



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**

**Dottorato di Ricerca in
Fisiopatologia Clinica e Sperimentale
XVIII Ciclo**

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

TESI DI DOTTORATO

**"Il ruolo dell'acoustic densitometry nella valutazione della patologia
aterosclerotica vascolare e nella identificazione dei soggetti a rischio"**

TUTORE

Prof. Bruno Trimarco

CANDIDATA

Dr.ssa Clara Bodenizza

RELAZIONE DELL'ATTIVITA' DI RICERCA SVOLTA NEGLI ANNI 2002-2006

PREMESSA SCIENTIFICA DELL'ATTIVITA' DI RICERCA

Il distretto vascolare carotideo è non solo una sede elettiva per lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche, ma è il distretto in cui oggi è possibile, utilizzando l'ultrasonografia ad alta risoluzione integrata dal color-Doppler, mettere in evidenza precocemente le alterazioni strutturali della parete vascolare determinando con notevole precisione sia l'entità che l'estensione delle lesioni endoteliali dell'albero vascolare e valutarne anche gli effetti emodinamici. Gli eventi acuti vascolari – ischemia ed infarto – sono, infatti, scatenati dalla erosione o rottura della placca ateromasica. D'altra parte i più recenti studi angiografici hanno evidenziato che le sindromi acute vascolari del distretto coronarico sono dovute in circa i tre quarti dei casi alla fissurazione di una placca solo moderatamente stenotica (cosiddetta placca "instabile" o "vulnerabile"), mentre solo la restante quota di eventi è provocata dalla erosione di lesioni ateromasiche severe.

Numerosi fattori di rischio agiscono sull'integrità e sulle caratteristiche dell'endotelio vasale. Nei pazienti ipercolesterolemici, per esempio, si assiste allo svilupparsi di processi metabolici come l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità, l'accumulo e la proliferazione di cellule muscolari lisce, l'infarcimento lipidico di cellule macrofagiche, e di un'aumentata espressione delle molecole di adesione, citochine e fattori di crescita che contribuiscono all'infiltrazione di tipo infiammatorio e nei processi proliferativi caratteristici delle diverse fasi dell'aterosclerosi. Nei diabetici la presenza della costante iperglicemia determina una disfunzione endoteliale con una ridotta vasodilatazione dovuta all'inattivazione dell'NO ad opera dei radicali liberi dell'O₂ responsabili dell'inibizione del rilascio endotelio dipendente. Il fumo di sigaretta, infine e la nicotina hanno effetti negativi sull'endotelio mediante l'inibizione del rilascio di prostaciline e dell'attivatore tissutale del plasminogeno endoteliale, un aumento dei radicali liberi dell'O₂ che ossida le lipoproteine a bassa densità determinando effetti simili a quelli chiamati in causa nell'ipercolesterolemia

Il danno vascolare aterosclerotico è costituito dalla deposizione subintimale di sostanze lipidiche e costituisce il punto di partenza per lo sviluppo delle placche aterosclerotiche. D'altra parte esiste una evidente sproporzione tra l'impressionante riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità ottenuta con le statine, farmaci in grado di ridurre efficacemente il colesterolo plasmatico, e il relativamente modesto miglioramento del grado di stenosi coronarica documentato da studi arteriografici.

Tutte queste considerazioni ci hanno spinto durante i 4 anni di studio a valutare le alterazioni nella struttura della parete vascolare nel distretto carotideo, dimostrando quanto e come singoli fattori di rischio possano influenzare la composizione della placca ateromasica tanto da passare dall'evidenza della lesione aterosclerotica all'evento acuto e cioè al quadro di malattia conclamata. In questo ambito di ricerca abbiamo approfondito l'utilità e l'utilizzo di nuove applicazioni nel campo delle diagnostiche non invasive ed il loro ruolo, quale utile approfondimento diagnostico.

