



# Università degli Studi di Palermo

Facoltà' di Medicina e Chirurgia  
Policlinico "Paolo Giaccone"

---

***Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia del Metabolismo:  
Lipidi e Lipoproteine***

Settore Scientifico Disciplinare MED/09 - Medicina Interna  
Coordinatore: Ch.mo Prof. Maurizio Averna

## **Aterosclerosi carotidea asintomatica e livelli plasmatici di Adiponectina in soggetti con Steatosi Epatica non-alcolica**

Tesi presentata da  
***Dr. Daniele Torres***

Coordinatore:  
***Ch.mo Prof. Maurizio Averna***

Tutor:  
***Ch.mo Prof. Gaspare Parrinello***

---

**XXIII° CICLO**

**Anno Accademico 2010/2011**

*Ai Pazienti che in questi anni, quotidianamente, hanno  
reso prezioso il mio bagaglio clinico ed umano*

## ***INDICE***

---

<b>Steatosi epatica non alcolica .....</b>	<b>pag. 4</b>
<b>Markers di rischio cardiovascolare .....</b>	<b>pag. 9</b>
<b>Adiponectina.....</b>	<b>pag. 10</b>
<b>Valutazione ecografica del rischio cardiovascolare.....</b>	<b>pag. 14</b>
<b>Scopo della studio.....</b>	<b>pag. 18</b>
<b>Pazienti e metodi .....</b>	<b>Pag. 19</b>
<b>Analisi statistica .....</b>	<b>pag. 21</b>
<b>Risultati .....</b>	<b>pag. 22</b>
<b>Discussione e Conclusioni .....</b>	<b>pag. 30</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>pag. 32</b>

## **Steatosi epatica non alcolica**

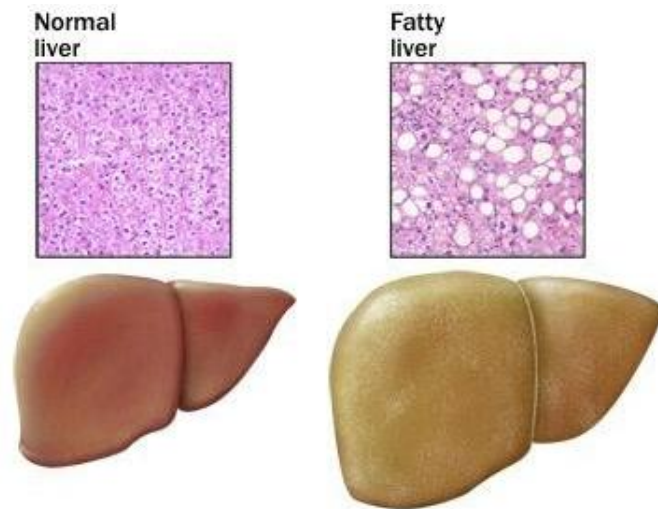
La steatosi epatica (SE) consiste in un accumulo di grasso all'interno degli epatociti, principalmente sotto forma di trigliceridi, in quantità superiore al 5% del parenchima epatico.

La SE consegue ad un eccessivo apporto di lipidi o ad un insufficiente consumo degli stessi nella beta-ossidazione mitocondriale.

Da un punto di vista istologico viene classificata in:

- SE macrovacuolare: il grasso si raccoglie in un'unica grande goccia che disloca il nucleo in periferia
- SE microvacuolare: il grasso si raccoglie in tante gocce che non dislocano il nucleo dell'epatocita.

Questi due aspetti possono costituire momenti evolutivi diversi della steatosi [1]



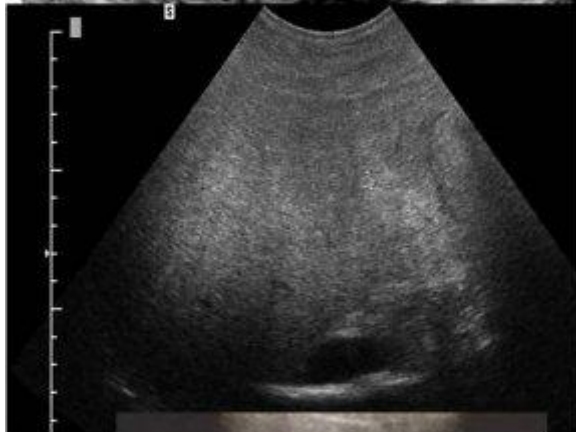
La classificazione ultrasonografica della SE prevede la sua distinzione in:

