

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

Direttore: prof. Roberto Vettor

UOC MALATTIE DEL METABOLISMO

Direttore: Prof. Angelo Avogaro

TESI DI LAUREA

**RUOLO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2 NELLA GENESI
DELLA COMPOSIZIONE DELLE PLACCHE CORONARICHE**

Relatrice: Prof.ssa Saula Vigili de Kreutzenberg

Correlatrice: Dott.ssa Valeria Pergola

Laureando: Alberto Zolin

Matricola: 1143251

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

SOMMARIO

1 INTRODUZIONE	9
1.1 Il diabete mellito di tipo 2	9
1.1.1 Definizione	9
1.1.2 Epidemiologia	9
1.1.3 Fattori di rischio	10
1.1.4 Fisiopatologia	12
1.1.5 Complicanze croniche	15
1.1.6 Complicanze acute	18
1.1.7 Segni e sintomi	18
1.1.8 Diagnosi	18
1.1.9 Prevenzione	19
1.1.10 Terapia	19
1.2 Cardiopatia ischemica e diabete di tipo 2	21
1.2.1 Definizione	21
1.2.2 Epidemiologia	22
1.2.3 Fattori di rischio	23
1.2.4 Fisiopatologia dell'aterosclerosi	23
1.2.5 Diabete ed aterosclerosi	23
1.2.6 Segni e sintomi di CAD	25
1.2.7 Diagnosi di CAD	26
1.2.8 Trattamento di CAD	27
1.3 AngioTC coronarica	28
1.3.1 Definizione	28
1.3.2 Metodica e scala Hounsfield	28
1.4 Analisi del pFAI	29
1.4.1 Il grasso ectopico	29
1.4.2 pFAI e infiammazione	30
1.5 Analisi di placca	32
1.5.1 Estensione e gravità della placca	32
1.5.2 Calcio coronarico	33
1.5.3 Placca ad alto rischio	34

2 SCOPO DELLO STUDIO	37
3 MATERIALI E METODI	39
3.1 Popolazione dello studio	39
3.2 AngioTC coronarica (CCTA)	41
3.2.1 Strumentazione e protocolli	41
3.2.2 Studio di placca	42
3.2.3 Pericoronary fat attenuation index (pFAI)	43
3.3 Endpoints clinici	45
3.4 Analisi statistica	46
4 RISULTATI	49
4.1 Soggetti	49
4.2 Caratteristiche della placca coronarica	55
4.3 Infiammazione del grasso pericoronarico.....	55
4.4 Follow up ed endpoint clinici	58
5 DISCUSSIONE	61
5.1 Analisi dei risultati	61
5.2 Prospettive future.....	65
5.3 Limiti dello studio	65
5.4 Punti di forza	66
6 CONCLUSIONI	69
7 BIBLIOGRAFIA	71

RIASSUNTO

Introduzione Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo della cardiopatia ischemica (CAD). Pertanto, è di cruciale importanza indagare il ruolo della patologia diabetica nello sviluppo della placca aterosclerotica coronarica e studiare possibili peculiarità nella sua composizione rispetto alla popolazione non-diabetica.

Scopo Questo studio retrospettivo si prefigge due obiettivi: 1. descrivere le caratteristiche della placca aterosclerotica coronarica nel paziente diabetico, in confronto al soggetto non-diabetico, mediante angioTC con mezzo di contrasto; 2. Indagare la componente infiammatoria cardiaca perivascolare coronarica, tramite l'analisi dell'indice pFAI (*perivascular fat attenuation index*), negli stessi gruppi di soggetti. Inoltre, in tutti i soggetti, saranno registrati i successivi eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in un periodo di follow up a lungo termine.

Metodi Da un database di 441 soggetti sottoposti ad angioTC coronarica, c/o la Clinica Radiologica dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova, dal 1/3/2016 al 31/06/2021, sono stati identificati 96 soggetti, dei quali 28 affetti da DM2 e 68 non diabetici, paragonabili per sesso, età e caratteristiche cliniche. Per tutti i soggetti sono stati raccolti retrospettivamente i seguenti dati: parametri demografici, antropometrici, principali parametri clinici, terapia in atto; caratteristiche della placca coronarica (qualora presente), definita non ad alto rischio o ad alto rischio, in base alla presenza di specifiche caratteristiche radiologiche (*low attenuation plaque, napkin ring, remodeling index*); analisi dell'infiammazione del grasso pericoronarico (pFAI). In tutti i soggetti inoltre, sono stati raccolti i MACE, in un periodo di follow-up di $17,3 \pm 16,2$ mesi.

Risultati Il principale risultato di questo studio è il riscontro di una maggiore attenuazione del grasso pericoronarico (pFAI), in soggetti affetti da DM2 in confronto a soggetti non diabetici (mediana: $-82,86 \pm 9,47$ vs $-89,19 \pm 9,26$ HU; $p=0,003$; media: $-87,67 \pm 8,11$ vs $-92,66 \pm 7,78$ HU, rispettivamente; $p=0,006$). Il pFAI correlava significativamente con il BMI ($p=0,036$, $r=0,292$) e il peso ($p=0,005$, $r=0,357$).

Non sono state invece rilevate differenze statisticamente significative, nel confronto fra i due gruppi, per quanto riguarda la prevalenza e le caratteristiche di placca ad alto rischio; va peraltro sottolineato che i 2 gruppi erano molto omogenei per caratteristiche cliniche e fattori di rischio cardiovascolare.

Inoltre, abbiamo osservato una differenza significativa nel diametro coronarico tra pazienti diabetici e controlli, che potrebbe riflettere un maggior grado di vasocostrizione nei DM2 ($1,48 \pm 0,90$ vs $1,90 \pm 0,75$ cm³ rispettivamente; $p=0,02$). Per quanto riguarda gli outcome cardiovascolari, abbiamo osservato la stessa incidenza tra soggetti DM2 e controlli (n 7 vs 12, rispettivamente; $p=0,367$).

Infine, non abbiamo osservato differenze relative alle caratteristiche di placca tra i soggetti con evento e senza evento cardiovascolare, ma al contrario, abbiamo riscontrato valori di pFAI significativamente maggiori nei pazienti con futuro MACE (media $-82,58 \pm 6,60$ vs $-88,03 \pm 89,49$ HU, rispettivamente; $p=0,007$; mediana $-87,58 \pm 5,85$ vs $-91,76 \pm 7,79$ HU, rispettivamente; $p=0,035$).

Conclusioni In conclusione, il diabete mellito tipo 2 non sembra influire in maniera significativa sulla composizione della placca aterosclerotica coronarica, a parità di fattori di rischio cardiovascolare.

Al contrario, caratteristica peculiare del DM2 pare essere l'elevato grado di infiammazione del grasso pericoronarico, espresso dall'indice pFAI.

L'indice pFAI può essere considerato un biomarcatore predittore di evento coronarico.

ABSTRACT

Introduction Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a relevant cardiovascular risk factor for the development of coronary artery disease (CAD). Therefore, it is of paramount importance to investigate the role of diabetes on coronary atherosclerotic plaque development, and its association with specific plaque characteristics, in comparison with non-diabetic population.

Aims Aims of this retrospective study are: 1. To describe the characteristics of coronary atherosclerotic plaque, in DM2 subjects compared to non-DM2, by means of coronary angioCT examination; 2. To investigate the pericoronary inflammation degree, applying the perivascular fat attenuation index (pFAI), in the same groups of subjects. Moreover, in all the patients, major adverse cardiovascular events (MACE) are recorded, during a long-term follow-up period.

Methods Ninety-six subjects, 28 with DM2 and 68 without diabetes, were identified from a database of 441 subjects who underwent a coronary angioCT c/o the Radiological Clinic of the Hospital - University of Padua, from 1/3/2016 to 31/06/2021. In all the patients, following data were collected: demographic, anthropometric, and main clinical parameters; if a coronary plaque was present, it was defined as non-at-high-risk or at-high-risk, on the basis of specific characteristic (low attenuation plaque, napkin ring, remodeling index); and analysis of pericoronary fat attenuation index (pFAI). In all the subjects, MACE are collected, during a follow-up period of $17,3 \pm 16,2$ months.

Results

The main result of this study is the evidence of an increased attenuation of pericoronary fat (pFAI) in DM2 subjects compared to non-diabetic subjects (median: $-82,86 \pm 9,47$ vs $-89,19 \pm 9,26$ HU; $p=0,003$; mean: $-87,67 \pm 8,11$ vs $-92,66 \pm 7,78$ HU, respectively; $p=0,006$). A strong correlation was found between

pFAI and BMI ($p = 0.036$, $r = 0.292$) and weight ($p = 0.005$, $r = 0.357$). DM2 and non-DM2 subjects showed the same number and type (high-risk vs non-high risk) of coronary plaques; however, the 2 groups were very similar for clinical features and cardiovascular risk.

A significant difference was observed in coronary diameter between DM2 patients and controls (1.48 ± 0.90 vs 1.90 ± 0.75 cm³ $p=0.02$); this could suggest a greater degree of vasoconstriction in DM2 patients.

With regard to cardiovascular outcomes, the same incidence was found in DM2 subjects and controls (n 7 vs 12, respectively; $p=0,367$). Finally, we could not find any significant difference about plaque types between subjects with or without a cardiovascular event. On the other hand, a higher degree of inflammation of the pericoronary fat, as expressed by the pFAI index seems to be peculiar of DM2. Moreover, pFAI index is significantly higher in subjects who develop a MACE, compared with controls (mean $-82,58 \pm 6,60$ vs $-88,03 \pm 89,49$ HU, respectively; $p=0,007$; median $-87,58 \pm 5,85$ vs $-91,76 \pm 7,79$ HU, respectively; $p=0,035$).

Conclusions In conclusion, type 2 diabetes mellitus does not seem to significantly affect the composition of coronary atherosclerotic plaque, being similar the cardiovascular profile.

On the other hand, a high level of pericoronary inflammation, as expressed by pFAI, seems to be peculiar of DM2.

pFAI index can be considered as a biomarker predictor of MACE.

1. INTRODUZIONE

1.1 Il diabete mellito di tipo 2

1.1.1 Definizione

Il diabete comprende un insieme eterogeneo di disturbi metabolici che presentano come minimo comune denominatore l'iperglicemia cronica. Questa condizione può essere secondaria o a un'insufficiente secrezione di insulina o ad una ridotta azione dell'insulina a livello dei diversi tessuti dell'organismo(1). Vi sono principalmente due tipologie di diabete: il tipo 1, con caratteristiche patogeniche di matrice autoimmune e caratterizzato da deficit beta-cellulare solitamente assoluto(2) ed il tipo 2, che ha alla base della sua eziologia una marcata resistenza all'azione dell'insulina con progressivo declino nella funzione delle cellule Beta pancreatiche. Inoltre, nel diabete sono di non secondaria importanza le alterazioni nel metabolismo di proteine e lipidi che si associano all'iperglicemia(3).

1.1.2 Epidemiologia

L'incidenza di diabete tipo 2 nei paesi ricchi è drasticamente aumentata negli ultimi decenni, principalmente a causa di errate condotte alimentari ipercaloriche ed a stili di vita favorevoli sovrappeso e obesità(4). Peraltro, come illustrato in *Figura 1*, sono i paesi in via di sviluppo (Africa, India, Est Europa) quelli con maggior incremento del tasso di diabete negli anni più recenti, a causa di un'acquisizione di stile di vita di tipo occidentale(5). Si stima che nel 2030 le persone colpite da questa malattia supereranno i 439 milioni, che rappresenta il 7.7% della popolazione adulta tra i 20 ed i 79 anni(6). Oltre a ciò la popolazione giovane sembra essere la fascia più colpita dall'aumento di incidenza di diabete: quella che un tempo veniva definita un'affezione tipica dell'età matura, oggi assume valori di prevalenza considerevoli anche nei soggetti pediatrici(7). Gli Italiani affetti da diabete tipo 2 sono attualmente circa l'8% della popolazione, ovvero oltre 3 milioni di persone. Si stima, tuttavia, che a questo numero possa aggiungersi circa 1 milione di persone con malattia diabetica non ancora diagnosticata(8).

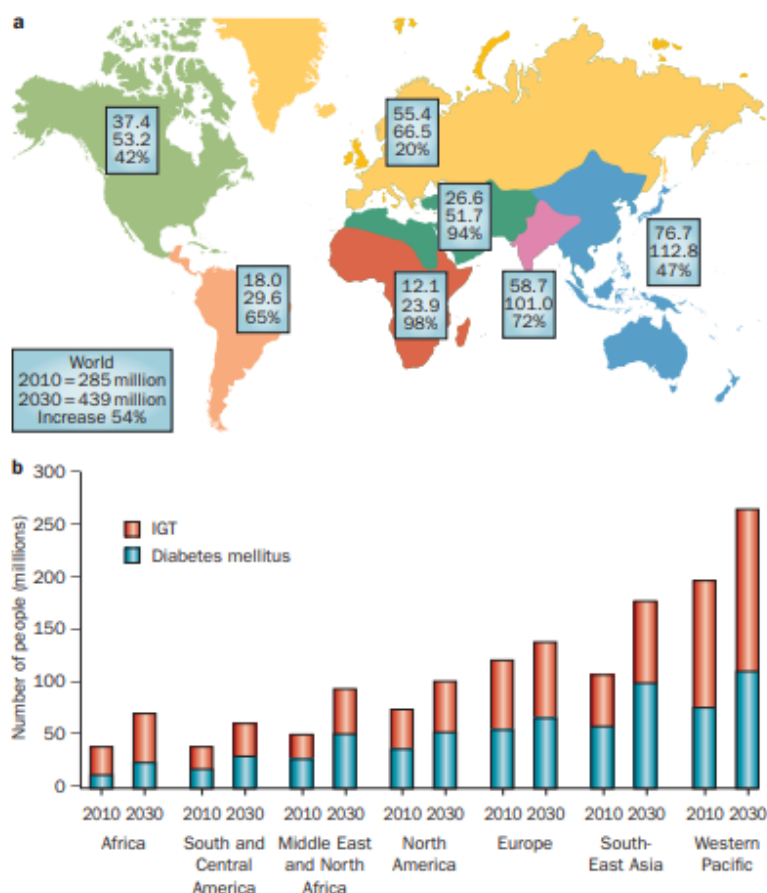


Figura 1. Prevalenza di diabete nella popolazione mondiale, 2019(7)

1.1.3 Fattori di rischio

1.1.3.1 Obesità e sovrappeso

Il diabete di tipo 2 è una patologia multifattoriale risultante dall'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali. Tra questi ultimi si annovera sicuramente l'obesità, che rappresenta il principale fattore di rischio per diabete in quanto può influenzare direttamente la patogenesi dell'insulino-resistenza(9). Secondo gli ultimi report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa il 90% della popolazione diabetica presenta un aumentato indice di massa corporea (body mass index, BMI)(10). Tuttavia, prendendo a modello la popolazione asiatica si può notare come a discapito di una bassa percentuale di popolazione in sovrappeso, si registrino numeri elevati di individui diabetici(11). Tale differenza è dovuta al fatto che oltre al BMI va tenuto conto della tipologia di grasso: nella popolazione

orientale è infatti più comune la deposizione di grasso viscerale, che particolarmente si associa a sindrome metabolica e resistenza insulinica(12).

1.1.3.2 Fattori intrauterini

Negli ultimi tempi si sta affermando sempre di più la teoria secondo cui un basso peso alla nascita possa comportare l'insorgenza di diabete in età adulta. Ciò è vero in quanto individui provenienti da paesi poveri e nati in condizione di scarsa disponibilità di cibo presentano statisticamente un numero inferiore di beta-cellule. Qualora questi soggetti si trasferissero in età adulta in un paese ricco e iniziassero ad assumere una dieta ipercalorica sarebbero più predisposti a sviluppare malattia diabetica(13). Al contrario, bambini nati in sovrappeso a causa di un eccessivo introito calorico da parte della madre risultano comunque predisposti all'insulino-resistenza(14). In base a questa teorizzazione alcuni studi australiani suggeriscono una curva a U nella correlazione tra peso alla nascita e diabete; secondo questa curva, valori ponderali superiori ai 4 kg vengono considerati fattori di rischio sovrapponibili alle condizioni di malnutrizione materne(15).

1.1.3.3 Suscettibilità genetica

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia derivante dalla commistione di fattori ambientali e genetici. Ciò si evidenzia osservando le diverse prevalenze di patologia diabetica presenti nelle diverse etnie residenti in un medesimo territorio(16). Nonostante questa consapevolezza, non esistono ancora score di rischio validi basati sull'assetto genetico dei pazienti. Tuttavia uno studio Finlandese suggerisce l'utilità della caratterizzazione genetica del rischio di diabete (17). Anche il sesso maschile pare correlare in modo positivo all'insorgenza di insulino-resistenza, così come una storia familiare positiva per diabete tipo 2(18).