METODI E RISULTATI PRELIMINARI DELL'ATTIVITA' DI RICERCA

Gli esami ecografici sono stati effettuati con il paziente in decubito supino ed è stato eseguito con metodica ultrasonografica integrata dalla valutazione del flusso determinato con velocimetria Doppler ed integrata da un'analisi strutturale mediante Acoustic Densitometry al fine di ottenere una valutazione quantitativa della struttura delle pareti carotidea e delle placche aterosclerotiche. Abbiamo espresso i valori di IBS come valori relativi dati dalla differenza tra il valore di IBS (integrated backscatter) ottenuto in una ROI (region of interest) di riferimento a livello dell'avventizia ed il valore di IBS a livello del complesso intima media. L'approccio da noi utilizzato per valutare quantitativamente la composizione della placca è stato quello di

definire le sue proprietà di propagazione acustica attraverso la stima del segnale nativo di radiofrequenza dal tessuto. La misura del segnale di IBS è basata sull'analisi del segnale di radiofrequenza non processato che deriva dall'indice quantitativo ultrasonico con cui differenziare il tessuto normale dal patologico. Abbiamo utilizzato per l'analisi densitometrica un pacchetto software (Acoustic Densitometry) sviluppato dalla Hewlett – Packard incorporato in un ecocardiografo disponibile in commercio (Sonos 5500) munito di sonda da 7.5 MHz. Per questo studio sono stati identificati nell'arteria carotide tre segmenti riconosciuti in base alle loro caratteristiche anatomiche e geometriche. I tre segmenti sono la parte distale della carotide comune, il bulbo e la parte prossimale dell'arteria carotide Interna.

L'attività di ricerca si è differenziata nei vari anni, rivolgendosi dapprima a gruppi di pazienti diversi per condizioni di rischio (ipertesi, diabetici, dislipidemic) e successivamente per trattamento instaurato e goal terapeutico raggiunto.

In particolare, durante il primo anno sono stati selezionati 42 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale di grado I-II, di cui 15 hanno evidenziato all'esame eco color Doppler standard l'assenza di alterazioni carotidiche (gruppo A), 20 la presenza di ispessimento intimale ($1.3 < \text{IMT} < 1$ mm) (gruppo B), e 7 la presenza di placca aterosclerotica ($\text{IMT max} > 1.3$ mm) (gruppo C). Ogni registrazione ha avuto una durata minima di 15 min per lato esaminato ed ogni

paziente è stato sottoposto a due esami consecutivi per poter calcolare la variabilità intraoperatore delle determinazioni.

Le caratteristiche clinico-demografiche e laboratoristiche di tali pazienti sono descritte in tabella 1

Nella selezione della popolazione di pazienti abbiamo tenuto conto del tempo dall'insorgenza e del grado di ipertensione arteriosa (lieve-moderata) e sulla base di questi criteri non abbiamo riscontrato differenze significative nell'analisi densitometrica (Gruppo A: -12 ± 4 db; Gruppo B: -13 ± 2 db; Gruppo C: -12 ± 2 db; n.s.)

Durante il secondo anno abbiamo, invece, voluto valutare il ruolo della eventuale concomitante presenza di altri importanti fattori di rischio (Diabete, ipercolesterolemia, fumo di tabacco) nella caratterizzazione tissutale della parete vasale e della placca carotidea.

Abbiamo studiato tre gruppi di pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale di grado lieve moderato selezionati in relazione alla presenza di altri fattori di rischio: pazienti ipertesi con elevati valori di colesterolo (Gruppo A), pazienti ipertesi e diabetici (Gruppo B), pazienti ipertesi e fumatori (Gruppo C).

Sono stati selezionati, pertanto, 56 pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale di grado I-II, di cui 21 hanno evidenziato elevati valori di colesterolo totale (colesterolo totale 260 ± 10) (gruppo A), 18 la presenza di elevati livelli di glicemia (Glicemia a digiuno 112 ± 9.3) (gruppo B), e 17 con significativa abitudine al fumo di sigaretta (15 sig/die) (gruppo C). Le caratteristiche clinico-demografiche e laboratoristiche di questi pazienti sono descritte in tabella -2

Il risultato della nostra ricerca ha documentato che i valori di IBS nelle zone di interesse dei pazienti ipertesi ed ipercolesterolemici sono risultati differenti rispetto a quelle dei pazienti che presentavano gli altri fattori di rischio. In particolare i valori di IBS sono risultati più bassi, tali da descrivere una diversa composizione della placca aterosclerotica.

Abbiamo ottenuto i seguenti risultati dall'analisi densitometrica (Gruppo A: -13.4 ± 2.8 db; Gruppo B: -11.5 ± 2.4 ± 2 db; Gruppo C: -9.8 ± 2.6 db;).

