



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI

**CORSO DI DOTTORATO IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E
NEUROLOGICHE
CICLO XX**

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Neurologiche

**Insulino-Resistenza e Funzione Miocardica.
Studio DTI in pazienti diabetici e con
Sindrome Metabolica**

Relatore:
Prof. Giuseppe Mercurio

Tesi di dottorato di:
Davide Piano

Anno accademico 2007/2008

SOMMARIO

Introduzione

Il diabete mellito

Sindrome metabolica

Definizione

Prevalenza

Mortalità e morbilità

Componenti sindrome metabolica

Sindrome metabolica e disfunzione miocardica

Materiale e metodo

Soggetti studiati

Ecocardiografia standard

TDI e stress test con dobutamina

Analisi statistica

Risultati

Caratteristiche cliniche

Caratteristiche ecocardiografiche

Dati DTI, strain e strain rate

Discussione

Cardiomiopatia diabetica

Sindrome metabolica e disfunzione miocardica

Osservazioni cliniche

Limiti dello studio e prospettive future

INTRODUZIONE

Il diabete mellito

Il diabete mellito comprende un gruppo di comuni disordini metabolici che condividono il fenotipo dell'iperglicemia. Le numerose, diverse tipologie esistenti di diabete sono causate da una complessa interazione di fattori genetici, componenti ambientali e stili di vita. In relazione alla diversa eziologia del diabete, i determinanti dell'iperglicemia possono includere una ridotta secrezione di insulina, una diminuita capacità di utilizzare il glucosio, un'aumentata produzione di glucosio, ovvero una combinazione dei diversi fattori.

L'anomalia metabolica associata con il diabete mellito è causa di alterazioni fisiopatologiche secondarie a carico di numerosi organi e sistemi. Le implicazioni del diabete producono una grave condizione morbosa del paziente ed un crescente e gravoso impegno per l'Organizzazione Sanitaria.

Le 2 vaste categorie di diabete sono denominate di tipo 1 e di tipo 2. Il tipo 1 è caratterizzato da una distruzione autoimmune delle cellule beta, con conseguente deficienza insulinica (ipoinsulinemia); il tipo 2 rappresenta un eterogeneo gruppo con il comune fenotipo dell'iperglicemia indotta da gradi variabili di resistenza all'insulina, con una sua ridotta azione sugli organi effettori (muscolo scheletrico, fegato), ridotta secrezione dell'ormone ed accresciuta produzione di glucosio.

Il diabete di tipo 2 è preceduto da un periodo di anormale omeostasi glucidica sul quale dovrebbe concentrarsi l'impegno per una precoce identificazione e una strategia di prevenzione delle complicanze. Infatti, oltre la nota relazione fra diabete mellito e maggior rischio cardiovascolare, si va delineando la responsabilità patogenetica delle precoci alterazioni glucidiche che precedono la sindrome clinica e che,

il più delle volte, si accompagnano ad una condizione di sovrappeso o di franca obesità. L'impegno attuale è, dunque, quello di non limitarsi a diagnosticare il diabete mellito (valori di glicemia ≥ 126 mg/dl), ma le condizioni di dismetabolismo glucidico che lo precedono, quali l'alterata glicemia a digiuno (IFG, valori di glicemia ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl) e l'alterata tolleranza ai glucidi (IGT, accertata mediante carico orale di glucosio: > 140 mg/dl e ≤ 199 mg/dl dopo 2 h dal carico).

Le complicanze croniche del diabete possono essere suddivise in vascolari e non vascolari. A loro volta, le complicanze vascolari vanno distinte in microvascolare (retinopatia, neuropatia, nefropatia) e macrovascolari (CAD, arteriopatie periferiche, vasculopatie cerebrali). Il rischio di complicanze croniche aumenta in funzione della durata dell'iperglicemia: di norma, esse si rendono clinicamente evidenti nella seconda decade di malattia. Dal momento che il diabete di tipo 2 ha un lungo periodo asintomatico di iperglicemia, le complicanze si manifestano, assai spesso, all'epoca della prima diagnosi.

La morbilità e la mortalità per CAD sono da 2 a 4 volte più rappresentate nei pazienti con diabete di tipo 2. Il ruolo causale dell'iperglicemia è incerto nel determinismo delle lesioni macrovascolari; eppure, esse correlano assai bene con i livelli di glucosio plasmatico a digiuno e postprandiale, così come con l'HbA1C. Altri fattori, quali dislipidemia ed ipertensione coesistenti, svolgono un ruolo determinante nella patologia macrovascolare.

La Sindrome Metabolica: definizione e generalità

Alla luce delle precedenti considerazioni (ribadite con enfasi dalle linee guida dell'ADA di recente pubblicazione¹) e degli studi epidemiologici che hanno dimostrato la stretta associazione fra obesità e malattie cardiovascolari aterosclerotiche²⁻⁹, si è affermato il concetto di

Sindrome Metabolica (SM), intesa come un insieme di fattori di rischio, metabolici e non, che promuovono lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari.

La SM, per quanto nosologicamente omogenea, rappresenta non un'unica entità morbosa, ma, piuttosto, una costellazione (clustering, nell'accezione anglosassone) di fattori di rischio altamente correlati i quali, agendo insieme, producono un sostanziale incremento della probabilità di contrarre una disfunzione cardiocircolatoria¹⁰. La definizione iniziale fu quella di sindrome X, coniata da Gerald Reaven alla fine degli anni '80.

Il caratteristico profilo della SM prevede l'accumulo di adiposità viscerale, cui si affiancano la resistenza all'insulina, l'ipertensione arteriosa ed un profilo lipoproteico aterogeno, quest'ultimo in una tipica versione a 3 componenti patogene: ipertrigliceridemia, ridotte lipoproteine ad alto peso molecolare (HDL) e presenza di lipoproteine a basso peso molecolare (LDL) piccole, dense ed altamente ossidate. Si tende, inoltre, ad includere in questa sindrome altri aspetti, quali uno stato pro-infiammatorio e trombofilico e la microalbuminuria, per quanto tali caratteri non siano stati precisati né quantificati con definiti limiti ponderali.

La SM ha ricevuto una precisa messa a punto ed una chiara collocazione nella strategia di contenimento del rischio cardiovascolare da quando essa è stata inserita nelle Linee Guida aggiornate dell'Adult Treatment Panel III, che ne raccomanda il trattamento, dietetico, igienico e farmacologico, in aggiunta a quello, già previsto, dei livelli elevati di LDL¹¹.

Sono state proposte varie definizioni per l'accertamento clinico della SM:

- Per l'*Organizzazione mondiale della sanità*¹² viene posta come componente fondamentale l'insulino-resistenza, in tutte le sue manifestazioni (IFG, IGT, diabete mellito tipo 2), con l'associazione di almeno 2 dei seguenti componenti: ipertensione arteriosa, ipertrigliciridemia, ridotte HDL (<35 mg negli uomini, <40 mg nelle donne), BMI >30 kg/m² e/o rapporto vita / fianchi >0,9 cm negli uomini, >0,85 nelle donne, albuminuria >20 µg/min.
- Per il *National cholesterol education program's adult treatment panel III report (ATPIII)*¹¹ l'accento è posto sull'accumulo di grasso viscerale, con una circonferenza addominale >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne; trigliceridi >150 mg/dl; HDL <50 mg negli uomini e < 40 mg nelle donne; ipertensione arteriosa ≥130/85 mmHg; glicemia a digiuno >110 mg/dl.
- Per l'*American Heart Association/National heart, lung and blood institute*¹³ vale una definizione simile a quella dell'ATPIII, con alcune varianti: circonferenza vita (cut-off modificati in base ai gruppi etnici di appartenenza); glicemia (valore normale ridotto a 100 mg/dl).
- Per la *Federazione Internazionale di Diabetologia (IDF)*¹⁴ la soglia della circonferenza addominale, riconosciuta come elemento fondamentale per la diagnosi di SM, viene aggiustata a seconda del gruppo etnico di appartenenza. Devono associarsi 2 altre determinanti.