1.1.3.4 Altri fattori

Tra i fattori di rischio ambientali o conseguenti allo stile di vita, i più noti sono: dieta ipercalorica ricca di carboidrati semplici e povera di fibre, mancanza di esercizio fisico, fumo, ipertensione arteriosa, assetto lipidico alterato (livelli di trigliceridi elevati e colesterolo HDL basso), sedentarietà, fumo (figura 2). Inoltre la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) correla positivamente con il diabete. Va infine considerato che l'avanzare dell'età comporta un aumento della prevalenza di diabete. Negli ultimi anni anche i disturbi del sonno, la depressione o l'inquinamento sono entrati di diritto nella schiera dei fattori di rischio in questa malattia(19).

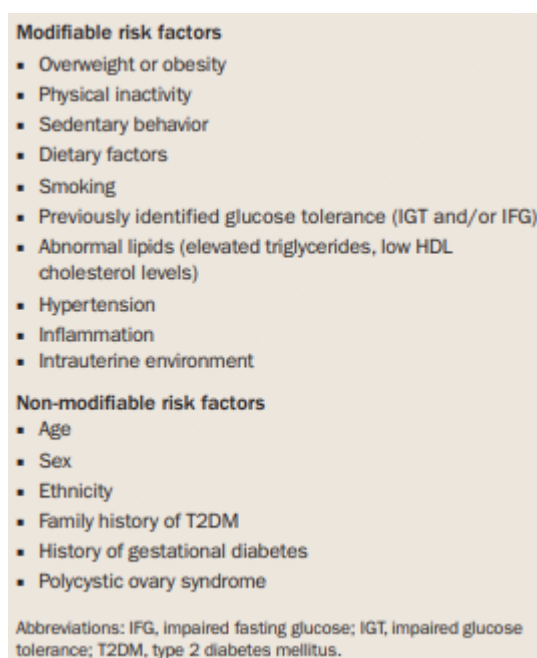


Figura 2. Fattori di rischio per il diabete tipo 2. (7)

1.1.4 Fisiopatologia

1.1.4.1 Insulino-resistenza

Il diabete di tipo 2, come enunciato in precedenza, riconosce due fattori eziopatogenetici principali:

- a) Deficit funzionale delle Beta cellule, “*conditio sine qua non*” della patologia diabetica. Un soggetto resistente all’azione dell’insulina infatti non potrà essere

definito diabetico fino che le beta cellule riusciranno a sopperire all'aumentata richiesta di ormone(20).

- b) Ridotta risposta dei tessuti bersaglio al meccanismo d'azione insulinico, ovvero insulino-resistenza(21).

Vi sono diversi elementi che contribuiscono all'insorgenza di diabete mellito tipo 2 (DM2) e possono essere riassunti nell'ottetto proposto da DeFronzo, ovvero: deficit di funzione della beta cellula, ridotto utilizzo di glucosio da parte del muscolo, aumentato rilascio di acidi grassi, aumento di secrezione del glucagone, disregolazione dei centri dell'appetito a livello ipotalamico, ridotta secrezione di incretine (enterormoni) ed incremento del riassorbimento del glucosio a livello del rene.

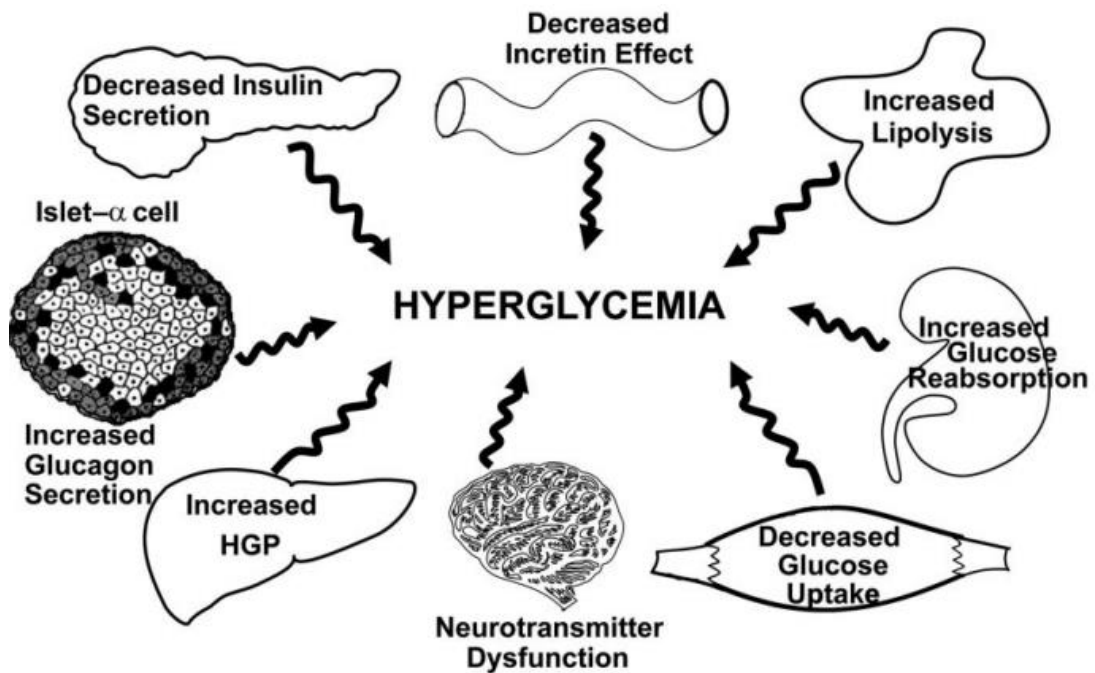


Figura 3. "Ottetto" di fattori eziologici del diabete tipo 2, proposto da DeFronzo(22)

Analizzando più nel dettaglio il meccanismo, l'insulina ha azione di inibizione della lipolisi nell'individuo sano. Questo effetto viene a mancare nel paziente diabetico, a causa della resistenza alla fisiologica azione dell'ormone: ne conseguirà un cospicuo aumento degli acidi grassi liberi circolanti (NEFA) il cui eccesso comporterà una condizione definita "lipotossicità"(23). Inoltre, il tessuto adiposo rilascia citochine pro-infiammatorie (TNFalfa, IL-6, MCP1, etc.) che inducono uno

stato infiammatorio cronico ed il conseguente potenziamento del meccanismo di resistenza insulinica(24). A livello intestinale, nel DM2, si osserva una diminuzione dell'effetto incretinico dei peptidi GLP1 e GIP, con successiva riduzione dell'attivazione delle Beta cellule(25). A livello renale viene invece ad essere deficitario il meccanismo fisiologico secondo il quale i trasportatori SGLT2 contrastano l'iperglicemia tramite secrezione aumentata del glucosio in eccesso(26). Infine si manifesta una mancata soppressione della secrezione di glucagone, il quale dovrebbe essere normalmente azzerato in condizione di elevata glicemia(27).

1.1.4.2 Beta-cellule

Le cellule β , secernenti insulina, occupano le zone più interne delle isole di Langerhans, dette anche isole pancreatiche (gruppi di cellule ad attività endocrina). È importante ricordare che nella storia naturale del diabete di tipo 2 l'alterazione della beta-cellula si manifesta anni prima della diagnosi clinica, è progressiva e permette un adeguamento dell'organismo a progressivo incremento della glicemia, pertanto spesso asintomatico. Ciò spiega anche una mancata o ritardata diagnosi di diabete tipo 2, in assenza di controlli bioumorali e di conseguenza quanto siano importanti le campagne di sensibilizzazione alla malattia. La diagnosi clinica di DM2 in definitiva quindi non corrisponde all'inizio biologico della malattia, in considerazione del gap temporale che separa questi due eventi. La **figura 4** illustra la relazione tra sensibilità insulinica (*M-low*) e risposta acuta all'insulina (*AIR*). Si deduce dallo schema che in presenza di minore sensibilità insulinica sarà necessaria una maggiore secrezione beta-cellulare. Nell'individuo insulino-resistente la glicemia assumerà valori fisiologici fintanto che il pancreas endocrino sarà in grado di sopperire all'aumento di richiesta insulinica (*NGT, normal glucose tolerance*). Il diabete (*DIA*) si svilupperà infatti nel momento in cui insorgerà una "failure" delle beta-cellule e conseguente sviluppo di iperglicemia conclamata(28).

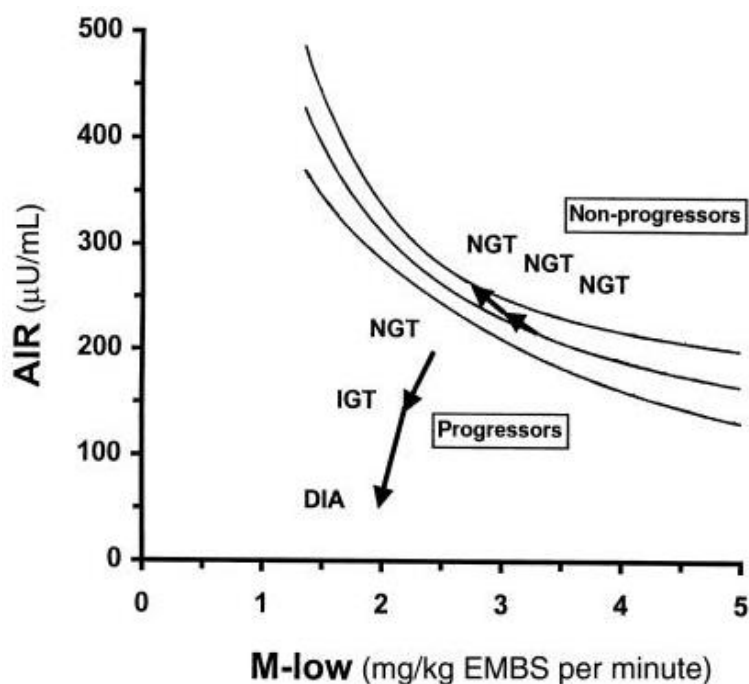


Figura 4. Rapporto tra sensibilità insulinica e secrezione-beta cellulare(28)

1.1.5 Complicanze croniche

I pazienti affetti da diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 presentano, con l'avanzare degli anni, quelle che vengono definite le “complicanze croniche” della patologia. Le complicanze croniche possono essere suddivise in 2 macrogruppi: le complicanze macroangiopatiche e le complicanze microangiopatiche, in dipendenza dal calibro del vaso arterioso coinvolto(29). Le complicanze macrovascolari includono malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica. Per quanto riguarda lo sviluppo delle complicanze macroangiopatiche, un ruolo rilevante è svolto, oltre che dall'iperglicemia, dalla presenza di altri fattori di rischio (familiarità per malattia cardiovascolare, etnia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo, flogosi cronica) (30). La patologia diabetica per sé, favorendo lo sviluppo dell'aterosclerosi determina un significativo incremento dell'incidenza di manifestazioni cardiovascolari, tale che un individuo diabetico ha probabilità circa tripla di manifestare un infarto miocardico durante la vita, rispetto alla popolazione generale. Va inoltre sottolineato che la patologia

cardiovascolare è responsabile di oltre la metà delle morti, nei pazienti diabetici (31).

Nell'eziopatogenesi della macroangiopatia il glucosio, per poter estrinsecare i suoi effetti deleteri deve essere internalizzato a livello cellulare e tre sono le ipotesi di collegamento tra iperglicemia e danno tissutale:

- 1) Promozione delle vie metaboliche di esosamine e polioli con incremento della produzione di ROS e stress ossidativo. Va ricordato come l'ossidazione delle LDL giochi un ruolo importante nell'aterosclerosi(32).
- 2) Produzione di AGE (prodotti avanzati di glicazione) e interazione degli stessi con gli amino-gruppi proteici. Detengono un ruolo chiave nella genesi della placca aterosclerotica(33).
- 3) Attivazione della via di segnale della protein chinasi C (PKC) con iperespressione di geni deleteri (pro-ossidativi) altrimenti silenti(34).

1.1.5.1 Complicanze macrovascolari

Come già accennato, la patologia diabetica comporta un forte aumento dell'incidenza di patologie cardiovascolari, tanto che il diabete è stato definito come un equivalente di malattia cardiovascolare, dopo che fu osservato che i pazienti diabetici esenti da cardiopatia ischemica presentavano una mortalità per cardiopatia ischemica (CAD) sovrapponibile a quella di soggetti non diabetici che già avevano presentato un infarto miocardico (35).

Il quadro clinico della complicanza macroangiopatica (angina instabile, infarto miocardico, ictus e vasculopatia periferica) è principalmente imputabile alla complicazione di una placca aterosclerotica, dovuta a fenomeni di destabilizzazione e rottura e conseguente apposizione trombotica. I soggetti diabetici sono propensi a sviluppare calcificazioni (36), in un contesto di lesioni aterosclerotiche più avanzate e complesse rispetto al non diabetico.

Spesso nel paziente diabetico la sintomatologia dolorosa è assente, a causa di concomitante neuropatia e si instaura un quadro di cardiopatia ischemica silente. Inoltre, nel diabete le complicanze post-infartuali sono maggiori(37) e i pazienti

diabetici sono a rischio di trombosi ricorrenti e presentano uno stato trombotico (38).

Per quanto riguarda la macroangiopatia cerebrale del diabete, questa presenta una patogenesi complessa e non unicamente legata a patologia aterosclerotica. Infatti può manifestarsi secondariamente a causa cardioembolica o a embolia arteriosa a partenza dai grossi vasi del collo o essere secondaria ad alterazioni del microcircolo cerebrale. Il diabete rappresenta comunque un importante fattore di rischio per ictus ischemico(39).

Un'altra importante manifestazione di macroangiopatia nel diabete è l'arteriopatia periferica (PAD), una sindrome clinica caratterizzata da stenosi od occlusione dell'aorta o delle arterie degli arti inferiori, con riduzione dell'apporto ematico. L'aterosclerosi è la principale causa di PAD e può interessare l'aorta nella sua porzione addominale, le arterie iliache, le arterie femorali e poplitee e i segmenti vascolari più distali, comprese le arterie tibiali e peroniere(40).

1.1.5.2 Complicanze microvascolari

Le principali complicanze microvascolari si suddividono in: retinopatia, neuropatia e nefropatia diabetica. La retinopatia diabetica correla con la presenza di altre complicanze macrovascolari quali ictus, coronaropatia e anche con lo scompenso cardiaco(41). Nella patogenesi di questo fenomeno entrano in gioco la formazione di microaneurismi, occlusioni, neoangiogenesi con permeabilizzazione della parete arteriosa e formazioni di essudati duri o anche edema maculare. La rottura dei microaneurismi può inoltre comportare la presenza di emorragia retinica, mentre l'obliterazione vasale porta all'ischemia e quindi a microinfarti, denominati "essudati cotonosi" responsabili del rilascio di VEGF, IGF, eritropoietina. Tali fattori di crescita promuoveranno il passaggio alla fase proliferativa della retinopatia, con formazione di nuovi vasi fragili, inclini alla rottura e predisponenti emorragie, fibrosi e distacco di retina(42).

La neuropatia diabetica è la complicanza più comune nei pazienti diabetici e può presentarsi con quadri clinici eterogenei, definiti dalla presenza di sintomi e segni di disfunzione dei nervi periferici. La forma più frequente è quella di polineuropatia simmetrica, sensitivo-motoria, dovuta ad alterazioni metaboliche che comportano

danno al microcircolo di sostentamento di nervi(43). La neuropatia autonoma può associarsi a svariati sintomi, a seconda dei distretti interessati.

Infine, la nefropatia diabetica è la complicanza del diabete che attualmente rappresenta una delle cause maggiori di end stage renal disease (ESRD). Il fattore alla base di questa manifestazione, come delle precedenti, è l'abnorme aumento della glicemia, il cui danno può essere potenziato da concomitante ipertensione arteriosa. Negli anni, l'infiammazione ha assunto un ruolo sempre più centrale nell'eziologia della nefropatia diabetica in quanto causa importante di alterazione della matrice extracellulare, di fibrosi interstiziale e di glomerulosclerosi(44).

1.1.6 *Complicanze acute*

Le complicanze acute sono condizioni a ripida insorgenza che possono mettere in grave pericolo la vita del paziente. Esse sono l'iperglicemia iperosmolare, condizione caratterizzata da marcata iperglicemia, disidratazione estrema, iperosmolarità plasmatica e alterato stato di coscienza; la chetoacidosi diabetica, che si manifesta solitamente in diabetici tipo 1 ed è caratterizzata da un deficit praticamente assoluto di insulina e infine l'ipoglicemia iatrogena, che è una complicanza non del diabete per sé, ma dovuta alla terapia ipoglicemizzante(45).

1.1.7 *Segni e sintomi*

Il diabete di tipo 2 spesso risulta essere silente per molti anni prima di una franca manifestazione; per tal motivo non è raro che i pazienti presentino danno d'organo già all'esordio di malattia. Il responsabile principale della sintomatologia è l'iperglicemia che, se marcata, determina poliuria, nicturia, polidipsia. Un bilancio idrico negativo causa di conseguenza spossatezza, stanchezza e se marcato, alterazioni dello status mentale e ipotensione. A tali sintomi possono associarsi perdita di peso e massa muscolare, infezioni, alterata guarigione delle ferite e calo del visus(46).