Durante il terzo anno allo scopo di verificare gli effetti del trattamento instaurati su tali valutazioni diagnostiche abbiamo valutato alterazioni nella struttura della parete vascolare ed analizzato l'eventuale modifica successivamente allo stabile controllo dei valori dei lipidi plasmatici ottenuto con l'assunzione di una terapia farmacologica con statine.

Abbiamo analizzato 28 pazienti, affetti da ipertensione arteriosa essenziale di grado lieve-moderato con il rilievo laboratoristico di elevati livelli di colesterolo plasmatico (> 200 mg/dl) ed evidenza all'esame ecocolor-Doppler di lieve aterosclerosi degli assi carotidei (IMT max $> 1.3 < 2$ mm) i quali sono stati sottoposti a valutazione densitometrica del complesso intima-media. Dopo 3 mesi di dieta ipolipidica si è rivalutata la colesterolemia e sono stati individuati 7 pazienti con livelli plasmatici di colesterolo ben controllati dalla sola dieta (gruppo D) mentre 21 soggetti hanno iniziato terapia

ipolipemizzante, 11 con statine (20 mg/dl-Gruppo A) e 10 con farmaci ipolipemizzanti di diversa composizione (Gruppo B) Tutti i soggetti sono stati sottoposti ai tempi 0 e 12 mesi ad analisi densitometrica del complesso intima-media carotideo.

Le caratteristiche clinico-laboratoristiche di questi pazienti sono descritte in tabella 3

Il risultato della nostra ricerca ha mostrato che i valori di IBS nelle zone di interesse dei pazienti ipertesi ed ipercolesterolemici che assumevano statine sono risultati differenti rispetto a quelle dei pazienti che assumevano diversa categorie di farmaci ipocolesterolemizzanti, in particolare il trattamento con le statine si è mostrato in grado di modificare le lesioni ateromatose più soggette ad andare incontro a fissurazione e rottura, rendendole meno vulnerabili, meno instabili e che questo risultato non dipenda soltanto dalla riduzione dei valori di colesterolemia totale e LDL ma verosimilmente correlato alle proprietà intrinseche della molecola.

L'analisi densitometrica effettuate ci ha mostrato valori di IBS che sono progressivamente aumentati il che è significativo di una placca che modificando gradualmente la sua struttura passa da una componente fibro-lipidica ad una più fibrosa e quindi più stabile. Questi dati suggeriscono che a parità di valori di colesterolo nei pazienti trattati con terapia con statine la placca aterosclerotica è risultata essere meno instabile, meno vulnerabile.

In tabella sono riportati i risultati dell'analisi densitometrica condotta a livello delle lesioni carotidee nei due gruppi studiati (vedi tab 5)

Infine, durante l'ultimo anno abbiamo selezionato una popolazione afferente al nostro ambulatorio affetta da sindrome metabolica e l'abbiamo confrontata con quattro tipologie di pazienti rispettivamente affetti da ipertensione arteriosa di grado lieve-medio, da ipercolesterolemia, da diabete mellito .

I pazienti sono stati selezionati in base ai singoli fattori di rischio: ipertensione arteriosa (gruppo A), diabete mellito (gruppo C), ipercolesterolemia (gruppo B) e messi a confronto con un gruppo di pazienti affetti da sindrome metabolica (gruppo D) diagnosticata seguendo i criteri dell'ATP III.(tab 8)

Tutti i pazienti presentavano all'esame ecocolor-Doppler aterosclerosi di grado lieve degli assi carotidei (IMT max $>1.3 < 2$ mm). Il risultato della nostra ricerca ha mostrato risultati diversi a seconda se esprimevamo in danno aterosclerotico come IMT max o come Integrated back scatter (IBS) (tabella 6-7)(Fig 1-2)

Le caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti sono descritte in tabella 4

