, Cigolini M, Clemente G, Coccozza S, et al. Clin Nutr. 2016 Nov; 14 (16):31316-4
- 7) Recombinant human thyrotropin improves endothelial coronary flow reserve in thyroidectomized patients with differentiated thyroid cancer, Ippolito S, Ippolito R, Peirce C, Esposito R, Arpaia D, Santoro C, Pontieri G, Coccozza S, Galderisi M, Biondi B. Thyroid, 26, 11, 1528-1534, 2016
- 8) Sex differences in food choices, adherence to dietary recommendations and plasma lipid profile in type 2 diabetes – The TOSCA.IT Study. Vitale M, Masulli M, Coccozza S, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016 Oct; 26(10):879-85