1.1.8 *Diagnosi*

La diagnosi di diabete mellito di tipo 2 si pone in base al valore della glicemia o dell'emoglobina glicata. In assenza di iperglicemia conclamata, la diagnosi richiede

2 risultati alterati o su medesimo campione o in 2 occasioni separate.(1). I test in questione sono:

- Valore di glicemia a digiuno (8-12h trascorse dall'ultimo pasto) superiore a 126 mg/dl;
- Valori glicemici superiori a 200mg/dl alla seconda ora dopo carico orale di glucosio. Questo esame pur detenendo altissima affidabilità presenta una scarsa ripetibilità;
- Glicemia superiore a 200 mg/dl riscontrata in modo casuale, associata ai sintomi tipici dell'iperglicemia;
- Emoglobina glicata ematica superiore al 6.5% (il valore riassume l'andamento glicemico negli ultimi 3 mesi)

Il cut off del 6.5% nella misurazione dell'emoglobina glicata è stato assunto per la diagnosi di diabete mellito a seguito dell'analisi dello studio DETECT2, nel quale si dimostrava che valori di HbA1c superiori a questa soglia determinavano un forte aumento di rischio di retinopatia(47).

1.1.9 Prevenzione

Il 90% dei casi di diabete è da ricondursi ad errati stili di vita e, nello specifico, i principali fattori che entrano in gioco sono dieta, attività fisica, fumo, sovrappeso, alcool. Manovre atte a migliorare questi aspetti secondo recenti studi possono arrivare a rallentare la necessità di terapia farmacologica in più del 50% dei pazienti. L'intervento sullo stile di vita di individui ad elevato rischio genetico svolge un ruolo fondamentale nel contrastare la patologia diabetica(48).

1.1.10 Terapia

Prima di intraprendere qualsiasi terapia farmacologica – e sempre in associazione ad essa – è fondamentale agire sullo stile di vita e sulla dieta del paziente. Qualora i risultati ottenuti tramite un'alimentazione equilibrata e l'esercizio fisico non siano reputati sufficienti, o in presenza di valori glicemici sufficientemente elevati, si potrà ricorrere, oltre che all'insulina, ad una vasta gamma di farmaci, somministrabili principalmente per via orale. Tra questi si annoverano la metformina, le sulfoniluree, il pioglitazone, gli inibitori dell'alpha glicosidasi, i

DPP4 inibitori, gli SGLT2 inibitori, la semaglutide; gli agonisti recettoriali del GLP1, vengono somministrati sottocute(49). Le linee guida italiane ed americane propongono come prima scelta l'utilizzo della metformina in monoterapia o associazione, in quanto non associata a ipoglicemia ed efficace nel controllo delle glicemie. È importante però adattare la terapia alla situazione clinica del paziente. Ad esempio, farmaci quali SGLT2 inibitori e GLP1-RA riducono il rischio cardiovascolare e la progressione della nefropatia, rendendosi particolarmente efficaci nei pazienti con tali comorbidità. Qualora il controllo glicemico risulti inadeguato, si può ricorrere all'utilizzo di insulina mediante iniezione sottocutanea(50).

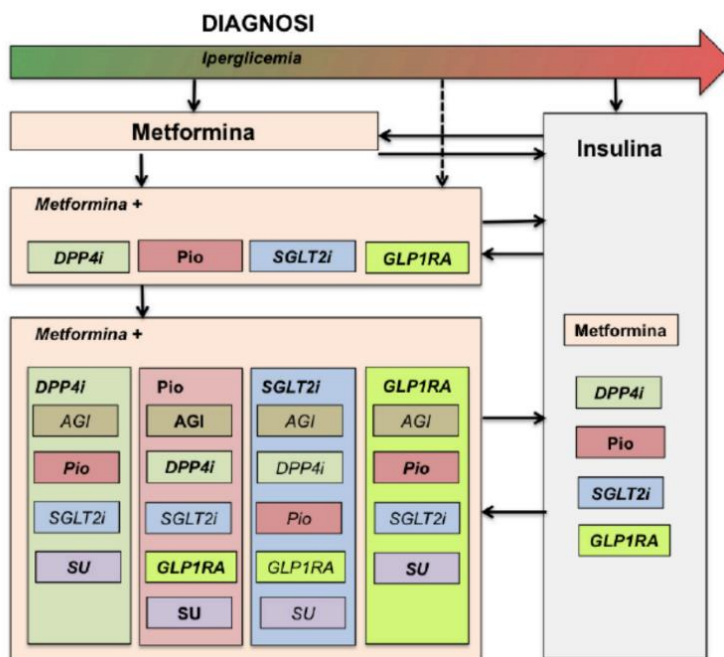


Figura 5: Schema terapeutico nel diabete mellito di tipo 2(49)

1.1.10.1 Farmaci antidiabetici e sistema cardiovascolare

Spesso il paziente diabetico presenta un diverso numero di comorbidità, frequentemente di tipo cardiovascolare. Gli agonisti recettoriali del GLP1 sono farmaci che potenziano l'effetto incretinico: GLP1 viene prodotto prevalentemente dall'ileo, ma i suoi recettori sono presenti ubiquitariamente nell'organismo (anche a livello del cuore). A livello cardiaco ha effetto di protezione del miocardio e di miglioramento dell'effetto inotropo. In corso di infarto miocardico acuto, la somministrazione di GLP1-RA agisce limitando l'area di necrosi e migliorando il

recupero della performance cardiaca nel tempo(51). Anche i farmaci SGLT2 inibitori, come dimostrato dallo studio EMPA-REG e da studi successivi possono determinare ottimi effetti benefici tramite diversi meccanismi:

- a livello renale aumentano la produzione di EPO, innalzando il valore dell'ematocrito e migliorando l'ossigenazione sistemica;
- tramite il loro effetto diuretico diminuiscono il sovraccarico cardiaco;
- aumentano la concentrazione di corpi chetonici, che rappresentano un substrato energetico molto efficiente per il muscolo cardiaco.

Lo studio UPKDS ha riconosciuto anche alla metformina un effetto “protettore” sul sistema cardiovascolare in quanto essa sembra ridurre lo stress ossidativo, i livelli di PAI-1, migliora il metabolismo lipidico e inibisce la genesi dell'aterosclerosi. Infine, nello studio PROACTIVE anche il pioglitazone si è dimostrato efficace sul miglioramento nel metabolismo lipidico e sulla riduzione di infiammazione ed aterosclerosi(52).

1.2 Cardiopatia ischemica e diabete di tipo 2

1.2.1 Definizione

La cardiopatia ischemica (CAD, *coronary artery disease*) è una patologia che interessa le coronarie, ovvero i vasi arteriosi che portano sangue al muscolo cardiaco. La loro occlusione può dare luogo ad ischemie regionali del miocardio, la cui localizzazione dipende da quale sia il settore dell'albero coronarico colpito. Il quadro più grave di cardiopatia ischemica è l'infarto miocardico, nel quale il muscolo rifornito dalla coronaria va in necrosi ischemica ed è sostituito da una cicatrice fibrosa. L'aterosclerosi risulta essere il meccanismo più comune alla base di questa patologia, in quanto la progressiva crescita della placca ma soprattutto la sua sovrapposizione trombotica possono indurre occlusione completa del lume. La CAD viene categorizzate in forma di tipo stabile, che riunisce INOCA (*ischaemia and no obstructive coronary artery disease*) CAD e ostruttiva o di tipo instabile, tra cui si elencano MINOCA (*myocardial infarction and no obstructive coronary*

artery disease), NSTEMI (*no ST-elevation myocardial infarction*) e STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*)(53). Nel contesto della patologia diabetica, le placche aterosclerotiche compaiono più precocemente e si evolvono con maggiore precocità ed estensione. Inoltre presentano vaste aree di calcificazione, coinvolgendo più vasi. Il trattamento include procedure interventistiche di rivascularizzazione e terapia farmacologica(54).

1.2.2 Epidemiologia

La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte nei paesi occidentali e colpisce preferenzialmente la popolazione di età superiore ai 45 anni. Nei paesi industrializzati rappresenta circa l'80% delle cause cardiache di morte(55). La popolazione maschile è maggiormente colpita, presentando una mortalità fino a 5 volte superiore rispetto alla popolazione femminile. Come già accennato, nei pazienti diabetici la CAD giustifica più della metà delle cause di morte(35). I fattori di rischio cardiovascolare maggiori nei soggetti diabetici sono lo scarso compenso glicemico, la presenza di nefropatia diabetica, l'insorgenza di insulino-resistenza(56).

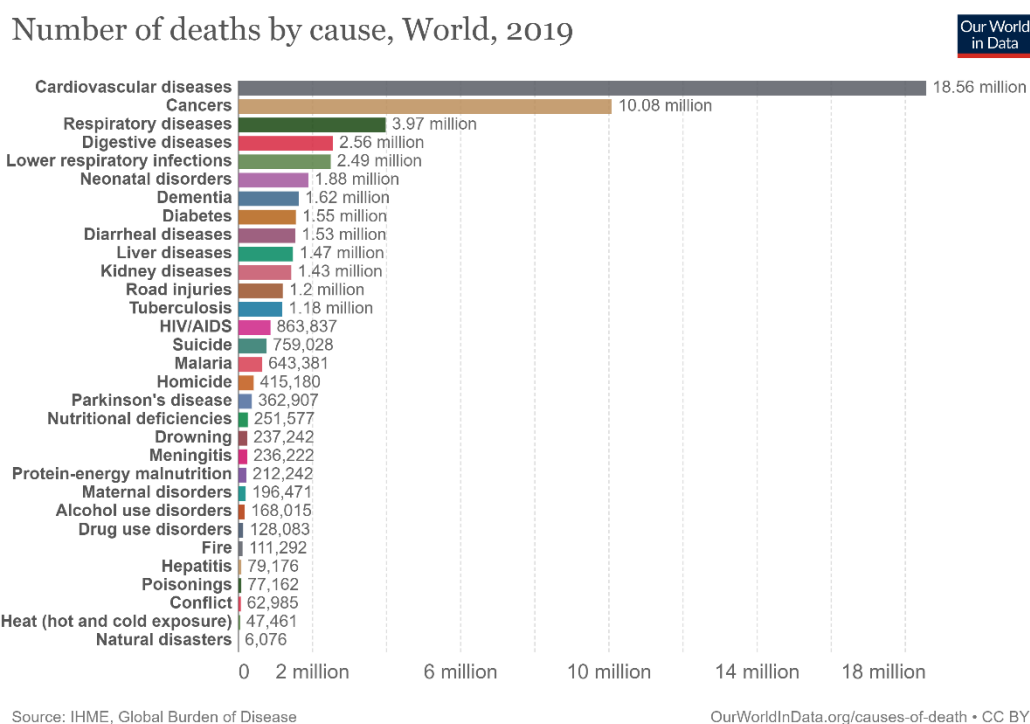


Figura 6. Cause di morte nel mondo(57)

1.2.3 Fattori di rischio

I fattori di rischio per CAD non differiscono tra popolazione diabetica e non-diabetica. Essi possono essere suddivisi in modificabili e non modificabili, a seconda che vi sia o meno la possibilità di intervenire su di essi. I fattori non modificabili sono: età, sesso maschile, familiarità per CAD, mentre i fattori modificabili sono dislipidemia, infiammazione subclinica cronica, obesità fumo, ed il diabete stesso.

1.2.4. Fisiopatologia dell'aterosclerosi

La fisiopatologia della cardiopatia ischemica riconosce una genesi multifattoriale e complessa. Viene definita “stria lipidica” la struttura che fa da precursore alla placca matura, composta per la maggior parte da lipidi, matrice fibrosa extracellulare e cellule muscolari. Negli anni più recenti è stato riconosciuto all'infiammazione un ruolo sempre più rilevante nella genesi e nella complicazione della placca aterosclerotica(54). Il danno all'endotelio della parete arteriosa è considerato il meccanismo trigger della placca: la tonaca intima può essere danneggiata da svariate condizioni, tra cui in particolare la dislipidemia, l'iperproduzione di sostanze ad azione vasocostrittrice o lo squilibrio tra vasodilatatori e vasocostrittori, l'iperglicemia e le citochine rilasciate dal tessuto adiposo. Tutti questi fattori promuovono l'esposizione di molecole di adesione endoteliali, le quali inducono il passaggio nella parete arteriosa delle cellule infiammatorie (fagociti mononucleati e linfociti T in maggior parte). Anche le lipoproteine a bassa densità (LDL) transmigrano nella parete arteriosa e in seguito a reazioni di ossidazione (ox-LDL) e glicosilazione vengono fagocitate dai macrofagi, generando le cellule schiumose (*foam cells*). Linfociti e macrofagi inoltre, tramite uno scambio di mediatori con le cellule muscolari lisce (SMCs, *smooth muscular cells*) ne inducono la migrazione dalla tonaca media all'intima, con produzione di matrice extracellulare e iniziale formazione della placca aterosclerotica. Il processo successivo porta all'organizzazione di un cappuccio fibroso con maturazione della stria lipidica. In aggiunta, non è raro il progressivo deposito di calcificazioni a livello della placca(58).

1.2.5 Diabete ed aterosclerosi

Come accennato in precedenza, l'iperglicemia del diabete attiva diverse vie intracellulari che favoriscono il danno arterioso: l'attivazione delle PKC, la produzione di AGE e la costituzione dei polioli che determinano danno dell'intima.

1.2.5.1 Pathway della PKC

Gli alti livelli di glicemia presenti nell'individuo diabetico causano l'attivazione della protein-chinasi C (PKC), che a livello molecolare influenza l'espressione genica, incrementando la produzione di superossidi. I radicali liberi inibiscono l'azione dell'ossido nitrico, determinando uno sbilanciamento tra fattori endoteliali vasodilatatori e vasocostrittori, a favore di questi ultimi. Inoltre PKC induce l'aumento del rilascio di endotelina, VEGF (*vascular endothelial growth factor*), PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*) e NFκ-B (*nuclear factor κB*) che up-regola i meccanismi pro-infiammatori(59).

1.2.5.2 Prodotti finali di glicazione avanzata (AGE, Advanced Glycation End Products)

Gli AGE prodotti dall'iperglicemia, tramite la produzione di cross-link, alterano la struttura proteica della matrice extracellulare: nello specifico essi vanno a colpire collagene e laminina, diminuendo l'elasticità e la permeabilità dei vasi. Inoltre il recettore RAGE implementa in modo considerevole il segnale proinfiammatorio a livello della placca(60).

1.2.5.3 Pathway delle esosamine

L'incremento nella produzione di esosamine determina la produzione di fattori pro-infiammatori e PAI-1 con effetto pro-aterogeno. Inoltre viene promosso il blocco dell'attività di NOS con favoreggiamento della vasocostrizione(61).

1.2.5.4 Obesità ed insulino-resistenza

Oltre alla glicemia, anche l'obesità e la conseguente resistenza all'insulina giocano un ruolo importante: la grande quantità di NEFA in circolo, l'elevata concentrazione di agenti pro-infiammatori liberati dal tessuto adiposo e lo stato pro-

ossidativo tipico del diabete di tipo 2 inducono in ultimo un significativo aumento del rischio di coronaropatia(61).

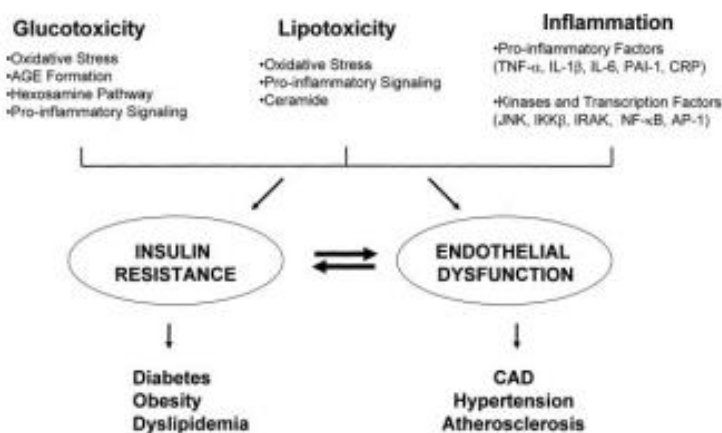


Figura 7.eziopatogenesi dell'aterosclerosi nel diabete mellito

1.2.6 Segni e sintomi della CAD

Nell'ischemia del miocardio il sintomo d'allarme che il paziente accusa è il dolore toracico retrosternale. Esso viene descritto come opprimente e costringente e può essere localizzato o irradiato anche in zona sovraclaveare sinistra, a livello della spalla, del braccio sinistro, infrascapolare, al giugulo, alla mandibola e all'epigastrico (se interessata la parete diaframmatica del cuore). Il dolore può essere accompagnato da sintomi neurovegetativi (dispnea, diaforesi, nausea, vomito, vertigini). Chiaramente la sintomatologia precedentemente descritta, pur essendo identica nell'angina da sforzo e nella sindrome coronarica acuta, si presenta tra le due in circostanze diverse. Nella prima avremo dolore quando il miocardio del paziente aumenta la richiesta metabolica e sollievo durante il riposo, mentre nella seconda non vi sarà alleviamento del dolore con la cessazione dell'attività fisica. Nella pratica clinica, per la definizione del dolore anginoso da sforzo, viene utilizzata la scala CCS (*Canadian Cardiovascular Society*, riportata sotto)(62). L'ischemia può essere asintomatica nel paziente diabetico con neuropatia; tale osservazione va sempre considerata nella pratica clinica(63).