Tab. 1: **Caratteristiche cliniche e parametri ematochimici dei pazienti:**

	A	B	C
	n=15	n=22	N=7
Peso (kg)	68± 3.8	71± 4.1	73± 4.0
Altezza (cm)	166± 4.8	167± 5.4	165± 5.1
Età (anni)	50± 6	48± 4	49± 4
PAS/PAD (mmHg)	143±13/89± 3	142±11/91± 4	146±12/88± 2
Glicemia (mg/dl)	102± 4.3	103± 4.2	104± 3.9
Creatininemia (mg/dl)	1.03± 0.9	1.02± 0.9	1.02± 0.8
Azotemia (mg/dl)	44± 1.9	42± 3.0	41± 2.3
Uricemia (mg/dl)	5.4± 1.2	5.2± 1.6	5.3± 1.5
Colesterolemia (mg/dl)	170± 10	178± 7.3	180± 5.6
Trigliceridemia (mg/dl)	150± 6.7	172± 6.5	171± 6.3
Fumo (>15 sigarette) (%)	15	22	7

Tab. 2: **Caratteristiche cliniche e parametri ematochimici dei pazienti:**

	A	B	C
	n=21	n=18	N=17
Peso (kg)	68± 3.8	71± 4.1	73± 4.0
Altezza (cm)	166± 4.8	167± 5.4	165± 5.1
Età (anni)	50± 6	48± 4	49± 4
PAS/PAD (mmHg)	143±13/89± 3	142±11/91± 4	146±12/88± 2
Glicemia (mg/dl)	103± 4.3	112± 9.3	104± 3.9
Creatininemia (mg/dl)	1.03± 0.9	1.02± 0.9	1.02± 0.8
Azotemia (mg/dl)	44± 1.9	42± 3.0	41± 2.3
Uricemia (mg/dl)	5.4± 1.2	5.2± 1.6	5.3± 1.5
Colesterolemia (mg/dl)	260± 9.7	148± 7.3	150± 5.6
Trigliceridemia (mg/dl)	160± 6.7	132± 6.5	140± 6.3
Fumo (>15 sigarette) (%)	0%	0%	100%

Tab. 3: **Caratteristiche cliniche e parametri ematochimici dei pazienti:**

Terapia praticata	statine		inibitori dei	
	Gruppo A		Gruppo B	
	n=11		n=10	
Peso (kg)	68± 3.8		71± 4.1	
Altezza (cm)	166± 4.8		167± 5.4	
Età (anni)	50± 6		48± 4	
PAS/PAD (mmHg)	143±13/89± 3		142±11/91± 4	
Glicemia (mg/dl)	103± 4.3		112± 9.3	
Creatininemia (mg/dl)	1.03± 0.9		1.02± 0.9	
Azotemia (mg/dl)	44± 1.9		42± 3.0	
Uricemia (mg/dl)	5.4± 1.2		5.2± 1.6	
Colesterolemia (mg/dl)	260± 9.7		256± 7.3	
Trigliceridemia (mg/dl)	160± 6.7		132± 6.5	
Fumo (>15 sigarette) (%)	0%		0%	

Tab. 4: **Caratteristiche cliniche e parametri ematochimici dei pazienti:**

	HI A		Ipercolesterolemia		Diabete		SM	
	Gruppo A		Gruppo B		Gruppo C		Gruppo D	
	n=22		n=19		n=20		n=21	
Peso (kg)	70± 3.8		71± 4.1		73±6		82±12	
Altezza (cm)	166± 6.8		174± 5.4		168± 4.8		170± 3.8	
Età (anni)	50± 6		48± 4		50± 6		50± 6	
PAS/PAD (mmHg)	143±13/89± 3		118±11/76± 4		115±11/73± 6		138±11/87± 4	
Glicemia (mg/dl)	103± 4.3		105±9.3		131±18		110±6	
Creatininemia (mg/dl)	1.03± 0.9		1.02± 0.9		1.02± 0.9		1.02± 0.9	
Azotemia (mg/dl)	44± 1.9		42± 3.0		42± 3.0		42± 3.0	
Uricemia (mg/dl)	5.4± 1.2		5.2± 1.6		5.2± 1.6		5.2± 1.6	
Colesterolemia(mg/dl)	156±.7		256± 7.3		168±.7		198±16	
Trigliceridemia (mg/dl)	130± 6.7		132± 6.5		138±5		150±13	
Colesterolo LDL	99±9		160±16		108±8		116±14	
Colesterolo HDL	35±5		70±4		49±6		41±4	
Circonferenza vita	79±6		78±4		78±8		92±16	
Fumo (>15 sigarette) (%)	2±1		3±1		2±1		2±1	