Prevalenza della sindrome metabolica

Varia a seconda della definizione utilizzata e, in parte, sulla base della popolazione studiata. Utilizzando i criteri definiti dalla NCEP ATP III, il NHANES 1999-2000¹⁵ e il NHANES III¹⁶ hanno calcolato una prevalenza variabile dal 23% al 27% nella popolazione bianca e del 32% tra gli americani di origine messicana. Nell'ARIC study¹⁷ la prevalenza della SM è risultata del 28% negli uomini e del 34% nelle donne. Nel KUPIO study¹⁸ essa è variata dall'8,8% al 14,3%, a seconda che si sia utilizzata la definizione dell'WHO o quella dell'ATPIII. Lo studio europeo DECODE¹⁹, impiegando una definizione dell'WHO modificata, ha stimato una prevalenza del 15,7% negli uomini e del 14,2% nelle donne. Tutti gli studi comunque hanno dimostrato un aumento della prevalenza con l'aumentare dell'età (sino al 43,5% negli adulti con più di 60 anni).

Particolari gruppi etnici sono più suscettibili alla SM, ad esempio i già citati Americani di origine messicana e gli Americani nativi. Inoltre, la menopausa favorisce il manifestarsi della SM nella donna. Nell'età post-fertile la SM incrementa la sua prevalenza di oltre il 60%, anche quando il fenomeno venga normalizzato verso fattori confondenti quali l'età, il BMI e l'inattività fisica. La spiegazione di questo cospicuo incremento è da attribuire alla condizione facilitatoria rappresentata dall'esaurimento della funzione ovarica e, in special modo, dell'increzione estrogenica che induce nella donna aumento ponderale, con morfologia adiposa di tipo maschile, un profilo lipemico più aterogenico, incremento pressorio e minor tolleranza glucidica.

I dati epidemiologici relativi al 2000 stimano in 43 milioni gli americani affetti da SM. Considerando che l'affezione dimostra di espandere la sua prevalenza in conseguenza dell'estendersi della popolazione obesa e di uno stile di vita sempre più sedentario, è

presumibile che negli ultimi anni il numero di soggetti affetti sia ulteriormente aumentato di alcuni milioni.

Eziologia della sindrome metabolica

Per quanto la genesi della SM rimanga sconosciuta, viene sospettata come sua causa una combinazione di fattori. La condizione di insulino-resistenza è certamente influenzata da fattori genetici. Oltre 50 mutazioni sono state messe in luce da Hone J. e coll.²⁰ nel gene che codifica per il recettore dell'insulina a livello del cromosoma. Alcune variazioni a livello del gene che codifica per la proteina legante gli acidi grassi, localizzato nel cromosoma 4, sono associate ad insulino-resistenza²¹. Studiando 1028 coppie di gemelli maschi²², è stata riscontrata una maggiore concordanza di dislipidemia ed ipertensione nei monozigoti rispetto agli eterozigoti. Tra i gemelli monozigoti discordanti, quello con ipertensione e dislipidemia pesava significativamente di più, dimostrando un'interazione tra fattori genetici ed influenze ambientali sul manifestarsi della SM²³.

Morbilità e mortalità cardiovascolare

Vi è una grande discussione fra gli esperti internazionali circa il valore aggiuntivo come fattore di rischio per malattie cardiovascolari della SM rispetto ai classici fattori di rischio riconosciuti (fumo di sigaretta, LDL, ipertensione arteriosa). La previsione del rischio cardiovascolare a 10 anni viene sicuramente ben stabilita con il classico Framingham risk score²⁴; tuttavia, nei soggetti che manifestano la SM, il rischio a lungo termine rimane elevato a prescindere da tale metodo di apprezzamento. Il Kuopio study¹⁸, studio longitudinale durato 11 anni, ha valutato l'associazione fra SM e mortalità cardiovascolare e totale utilizzando i criteri dell'ATPIII e quelli dell'OMS su una popolazione di 1209 uomini di età compresa fra i 42 aa e i 60 aa, con esclusione dei

soggetti con storia di tumore, diabete mellito e malattie cardiovascolari. È stata chiaramente dimostrata una relazione fra SM e mortalità sia da coronaropatia (RR:3,77) che da malattie cardiovascolari (RR:3,55). Una recente meta-analisi di Gami²⁵ et al., analizzando 37 studi longitudinali per un totale di 172,573 pazienti affetti da SM (definizioni dell'APTIII e dell'OMS), ha dimostrato un incremento sia degli eventi cardiovascolari sia della mortalità (RR 1,6 - 2,18). Il rischio cardiovascolare è risultato più elevato di circa 1/3 nelle donne rispetto agli uomini.

Componenti della sindrome metabolica

L'obesità addominale è riconosciuta come una delle componenti della sindrome, ma, soprattutto, come una vera e propria condizione patogenetica. L'accumulo di grasso a livello addominale (androide) sembra possedere caratteristiche diverse da quello dell'accumulo in altre parti del corpo, quali glutei e radice degli arti (ginoide) in relazione alla sua capacità di essere più strettamente correlato alle altri componenti della SM.

Ricordiamo che l'obesità e l'aterosclerosi sono state ipotizzate avere un'eziologia infiammatoria²⁶⁻²⁹. Infatti le cellule immunitarie giocano un ruolo in tutti gli stadi del processo aterosclerotico e a livello cellulare la loro interazione con l'endotelio sembra essere un processo chiave nella formazione della placca aterosclerotica. È stato ipotizzato un legame fra obesità e infiammazione, attraverso l'evidenza che citochine pro-infiammatorie come il TNF α , la PCR e l'interleuchina-6 risultano elevate nell'obesità³⁰. L'elevato introito di cibi ricchi di grassi è risultato associato a stress ossidativo e all'attivazione del fattore nucleare di trascrizione pro-infiammatorio kappa-beta (NFk-B)³¹⁻³².

L'obesità è strettamente associata all'insulino-resistenza (vedi oltre) e ad una ridotta secrezione di diverse adipochine, quali l'adiponectina

che dimostra di possedere proprietà anti-infiammatorie, oltre ad essere un potente sensibilizzatore dell'insulina³³⁻³⁵.

L'adiposità addominale è associata anche ad elevati livelli di acidi grassi liberi (FFA), in grado di potenziare la disfunzione endoteliale, causare una alterazione dell'assetto lipidico in senso aterogeno ed alterare il recettore insulinico, cooperando con altri fattori al determinismo dell'insulino-resistenza.

La resistenza all'insulina con la conseguente iperinsulinemia è considerata da alcuni la vera causa della SM; come s'è detto, essa è strettamente correlata all'obesità e va aumentando con l'aumentare del grasso addominale.

Concorrono a determinare resistenza all'insulina, che si accompagna con iperinsulinemia, la presenza di elevati livelli di FFA (lipotossicità)³⁶⁻³⁷, l'iperglicemia, attraverso la produzione di radicali liberi (glicotossicità)³⁸, nonché le citochine infiammatorie secrete dagli adipociti³⁹.

L'iperinsulinemia, a sua volta, determina una serie di modificazioni dell'assetto lipidico con aumento degli FFA e dei trigliceridi; infine, l'ipertrigliceridemia tenderebbe a "sovraccaricare" le HDL che verrebbero trasformate in piccole HDL attraverso un processo di idrolizzazione; queste sarebbero così filtrate dai reni, con riduzione della componente HDL e delle apolipoproteine A. L'iperinsulinemia sarebbe poi responsabile di effetti diretti sulle cellule miocardiche, con induzione dell'ipertrofia, sia con modalità diretta che attraverso una stimolazione del sistema nervoso simpatico.

Il profilo lipoproteico della SM è rappresentato, come si è detto, da un tipico assetto a 3 componenti patogeni: ipertrigliceridemia, ridotte HDL e presenza di LDL piccole, dense ed altamente ossidate. Tale dislipidemia aterogenica è in gran parte causata dall'obesità e dall'insulina resistenza.