Grade	Description
Grade I	Ordinary physical activity does not cause angina, such as walking and climbing stairs. Angina with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation
Grade II	Slight limitation of ordinary activity. Walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair climbing after meals, or in cold, or in wind, or under emotional stress, or only during the few hours after awakening. Walking more than two blocks on the level and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions
Grade III	Marked limitation of ordinary physical activity. Walking one or two blocks on the level and climbing one flight of stairs in normal conditions and at normal pace
Grade IV	Inability to carry on any physical activity without discomfort, anginal syndrome may be present at rest

Tabella I. Canadian Cardiovascular Society (CCS) score (62)

1.2.7 Diagnosi di CAD

Un'accurata anamnesi su sintomatologia, storia clinica e fattori di rischio è il primo approccio per l'inquadramento della patologia. Quindi, gli esami strumentali di primo livello sono l'elettrocardiogramma, al fine di ricercare eventuali turbe nell'attività elettrica cardiaca e segni di ischemia/necrosi, l'ecocardiografia che permette di investigare la morfologia cardiaca e la presenza di alterata cinetica zonale di ventricoli(53). Fondamentali sono inoltre i parametri biumorali, volti alla ricerca di un possibile rialzo delle troponine T e I, della mioglobina, della CPK e del LDH che si associano al danno miocardico(64). Ulteriori approfondimenti diagnostici comprendono l'esecuzione della TC coronarica, con e senza mezzo di contrasto, che permette lo studio dell'albero coronarico cardiaco e la quantificazione dei depositi di calcio coronarico, oppure l'RMN che analizza la vascolarizzazione e la cinetica miocardica. I test da sforzo, tra cui test al cicloergometro, ecocardiografia da stress e scintigrafia miocardica da stress sono utili per la diagnosi di angina stabile. Infine, l'angiografia coronarica rappresenta l'esame gold standard per la diagnostica di CAD, ma è un esame invasivo e va pertanto eseguito secondo indicazioni precise.

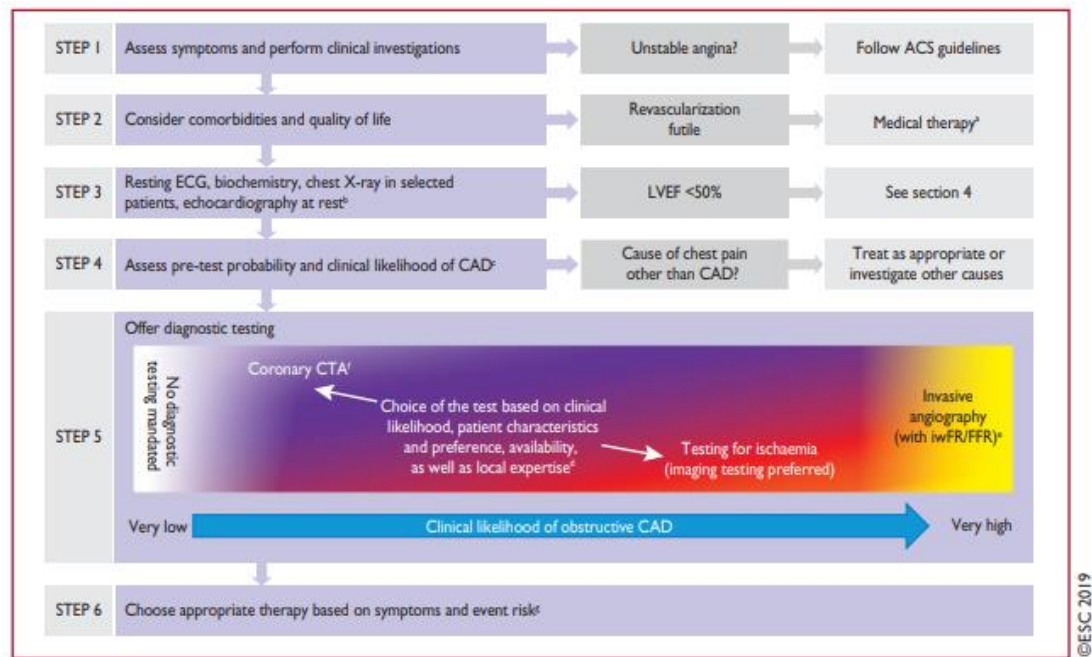


Figura 8. Approccio diagnostico alla cardiopatia ischemica (53)

1.2.8 Trattamento della cardiopatia ischemica

La prima linea nel trattamento del CAD è la modifica dello stile di vita, con il controllo dei fattori di rischio. Sarà quindi utile indirizzare il paziente ad una dieta sana, all'abolizione del fumo e all'incremento dell'attività fisica, finalizzata anche alla perdita del peso in eccesso(65). La terapia farmacologica comprende i farmaci beta-bloccanti, calcio antagonisti, i nitrati (poco utilizzati in quanto prone a desensibilizzazione(66), gli antiaggreganti piastrinici, la ranolazina, le statine, gli ACE inibitori/sartani. Queste terapia risultano efficaci sia nei pazienti diabetici che nei pazienti non diabetici. Vanno inoltre considerati i farmaci antidiabetici che si sono dimostrati benefici a livello cardiovascolare (SGLT2-inibitori) e per tale motivo trovano attualmente indicazione anche nel paziente non diabetico. Infine il trattamento della CAD si può avvalere di metodologie interventistiche, quali l'angioplastica coronarica (PCI) ed il bypass aorto-coronarici (CABG).

1.3 AngioTC coronarica

1.3.1 Definizione

L'angioTC coronarica (*CCTA, coronary computed tomography angiography*) è un esame utilizzato in ambito cardiologico per valutare lo stato di salute delle coronarie: tramite CCTA è possibile individuare eventuali anomalie anatomiche, la presenza di deficit di flusso sanguigno del miocardio o eventuali vasculiti. Si tratta di un esame nel quale il paziente viene sottoposto ad una dose di raggi X che, con l'ausilio del mezzo di contrasto, permetterà di scansionare al meglio il decorso dell'albero arterioso miocardico. La CCTA rappresenta un'ottima alternativa al ricorso all'angiografia coronarica in quanto riporta immagini dettagliate, pur non essendo una tecnica di tipo invasivo. Analizzando gli svantaggi di questa procedura, vanno sicuramente menzionate la quantità non trascurabile di radiazioni a cui il paziente viene sottoposto e le eventuali reazioni allergiche da mezzo di contrasto. Nonostante ciò questa procedura presenta importanti punti di forza, tra cui la capacità di visualizzazione dettagliata di coronarie e tessuti molli limitrofi, la bassa invasività, la brevissima durata (massimo 5-10 minuti), la capacità di caratterizzare la placca a seconda della sua composizione e il riconoscimento di eventuali calcificazioni all'interno di essa. Infine, come verrà esposto nei prossimi capitoli, questa tecnica permette di rilevare, utilizzando appositi programmi, il livello di infiammazione coronarica attraverso l'acquisizione dei valori densitometrici del grasso ectopico(67).

1.3.2 Metodica e scala Hounsfield

Il funzionamento della TC si basa sulla legge dell'assorbimento dei raggi X, che descrive come un fascio di radiazioni risulti più o meno attenuato nella sua intensità, a seconda del coefficiente di attenuazione di massa (il quale a sua volta dipende da densità del mezzo e dall'energia del raggio) e del percorso nel mezzo. Le radiografie di tessuti a densità maggiore risultano visivamente più chiare (massima attenuazione) di quelli a densità minore. Al fine dell'ottenimento di immagini in 3D non solo sarà necessaria l'acquisizione in diverse proiezioni, ma sarà anche importante la digitalizzazione delle immagini ottenute tramite elaborati algoritmi. Le scale di grigi ottenute verranno convertite in voxel, unità di volume che

rappresenta una diversa tonalità a seconda dell'attenuazione subita dalle radiazioni. L'unità di misura che viene utilizzata nella descrizione dei livelli di densità nelle immagini TC è la scala Hounsfield (HU). In questa scala l'acqua viene presa come valore di riferimento (0 HU), l'aria viene considerata attenuazione nulla (-1000 HU) e l'osso, per la sua densità elevata raggiunge i +1000 HU (68). Un valido aiuto nella miglior caratterizzazione nello studio TC deriva dall'utilizzo di mezzo di contrasto (mdc) che consente una miglior caratterizzazione di tessuti a densità simile.

1.4 Analisi dell'indice di attenuazione del grasso pericoronarico (pFAI; perivascular fat attenuation index)

1.4.1 Il grasso ectopico

Il grasso ectopico, incluso quello presente a livello epicardico ed epatico, secondo le più recenti evidenze risulta essere un importante fattore di rischio per aterosclerosi o patologie cardiometaboliche. È dimostrato che pazienti con identico BMI possono presentare rischi cardiovascolari diametralmente opposti: la spiegazione all'insufficiente precisione del BMI nel calcolo del rischio metabolico è data dal fatto che questo valore non tiene conto della diversa disposizione che può assumere l'adipe a livello corporeo. Il grasso viscerale (VAT; *visceral adipose tissue*) è infatti un fattore predittivo di malattia cardiometabolica indipendente rispetto al BMI, soprattutto qualora l'accumulo di grasso si localizzi a livello epatico o pericoronarico. Al contrario, il grasso sottocutaneo (SAT) non è associato a evidenze di nocività altrettanto rilevanti(69). Il grasso periviscerale si distingue da quello sottocutaneo in base a tre proprietà:

- Per la maggior parte, il grasso viscerale è drenato dalla vena porta, rendendo il sangue ricco di acidi grassi ed esponendo il fegato al rischio di steatosi. Ciò altera il metabolismo epatico aumentando il rilascio di zuccheri in circolo e promuovendo l'iperglicemia(70).
- L'eccesso di VAT causa infiammazione, a causa della sua proprietà di richiamare macrofagi e cellule pro-infiammatorie dal circolo. Ciò comporta

aumento della produzione di citochine e riduzione di adipochina e adiponectina (anti-aterogena e anti-diabetica)(71).

- L'accumulo di VAT avviene in tessuti non predisposti al suo immagazzinamento. Tra questi si annoverano il cuore, il fegato, e i muscoli scheletrici.

1.4.1.1 Grasso ectopico pericoronarico

Insieme al fegato, il cuore risulta essere l'organo di deposito più comune del grasso viscerale ectopico, che può localizzarsi in tre possibili aree del muscolo cardiaco: pericardica, epicardica, intramiocardica. Secondo studi recenti un eccesso di grasso epicardico o pericoronarico comporterebbe un aumento del rischio di malattia aterosclerotica e fibrillazione atriale(72). La genesi di quest'ultima patologia sarebbe spiegata dalla stretta vicinanza dell'adipe e tessuto di conduzione, con esposizione dei circuiti cardiaci alla tossicità delle adipocitochine(73). Nel prossimo paragrafo viene analizzata la modalità con la quale l'AngioTC coronarica permetto lo studio del grasso pericoronarico.

1.4.2 pFAI e infiammazione del tessuto adiposo pericoronarico (PVAT; pericoronary visceral adipose tissue)

Come riportato nel capitolo precedente, la CCTA è la tecnica strumentale ottimale per valutare l'infiammazione nel tessuto adiposo pericoronarico (PVAT). Il valore pFAI (*Perivascular fat attenuation index*) ottenuto mediante questa metodica è un marker di infiammazione perivascolare nei pazienti affetti da aterosclerosi(74). Il PVAT, come dimostrato in recenti studi, è sensibile anche ad infiammazioni di lieve entità, rendendo particolarmente accurata la caratterizzazione cardiaca del paziente(75). Dal punto di vista biologico, il grasso pericoronarico secerne un'enorme varietà di adipo-citochine che possono alterare l'omeostasi della parete vascolare adiacente. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che il grasso pericoronarico è a sua volta sensibile ai segnali citochinici provenienti dalle arterie coronariche, ai quali reagisce modificando il proprio profilo secretorio (75). Nello specifico, un'infiammazione coronarica comporta il rilascio di mediatori della flogosi che stimolano la lipolisi e inibiscono l'adipogenesi del grasso locale,

favorendo lo sviluppo del processo aterosclerotico (76). È dunque questo il punto di forza dello studio del grasso coronarico: tramite una metodica di rapida esecuzione e non invasiva come l'angioTC è possibile diagnosticare una sofferenza dell'albero vascolare cardiaco. La CCTA è in grado infatti di descrivere un aumento dell'attenuazione pericoronarica dovuta alla conversione citochino-indotta del grasso verso la fase acquosa (*nella scala Hounsfield il grasso si colloca ad una densità di circa -190 HU, l'acqua -30 HU*). In caso di sindrome coronarica acuta quindi, ci aspetteremo un gradiente di attenuazione crescente rispetto alla localizzazione della placca aterosclerotica in questione. L'indice pFAI si inserisce di diritto fra i fattori predittivi di rischio nei pazienti cardiopatici assieme allo score del calcio, alla conformazione della placca ed all'analisi degli altri fattori di rischio.

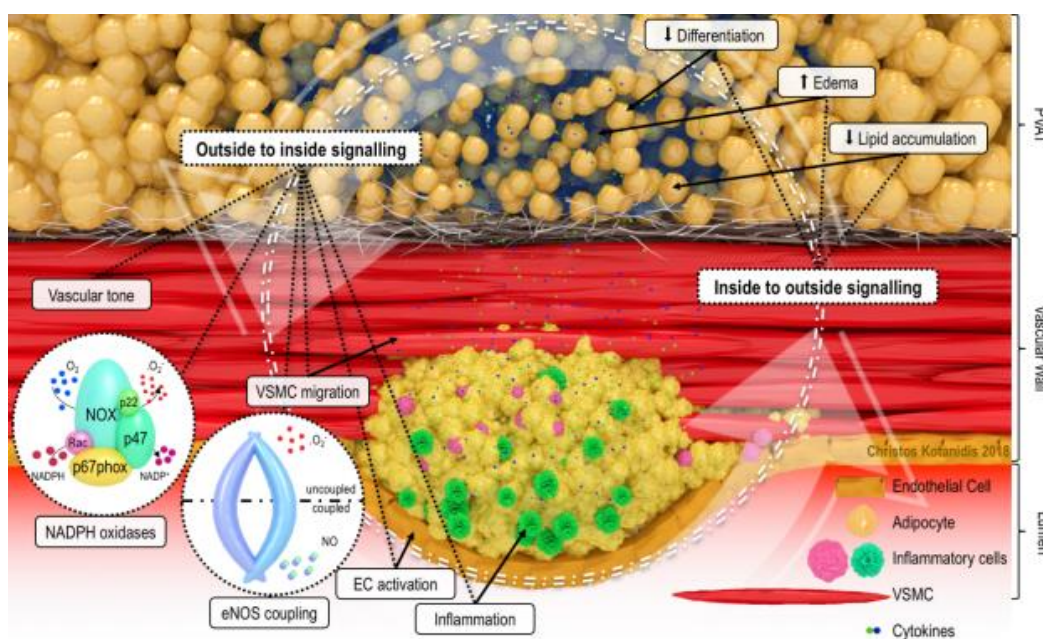


Figura 9. Immagine riassuntiva del meccanismo di interazione tra grasso pericoronarico e parete vascolare (75)

1.5 Analisi della placca

1.5.1 Estensione e gravità della placca aterosclerotica coronarica

L'utilità della coronaroTC nella rilevazione del grado di stenosi e dell'estensione dimensionale della placca aterosclerotica è nota da alcuni anni e comunemente utilizzata nella pratica clinica. I trial PROMISE(77) e SCOT-HEART(78) per primi hanno dimostrato, con ottimi risultati, come la TC sia rispettivamente un'alternativa o un ottimo adiuvante all'utilizzo dei test funzionali nei pazienti a rischio medio-basso di sindrome coronarica acuta.

Grado di stenosi	Occlusione sezione trasversa
Minima	<25%
Lieve	25-49%
Moderata	50-69%
Grave	70-99%

Figura 10. Classificazione del grado di stenosi della placca aterosclerotica

Il grado di ostruzione della placca e la sua grandezza correlano proporzionalmente con la gravità degli outcomes vascolari, rendendosi ottimi parametri per definire la prognosi del paziente. Queste due caratteristiche tuttavia non sono sufficienti nel delineare in modo preciso il livello di rischio del paziente; pertanto si è reso necessario analizzare la placca anche da un punto di vista qualitativo oltre che quantitativo. Allo scopo di descrivere in modo univoco i risultati che fornisce la CCTA è stato proposto lo score CAD-RADS (*Coronary Artery Disease Reporting and Data System*). Questo score considera la lesione di grado più elevato riscontrata alla TC, partendo da 0 qualora vi siano placche prive di stenosi fino a 5, nel caso in cui vi sia un vaso totalmente occluso(79).