Tab. 5: valutazione con acoustic densitometry degli indici di IBS integrati

Indici di IBS : integrated backscatter (decibel)

I	IBS base	12 mesi
Gruppo A (n=11)	-13±2,8 db	-9± 2db*
Gruppo B (n=10)	-12±1,5 db	-11± 2db

Tab. 6: Indici di danno vascolare carotideo

	Gruppo A n=22	Gruppo B n=19	Gruppo C n=20	Gruppo D n=21
IMT max(mm)	1.33 ±0.3	1.42±0.24	1.47 ±0.2	1.3 ±0.2
CBM max(mm)	1.46±0.25	1.44±0.3	1.38 ±0.5	1.42 ±0.2
Mean max(mm)	1.4 ±0.2	1.39 ±0.2	1.41 ±0.1	1.39 ±0.2
Diametro(cm)	5.8±2.1	6.±1.8	5.7±2.5	5.9±2.0

Tab. 7: Indici di danno vascolare carotideo (IBS)

	Gruppo A n=22	Gruppo B n=19	Gruppo C n=20	Gruppo D n=21
IBS (decibel)	-11,8 ±0.3	-14±0.24	-12,8 ±0.2	-12 ±0.2

Tabella 8

Criteri ATP III

Almeno 3 dei seguenti:

- Glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dL
- Obesità addominale: circonferenza vita ♂ : > 102 cm; ♀ : > 88 cm
- Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL
- HDL-C: ♂ < 40mg/dL; ♀ < 50mg/dL
- Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg o in trattamento antiipertensivo

Figura 1

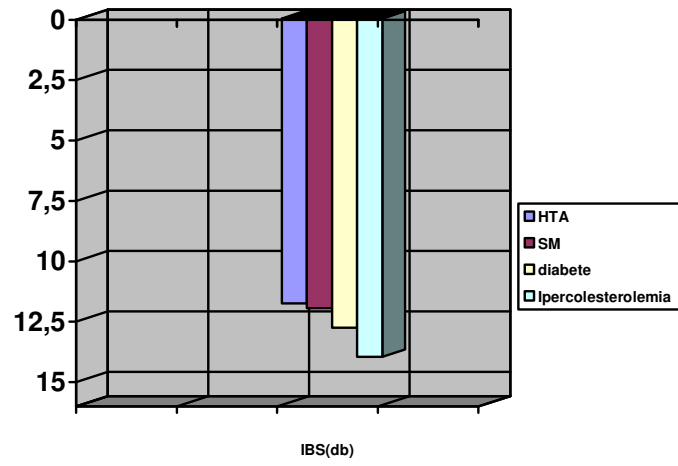
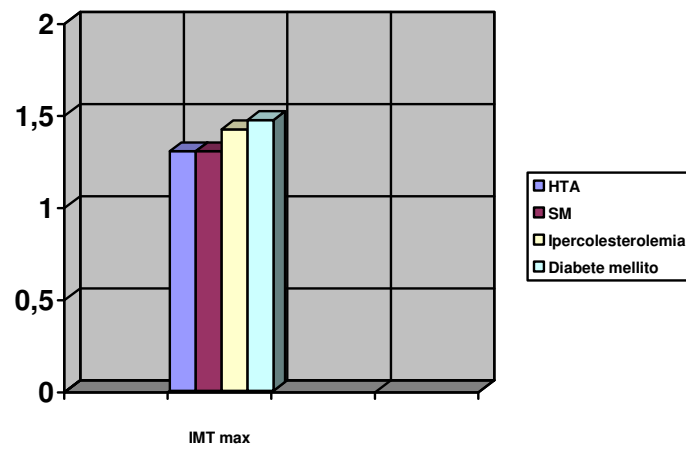


Figura 2



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le tre principali manifestazioni della malattia aterosclerotica cardiovascolare (CVD) comprendono : la cardiopatia ischemica (CHD), l'ictus cerebrale e l'arteriopatia obliterante periferica.