L'ipertensione arteriosa è il noto fattore di rischio maggiore per malattie cardiovascolari. Per quanto essa sia una componente non metabolica della sindrome, nella sua genesi multifattoriale viene fatta rientrare l'azione dell'insulina sui vasi arteriosi e l'attivazione simpatica.

Lo stato pro-infiammatorio e quello pro-trombotico sarebbero direttamente indotti dalle sostanze prodotte dagli adipociti (PCR, citochine infiammatorie, PAI-1). Tale condizione, evidentemente, faciliterebbe l'aterogenesi e favorirebbe la formazione di trombi fibrinici e piastrinici.

All'origine dello stato proinfiammatorio recenti evidenze suggeriscono che vi sia l'apporto di quantità eccessive di macronutrienti, con ridotto introito di fibre, frutta e verdura. Questo tipo di alimentazione indurrebbe uno stress ossidativo e una risposta infiammatoria (Figura 2).

È stato, altresì, ipotizzato che alla genesi della SM concorra un'alterazione del sistema nervoso simpatico. L'ipotesi è basata sul fatto che, in modelli animali, un'alterazione del controllo simpatico sul consumo energetico risulta in grado di favorire, direttamente o indirettamente, un incremento di peso e, nel tempo, la comparsa di una franca obesità⁴⁰⁻⁴¹

Alcune condizioni patologiche proprie della SM, quali l'ipertensione arteriosa e l'obesità, dimostrano di determinare, quando associate, un incremento dell'attività simpatica maggiore di quello inducibile da ciascuna di loro⁴². Tra le prove dell'iperattività simpatica, un incremento di metaboliti catecolaminergici nelle urine dei pazienti con SM⁴³, una ridotta variabilità della frequenza cardiaca con basso rapporto LF/HF⁴³, la ridotta secrezione di NE nei pazienti affetti da SM dopo riduzione del BMI⁴⁴. Infine, recenti studi di microneurografia hanno direttamente dimostrato un più alto livello di attività simpatica

nei soggetti affetti da SM⁴⁵⁻⁴⁶. Le interpretazioni dell'anormalità neuro-simpatica riguardano una disfunzione barocettoriale, con minor controllo sul tono adrenergico⁴⁷, l'iperinsulinemia⁴⁸⁻⁵¹ ed altri fattori regolatori cardiovascolari, come l'angiotensina II e l'NO, attraverso le loro interferenze con il sistema ortosimpatico⁵²⁻⁵³.

Sindrome metabolica e disfunzione miocardica

Un interesse crescente si sta indirizzando a verificare la possibilità che la SM, così come il diabete mellito, possa causare alterazioni della fibra miocardica con lo sviluppo, nel tempo, di una franca insufficienza cardiaca.

La suggestiva ipotesi si basa, in primo luogo, su due linee di evidenza: *a.* la dimostrazione, da studi sperimentali ed epidemiologici, della relazione fra insulino-resistenza ed insufficienza cardiaca; *b.* le evidenze ottenute con l'applicazione di una metodica ultrasonora basata sull'effetto doppler applicato alla fibra miocardica, il doppler tissue imaging (DTI), idonea a valutare in dettaglio la funzione sistolica e diastolica.

Per quanto riguarda il primo aspetto, è ormai acquisito che l'insulina è dotata di molteplici effetti fisiologici, attivi non solo sul metabolismo glucidico, ma anche su varie strutture ed organi, quali l'endotelio vascolare, il cuore, il fegato, il tessuto adiposo e il muscolo scheletrico.

L'occupazione del recettore insulinico determina l'attivazione a cascata di molteplici segnali intracellulari. Questi si possono sostanzialmente dividere in due versanti: l'uno promuove gli effetti metabolici (uptake del glucosio, gluconeogenesi, sintesi del glicogeno) e la produzione di NO endoteliale tramite la fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K); l'altro induce effetti mitogeni, di sintesi proteica e di produzione di endotelina attraverso la mitogeno-attivata protein

chinasi (MAPK). Inoltre, l'insulina stimola l'attività del sistema nervoso simpatico a livello centrale.

A livello miocardico, l'insulina provoca un aumento della frequenza cardiaca, della contrattilità e dell'uptake del glucosio; provoca anche un reclutamento di capillari, con incremento del flusso.

L'effetto netto sull'omeostasi cardiovascolare e metabolica di tutte queste azioni negli individui sani è di vasodilatazione e di maggior uptake di glucosio a livello dei tessuti periferici. In presenza di insulino-resistenza, gli effetti mediati dal PI3K risultano alterati, all'opposto di quelli mediati dal MAPK, che permangono conservati.

L'insulino-resistenza, pertanto, può compromettere tutti gli effetti emodinamici positivi, quali la vasodilatazione ed esacerbare quelli negativi (vasocostrizione), inducendo pure disfunzione endoteliale. Negli stati di insulino-resistenza vi è un'alta concentrazione di FFA che, oltre a peggiorare la resistenza all'ormone, producono effetti negativi diretti sulla cellula miocardica, tramite un accumulo di grassi al suo interno, tossici per la fibra cardiaca, e una modificazione del metabolismo cellulare, con un maggior utilizzo degli FFA ed una minore efficienza energetica⁵⁴⁻⁵⁶. La già menzionata up-regulation del sistema adrenergico contribuisce all'insorgenza della cardiomiopatia tramite apoptosi, necrosi e fibrosi⁵⁷⁻⁵⁹. Elevati livelli di catecolamine spesso presenti in individui insulino-resistenti promuovono la lipolisi incrementando ulteriormente gli FFA circolanti che a loro volta peggiorano l'insulino-resistenza.

Premesse e ragioni del nostro studio

Studi epidemiologici e clinici hanno trovato un nesso fra stato di insulino-resistenza, alterazioni morfo-funzionali⁶⁰ del ventricolo sinistro e successivo sviluppo di insufficienza cardiaca⁶¹, confermando almeno in parte gli studi sperimentali.

La disponibilità di una nuova metodica, quale il DTI in grado di quantificare la funzione miocardica regionale⁶²⁻⁶³. ha rapidamente ampliato la possibilità verifica diretta delle conseguenze cardiache del dismetabolismo glucidico, nella sua fase preclinici e nella malattia diabetica conclamata.

La tecnica si basa sull'effetto doppler che, a differenza di quanto avviene con l'ecocardiografia convenzionale, non si applica agli elementi corpuscolati del sangue, rilevando alta velocità e bassa ampiezza, ma al tessuto miocardico, registrando bassa velocità con elevata ampiezza.

Le fibre miocardiche si muovono lungo tre piani fondamentali: longitudinale, radiale e circonferenziale. In un sistema di coordinate ultrasonore riconosciamo tre vettori: assiale, laterale e d'elevazione. Ideale sarebbe disporre di una metodica in grado di misurare selettivamente il movimento e la velocità sui ciascuno dei 3 piani. In realtà, ciò è possibile con la tecnica ecocardiografica 3D o con la RM; ma tali metodiche non operano in real time e hanno una scarsa risoluzione temporale.

Alle nostre esigenze viene incontro la valutazione, desunta dai dati ottenuti dal DTI, dello Strain (ϵ) e dello Strain Rate (SR).

Lo ϵ rappresenta la deformazione di un oggetto rispetto alla sua dimensione originaria ed è espresso in percentuale; lo SR è invece la velocità con la quale avviene questa deformazione espressa in 1/sec. Piuttosto che valutare il movimento di un segmento rispetto alla

sonda emittente, lo SR valuta il movimento di un segmento miocardico rispetto a quello vicino e, quindi, non risulta influenzato dal movimento dei segmenti attigui né dalle condizioni di precarico e postcarico.

È possibile misurare due tipi di ε : quello longitudinale (per convenzione considerato negativo) e quello radiale (per convenzione considerato positivo).

Lo SR è risultato strettamente correlato con il dp/dt misurato invasivamente e rappresenta un indice affidabile di contrattilità⁶⁴. Lo ε è risultato maggiormente correlato con lo stroke volume e la frazione di eiezione, risultando maggiormente influenzato dalle condizioni di carico.