CADRADS	STENOSI	SIGNIFICATO
0	0%	Assenza di CAD
1	1-25%	Stenosi minima
2	25-50%	Stenosi lieve
3	50-70%	Stenosi moderata
4A	70-99% vaso singolo o 2 vasi occlusi	Stenosi severa
4B	>50% tronco comune o trivasale >70%	Stenosi severa
5	100%	Occlusione totale

Tabella II. Score CADRADS(79)

1.5.2 Calcio coronarico

Mediante la coronarotomografia (CT) è possibile eseguire uno studio istologico non invasivo della parete vascolare coronarica, definendo tramite la ricezione di zone ad alta densità l'eventuale presenza di una calcificazione(80). Tuttavia, non tutte le calcificazioni risultano essere patologiche; con l'età infatti è parafisiologica la presenza di calcio nella parete vascolare. Ciò che differenzia la situazione fisiologica da quella patologica è la velocità con cui le coronarie modificano la loro composizione: rapidi cambiamenti devono essere un chiaro campanello d'allarme per il clinico. L'aumento del calcio coronarico è stato dimostrato essere un fattore di rischio indipendente in grado di predire la probabilità di malattia coronarica(81). Dal punto di vista pratico esso può essere utilizzato per caratterizzare al meglio la situazione clinica del paziente, permettendo di limitare possibili interventi invasivi qualora non strettamente necessari. Vi sono però dei limiti nell'interpretazione del calcio coronarico: l'utilizzo di statine infatti, pur riducendo il rischio cardiovascolare, può aumentare in modo paradossale lo score del calcio; inoltre, in pazienti con situazione clinica particolarmente suggestiva di CAD (es. dolore al

petto) lo score del calcio risulta poco affidabile; queste osservazioni limitano l'utilizzo di questo score alle situazioni cliniche più sfumate(82).

1.5.3 Placca ad alto rischio

La modalità con cui è possibile giungere alla descrizione della placca, mediante CCTA è data dalla capacità dell'esame di rilevare diverse radiodensità, a seconda del tessuto in analisi. In particolare, qualora vi sia una calcificazione i valori di attenuazione saranno più elevati, arrivando a superare i 465 HU, mentre qualora vi sia una maggioranza di componente necrotica o fibrotica i valori nella scala Hounsfield non oltrepasseranno la soglia dei 260 HU. Nello specifico, analizzando la tabella sottoripotata è possibile identificare le quattro caratteristiche che descrivono una placca a rischio elevato.

<i>High risk plaque features</i>	<i>Descrizione</i>
Low attenuation plaque	Placche definite da densità <30HU e volume dell'area a bassa densità > 15mm ³ o placche con densità tra 30-60HU e volume dell'area a bassa intensità > 52 mm ³ . Tale caratteristica riflette la presenza di necrosi e apoptosi delle foam cells.
Positive remodeling	Indice di rimodellamento superiore a 1.1 (ottenuto tramite rapporto tra il massimo diametro del vaso ed il diametro più prossimale). Descrive un rimodellamento positivo della matrice extracellulare.
Napkin ring sign	Elevata attenuazione ad anello nella superficie non calcifica periferica della placca coronarica. Indica una placca ad alto rischio di rottura descritta da un sottile cappuccio fibroso ed un core necrotico.
Spotty calcification	Placca calcifica con diametro inferiore ai 3 millimetri e lunghezza che non raggiunge 1,5 volte il diametro del vaso. Presenta inoltre estensione inferiore ai 2/3 del diametro del vaso. Si tratta di un sito precoce di calcificazione.

Tabella III. Caratteristiche della placca ad alto rischio(82) (83).

Questi pattern riescono a predire in modo indipendente la presenza di sindrome coronarica acuta (ACS) in pazienti con angina pectoris e permettono di calcolare il rischio di possibili eventi cardiaci avversi in futuro. Inoltre, la loro regressione è utile nel follow-up per valutare l'efficacia terapeutica di statine o antinfiammatori(82). Lo studio SCOT-HEART ha dimostrato che l'identificazione di placche a rischio elevato è effettivamente utile nel definire il rischio di morte o di eventi non fatali di origine cardiaca. Le placche ad alto rischio triplicano infatti gli eventi cardiovascolari, fatali o meno che siano(84). Il rischio di malattia

coronarica a 5 anni è molto simile tra pazienti con ostruzione arteriosa senza caratteristiche di placca ad alto rischio e popolazione senza ostruzione coronarica, ma con rischio elevato(84). Tuttavia, queste caratteristiche non possono essere considerate fattori di rischio indipendenti, in quanto gli elementi predominanti rimangono le dimensioni e l'entità dell'ostruzione aterosclerotica(84).

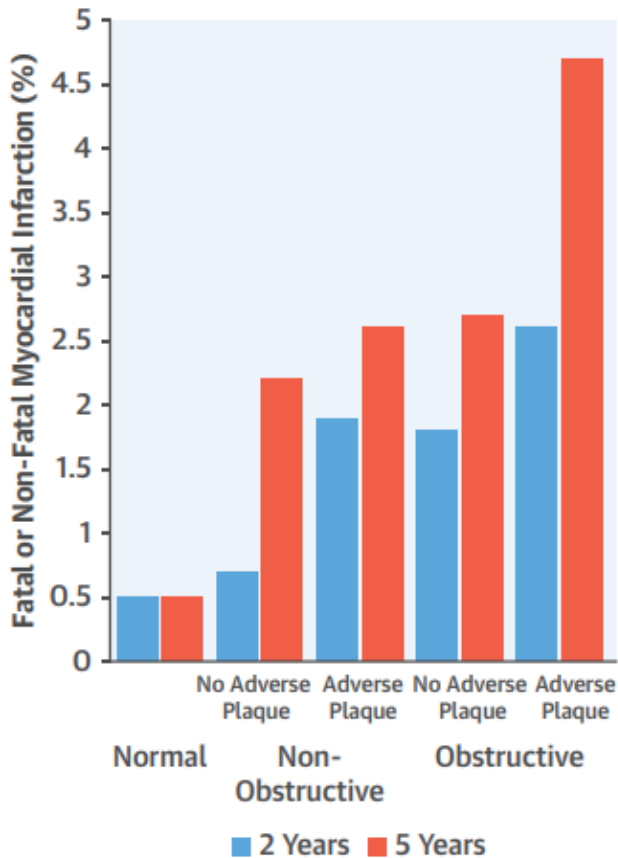


Figura 10. Correlazione tra placca ad alto rischio ed eventi cardiaci a seconda che essa sia ostruttiva o meno (trial SCOT-HEART)(84)

2 SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio ha i seguenti obiettivi:

1. valutare, mediante angioTAC coronarica, le caratteristiche della placca aterosclerotica coronarica in pazienti diabetici tipo 2, in confronto a soggetti non diabetici e il loro ruolo predittivo nei confronti degli outcomes clinici;
2. valutare mediante angioTAC coronarica, il grado di infiammazione del grasso pericoronarico in pazienti diabetici tipo 2, in confronto a soggetti non diabetici e il loro ruolo predittivo nei confronti degli outcomes clinici.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione di studio

Nello studio sono stati arruolati 96 soggetti, dei quali 28 affetti da diabete mellito di tipo due e 68 non diabetici. I dati sono stati raccolti retrospettivamente dal database della Clinica Radiologica dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova, che registra i dati relativi a pazienti sottoposti ad angio-TC coronarica, attivo dal giorno 1/3/2016 al 31/06/2021.

Il database contiene i dati clinici e strumentali di 441 soggetti; 69 venivano esclusi a causa della bassa qualità delle immagini angioTC reperibili; 39 pazienti risultavano affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2); di questi, 11 sono stati esclusi perché presentavano patologie neoplastiche o infiammatorie attive in atto e non risultavano pertanto arruolabili nello studio (vedi criteri di esclusione). Venivano arruolati pertanto 28 soggetti DM2. Sono stati quindi selezionati e arruolati nello studio 68 soggetti non diabetici comparabili per età e sesso ai pazienti diabetici.

I criteri di inclusione nel presente studio sono stati:

- Pazienti che hanno eseguito, secondo indicazione clinica, una angioTC coronarica presso l'Istituto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova, nel periodo 1/3/2016 - 31/06/2021
- Età > 18 anni.

I criteri di esclusione erano invece i seguenti:

- Età < 18 anni
- Sintomatologia acuta o alterazioni ECGrafiche suggestive di sindrome coronarica acuta (ACS)
- Presenza di calcificazioni coronariche estese alla cardio-TC
- Dissezione coronarica, cardiopatie congenite, origine anomala delle coronarie
- Patologie infiammatorie acute e croniche in atto
- Patologie neoplastiche in atto

- Qualità dell'immagine TC scarsa o presenza di artefatti che ne rendessero impossibile l'interpretazione (calcificazioni coronariche estese)

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Età
- Sesso
- Fattori di rischio cardiovascolare (familiarità per eventi cardiovascolari precoci, prevalenza di cardiopatia ischemica (CAD), pregresso infarto miocardico (IMA), pregresso intervento di rivascolarizzazione coronarica, ipertensione arteriosa, dislipidemia e abitudine tabagica)
- Peso, altezza, BMI
- Parametri bioumorali (emoglobina, velocità di filtrazione glomerulare, proteina C Reattiva)
- Principali parametri ECGrafici ed ecocardiografici (ritmo cardiaco, presenza di fibrillazione atriale, frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro, alterazioni della cinetica ventricolare, valvulopatie severe, versamento pericardico)
- Parametri rilevati all'angioTC coronarica (vedi sotto)
- Sintomatologia (classe NYHA e gravità della sintomatologia anginosa da sforzo applicando il Canadian Cardiovascular Society Score (CCSS))
- Indicazione diagnostica all'esame angioTC coronarica
- Terapia farmacologica

Inoltre nel sottogruppo dei pazienti diabetici sono stati raccolti:

- Glicemia
- Emoglobina glicata
- Colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi
- Microalbuminuria positiva / negativa
- Parametri bioumorali epatici (transaminasi e gamma glutamil-transferasi)

- Creatininemia
- Uricemia
- Terapia antidiabetica

In tutti i soggetti è stato eseguito un follow-up, per la raccolta degli eventi cardiovascolari maggiori (la morte per tutte le cause e la morte per causa cardiovascolare; il ricovero ospedaliero per qualsiasi tipo di sindrome coronarica acuta (SCA); il ricovero ospedaliero per aggravamento di scompenso cardiaco; l'accesso in Pronto Soccorso per causa cardiovascolare). Il periodo di follow-up medio è stato di $17,3 \pm 16,2$ mesi.

Tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato alla raccolta dati. Il protocollo è stato approvato quindi dall'Azienda Ospedaliera di Padova.

3.2 AngioTC coronarica (CCTA)

3.2.1 Strumentazione e protocolli

Gli esami angioTC sono stati condotti utilizzando uno scanner MDCT 320x0.5-mm (Toshiba Aquilion ONE ViSION Edition; Canon Medical Systems Corporation, Ōtawara, Tochigi, Japan). I dati raccolti vengono trasmessi ad una stazione esterna (Vitrea2 FX version 6.3, Vital Images, Plymouth, MN, USA), che fornisce una valutazione quantitativa automatica della costituzione della placca e della gravità della stenosi.

L'esame è stato eseguito secondo il protocollo per lo studio del circolo coronarico, il quale prevede la somministrazione per via endovenosa di mezzo di contrasto e la bradicardizzazione del soggetto tramite betabloccante (metoprololo). Nel merito, è stata eseguita una scansione "cardiotriggerata" optando per la telediastole come fase di acquisizione con protocollo prospettico delle immagini. L'acquisizione è stata completata tramite un unico giro delle schiere di detettori coprendo un volume

cranio-caudale di 16 cm sufficiente a restituire un'immagine completa dell'intero volume cardiaco.

Nella tabella sottostante vengono elencati i parametri impiegati nell'esecuzione dell'angioTC:

Mezzo di contrasto	IOMERON 400 mg/ml
Dose mezzo di contrasto	50 – 70 ml a seconda del peso
Dose soluzione fisiologica	50 ml
Velocità di iniezione	5 ml/s
Spessore della fetta	0,5 mm
Soglia trigger	100 HU

Tabella IV: Parametri AngioTC

3.2.2 Studio di placca

Le placche sono state valutate utilizzando le immagini assiali originali, la ricostruzione multiplanare e la ricostruzione in sezione trasversale. Le caratteristiche della placca coronarica sono state analizzate in ciascun segmento delle principali arterie coronarie; se necessario, è stata eseguita la modifica manuale dei contorni del lume, al fine di migliorare l'accuratezza della valutazione del volume della placca e la quantificazione della stenosi.

Le coronarie sono state categorizzate come normali se non vi era la presenza di placche rilevabili. La percentuale di stenosi è stata calcolata rapportando l'area minima luminale con l'area luminale coronarica media, mantenendo come riferimento la coronaria distale e prossimale. Il valore del diametro vascolare normale a livello prossimale è stato considerato 100%; l'entità della stenosi è stata suddivisa quindi in diversi gradi a seconda dell'occlusione del vaso: Grado 0: normale, nessuna stenosi coronarica; Grado 1: stenosi minima (<25%); Grado 2: stenosi lieve (dal 25% al 50%); Grado 3: stenosi moderata (dal 50% al 70%); Grado 4A: stenosi severa (dal 70 al 99%) o presenza di 2 vasi occlusi (>70%); Grado 4B: stenosi severa del tronco comune (>50%) o presenza di 3 vasi occlusi (>70%); Grado 5: occlusione totale.

È stata anche valutata la distribuzione circonferenziale della placca all'interno del lume vasale, definendo le placche come concentriche o non concentriche. Si definisce concentrica la placca con ispessimento intorno all'intera circonferenza del vaso, eccentrica la placca con ispessimento non diffuso all'intera superficie.

Le placche definite da densità $<30\text{HU}$ e volume $> 15\text{mm}^3$ o le placche con densità tra $30\text{-}60\text{HU}$ e volume $> 52\text{ mm}^3$ sono state categorizzate come placche a bassa densità o LAP, in accordo con gli studi presenti in letteratura (83).

Al contrario, le placche con densità $>60\text{HU}$ sono state considerate come placche non-LAP (n-LAP). In caso di presenza di lesioni multiple separate è stata presa come riferimento la lesione a densità più bassa, indipendentemente dal grado di stenosi presente.

In aggiunta alla bassa densità radiologica, sono stati raccolti altri fattori di vulnerabilità di placca, ovvero: indice di rimodellamento, ottenuto dal rapporto tra massimo diametro coronarico e diametro più prossimale e definito positivo se superiore a 1.1 e “napkin-ring”, descritto da una bassa attenuazione intraplacca circondata da un bordo ad alta attenuazione.



Figura 11: Esempio di placca a bassa attenuazione (LAP) a livello del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra (LAD)

3.2.3 Pericoronary fat attenuation (pFAI)

Il valore pFAI (*Perivascular fat attenuation index*) ottenuto mediante questa metodica è un marker di infiammazione perivascolare nei pazienti affetti da aterosclerosi(74). Tramite il software è stato eseguito il tracciamento della coronaria destra lungo il suo decorso (Figura)

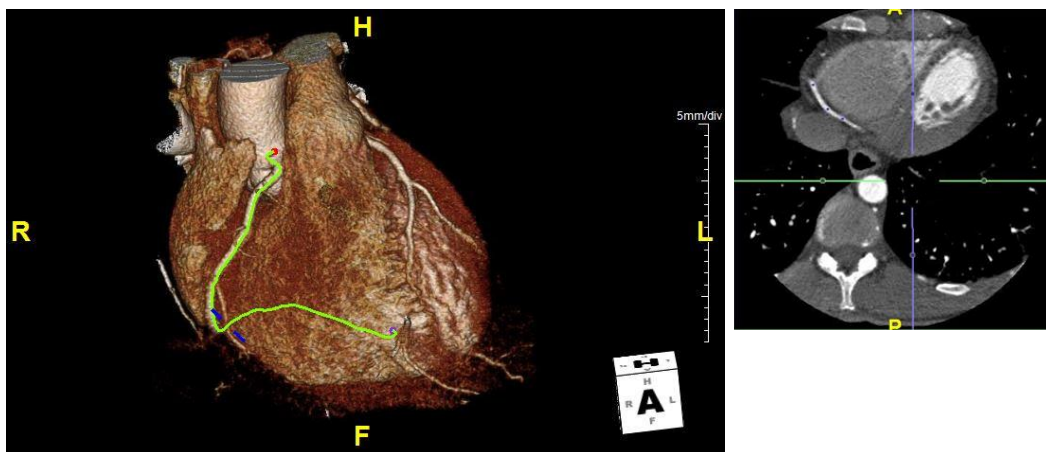


Figura 12: Tracciamento della coronaria destra

Come descritto da Antonopoulos et.al, pFAI è stato calcolato nell'arteria coronaria destra (RCA) (85) utilizzando Aquarius Workstation (TeraRecon Inc., Foster City, CA, USA) in una regione di interesse (ROI) lunga 40 mm a partire da 10 mm di distanza dall'origine del vaso. Il programma procede inoltre rilevando le dimensioni medie della sezione coronarica di interesse.