Nel 1997 è stato valutato che oltre 57 milioni di Americani erano affetti da una qualche forma di CVD. Più di un americano su 5 è attualmente affetto da almeno una localizzazione di malattia cardiovascolare. Ogni anno la CVD è responsabile di circa un milione di decessi negli Stati Uniti, circa il 42% del totale, un sesto dei decessi per CVD si verifica in soggetti di età inferiore a 65 anni. Su base annuale circa 1,5 milioni di Americani è colpita da infarto del miocardio (IMA), circa 500.000 da CHD e circa 500.000 da ictus; circa 150.000 muoiono per ictus. La percentuale di decessi per CHD si è ridotta del 40% dal 1968. La mortalità per ictus ha continuato a declinare per tutto il ventesimo secolo. Queste osservazioni hanno sollevato la questione se il declino della mortalità sia dovuto ad una riduzione dell'incidenza a livello della popolazione , il che potrebbe essere attribuito alla prevenzione o semplicemente ad una riduzione dei casi fatali e quindi ad un miglioramento delle terapie. L'opinione corrente è che sia la prevenzione che la terapia hanno contribuito alla riduzione dell'incidenza e della mortalità della malattia. Da queste premesse di natura epidemiologica scaturiscono dei corollari che sostanzialmente sono condensati nel problema della gestione dei soggetti ammalati e nella prevenzione e cura delle espressioni

cliniche della malattia aterosclerotica. La gestione dei pazienti affetti da malattia cardiovascolare di tipo clinico diagnostica si riferisce a tutto l'iter da seguire per l'accertamento, la convalida delle patologie, delle complicanze, dei danni funzionali esitati all'evento acuto, ed il controllo della terapia etc. La cardiologia moderna si avvale di un imponente armamentario di test diagnostici. Comunque per effettuare una buona valutazione clinica è necessario che il medico scelga i test tenendo presente il rapporto costo-beneficio, affinché i test singolarmente o in maniera sequenziale siano utili alla diagnosi ed alla cura.

Una diagnosi ed una stratificazione del rischio precoci sono della massima importanza per l'eventuale inizio del trattamento farmacologico e non , più tempestivo ed idoneo

E' ormai da tutti conosciuto il carattere multifattoriale della patogenesi della malattia aterosclerotica. Si attribuisce ai fattori di rischio l'incidenza e la gravità della malattia. Pertanto, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo di sigarette, storia familiare di accidenti cardiovascolari sono il target delle nostre attenzioni dal punto di vista dell'utilizzo di misure generali di ordine dietetico-ambientale, della correzione dello stile di vita del paziente e nell'utilizzo di classi di farmaci che siano in grado di ridurre l'effetto dei fattori di rischio sugli organi bersaglio.

Recentemente l'attenzione degli studiosi si è rivolta ad individuare non solo quanto queste classi farmacologiche riducessero i fattori di

rischio ma soprattutto l'effetto benefico che tali farmaci apportano in quanto tali (effetto di classe).

L'aterosclerosi è un processo infiammatorio cronico caratterizzato dalla presenza di cellule infiammatorie, proliferazione delle cellule muscolari lisce, accelerato turn over della matrice extracellulare e neovascolarizzazione. La placca aterosclerotica può essere più o meno stabile a seconda della presenza nella sua struttura di prevalente tessuto fibroso o presenza di alterazioni strutturali a maggior contenuto lipidico. Si rende pertanto estremamente necessario utilizzare nuove metodiche di indagine non invasiva per identificare quei pazienti a maggior rischio di eventi vascolari dovuti alla presenza di placche aterosclerotiche che, emodinamicamente non sono significative, ma che presentano un'alterazione di struttura identificabile all'indagine ultrasonografica di ultima generazione.

Il nostro studio si è proposto di valutare l'utilità di una nuova applicazione della metodica ultrasonografica, l'Acoustic Densitometry, nell'identificare le lesioni ateromatose più soggette ad andare incontro a fissurazione e/o rottura perchè presentano una alterazione strutturale a maggior contenuto lipidico e cellulare.

Con questo studio abbiamo valutato le proprietà acustiche della placca che sono condizionate sia dal contenuto di collagene che di lipidi e dalla componente cellulare di macrofagi e linfociti. Il valore di IBS (valutazione densitometrica) nelle zone valutate a livello carotideo, che ecograficamente fino ad oggi venivano valutate esclusivamente in termini di spessori lineari, ha fornito una

caratterizzazione ultrasonica tissutale che rappresenta un validissimo aiuto in termini prognostici e che fino ad ora non era evidenziabile. Tale valutazione non solo è risultata ripetibile ma il suo uso routinario potrà consentire di individuare con estrema precisione la gravità evolutiva del processo aterosclerotico carotideo indipendentemente dalla sua estensione.