Diverse condizioni intrinseche alla metodica DTI limitano la valutazione dello ε e dello SR. In primo luogo la tecnica è estremamente sensibile al rumore del segnale (signal noise); è quindi essenziale un'accurata acquisizione d'immagini, evitando artefatti e utilizzando alti frame rate (>100 frame/sec). Una seconda limitazione è data dalla scarsa risoluzione spaziale delle immagini, dovuta alla necessità di un'alta risoluzione temporale, essenziale per temporizzare i fenomeni sistolici e diastolici. Inoltre, come tutte le metodiche Doppler anche lo ε e lo SR sono sensibili all'allineamento del fascio ultrasonoro (sono tollerati angoli non superiori ai 20°); ciò limita la valutazione dei segmenti miocardici a quelli medio-basali. La valutazione delle velocità avviene in un'unica direzione (assiale), mentre il cuore ha anche movimenti di torsione che possono far fuoriuscire il volume campione e alterare la curva di SR.

Malgrado le sue limitazioni, questa metodica è stata ampiamente validata per l'identificazione di precoci alterazioni della fibra miocardica in diverse patologie: cardiomiopatie da accumulo (amiloidosi), cardiopatie ipertrofiche e valvolari.

La metodica è stata applicata estesamente nello studio del miocardio dei soggetti affetti da diabete mellito per identificare segni precoci di disfunzione sisto-diastolica, indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra ed ischemia miocardica⁶⁵⁻⁶⁸

In questo studio sono state messe a confronto due popolazioni di pazienti; una composta da soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 da almeno 5 anni, non insulino-trattato; l'altra da soggetti affetti da SM. Tutti i soggetti di quest'ultima popolazione avevano una alterata glicemia a digiuno (IFG o IGT) oltre i comuni parametri utilizzati per l'identificazione della SM.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare eventuali differenze di indici di funzione sisto-diastolica fra i soggetti affetti da SM e i soggetti affetti da diabete mellito tipo 2.

Materiali e Metodo

Soggetti studiati. Sono stati arruolati 20 pazienti con diabete mellito tipo 2 diagnosticato da non meno di 5 anni (12 donne e 8 uomini; età media 60 ± 8) e 21 pazienti affetti da SM (classificazione IDF) di recente diagnosi (13 donne e 8 uomini; età media 57 ± 10).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione cardiovascolare completa (anamnesi e visita, ECG, ecocardiogramma mono- e bidimensionale color Doppler, TDI basale (con ϵ e SR), ecografia dei tronchi epiaortici per il calcolo dello spessore medio-intimale (IMT), esami ematochimici completi.

Le condizioni di inclusione nello studio prevedevano anamnesi e indagine clinica negativa per cardiopatia ischemica, negatività ECGgrafica ed eco 2D per ipertrofia miocardica, frazione di eiezione $>55\%$ (metodo di Simpson in eco 2D). Sono stati, altresì, esclusi i pazienti portatori di valvulopatia, dissinergie ecografiche a riposo, fibrillazione atriale o altre aritmie maggiori.

In base all'IMT, abbiamo diviso i nostri pazienti in due gruppi: con $IMT \leq 1$ mm. e con $IMT > 1$ mm. I soggetti del gruppo II ($IMT > 1$ mm, 13 diabetici e 13 soggetti affetti da SM) sono stati sottoposti ad un ecostress con stimolo farmacologico (dobutamina ad alta dose). L'indagine è stata motivata dalla presenza della suddetta lesione vascolare preclinica e si è indirizzata all'esclusione di una coronaropatia non conosciuta, nonché alla valutazione della riserva contrattile.

I dati dei due gruppi sono stati confrontati con una popolazione di soggetti normali confrontabili per età.

Ecocardiografia standard. L'indagine è stata eseguita con pazienti in decubito laterale sinistro, utilizzando un ecocardiografo

commerciale (Toshiba Aplio) con sonda multifrequenza. Sono state ottenute immagini tomografiche standard (parasternale asse lungo, asse corto, apicale quattro, due e tre camere). Le velocità di flusso transmitraliche sono state registrate usando un Doppler convenzionale pulsato, posizionando il volume campione a livello delle estremità della valvola mitrale in quattro camere apicale. Sono state misurate le velocità delle onde E ed A, il tempo di decelerazione dell'onda E e il rapporto E/A. Tutte le immagini sono state digitalizzate su supporto CD. I diametri, la massa e gli spessori della parete del ventricolo sinistro sono stati misurati su tracce monodimensionali ottenute da immagini in bidimensionale in parasternale asse corto secondo i criteri della Società Americana di Ecocardiografica. I volumi telediastolici e telesistolici sono stati ottenuti da immagini apicali in 4 e 2 camere con relativo calcolo della frazione di eiezione secondo il metodo biplano di Simpson. Tutti i valori sono stati ottenuti dalla media di 3 misurazioni.

TDI e stress test con dobutamina. Le velocità miocardiche sono state registrate utilizzando un alto frame rate (>100fps). I dati sono stati acquisiti in proiezioni apicale per valutare la funzione longitudinale (4, 2 e 3 camere, rispettivamente, per i segmenti medio-basali del setto inferiore e della parete laterale, i segmenti medio-basali della parete inferiore ed i segmenti medio-basali della parete infero-laterale) e in parasternale asse corto (porzione media della parete posteriore) per valutare la funzione radiale.

Di ciascun segmento sono stati misurati i valori di ϵ e di SR. A livello del segmento basale del setto inferiore e di quello della parete laterale sono stati misurati il picco sistolico miocardico (S_m) e le velocità di riempimento diastoliche (E_m , A_m). Gli stessi parametri sono stati misurati a livello del segmento medio della parete posteriore nella proiezioni asse corto.

Le immagini sono state ottenute con il migliore allineamento del fascio ultrasonoro rispetto al segmento miocardico di interesse.

Dopo aver registrato le immagini basali, è stata somministrata dobutamina secondo protocollo standard incrementale di tre minuti: da 5 gamma a 40 gamma/kg per minuto fino al raggiungimento della frequenza massima prevista. In caso di mancato raggiungimento di tale frequenza, è stata somministrata atropina a dosi crescenti di 0,5 mg, fino ad un massimo di 1 mg. Le immagini sono state acquisite solo al picco dello stress. Nel corso dell'intero esame, sono state monitorate la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa ed è stato registrato l'ECG a 12 derivazioni.

L'esame è stato interrotto al raggiungimento della frequenza cardiaca massima prevista, ovvero alla comparsa di: dolore toracico di entità severa, dissinergie di almeno due segmenti miocardici, ipertensione arteriosa sistolica >220mmHg, ipotensione sintomatica o riduzione della pressione sistolica a valori <100mmHg, comparsa di effetti collaterali non tollerati.

L'analisi del movimento regionale di parete è stata eseguita utilizzando il modello a 16 segmenti con punteggio da 1 a 4, a seconda che il segmento fosse, rispettivamente, *normale*, *ipocinetico*, *acinetico* o *discinetico*. Sono stati esclusi dall'analisi i segmenti scarsamente visualizzati in condizioni basali e/o sotto stress. I pazienti che, a livello di un qualunque stadio del test, presentassero ipocinesia o acinesia sono stati esclusi dallo studio.

Tutti i dati sono stati registrati in formato digitale per l'analisi "offline".

Analisi statistica. I risultati dello studio sono riportati come medie e deviazione standard. Le differenze tra i dati ottenuti in condizioni basali, ovvero in corso di stress con dobutamina sono state valutate utilizzando il test di Student a due code per dati appaiati (o test di Wilcoxon per ranghi se necessario). Il test del Chi quadro è stato utilizzato per valutare le differenze tra le due popolazioni. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Caratteristiche della popolazione studiata. Dell'intero pool di soggetti arruolati, 12 pazienti con diabete mellito tipo 2 (7 donne e 5 uomini; età media 59 ± 7) e 11 pazienti affetti da SM di recente diagnosi (5 donne e 5 uomini; età media 57 ± 10) sono risultati eleggibili per l'analisi della funzione sistolica e della riserva contrattile. Tre pazienti (1 con diabete e 2 con SM) sono stati esclusi dall'analisi perché risultati positivi per ischemia al test ecocardiografico con dobutamina; essi sono stati avviati all'esecuzione di uno studio coronarografico.