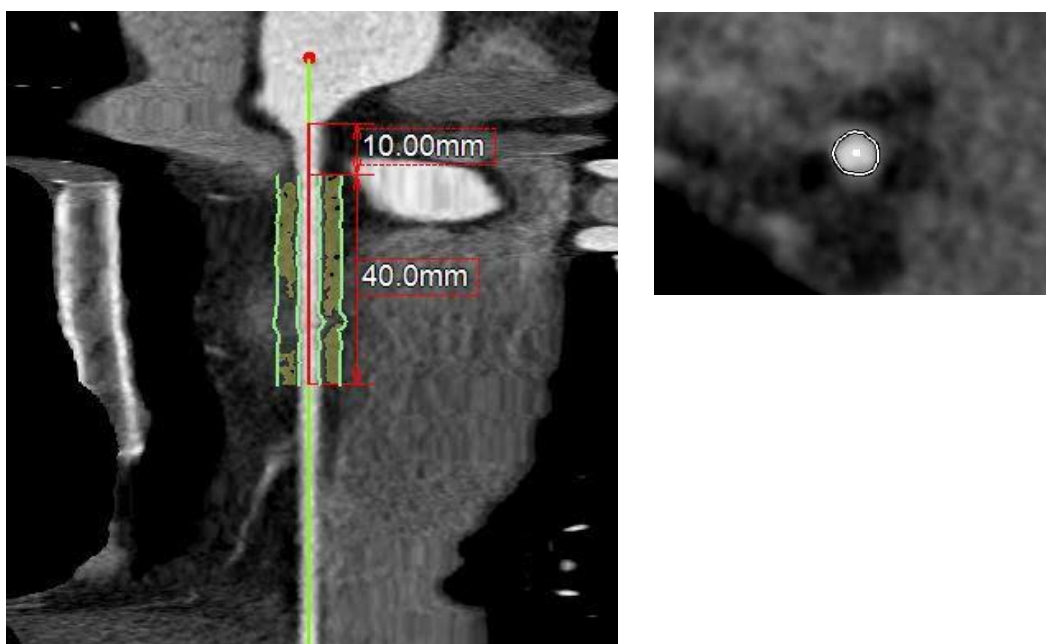


Figura 13: Identificazione del segmento di coronaria da studiare. Il programma restituisce inoltre diametro e sezione del vaso.

Il volume di interesse nel quale è rilevata l'attenuazione del grasso pericoronarico viene determinato dal software a seconda dell'entità del diametro medio della coronaria. Infine, volume del tessuto adiposo, mediana e media della radiodensità espressa in unità Hounsfield (HU) nell'intervallo [-190; -30] sono stati calcolati automaticamente.

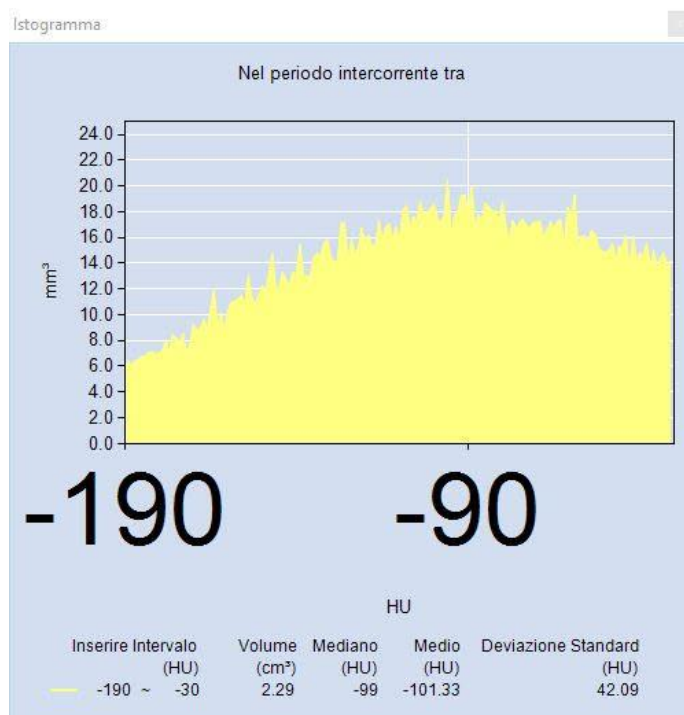


Figura 14: Istogramma relativo alla distribuzione di radiodensità nell'intervallo [-190; -30]

3.3 Endpoints clinici

Nel presente studio i MACE comprendono: la morte per tutte le cause e la morte per causa cardiovascolare; il ricovero ospedaliero per qualsiasi tipo di sindrome coronarica acuta (SCA); il ricovero ospedaliero per aggravamento di scompenso cardiaco; l'accesso in Pronto Soccorso per causa cardiovascolare. Se un paziente ha presentato due o più eventi clinici, solo il primo evento è stato incluso nell'analisi. Nel gruppo studiato non si è verificato nessun evento cerebrovascolare. Il follow-up è terminato il 22 febbraio 2022 ed ogni qual volta si sia verificato un evento tra i sopra descritti.

3.4 Analisi statistica

I dati sono rappresentati come media \pm deviazione standard (DS) e frequenze relative (%) quando normalmente distribuiti. Inoltre, quando non normalmente distribuiti per variabili continue vengono descritti come mediane, infine come percentuali in presenza di variabili categoriali.

Il confronto tra medie è stato eseguito mediante test χ^2 con correzione di Yates per variabili categoriche e mediante t-test di Student non appaiato per i confronti tra 2 gruppi o ANOVA con test post-hoc LSD per i confronti tra 3 o più gruppi per le variabili continue.

Per le correlazioni bivariate è stato applicato il test di Pearson.

L'analisi statistica è stata eseguita dal software IBM SPSS Statistics per Windows (versione 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. 2017).

4 RISULTATI

4.1 Soggetti

La tabella V riassume le principali caratteristiche demografiche e antropometriche di tutti i soggetti arruolati nello studio e i confronti tra pazienti diabetici tipo 2 (DM2; n 28) e non diabetici (n 68).

Parametro	Tutti (n 96)	Non-DM2 (n 68)	DM2 (n 28)	p
Sesso (M/F; n)	78 / 18	56 / 12	22 / 6	0,886
Età (anni)	65 ± 9	66 ± 9	65 ± 9	0,564
Peso (kg)	80 ± 14	79 ± 14	81 ± 14	0,757
Altezza (cm)	172 ± 8	173 ± 8	172 ± 8	0,599
BMI (kg/cm ²)	26,8 ± 4,8	26,7 ± 4,9	27,0 ± 4,9	0,779

Tabella V: Caratteristiche demografiche e antropometriche, i dati sono espressi come frequenze o come $M \pm SD$, M=maschio; F=femmina

Non vi erano differenze significative per quanto riguarda sesso, età e BMI tra i pazienti non diabetici e i pazienti diabetici.

La tabella VI riporta la familiarità per malattia cardiovascolare (CVD) precoce, la prevalenza di cardiopatia ischemica (CAD), il pregresso infarto miocardico (IMA), i pregressi interventi di rivascolarizzazione coronarica, le principali comorbidità (ipertensione arteriosa, dislipidemia) e l'abitudine tabagica (attiva e/o pregressa). Sono riportati dati in tutti i soggetti ed i confronti tra i 2 sottogruppi considerati. Non si osservava nessuna differenza per quanto riguarda questi parametri.

Parametro	Tutti (n 96)	Non-DM2 (n 68)	DM2 (n 28)	p
Familiarità CVD (n; %)	47 (49)	35 (51,5)	12 (42,9)	0,822
CAD pregressa (%)	12 (12,5)	9 (13,2)	3 (10,7)	0,734
IMA pregresso (%)	9 (9,3)	6 (8,8)	3 (10,7)	0,772
Rivascolarizzazione (sì/no) (%)	16 (16,6)	11 (16,1)	5 (17,8)	0,840
Ipertensione (sì/no) (%)	76 (79,2)	52 (76,5)	24 (85,7)	0,461
Dislipidemia (sì/no) (%)	54 (56,2)	37 (54,4)	17 (60,7)	0,734
Fumo (sì/no) (%)	46 (47,9)	33 (48,5)	13 (46,4)	0,851

Tabella VI: Fattori di rischio ed anamnesi; i dati sono espressi come frequenze
CVD=malattia cardiovascolare; CAD=cardiopatìa ischemica; IMA=infarto miocardico acuto.

Per quanto riguarda le determinazioni bioumorali eseguite, in tutti i soggetti venivano dosati emoglobina e proteina C-reattiva (PCR); inoltre veniva determinato il eGFR (applicando la formula CKD-EPI). La **tabella VII** riassume i risultati relativi a questi parametri in tutta la popolazione ed il confronto tra soggetti non diabetici e diabetici.

Parametro	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non- diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
Emoglobina (g/dl)	13,7 ± 2,1	13,9 ± 2,2	13,4 ± 1,9	0,353
PCR (mg/l)	11 ± 20	11 ± 23	10 ± 17	0,931
eGFR (ml/min.1,73mq)	84 ± 16	83 ± 14	84 ± 21	0,877

Tabella VII: Parametri bioumorali; i dati sono espressi come $M \pm SD$.

Solamente nel gruppo dei soggetti diabetici tipo 2 sono stati raccolti inoltre i seguenti parametri: emoglobina glicata, glicemia, creatinina, acido urico, colesterolo totale e sue frazioni HDL e LDL, trigliceridi, GOT, GPT, gammaGT, la positività della microalbuminuria (**tabella VIII**).

Parametro	Soggetti DM2 (n 28)
Emoglobina glicata (mMol/Mol)	51 ± 14
Glicemia (mg/dl)	132 ± 39
Creatinina (mg/dl)	0,89 ± 0,27
Acido urico (mmol/l)	0,36 ± 0,10
AST (UI/l)	29 ± 12
ALT (UI/l)	30 ± 16
γ-GT (UI/l)	77 ± 137
Colesterolo totale (mg/dl)	168 ± 55
Colesterolo HDL (mg/dl)	46 ± 18
Colesterolo LDL (mg/dl)	97 ± 40
Trigliceridi (mg/dl)	138 ± 102
Microalbuminuria (sì / no)	5 / 23

Tabella VIII: Parametri bioumorali nei diabetici; i dati sono espressi come $M \pm SD$ o come frequenze.

Nei pazienti sono stati inoltre calcolati la classe di insufficienza cardiaca secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) (**tabella IX**) e la gravità della sintomatologia anginosa da sforzo applicando il Canadian Cardiovascular Society Score (CCSS) (**tabella X**).

Classe NYHA	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
I (%)	80,6	81,8	77,8	0,874
II (%)	11,8	10,6	14,8	0,828
III (%)	2,2	1,5	3,7	0,898
IV (%)	5,4	6,1	3,7	0,961

Tabella IX: Classi NYHA; i dati sono espressi come frequenze (%).

Classe CCS Score	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
Asintomatici (n) (%)	54,8	54,2	56	0,882
1 (%)	9,5	11,9	4	0,479
2 (%)	14,3	13,6	16	0,770
3 (%)	4,8	3,4	8	0,729
4 (%)	16,7	16,9	16	0,915

Tabella X: CCS score; i dati sono espressi come frequenze (%).

Non vi era alcuna differenza tra i soggetti DM2 e i soggetti non diabetici nella distribuzione delle classi NYHA di insufficienza cardiaca e dello score relativo alla sintomatologia dell'angina da sforzo.

La **tabella XI** illustra alcuni parametri cardiaci, determinati mediante esecuzione di ECG e di ecocardiografia color-Doppler registrati nei pazienti: la frequenza cardiaca, la prevalenza di fibrillazione atriale e alcuni parametri ecocardiografici (frazione di eiezione ventricolare sinistra, alterazioni della cinetica regionale, versamento pericardico e valvulopatia severa).

Parametro	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
Fc (bpm)	59 ± 8	68 ± 17	70 ± 10	0,648
FA (%)	6,5	9,2	3,6	0,368
Alterazioni cinetica (n) (%)	18,8	16,9	23,1	0,715
LVEF (%)	59 ± 8	59 ± 7	58 ± 9	0,509
Versamento pericardico (%)	3,5	3,3	4	0,869
Valvulopatia severa (%)	3	3,3	3,8	0,905

Tabella XI: Parametri cardiologici; I dati sono espressi come $M \pm SD$ o come frequenze Fc=frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; FA=fibrillazione atriale; LVEF=frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

La **tabella XII** riassume le indicazioni cliniche alla CCTA, mentre la **tabella XIII** illustra il punteggio CADRADS, che considera l'entità della stenosi di grado più

elevato riscontrata alla TC, partendo da 0 qualora non vi siano placche stenotiche, fino a 5, nel caso in cui vi sia un vaso totalmente occluso.

Indicazione TC coronarica	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
Stratificazione RCV (%)	28,9	32,8	17,4	0,253
Angina (%)	42,2	43,3	39,1	0,918
Altri sintomi (%)	18,9	19,4	17,4	0,831
Alterazioni ECG (%)	2,2	1,5	4,3	0,423
Pre-procedurale	4,4	3	8,6	0,575

Tabella XII: Indicazioni cliniche alla CCTA; i dati sono espressi come frequenze

CADRADS	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
0 (%)	14,6	14,7	14,3	0,958
1 (%)	5,2	7,4	0	0,333
2 (%)	22,9	23,5	21,4	0,824
3 (%)	20,8	20,6	21,4	0,927
4A (%)	25	25	25	1
4B (%)	4,2	4,4	3,6	0,851
5 (%)	7,3	4,4	14,3	0,208

Tabella XIII: Punteggio CADRADS; i dati sono espressi come frequenze

Anche per quanto riguarda l'indicazione clinica all'esame CCTA e l'entità della stenosi coronarica i 2 sottogruppi non mostravano differenze significative.

Le terapie cardiologiche assunte dai pazienti sono riassunte nella **tabella XVI**.

Farmaco	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non- diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
Antiaggreganti (%)	52	51,4	53,5	0,851
Anticoagulanti (%)	3,1	2,9	3,6	0,872
Beta-blocc/Ca-antag (%)	65,6	63,2	71,4	0,595
Ace inib/ARBS (%)	50	50	50	1
Statine/Ezetimibe (%)	51	50	53,5	0,925
Diuretici (%)	12,5	13,2	10,7	0,734

Tabella XIV: Farmaci assunti; i dati sono espressi come frequenze

Per quanto riguarda la terapia antidiabetica, i pazienti erano trattati prevalentemente con metformina (n 15, 53%), da sola o in associazione; 2 soggetti (7,1%) assumevano un farmaco GLP1-RA; 1 paziente (3,6%) un DPP4-inibitore; 1 paziente (3,6%) un SGLT2-inibitore. Sei soggetti (21,4%) erano trattati con terapia insulinica basal-bolus; 3 pazienti erano trattati la sola dieta.

Nessuno dei pazienti diabetici assumeva sulfonilurea o pioglitazone.

4.2 Caratteristiche della placca coronarica

Mediante studio CCTA sono state indagate le caratteristiche della placca complessa, ovvero: *low attenuation plaque* (LAP); indice di rimodellamento; *napkin ring*; distribuzione della placca (concentrica o eccentrica). La **tabella XV** riassume i risultati delle caratteristiche della placca.

Caratteristiche placca	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
LAP (%)	63,5	63,3	64,0	0,954
Non-LAP (%)	14,1	15,0	12,0	0,984
Indice rimodellamento (%)	37,1	35,3	42,9	0,643
Napkin ring (%)	12	11,9	12,5	0,936
Concentrica (%)	89,6	89,1	90,5	0,867

Tabella XV: Caratteristiche di placca

5.3 Infiammazione del grasso pericoronarico (pFAI)

La **Tabella XVI** illustra i valori dell'infiammazione pericoronarica in tutti i soggetti e il confronto tra pazienti diabetici e non diabetici.

pFAI	Tutti i soggetti (n 96)	Soggetti non-diabetici (n 68)	Soggetti diabetici (n 28)	p
Volume ROI	1,77±0,82	1,90±0,75	1,48±0,90	0,020
Mediana	-87,34±9,70	-89,19±9,26	-82,86±9,47	0,003
Media	-91,21±8,16	-92,66±7,78	-87,67±8,11	0,006

Tabella XVI: valori di attenuazione (HU) del grasso pericoronarico nei due gruppi

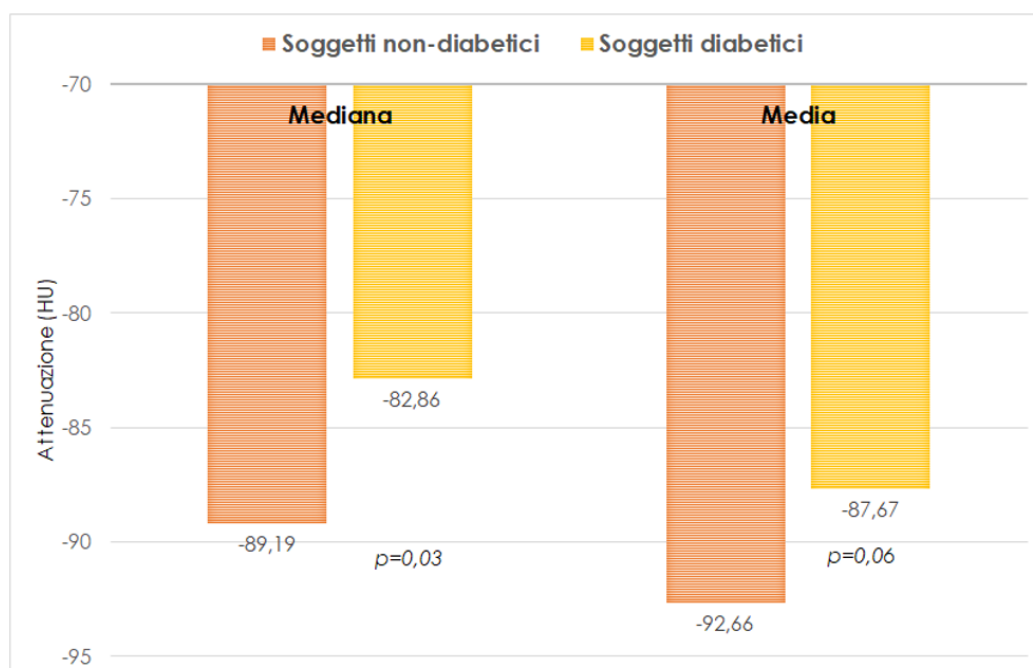


Figura 15: Attenuazione del grasso pericoronarico a confronto

Osservata l'importante differenza di infiammazione pericoronarica tra pazienti diabetici tipo 2 e non diabetici, abbiamo quindi indagato possibili associazioni tra il pFAI e altri parametri demografici, antropometrici e metabolici, in tutti i soggetti.