BIBLIOGRAFIA

- Castellano M, Muiesan ML, Rizzoni D, et al. Angiotensin converting enzyme I-D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. *Circulation* 1995; 91: 2726-2726.
- Charcot JM, Bouchard C. Nouvelle recherches sur la pathogenie de l'hémorragie cerebrale. *Archs. Physiol.* 1868; 1:110:643-725.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part. 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Cooper A, Heagarty A. Small arteries and hypertension. *J. Hypertens.* 1994; 12 (suppl.1): 33-5.
- Cove DH, Seddon M, Fletcher RF, et al. Blindness after treatment for malignant hypertension. *Br. Med. J.* 1979; 3: 245.
- Cruickshank JK, Beevers DG, Osbourne VL et al. Heart attack, stroke, diabetes and hypertension in west indians, Asians, and White in Birmingham, England. *Br. Med. J.* 1980; 281: 1108.
- Cruickshank JM. Coronary flow reserve and the J-curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *Br. Med. J.* 1988; 297: 1227-30.
- Cuocolo A, Sax FL, Brush YE et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 978-986.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al. Lack of correlation between left ventricular mass and diameter of extramural coronary arteries in hypertensive patients. *J. Am. Hypertens.* 1999.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Left ventricular concentric remodelling and carotid structure changes in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1996;14: 1441-1446.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Similarities and differences in structural and functional changes of left ventricle and carotid arteries in young borderline hypertensives and in athletes. *J. Hypertens.* 1996; 14: 759-764.
- Cuspidi C, Sampieri L, Angioni L et al. Right ventricular wall thickness and function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: echoDoppler study. *J. Hypertens.* 1989; 7 (suppl.6): 108-109.
- Dalhof B, Pennert K, Hansonn L et al. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95-110.
- De Simone G, Devereux RB, Daniels SR et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1056-1062.
- De Simone G, Devereux RB, Roman MG et al. Assessment of left ventricular function by midwall fractional shortening endsystolic stress relation in human hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23:1444-1451.
- Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Clinical impact of twenty-years of research on left ventricular hypertrophy. *Nutr. Metab. Cardiovasc.* 1998; 8 (suppl.5):3-9.
- Devereux RB, Roman MG, Ganau A et al. Cardiac and arterial hypertrophy and atherosclerosis in hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 802-809.
- Doyle AE. Hypertension and vascular disease. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4 (suppl): 103-6.
- Doyle AE. Vascular complications of hypertension. In handbook of hypertension, Vol.1: Clinical aspects of essential hypertension (ed Robertson JIS) Amsterdam: Elsevier, 1983: 365-77.
- Eliasson K, Rytting KR, Hylander B. et al. A dietary fibre supplement in the treatment of mild hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Hypertens.* 1992; 10: 195-9.

BIBLIOGRAFIA

- Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M et al: Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality: the Ventimiglia di Sicilia project. *Int J Obes* 2001, 25, 185-190.
- Dannenberg AL, Keller JB, Wilson PW, Castelli WP: Leisure time physical activity in the Framingham Offspring Study: description, seasonal variation, and risk factor correlates. *Am J Epidemiol* 1989, 129, 76-88.
- Davydov L, Cheng JW: The association of infection and coronary artery disease: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9, 2505-17.
- Forgione MA, Leopold JA, Loscalzo J: Roles of endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2000 15, 409-15.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995, 333, 677-85.
- Noto D, Barbagallo CM, Cavera G et al.: Leukocyte Count, Diabetes Mellitus and Age are strong predictors of Stroke in a Rural Population of Southern Italy: a eight years follow-up. *Atherosclerosis* 2001, 157, 225-231.
- Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN: Concentration of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic hearth disease. *Br Med J* 1989, 298, 998-1002.
- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993, 270,2195-9.
- Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999, 138, S419-20.
- Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM et al: Insulin and risk of cardiovascular disease:a meta-analysis.*Circulation* 1998, 97, 996-1001.