La Tabella 1 sintetizza il confronto tra i gruppi di individui esaminati, in relazione ai dati antropometrici e ai parametri emodinamici, nonché ai fattori di rischio cardiovascolare ed alla terapia farmacologica in atto. Tutte queste variabili sono risultate comparabili tra i gruppi di soggetti affetti da sindrome metabolica e diabete mellito, con l'eccezione dell'ipercolesterolemia, maggiormente prevalente tra i soggetti diabetici e dell'assunzione di ipoglicemizzanti orali (biguanidi e sulfoniluree), ancora nel gruppo dei pazienti diabetici. Rispetto ai

controlli i soggetti affetti da diabete mellito e da sindrome metabolica hanno un indice di massa corporea superiore.

Per quanto attiene il dettaglio dei parametri ematochimici (Tabella 2), i soggetti con SM hanno presentato valori di colesterolo totale ed LDL tendenzialmente più elevati e di trigliceridi significativamente più elevati rispetto ai soggetti diabetici. Questo dato è verosimilmente da attribuire alla recente diagnosi di SM posta in questo gruppo di pazienti e alla inefficacia delle modificazioni dello stile di vita e/o dell'assunzione di terapia farmacologica, da poco adottata o ancora non iniziata. I pazienti diabetici in trattamento farmacologico hanno tutti presentato un soddisfacente compenso metabolico (Hba1c 6 ± 1).

Un dato rilevante è quello del valore dell'indice di insulino-resistenza (calcolato secondo la formula $G_0 \times I_0 / 22,5$ HOMA IR), rivelatosi significativamente più elevato nei soggetti portatori di SM rispetto a quelli diabetici in trattamento con insulino-sensibilizzanti (3.76 ± 2.4 vs 1.13 ± 0.8 ; $p < 0.05$). I controlli risultavano avere parametri ematochimici nella norma rispetto alle altre due popolazioni in esame.

Parametri ecocardiografici. La Tabella 3 riassume i valori dei parametri ecocardiografici dei gruppi di pazienti.

Tutti i dati misurati sono risultati confrontabili nei tre gruppi, con la sola eccezione della massa del ventricolo sinistro (indicizzata per la superficie corporea) che, pur rimanendo in tutti i pazienti all'interno del range di normalità, è risultata mediamente più elevata tra quelli diabetici rispetto a quelli portatori di SM, e dei volumi telediastolici e telesistolici quando espressi in valore assoluto, ma non significativamente differenti quando rapportati alla superficie corporea.

Valori Strain e Strain Rate. I valori basali ϵ e SR, radiali e longitudinali (Tabella 4 e 5) si sono dimostrati statisticamente

confrontabili nei due gruppi di pazienti affetti da sindrome metabolica e diabete mellito.

In seguito alla applicazione dello stress, i pazienti con diabete mellito hanno manifestato una risposta allo stress diversa da quella riscontrata negli individui con SM (Tabella 7). I soggetti diabetici hanno dimostrato un normale incremento della contrattilità (picco di SR) rispetto ai valori basali; comportamento sostanzialmente simile si è avuto nei soggetti di controllo (Tabella 8). Viceversa, i soggetti con SM hanno rivelato una tendenza a sviluppare un minore incremento dei valori di SR al picco dello stress, in confronto con baseline (Figura 1).

L'alterata risposta allo stress espressa dagli individui con SM dimostra una ridotta riserva contrattile (longitudinale) presente nella quasi totalità dei segmenti analizzati.

Il comportamento anomalo non è stato evidenziato a livello delle fibre circolari, dove, infatti, non è stata riscontrata differenza significativa di riserva contrattile radiale (Tabella 6).

Per quanto riguarda i valori di ε , abbiamo evidenziato una sostanziale riduzione al picco dello stress, in misura sovrapponibile nei 2 gruppi. Questo dato conferma la stretta correlazione che lo ε ha con la gittata sistolica, che tende a ridursi al crescere della dose di dobutamina (per aumento della frequenza cardiaca ed la conseguente riduzione del riempimento diastolico)⁵⁸

Discussione

In questo studio abbiamo esaminato, in confronto con soggetti normali, la risposta miocardica allo stimolo farmacologico (eco-stress con dobutamina) di soggetti con SM di recente riscontro e di pazienti con diabete mellito diagnosticato da non meno di 5 anni. Tutti gli individui esaminati sono risultati esenti da cardiopatia ischemica.

I risultati hanno dimostrato: *a.* un valore dell'indice di insulino-resistenza significativamente più elevato nei pazienti con SM rispetto ai diabetici in trattamento con insulino-sensibilizzanti; *b.* valori basali di ϵ e SR radiali e longitudinali statisticamente confrontabili tra i 2 gruppi e tra questi ed i controlli; *c.* una risposta allo stress differente nei soggetti con SM rispetto ai controlli e ai pazienti con diabete mellito, ma nessuna differenza tra questi ultimi ed i controlli; *d.* un minore incremento dei valori di SR al picco dello stress, rispetto al basale, nei soggetti con SM, quando confrontati con i pazienti diabetici; *e.* la presenza della suddetta disfunzione limitata all'ambito dell'accorciamento longitudinale delle fibre, con persistenza di una normale riserva contrattile radiale; *f.* presenza della ridotta riserva contrattile associata con la SM nella quasi totalità dei segmenti di miocardio analizzati.

La Cardiomiopatia Diabetica. È oramai ben accertato che il diabete mellito può generare disfunzione sistolica e diastolica nei soggetti che ne siano affetti.

Nell'accezione tradizionale, si considerava necessaria, nel determinismo della disfunzione contrattile del miocardio indotta dal diabete, la mediazione di un'aterogenesi accelerata e/o dell'ipertensione. Più recente e molto più controversa è l'ipotesi che il diabete danneggi la struttura cardiaca e la sua funzione in modo indipendente dalla pressione sanguigna e dalla malattia coronarica.

Un'enfasi particolare viene attualmente indirizzata alle relazioni tra le turbe metaboliche che accompagnano il diabete e le conseguenze cellulari destinate ad alterare struttura e funzione miocardica, fino alla comparsa di manifestazioni cliniche severe, in assenza di alterazioni ischemiche.

Sindrome Metabolica e disfunzione miocardica. Diversamente dal caso della disfunzione miocardica diabetica, da molte decadi oggetto di studio, solo recentemente si è iniziato a guardare alla SM da un punto di vista simile a quello utilizzato per il diabete. E la SM, soprattutto in presenza della sua componente essenziale, l'insulino-resistenza, viene ormai considerata come causa possibile di insufficienza cardiaca. In quest'ottica, le ultime linee guida dell'AHA/ACC 2005⁶⁹ hanno considerato la SM come un vero e proprio fattore di rischio per lo sviluppo della disfunzione miocardica, al pari di altre note condizioni, quali la malattia aterosclerotica e l'ipertensione arteriosa.

Un'alterazione del metabolismo cardiaco può accompagnarsi ad una condizione di insulino-resistenza, in assenza di altri fattori causali. L'azione dell'insulina a livello miocardico induce, indipendentemente dal meccanismo metabolico, inibizione dell'apoptosi, stimolo di ipertrofia/fibrosi nel cardiomiocita e produzione di NO. Pertanto, una risposta insufficiente all'ormone può produrre minor rilascio di NO (con possibile disfunzione endoteliale), maggior grado di apoptosi e alterazioni della struttura muscolare.