Non vi erano differenze tra i sessi per quanto riguarda l'infiammazione pericoronarica, ma le donne, come atteso, presentavano un diametro coronarico significativamente inferiore (ROI inferiore) rispetto agli uomini ($1,39 \pm 0,74$ vs $1,87 \pm 0,81$; $p=0,024$). Tra tutte le variabili indagate, solamente peso corporeo e BMI mostravano un'associazione significativa con mediana e media del pFAI (Mediana / peso $r 0,357$ $p=0,005$; Mediana / BMI $r 0,292$; $p=0,036$; Media / peso $r 0,407$; $p=0,001$; Media / BMI $r 0,323$; $p=0,019$). **Le figure 16 e 17** illustrano i risultati rispettivamente relativi al BMI e al peso corporeo.

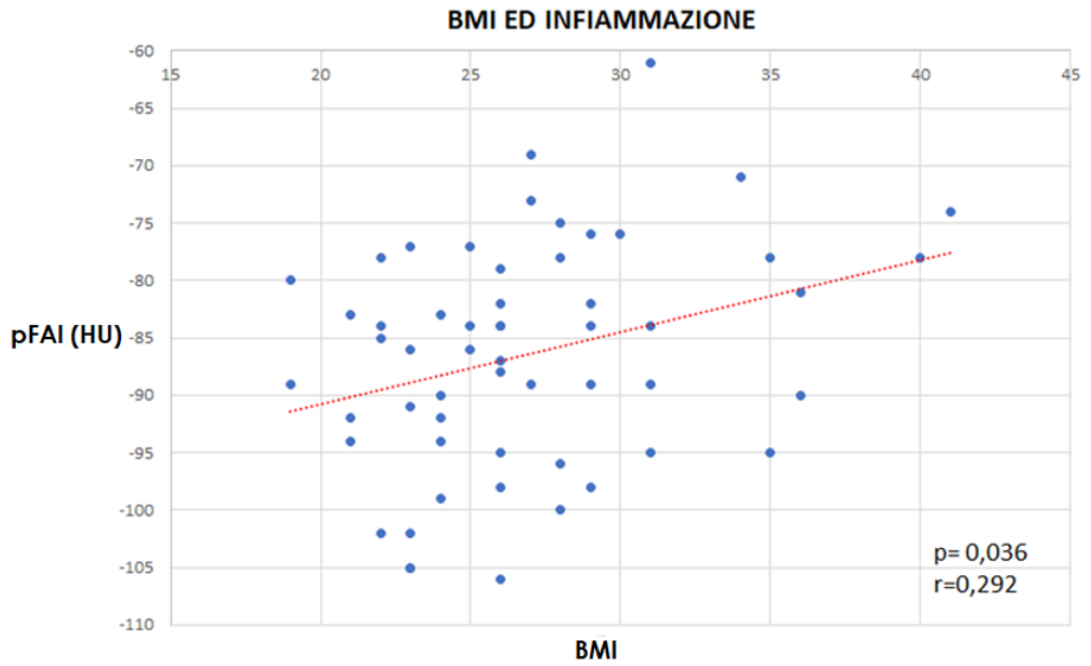


Figura 16: Relazione fra BMI ed infiammazione del grasso pericoronarico (pFAI)

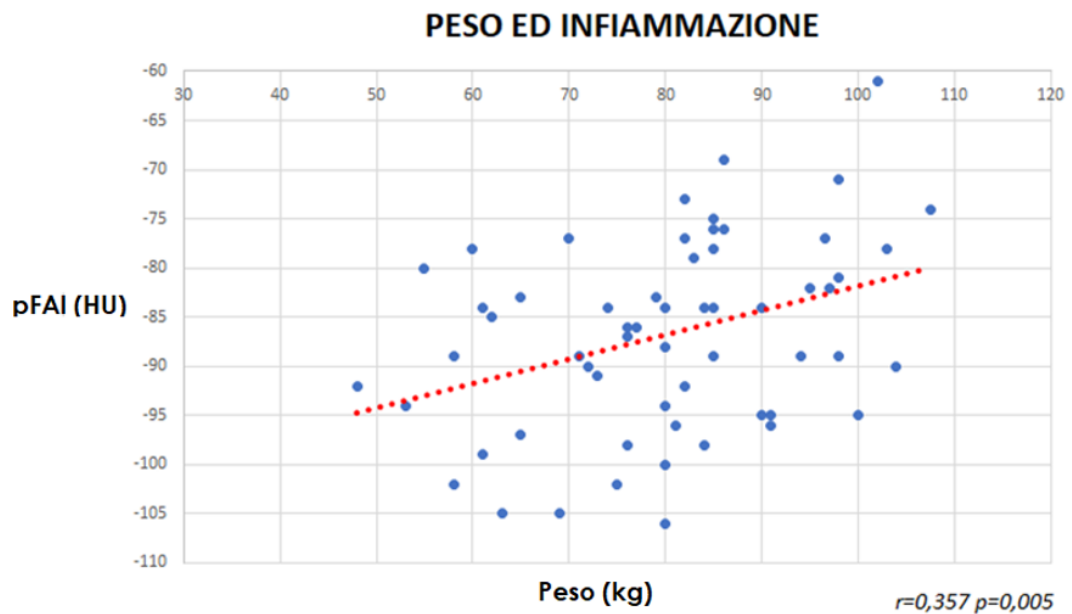


Figura 17: Relazione fra peso ed infiammazione del grasso pericoronarico (pFAI)

Inoltre, l'infiammazione del grasso pericoronarico non differiva nei diversi sottogruppi analizzati (fumatori vs non-fumatori ($p=0,752$); ipertesi vs non ipertesi ($p=0,869$); dislipidemicici vs normolipidemicici) ($p=0,925$).

Abbiamo però osservato che i pazienti diabetici trattati con terapia insulinica (n 6) mostravano valori di infiammazione pericoronarica tendenzialmente più elevati (Media $-83\pm 10,2$ vs $-88,2\pm 6,4$ HU; $p=0,121$; Mediana rispettivamente $-78,5\pm 10,3$ vs $-84,0\pm 9,1$ HU; $p=0,240$), ma non statisticamente significativi, rispetto ai pazienti diabetici che non assumevano terapia insulinica. Questi 2 sottogruppi apparivano simili per tutte le altre caratteristiche indagate e benché il numero di soggetti insulino-trattati sia esiguo, questo risultato potrebbe suggerire uno stretto legame tra infiammazione subclinica cronica e necessità di terapia insulinica.

5.4 Follow-up e endpoint clinici

Durante un follow-up medio di $17,3\pm 16,2$ mesi si sono verificati n 19 MACE totali, 1 morte per causa cardiovascolare in un paziente diabetico (altre 2 morti per causa non cardiovascolare), 13 ricoveri ospedalieri per SCA, di cui 2 per infarto miocardico acuto (STEMI), 1 per scompenso cardiaco, 3 accessi in Pronto Soccorso per angina.

Non vi erano differenze significative per quanto riguarda il numero di MACE tra pazienti diabetici tipo 2 (n 7) e non diabetici (n 12; $p=0,367$). Inoltre non vi erano differenze per quanto riguarda la placca ad alto rischio tra soggetti con e senza evento cardiovascolare.

Al contrario, i soggetti che presentavano un MACE al follow-up (il 23,8% dei soggetti) mostravano valori di pFAI significativamente più elevati (media $-82,58\pm 6,60$ vs $-88,03\pm 9,49$ HU, rispettivamente; $p=0,007$; mediana $-87,58\pm 5,85$ vs $-91,76\pm 7,79$ HU, rispettivamente; $p=0,035$) (**figura 18**).

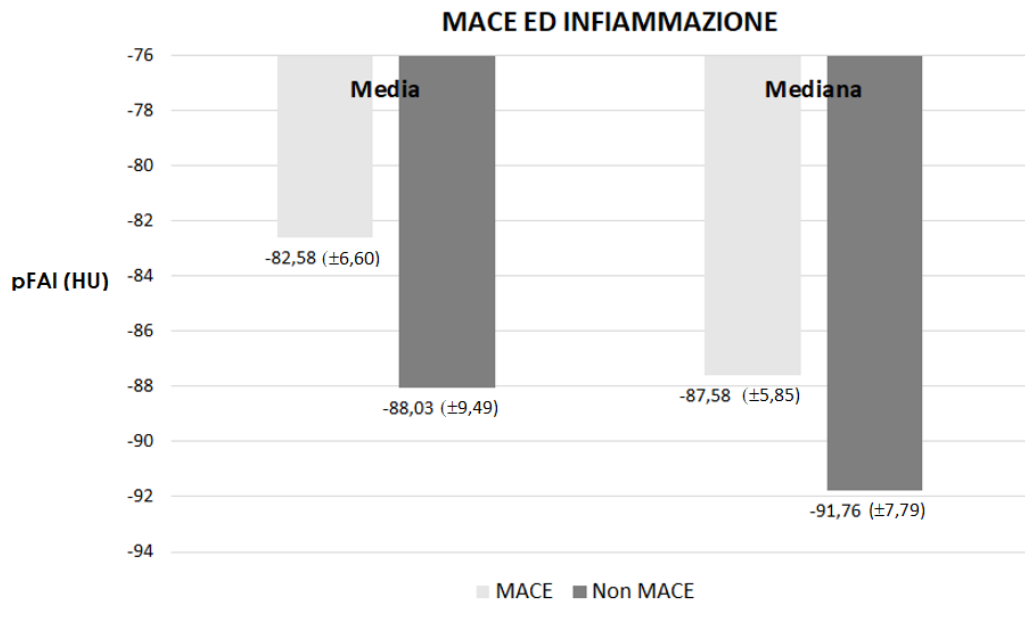


Figura 18: MACE ed infiammazione (pFAI)

5 DISCUSSIONE

5.1 Analisi dei risultati

Il principale risultato di questo studio è il riscontro di una maggiore attenuazione del grasso pericoronarico in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (mediana: $-82,86 \pm 9,47$ HU $p=0,03$ media: $-87,67 \pm 8,11$ HU; $p=0,06$) rispetto a soggetti non diabetici (mediana: $-89,19 \pm 9,26$ HU $p=0,03$ media: $-92,66 \pm 7,78$ HU; $p=0,06$). Questo risultato è indipendente dall'entità della stenosi e dalle caratteristiche di placca ad alto rischio analizzate mediante i seguenti parametri: *napkin ring sign*, *remodeling index*, *low attenuation plaque*. Nello studio è stata presa in considerazione la coronaria destra (RCA) come oggetto della nostra indagine in quanto, come recentemente descritto in letteratura, l'analisi della RCA è la più vantaggiosa in termini di riproducibilità rispetto a quella dei rami discendente anteriore e circonflesso(86) (87).

Furono per primi Antonopoulos et al. a descrivere l'attenuazione a livello del grasso pericoronarico, misurata in unità Hounsfield (HU) e determinata in corso di angioTC coronarica, quale espressione di infiammazione del tessuto adiposo perivascolare cardiaco (88). Questi Autori riportano che la misurazione e la quantificazione dell'infiammazione del grasso pericoronarico tramite la determinazione dell'indice di attenuazione del grasso perivascolare (*perivascular fat attenuation index*, pFAI) risulta essere un ottimo biomarker non invasivo dell'attivazione immunitaria a livello della placca aterosclerotica, la quale è importante nella definizione di una maggiore instabilità di placca

L'infiammazione gioca un ruolo centrale nello sviluppo delle placche aterosclerotiche(89). Goller et al. hanno dimostrato che il pFAI è significativamente più elevato a livello delle lesioni instabili, nella sindrome coronarica acuta(90). Sun et al. hanno inoltre riportato una correlazione positiva tra pFAI e vulnerabilità di placca anche nei pazienti con NSTEMI(91). Come già precedentemente accennato, sono diversi i meccanismi che favoriscono l'insorgenza di una condizione pro-infiammatoria nel paziente diabetico: tra questi in primis vi è il danno endoteliale, indotto dall'iperglicemia e dalla conseguente iperproduzione di prodotti finali della glicazione (AGEs), tossici a livello della parete vascolare(92). Attraverso la via

paracrina, il grasso che circonda la coronaria rilascia fattori flogistici, il che comporta l'insorgenza di edema pericoronarico e conseguentemente un aumento dell'attenuazione del tessuto adiposo perivascolare (88)(93). In secondo luogo, l'iperglicemia promuove in modo consistente il richiamo delle cellule schiumose a livello coronarico (94), favorendo quindi una maggior presenza di cellule dell'immunità, con conseguente aumento dello stress ossidativo, del grado di infiammazione e dei processi ipossici (95). Una volta attivati questi meccanismi, viene quindi a instaurarsi un circolo vizioso, poiché i macrofagi a loro volta attivati secerneranno ulteriori citochine proinfiammatorie promuovendo il persistere dell'infiltrazione di nuove cellule immunitarie a livello coronarico.

Va ricordato inoltre che nei pazienti diabetici è presente un maggior quantitativo di grasso epicardico (*epicardial adipose tissue*, EAT), rispetto alla popolazione non affetta da questa patologia (96). Il dato volumetrico dell'EAT risulta essere però molto meno specifico e preciso nella definizione del rischio cardiovascolare, rispetto all'infiammazione dello stesso (86).

Nel nostro studio, l'indice pFAI rilevato nel gruppo di soggetti diabetici tipo 2 era significativamente maggiore rispetto al gruppo dei soggetti di controllo, mentre non vi era alcuna differenza significativa tra fattori di rischio cardiovascolare e caratteristiche di placca, dimostrando che i 2 gruppi erano molto omogenei, se non per il diabete. Il fatto che tra tutti i parametri indagati, solamente il pFAI si mostrasse significativamente differente tra diabetici e non diabetici dimostra la presenza di un ambiente pro-infiammatorio a livello cardiaco assai più accentuato nel diabete.

In letteratura sono molto scarsi gli studi che hanno indagato il pFAI nel diabete (97) (98); questo parametro è stato descritto in particolare associato alla NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*), sia in diabetici che in non diabetici, suggerendolo come un possibile meccanismo fisiopatologico che associa la NAFLD agli eventi cardiovascolari(99) (100).

Alcuni studi (101) hanno analizzato l'utilizzo del pFAI in pazienti coronaropatici, dimostrando importanti correlazioni tra l'entità della stenosi coronarica ed i valori di infiammazione pericoronarica. Noi non abbiamo confermato tale associazione.

D'altra parte nel nostro studio gli individui diabetici presentavano un grado di stenosi ostruttiva molto simile rispetto alla popolazione di controllo.

Un dato interessante è inoltre dato dalla presenza di un volume di interesse (ROI) significativamente minore nei pazienti diabetici ($1,48 \pm 0,90 \text{ cm}^3$) rispetto ai controlli ($1,90 \pm 0,75 \text{ cm}^3$, $p = 0,02$). Il volume di interesse (la cui radiodensità è compresa tra i -190 e -30 HU) è calcolato dal software tramite un algoritmo automatico che misura una distanza radiale dalla parete vasale pari al diametro della coronaria, escludendo il primo millimetro più prossimale alla parete(87). Esprime pertanto l'entità del diametro coronarico. In letteratura è ampiamente associata la tendenza alla vasocostrizione dell'endotelio disfunzionale (102), in particolar modo neurotrasmettitori come il monossido d'azoto (NO) e l'acetilcolina (Ach) perdono o riducono la loro funzione vasodilatatrice nell'endotelio danneggiato, creando uno squilibrio tra sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici. Choi et al. hanno dimostrato come una maggior presenza di macrofagi e quindi di infiammazione a livello coronarico sia proporzionalmente correlata ad una risposta all'azione vasocostrittrice dell'acetilcolina sempre maggiore(103), in quanto in presenza di endotelio danneggiato, l'Ach agisce come vasocostrittore. Nei diabetici, quindi, oltre ad alterazioni di tipo infiammatorio sembrano poter favorire l'ostruzione anche meccanismi di tipo vascolare indotti dal danno endoteliale.

La mancanza di differenze statisticamente significative tra i fattori che esprimono la gravità di placca coronarica tra popolazione diabetica e non, può essere riferita alla distribuzione omogenea tra diabetici e controlli dei fattori di rischio, tra i quali età, dislipidemia, ipertensione, tabagismo e familiarità per cardiopatia ischemica. Alcuni studi dimostrano infatti come queste comorbidità abbiano anch'esse un ruolo non secondario nella definizione delle caratteristiche di placca(104). Recenti studi riportano inoltre come a livello temporale l'infiammazione rappresenti un indice di rischio cardiovascolare più precoce rispetto allo sviluppo delle caratteristiche di gravità della placca. Questo potrebbe essere potenzialmente spiegato dal corso naturale dell'aterogenesi, poiché i cambiamenti infiammatori della parete coronarica solitamente si verificano negli stadi iniziali dello sviluppo dell'aterosclerosi, che precede i cambiamenti morfologici (103).

Un interessante risultato del nostro studio è la correlazione significativa osservata tra indice di attenuazione del grasso pericoronarico e i valori sia di BMI ($p=0,036$, $r=0,292$) sia di peso corporeo ($p=0,005$, $r=0,357$). Tale risultato è coerente con le sempre maggiori evidenze secondo cui un contesto di obesità e disfunzione metabolica detiene un ruolo cruciale nella genesi dell'inflammatione subclinica cronica(71). L'eccessivo accumulo di tessuto adiposo, tramite la liberazione di citochine proinfiammatorie nel circolo sistemico contribuisce all'incremento della flogosi nell'organismo(105): ciò potrebbe contribuire a determinare un rialzo dei livelli infiammatori anche a livello pericoronarico. Prendendo come riferimento il peso, la correlazione con i valori dell'inflammatione pericoronarica appare ancora più stretta, indicando l'accumulo di tessuto adiposo come il maggiore determinante di tale condizione(106).

Un'altra interessante osservazione del nostro studio è che nel sottogruppo di pazienti diabetici in terapia insulinica ($n=6$) sembra essere presente un maggior grado di inflammatione rispetto ai pazienti diabetici che assumono altre terapie (Mediana rispettivamente $-78,5 \pm 10,3$ vs $-84,0 \pm 9,1$ HU), a parità di tutte le altre caratteristiche indagate. Tale dato, che si riferisce peraltro a un esiguo numero di soggetti e non raggiunge la significatività statistica, potrebbe suggerire una maggiore gravità di malattia nei pazienti che necessitano di insulino-terapia; nella malattia diabetica avanzata andranno infatti ad accentuarsi i meccanismi di danno macro- e microangiopatico descritti nei precedenti capitoli. L'indice pFAI quindi, oltre a definire un maggior grado di inflammatione nel paziente diabetico, potrebbe associarsi alla gravità della patologia stessa.

Nel nostro studio gli endpoint di mortalità/eventi cardiovascolari non hanno dimostrato differenze significative, tra pazienti DM2 e controlli. Questo risultato può peraltro essere inficiato sia dalla scarsa numerosità del campione, sia dal relativamente breve periodo di follow-up, sia, come già espresso, dal medesimo profilo cardiovascolare presentato dai 2 gruppi, in cui i fattori di rischio cardiovascolare e il numero di placche con caratteristiche ad alto rischio risultavano sostanzialmente sovrapponibili.

Al contrario, i soggetti con MACE mostravano valori di pFAI significativamente maggiori, suggerendo un ruolo predittivo di questo indice nei confronti degli eventi

cardiovascolari. Questo risultato trova conferma in un altro studio, che dimostrano che un maggior grado di infiammazione del grasso pericoronarico si associa significativamente a futuri eventi cardiovascolari e rappresenta un valore prognostico incrementale nel definire il rischio dei pazienti diabetici (97).

5.2 Prospettive future

Alla luce dei risultati riportati è possibile affermare che l'indice pFAI è un parametro sensibile di infiammazione perivascolare precoce, indipendente dal grado della stenosi e dalle caratteristiche di placca ad alto rischio. Esso può essere utilizzato in ambito clinico come biomarcatore precoce di rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici, prima che insorgano i cambiamenti morfologici della placca aterosclerotica(97).

La cardiopatia ischemica è una complicanza molto frequente e potenzialmente mortale nel diabete di tipo 2. Pertanto l'esistenza di un nuovo marcatore specifico potrebbe rivestire un ruolo rilevante nella gestione clinica dei pazienti, suggerendo inoltre un possibile razionale per l'utilizzo di farmaci anti-infiammatori, per migliorare gli outcome dei pazienti. I potenziali effetti terapeutici potrebbero essere monitorati mediante metodica Angio-TC non invasiva e determinazione del pFAI. A tale proposito, un recente studio ha dimostrato che le statine sono in grado di diminuire significativamente il livello di infiammazione pericoronarico (107).

5.3 Limiti dello studio

Uno dei limiti del nostro studio è rappresentato dalla scarsa numerosità del campione eligibile per lo studio, in considerazione anche di un database disponibile di 441 pazienti. Peraltro di questi, solo n 39 (8,8%) presentavano patologia diabetica. Questo dato è totalmente in linea con i dati di prevalenza del più recente report ARNO, che riporta una percentuale di soggetti diabetici nella popolazione generale intorno al 6-8%. Inoltre altri fattori di esclusione (es. patologie infiammatorie croniche) hanno contribuito fortemente alla diminuzione dei pazienti candidabili allo studio.

Un altro limite è rappresentato dal procedimento di rilevazione del pFAI, gravato da una componente operatore-dipendente. La procedura di rilevamento rimane infatti prettamente manuale, nonostante l'elevata complessità del software disponibile. Oltre a ciò, diversi pazienti sono stati esclusi dallo studio a causa della mancanza di immagini angioTC accurate. Un possibile miglioramento, che potrebbe conferire in futuro una maggiore affidabilità ai risultati, potrebbe essere rappresentato dall'applicazione di un algoritmo capace di identificare automaticamente il segmento coronarico oggetto di studio, rendendo questo passaggio non operatore dipendente.

5.4 Punti di forza dello studio

L'accuratezza e la precisa caratterizzazione cardio-metabolica dei pazienti arruolati conferisce una forza maggiore ai risultati di questo studio. Alcuni studi definiscono la presenza di infiammazione cronica e di tessuto adiposo perivascolare disfunzionale nella popolazione diabetica; questa analisi si propone di confermare il ruolo del diabete mellito nella genesi dell'aterosclerosi, evidenziando in particolare il ruolo della componente infiammatoria.

6 Conclusioni

In conclusione, il diabete mellito tipo 2 non sembra influire in maniera significativa sulla composizione della placca aterosclerotica coronarica complicata, mostrando questa caratteristiche comparabili a soggetti non diabetici, a parità di fattori di rischio e di entità della stenosi.

Al contrario, caratteristica peculiare del diabete mellito tipo 2 sembra essere l'elevato grado di infiammazione del grasso pericoronarico, che appare strettamente associato al peso corporeo del soggetto ed indipendente dal grado di complicazione della placca e dall'entità della stenosi coronarica.

L' infiammazione del grasso pericoronarico, espresso dall'indice pFAI, determinato mediante angioTC coronarica risulta essere un biomarcatore predittivo di MACE.

Questi risultati suggeriscono l'utilizzo del pFAI nella valutazione del rischio cardiovascolare.

7 Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
2. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006;175(2):165–70.
3. Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(07):384–6.
4. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181–5.
5. Qi L, Cornelis MC, Zhang C, van Dam RM, Hu FB. Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1453–8.
6. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14.
7. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(4):228–36.
8. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, rapporto2019 Volume XXXI.
9. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477–500.
10. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–200.
11. Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D. Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obes Res*. 2001;9(7):381–7.
12. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*. 2006;368(9548):1681–8.
13. Al Salmi I, Hoy WE, Kondalsamy-Chennakesavan S, Wang Z, Gobe GC, Barr ELM, et al. Disorders of glucose regulation in adults and birth weight: results from the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AUSDIAB) Study. *Diabetes Care*. 2008;31(1):159–64.
14. Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJP. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3006–10.
15. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care*. 2003;26(2):343–8.

16. Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep.* 2019;19(8):62.
17. Laaksonen DE, Siitonen N, Lindström J, Eriksson JG, Reunanen P, Tuomilehto J, et al. Physical activity, diet, and incident diabetes in relation to an ADRA2B polymorphism. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(2):227–32.
18. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278–316.
19. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(21):2331–78.
20. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes.* 1995;44(11):1249–58.
21. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-148.
22. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773–95.
23. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes.* 1995;44(8):863–70.
24. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(1):1–4.
25. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153–65.
26. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14(6):782–90.
27. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, et al. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism.* 2002;51(9):1111–9.
28. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104(6):787–94.
29. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit.* 2006;12(7):RA130-147.
30. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):110–6.
31. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013;93(1):137–88.

32. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1):3–10.
33. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 11988;318(20):1315–21.
34. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:656–62.
35. 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;339(4):229–34.
36. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1663–9.
37. DeVon HA, Penckofer S, Larimer K. The association of diabetes and older age with the absence of chest pain during acute coronary syndromes. *West J Nurs Res.* 2008;30(1):130–44.
38. Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, Herson P, Rabito P, Vidhun R, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1307–12.
39. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2016;351(4):380–6.
40. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2017;9(2):133–40.
41. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1742–6.
42. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1677–82.
43. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747–87.
44. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond).* 2013;124(3):139–52.
45. Zinder O. Acute Complications of Diabetes Mellitus. *EJIFCC.* 2002;13(5):200–4.
46. Vijan S. Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2015;162(5):ITC1–16.
47. Colagiuri S, Lee CMY, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(1):145–50.

48. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299.
49. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111–24.
50. American Diabetes Association. Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S1–2.
51. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
52. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133–43.
53. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 2020;25(2):119–80.
54. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*. 2013;34(31):2436–43.
55. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The Epidemic of the 20th Century: Coronary Heart Disease. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(9):807–12.
56. Cederberg H, Saukkonen T, Laakso M, Jokelainen J, Härkönen P, Timonen M, et al. Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2077–83.
57. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Reference Life Table [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2021 [citato 1 maggio 2022]. Disponibile su: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/global-burden-disease-study-2019-gbd-2019-reference-life-table>
58. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7–12.
59. Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2001;88(2):E14–22.

60. Wendt T, Harja E, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Rong LL, et al. RAGE modulates vascular inflammation and atherosclerosis in a murine model of type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2006;185(1):70–7.
61. Kim J a, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888–904.
62. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–3.
63. Le Feuvre C, Jacqueminet S, Barthelemy O. Myocardial ischemia: a silent epidemic in Type 2 diabetes patients. *Future Cardiology*. 2011;7(2):183–90.
64. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in Acute Cardiac Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):1–11.
65. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GBJ, et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1348–58.
66. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011;146(1):4–12.
67. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470279/>
68. DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547721/>
69. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715–25.
70. Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017;67:80–9.
71. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85–97.
72. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, Emdin CA, Mahajan R, Lau DH, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(12):e004378.
73. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(11):450–7.
74. Baritussio A, Vacirca F, Ocagli H, Tona F, Pergola V, Motta R, et al. Assessment of Coronary Inflammation by Pericoronary Fat Attenuation Index in Clinically Suspected Myocarditis with Infarct-Like Presentation. *J Clin Med*. 2021;10(18):4200.

75. Antoniades C, Kotanidis CP, Berman DS. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2019;13(5):288–96.
76. Endovascular Injury Induces Rapid Phenotypic Changes in Perivascular Adipose Tissue | *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2022. Disponible su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/atvbaha.110.207175>
77. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(14):1291–300.
78. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(10):924–33.
79. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADSTM Coronary Artery Disease – Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(4):269–81.
80. Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, Parker RA, Hoole SP, West NEJ, et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):655–64.
81. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336–45.
82. Oikonomou EK, West HW, Antoniades C. Cardiac Computed Tomography: Assessment of Coronary Inflammation and Other Plaque Features. *ATVB*. 2019;39(11):2207–19.
83. Ferencik M, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Liu T, et al. Computed tomography-based high-risk coronary plaque score to predict acute coronary syndrome among patients with acute chest pain--Results from the ROMICAT II trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(6):538–45.
84. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):291–301.
85. Pergola V, Previtro M, Cecere A, Storer V, Castiello T, Baritussio A, et al. Clinical Value and Time Course of Pericoronary Fat Inflammation in Patients with Angiographically Nonobstructive Coronaries: A Preliminary Report. *J Clin Med*. 2021;10(8):1786.
86. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and

prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *The Lancet*. 2018;392(10151):929–39.

87. van Diemen PA, Bom MJ, Driessen RS, Schumacher SP, Everaars H, de Winter RW, et al. Prognostic Value of RCA Pericoronary Adipose Tissue CT-Attenuation Beyond High-Risk Plaques, Plaque Volume, and Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(8):1598–610.
88. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, Thomas S, Oikonomou EK, Herdman L, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017;9(398):eaal2658.
89. Kim HM, Lee BW, Song YM, Kim WJ, Chang HJ, Choi DH, et al. Potential association between coronary artery disease and the inflammatory biomarker YKL-40 in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:84.
90. Goeller M, Achenbach S, Duncker H, Dey D, Marwan M. Imaging of the Pericoronary Adipose Tissue (PCAT) Using Cardiac Computed Tomography: Modern Clinical Implications. *J Thorac Imaging*. 2021;36(3):149–61.
91. Sun JT, Sheng XC, Feng Q, Yin Y, Li Z, Ding S, et al. Pericoronary Fat Attenuation Index Is Associated With Vulnerable Plaque Components and Local Immune-Inflammatory Activation in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(2):e022879.
92. Eringa EC, Serne EH, Meijer RI, Schalkwijk CG, Houben AJHM, Stehouwer CDA, et al. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):39–48.
93. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, Lee R, Reilly S, Coutinho P, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation*. 2013;127(22):2209–21.
94. Kaplan M, Kerry R, Aviram M, Hayek T. High glucose concentration increases macrophage cholesterol biosynthesis in diabetes through activation of the sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1): inhibitory effect of insulin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52(4):324–32.
95. Szasz T, Bomfim GF, Webb RC. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:105–16.
96. Li Y, Liu B, Li Y, Jing X, Deng S, Yan Y, et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):3.
97. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, Nakashima M, Miki T, Nishihara T, et al. High pericoronary adipose tissue attenuation on computed tomography angiography predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: post-hoc analysis from a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):44.

98. Li Y, Liu B, Li Y, Jing X, Deng S, Yan Y, et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):3.
99. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, Miki T, Morimitsu Y, Akagi N, et al. Association between higher pericoronary adipose tissue attenuation measured by coronary computed tomography angiography and nonalcoholic fatty liver disease: A matched case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27043.
100. Ichikawa K, Miyoshi T, Nakashima M, Nishihara T, Osawa K, Miki T, et al. Prognostic value of pericoronary adipose tissue attenuation in patients with non-alcoholic fatty liver disease with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2022;
101. Yu M, Dai X, Deng J, Lu Z, Shen C, Zhang J. Diagnostic performance of perivascular fat attenuation index to predict hemodynamic significance of coronary stenosis: a preliminary coronary computed tomography angiography study. *Eur Radiol*. 2020;30(2):673–81.
102. Badimon L, Badimon JJ, Penny W, Webster MW, Chesebro JH, Fuster V. Endothelium and atherosclerosis. *J Hypertens Suppl*. 1992;10(2):S43-50.
103. Choi BJ, Matsuo Y, Aoki T, Kwon TG, Prasad A, Gulati R, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2473–7.
104. Pergola V, Cabrelle G, Mattesi G, Cattarin S, Furlan A, Dellino CM, et al. Added Value of CCTA-Derived Features to Predict MACEs in Stable Patients Undergoing Coronary Computed Tomography. *Diagnostics*. 2022;12(6):1446.
105. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:289645.
106. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):349–56.
107. Dai X, Yu L, Lu Z, Shen C, Tao X, Zhang J. Serial change of perivascular fat attenuation index after statin treatment: Insights from a coronary CT angiography follow-up study. *Int J Cardiol*. 2020;319:144–9.

Ringraziamenti

Un grosso ringraziamento va alla mia famiglia, che mi ha sempre supportato e sostenuto nel proseguimento di questo percorso universitario.

Ringrazio poi Silvia, per il prezioso contributo in ambito anglofono e per il costante supporto fornitomi durante quest'ultimo anno.

Infine un ultimo pensiero va ad amici, affetti e coinquilini acquisiti che mi hanno accompagnato in questi sei lunghi anni. Senza la vostra presenza tutto sarebbe stato più difficile.

Padova, 11 luglio 2022

Alberto Zolin