Per garantirsi l'enorme fabbisogno giornaliero di ATP, il cuore utilizza substrati energetici di 3 tipi: FFA, glucosio e, in misura minore, acido lattico. In condizioni normali il 70% della produzione di ATP proviene dall'ossidazione di FFA; in condizioni di stress, quali l'ischemia, il cuore utilizza prevalentemente glucosio. L'utilizzo del glucosio è più efficiente rispetto a quello degli FFA, garantendo la produzione di ATP con un minor consumo di O₂. Inoltre, l'incremento degli FFA (come

avviene nello stato di insulino-resistenza) determina maggior sintesi di proteine disaccoppiate che dissipano il gradiente protonico attraverso la membrana mitocondriale interna, aumentando il rapporto calore/ATP. Questi meccanismi spiegano perché la produzione di ATP è fino al 40% più elevata se l'O₂ è consumato per il glucosio piuttosto che per l'ossidazione di FFA⁵³⁻⁵⁵.

In condizioni normali, quando l'insulina occupa il proprio recettore si ha una inibizione del metabolismo degli FFA a favore del glucosio. Quando gli stessi FFA aumentano e superano la capacità ossidativa del cuore essi vengono immagazzinati come trigliceridi all'interno delle miofibre; questo accumulo, simile a quello osservato in soggetti con cardiomiopatia, può essere "tossico" per il cuore ed avere effetti inibitori sul recettore insulinico, peggiorando lo stato di insulino-resistenza⁷⁰⁻⁷². La condizione finale è quella di un maggior consumo miocardico di O₂ associato con un decremento dell'efficienza cardiaca.

L'iperinsulinemia è una risposta compensatoria alla resistenza cellulare (specie epatica e muscolare scheletrica) verso l'ormone. Essa è in grado di attivare una risposta mitogena a livello miocardico, attraverso diversi meccanismi: iperattivazione della via della MAP chinasi, stimolazione adrenergica diretta, riattivazione mediata dal simpatico della via della fosfatidilinositolo 3-chinasi. Per questi tramite l'iperinsulinemia può essere causa di ipertrofia e fibrosi miocardica, nonché stimolare la produzione di endotelina, nonostante che gli effetti regolatori glicemici dell'ormone siano alterati.

L'iperglicemia, attraverso molteplici meccanismi che prendono origine da un'eccessiva ossidazione del glucosio e la produzione mitocondriale di radicali liberi dell'O₂, è in grado di danneggiare la funzione del recettore della rianodina, così come della pompa del Ca⁺⁺-ATPasi dipendente a livello del reticolo sarcoplasmatico⁷³. Ne consegue disfunzione miocardica, soprattutto di fase diastolica.

Altri fattori come l'ipertrigliceridemia e l'incremento degli FFA, implicati nel precoce sviluppo nel diabetico di disfunzione miocardica, sono assai spesso già presenti nel cluster della SM. Essi sono considerati responsabili della ridotta risposta del recettore insulinico; inoltre, secondo recenti evidenze, ipertrigliceridemia e FFA potrebbero svolgere un effetto negativo diretto sulla contrattilità miocardica. L'effetto si produrrebbe attraverso l'incremento degli esteri dell'acil-coenzima A, che modulano l'apertura dei canali del K^+ -ATP dipendenti: l'accorciamento della durata del potenziale d'azione ridurrebbe l'afflusso di Ca^{++} e la forza contrattile delle miofibrille. Inoltre, FFA non ossidati potrebbero causare una reazione intracellulare fra il palmitoil-CoA e la serina, conducendo alla formazione di ceramide e all'aumento dell'apoptosi cellulare⁷⁴.

Osservazioni cliniche. Le segnalazioni della letteratura in tema di SM e disfunzione cardiaca riguardano, nella maggioranza dei casi, il riscontro di una compromissione diastolica⁷⁵⁻⁷⁶. In uno studio è stata messa in evidenza anche un'alterazione della funzione sistolica associata con una riduzione della tolleranza all'esercizio fisico⁷⁷.

Studi epidemiologici¹⁸ hanno identificato una relazione fra insulino-resistenza e sviluppo di insufficienza cardiaca. Per questo motivo un interesse crescente si sta indirizzando allo studio dei meccanismi metabolici operanti nel cuore insufficiente. Occorre ricordare che l'insufficienza cardiaca, di qualunque eziologia, provoca nella fase più avanzata una condizione di insulino-resistenza, mediata da uno stato iperadrenergico e, per ciò stesso, un peggioramento del metabolismo cardiaco⁷⁸.

Quello che presentiamo è, a nostra conoscenza, il primo studio che ha posto in confronto due popolazioni di pazienti, portatori di dismetabolismo glicemico, distinguibili per l'insulino-resistenza, presente nei soggetti con SM e virtualmente corretta in quelli con diabete mellito. L'ipotesi di lavoro, dunque, è stata quella di poter

identificare, in base al grado della resistenza all'ormone, elementi di disfunzione miocardica. A questo fine, abbiamo utilizzato le elaborazioni ε e SR del DTI, sensibili a modificazioni minime delle qualità inotrope del cuore.

L'evidenza di una marcata riduzione della riserva contrattile nei soggetti con SM da noi esaminati potrebbe essere riconducibile alla citata "ipotesi metabolica"⁷⁹⁻⁸⁰. Al contempo, l'assenza di una alterazione simile nel gruppo dei pazienti diabetici potrebbe essere legata al vasto utilizzo di molecole sensibilizzanti verso l'insulina o capaci di aumentarne la disponibilità.

Le alterazioni funzionali da noi riscontrate appaiono come un segno anticipatore di una possibile cardiomiopatia diabetica che, nei pazienti con SM esaminati, potrebbe essere destinata a manifestarsi dopo un tempo lungo, oppure a non manifestarsi per nulla. Certamente, non abbiamo osservato alterazioni morfologiche macroscopiche del miocardio, quali la ben nota ipertrofia da stimolo iperinsulinemico o iperadrenergico. Al contrario, nel gruppo dei diabetici è stata riconosciuta, se non una franca ipertrofia, una massa miocardica superiore a quella dei pazienti con SM.

Numerosi studi, su modelli animali e sull'uomo, hanno riconosciuto come concausa della SM uno stato iperadrenergico. I nostri dati sembrano escludere che tale meccanismo sia presente o, almeno, preponderante nel produrre la disfunzione ventricolare dei soggetti con SM. Infatti, i valori di ε e SR di questo gruppo, registrati in condizioni basali, non hanno mostrato differenze significative rispetto al gruppo dei pazienti diabetici.

Limiti dello studio e prospettive future. La casistica, ancora limitata, andrà estesa, anche se risulta difficoltoso selezionare i soggetti con le caratteristiche imposte dal protocollo e motivarli ad un'indagine impegnativa quale l'ecostress farmacologico.

D'altra parte, l'originalità dei risultati ottenuti, in parte da noi inattesi all'epoca della formulazione dell'ipotesi scientifica dello studio, ci induce all'approfondimento e a far evolvere il disegno sperimentale. In particolare, pensiamo di introdurre variabili farmacologiche e fisico-cliniche per meglio comprendere la dinamica della risposta miocardica intrinseca alla condizione di insulino-resistenza. Si potrebbero utilizzare farmaci sensibilizzanti all'insulina, schemi dietetici e programmi di training per confrontare la risposta degli indici di contrattilità prima e dopo interventi acuti e a breve e lungo termine.

Bibliografia

1. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(suppl 1):S5-11.
2. Agnieszka Behn, Ahud Ur. The obesity epidemic and its cardiovascular consequences. *Current opinion in Cardiology* 2006;21:353-60.
3. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-200.
4. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;283:1530-8.
5. Yan LL, Daviglius ML, Liu K, et al. Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 2006;295:190-8.
6. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 2004;291:1238-45.
7. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861-7.
8. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293:1868-74.
9. Strickler HD, Hall C, Wylie-Rosett J, Rohan T. Underweight, overweight, obesity, and excess deaths. *JAMA* 2005;294:551-2.
10. H.MLakka et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men *JAMA* 2002;288:2709-16.

11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
12. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation Geneva: WHO; 1999
13. Scott M.Grundy et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National heart, lung and blood institute scientific statement Circulation 2005;112:e285-90.
14. Alberti M et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition The Lancet 2005;366:1059-62.
15. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287:356.
16. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB: The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003;163:427-36.
17. AM McNeill et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005;28:385-90.
18. H.MLakka et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men JAMA 2002;288:2709-16.

19. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
20. Hone J, Accilli D, Al-Gazali LI, Lestringant G, Orban T, Taylor SI. Homozygosity for a new mutation (Ile 119→Met) in the insulin receptor gene in 5 sibs with familial insulin resistance. *J Med Genet* 1994;31:715-6.
21. Muller-Wieland D, Taub R, Tewari DS, Kriauciunas KM, Sethu S, Reddy K, Kahn CR. Insulin-receptor gene and its expression in patients with insulin resistance. *Diabetes* 1989;38:31-8.
22. Selby JV, Newman B, Quiroga J, Christian JC, Austin MA, Fabsitz RR. Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins. *JAMA* 1991;265:2079-84.
23. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 1):S52-9..
24. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433- 8.
25. Gami AS. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
26. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

27. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-23.
28. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumour necrosis factor-alpha: direct role in obesity induced inflammation. *Science* 1993;259:87-91.
29. Pasqui AL, Pucetti L, Di Renzo M, Bruni F, Camarri A, Palazzuoli A, et al. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:56-64.
30. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):
31. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75:722-67.
32. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy T, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for an inflammatory effect. *Am J Clin Nutr* 2004;79:682-90.
33. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: Relationship to the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci* 2005;330:280-9.
34. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-52.

35. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2563-8.
36. Wyne KL. Free fatty acids and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115(Suppl 8A):29S-36S.
37. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97:2859-65.
38. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001;108:1341-8.
39. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
40. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L: Hypertension and associated metabolic abnormalities the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
41. Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis. *News Physiol Sci* 2004;19:67-74.
42. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity related hypertension. *Hypertension* 2000;36:538-42.
43. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, *et al*: Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002;106: 2659-65.
44. Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity

- and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5998–6005.
45. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA: Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004; 44:847–52.
 46. Grassi G, Dell’Oro R, Quarti-Trevano F, *et al*: Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1359–65.
 47. Grassi G: Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979–87.
 48. Landsberg L: Obesity and the insulin resistance syndrome. *Hypertens Res* 1996;19:S51–5.
 49. Egan BM: Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:247–54.
 50. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension* 1992;19:621–7.
 51. Scherrer U, Sartori C: Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation* 1997;96:4104–13.
 52. Li YF, Wang W, Mayhan WG, Patel KP: Angiotensin mediated increase in renal sympathetic nerve discharge within the PVN: role of nitric oxide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1035–43.
 53. Taddei S, Grassi G: Angiotensin II as the link between nitric oxide and neuroadrenergic function. *J Hypertens* 2005;23:935–7.

54. Opie L. *The Heart: Physiology and Metabolism*. New York, NY. Raven Press, 1991.
55. Boudina S, Sena S, O'Neill BT, Tathireddy P, Young ME, Abel ED. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation* 2005;112:2686–95.
56. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004;364:1786–8.
57. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000;87:1123–32.
58. Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, et al. Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation* 2000;101:1707–
59. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000;43:533–49.
60. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes* 2002;51:1543–7.
61. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334–41.
62. Yamada H et al. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:442–9.
63. Weidemann F et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H792–9.

64. Neil L Greenberg et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility *Circulation* 2002;105:99-105.
65. Zhi You Fang et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *JACC* 2003;41:611-7.
66. Zhi You Fang et al. Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamina *JACC* 2003;42:446-53.
67. Vinereanu D et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin *Clinical Science* 2003;105:591-9.
68. Galderisi M et al. Impaired inotropic response in type 2 diabetes mellitus: a strain rate imaging study *Am J Hypertension* 2007;20:548-55.
69. Sharon Ann Hunt et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult *Circulation* 2005
70. Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, Yuan M, Li ZW, Karin M, Perret P, Shoelson SE, Shulman GI. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest.* 2001;108:437-46.
71. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(suppl 4):S28-32
72. Halse R, Pearson SL, McCormack JG, Yeaman SJ, Taylor R. Effects of tumor necrosis factor-alpha on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes.* 2001;50:1102-9
73. Bidasee KR, Nallani K, Yu Y, Cocklin RR, Zhang Y, Wang M, Dincer UD, Besch HR Jr. Chronic diabetes increases advanced

glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. *Diabetes* 2003;52:1825–36.

74. Zhang DX, Fryer RM, Hsu AK, Zou AP, Gross GJ, Campbell WB, LiPL. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic reperfused myocardium of rats. *Basic Res Cardiol*. 2001;96:267–74
75. Hisashi Masugata et al. Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:897-903.
76. Lisa de las Fuentes et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of ventricular mass. *European Heart Journal* 2007;28:553-9.
77. Wong CY et al. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96:1686-91.
78. Opie LH. The metabolic vicious cycle in heart failure. *Lancet*. 2006;364:1733–4.
79. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1489–506.
80. Witteles R.M. Insulin-resistant cardiomyopathy. Clinical evidence, mechanisms and treatment options *JACC* 2008;51:93-102.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti

Parametro	Controlli (n = 10)	SM (n = 11)	DM (n = 12)
Età (aa)	66±7	57±10	59±7
Frequenza cardiaca a riposo	69±14	70,5±11,4	70±11
Pressioni sistolica a riposo	135±10	133,2±13,1	128±11
Pressione diastolica a riposo	76±5	75,9±14,1	69±10
Circonferenza addominale	—	104±18(donne) 101±21(uomini)	—
Peso (kg)	59±7	81,3±14**	76±11**§§
Indice di massa corporea (kg/m ²)	24,9±2,4	30,8±5,7**	30±3**
Iperensione arteriosa (%)	1/10 (10)	7/11(63)*	7/12 (58)*
Ipercolesterolemia	2/10 (20)	5/11(45)	9/12(75)**
Fumo di sigaretta	0/10 (0)	1/11(9)	1/12(8)
Beta bloccanti	1/10 (10)	3/11(27)	1/12(8)
Ace inibitori	0/10 (0)	2/11(18)	5/12(41)*
Antagonisti recettori AT ₂	0/10 (0)	3/11(27)	1/12(8)
Ipoglicemizzanti orali	0/10 (0)	0/11(0)	8/12(66)** §§
Calcio antagonisti	1/10 (10)	1/11(9)	2/12(16)

* p<0.05 vs controlli; ** p<0.01 vs controlli; *** p<0.001 vs controlli. § p<0.05 vs SM; §§ p<0.01 vs SM

Tabella 2 Valori ematochimici dei pazienti esaminati

Parametro	Controlli	Sindrome metabolica	Diabete mellito
HbA1c (%)	5.8±1	6±1	6±1
Glicemia (mg/dl)	85.6±5	114±13***	125±13,9***§
Homa IR	1.2±0,8	3,76±2,4*	1,3±0,8§
Colest totale(mg/dl)	166±32	234±45,8*	209±49,8
HDL(mg/dl)	50±10,8	48±15,3	54±13,3
LDL(mg/dl)	125±32,5	146±50,8	126±55,9
Trigliceridi(mg/dl)	58±14	186±60***	135±46**§
Creatin.(mg/dl)	0.8±0.12	1±0,3	1±0,2
Emoglobina(g/dl)	14.8±0.5	15±1	13,7±0,5

* p<0.05 vs controlli; ** p<0.01 vs controlli; *** p<0.001 vs controlli; § p<0.05 vs SM

Tabella 3 Parametri ecocardiografici dei pazienti dei due gruppi

Parametro	Controlli	Sindrome metabolica	Diabete mellito
DTDVs(mm)	43.7±5	48,3±3,07	50±3,5
DTSVs(mm)	27±3.9	29,55±2,34	30±3,9
SIV(mm)	7.85±2.2	7,8±1,4	8,5±1,2
PP (mm)	6.48±0.7	6,85±0,78	7,8±1,5*
MVS g/m2	62.75±24	63,83±13,27	78,8±17,9§
RWT	0.30±0.04	0,28±0,04	0,31±0,05
VTDVS(ml)	78±33	91,64±12,54***	93±27.7***
VTSVS(ml)	20,5±4.4	31±7,43***	30,8±9,2***
VTDVSi (ml/m ²)	38±8	49,5±6.4	51,5±13
VTSVSi (ml/m ²)	13.2±3	16.6±3.36	17.7±4,4
FEVS(%)	69±2.7	66±5,1	66±5,3
E(cm/sec)	60±15	84,69±8,7	90±15,4
A(cm/sec)	81.5±7.4	95,6±24,1	93±30,2
Rapporto E/A	0.66±0.33	0,94±0,25	0,97±0,21
DT (sec)	0.32±0.2	0,22±0,06	0,216±0,04
Sm (cm/sec)	47.5±9	46,9±7,7	49,9±9,2
Em (cm/sec)	64±20	46,5±11,9	52,4±7,8

* p<0.05 vs controlli; ** p<0.01 vs controlli; *** p<0.001 vs controlli; § p<0.05 vs SM

Tabella 4. Valori ϵ (%) e Sr (sec^{-1}) radiali a riposo

Parete	Sindrome metabolica	Diabete mellito	Valore P
PP(S%)	31% \pm 10	30% \pm 10	$p=n.s.$
PP(SR $^{\text{s-1}}$)	2,3 \pm 0,5	2,5 \pm 0,7	$p=n.s.$

Tabella 5. Valori ϵ (%) e Sr (sec^{-1}) longitudinali a riposo

Segmento	Sindrome metabolica	Diabete mellito	Valore p
SIV inf bas ϵ	23 \pm 7	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
SIV inf bas SR	1,6 \pm 0,3	1,7 \pm 0,6	$p=n.s.$
SIV inf med ϵ	17 \pm 5	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
SIV inf med SR	1,28 \pm 0,3	1,3 \pm 0,2	$p=n.s.$
Lat bas ϵ	23 \pm 7	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
Lat bas SR	1,94 \pm 0,5	2 \pm 0,4	$p=n.s.$
Lat med ϵ	19 \pm 6	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
Lat med SR	1,6 \pm 0,4	1,8 \pm 0,9	$p=n.s.$
Inf bas ϵ	22 \pm 7	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
Inf bas SR	1,6 \pm 0,4	1,6 \pm 0,5	$p=n.s.$
Inf med ϵ	18 \pm 5	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
Inf med SR	1,3 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3	$p=n.s.$
Inf lat bas ϵ	22 \pm 6,6	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
Inf lat bas SR	1,5 \pm 0,3	1,6 \pm 0,3	$p=n.s.$
Inf lat med ϵ	17 \pm 5,3	20 \pm 5,5	$p=n.s.$
Inf lat med SR	1,3 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	$p=n.s.$

Tabella 6. Valori ϵ (%) e Sr (sec^{-1}) radiali sotto stress

Parete	Sindrome metabolica	Diabete mellito	Valore P
PP(S%)	37 \pm 11	30 \pm 8,2	<i>p=n.s.</i>
PP(SR ^{s-1})	4,6 \pm 1,9	4,7 \pm 1,1	<i>p=n.s.</i>

Tabella 7 Variazione (Δ) dei valori di ϵ (%) e Sr (sec^{-1}) longitudinali sotto stress rispetto al basale

Segmento	Sindrome metabolica	Diabete mellito	Valore p
SIV inf bas ϵ	1 \pm 6	5 \pm 4	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
SIV inf bas SR	0,53 \pm 0,1	1,47 \pm 0,6	<i>p</i><0.05
SIV inf med ϵ	2 \pm 5	4 \pm 4	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
SIV inf med SR	0,54 \pm 0,2	1,31 \pm 0,7	<i>p</i><0.01
Lat bas ϵ	1 \pm 7	2 \pm 11	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Lat bas SR	0,5 \pm 0,2	1,3 \pm 0,6	<i>p</i>=0.05
Lat med ϵ	5 \pm 7	3 \pm 7	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Lat med SR	0,6 \pm 0,3	0,9 \pm 0,6	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Inf bas ϵ	2 \pm 8	1 \pm 9	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Inf bas SR	0,5 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5	<i>p</i><0.05
Inf med ϵ	2 \pm 5	1 \pm 8	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Inf med SR	0,5 \pm 0,1	0,9 \pm 0,3	<i>p</i>=0.05
Inf lat bas ϵ	5 \pm 3	2 \pm 6	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Inf lat bas SR	0,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,2	<i>p</i><0.001
Inf lat med ϵ	1 \pm 4	1 \pm 4	<i>p</i> = <i>n.s.</i>
Inf lat med SR	0,5 \pm 0,	1,1 \pm 0,2	<i>p</i><0.01

Tabella 8. Variazione (Δ) dei valori di SR (s-1) longitudinali sotto stress rispetto al basale

Segmento	Controlli	Sindrome metabolica	Diabete mellito
SIV inf bas SR	0,95 \pm 0,23	0,53 \pm 0,1	1,47 \pm 0,6 [§]
SIV inf med SR	0,79 \pm 0,15	0,54 \pm 0,2	1,31 \pm 0,7 ^{§§}
Lat bas SR	1,26 \pm 0,57 [§]	0,5 \pm 0,2	1,3 \pm 0,6 [§]
Lat med SR	1,19 \pm 0,7 [§]	0,6 \pm 0,3	0,9 \pm 0,6
Inf bas SR	1,24 \pm 0,44 [§]	0,5 \pm 0,4	1,2 \pm 0,5 [§]
Inf med SR	1,03 \pm 0,61 [§]	0,5 \pm 0,1	0,9 \pm 0,3 [§]
Inf lat bas SR	1,64 \pm 0,26 ^{§§§}	0,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,2 ^{§§§}
Inf lat med SR	1,05 \pm 0,7 ^{§§}	0,5 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2 ^{§§}

* p<0.05 vs controlli; ** p<0.01 vs controlli; *** p<0.001 vs controlli; § p<0.05 vs SM; §§ p<0.01 vs SM; §§§ p<0.001 vs SM

Figura 1. Delta medio dello SR

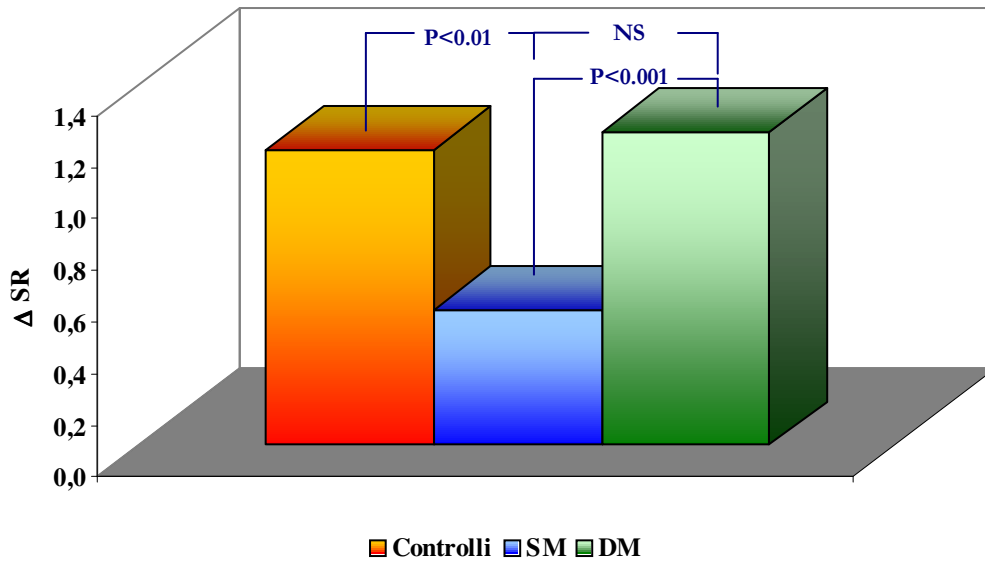


Figura 2.