- **steatosi lieve o di I grado:** il fegato appare più luminoso o brillante (*bright liver echo-pattern*) con modica discrepanza rispetto alla corticale del rene destro, non vi è attenuazione del fascio ultrasonoro negli strati profondi, i profili dei vasi venosi sono conservati o appena sfumati,
- **steatosi moderata o di II grado:** il fegato è iperluminoso con chiara discrepanza con l'ipoecogenicità del parenchima del rene destro, coesiste attenuazione distale del fascio ultrasonoro negli strati profondi tale da rendere meno chiaramente visibile il profilo del diaframma; molto sfumati e mal apprezzabili sono i profili delle vene sovra epatiche mentre è ancora visibile e il disegno dei rami portali.

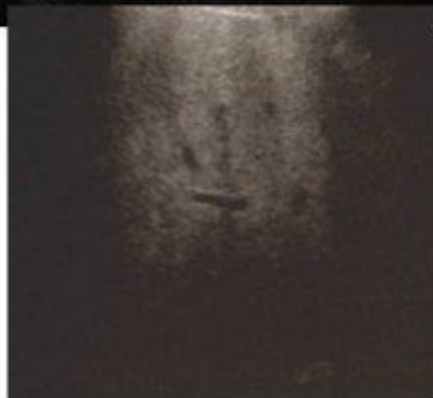
- **Steatosi severa o di III grado:** il fegato è iperluminoso con echi fini molto stipati; netta l'attenuazione del fascio ultrasonoro nei piani profondi e medi, tale da non rendere più visibile il profilo del diaframma; anche i profili dei vasi venosi sovra epatici e portali non sono più apprezzabili [2].



**STEATOSI DI GRADO LIEVE**



**STEATOSI DI GRADO MODERATO**



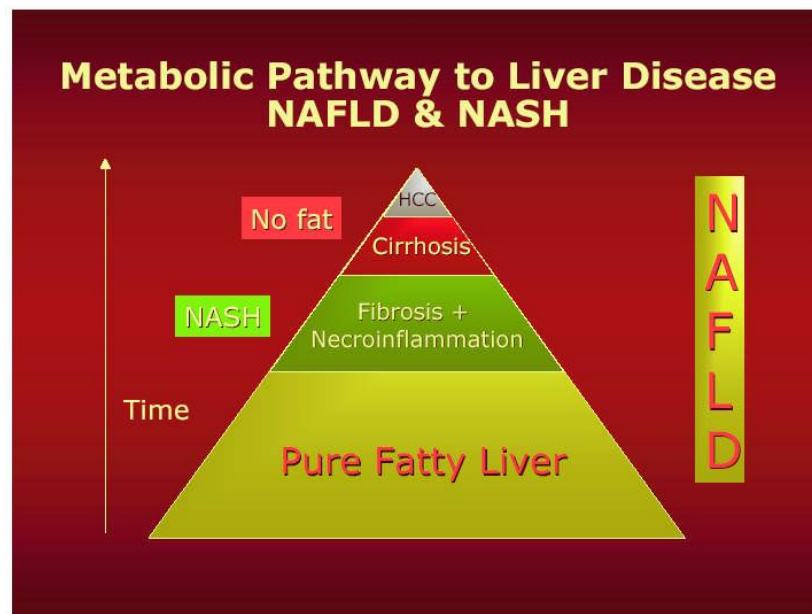
**STEATOSI DI GRADO SEVERO**

Le **steatosi epatiche non alcoliche (non alcoholic fatty liver diseases – NALFD)** raggruppano diverse entità anatomico-patologiche che hanno in comune l'evidenza di SE in presenza di un consumo di alcool inferiore a 20 gr/die.

Le NAFLD e le non alcoholic steato-hepatitis (NASH) possono essere secondarie all'uso di farmaci (amiodarone, diltiazem, tamossifene, antivirali (a-HIV), tetracicline, valproato, vit. A in dosi elevate, corticosteroidi), a patologie autoimmuni, al morbo di Wilson, ma più frequentemente la causa non è dimostrata, notandosi esclusivamente l'associazione con la sindrome metabolica [3].

Le NAFLD sono essenzialmente una condizione asintomatica e la più comune causa di aumento degli enzimi epatici negli adulti e rappresenta il primo stadio di una serie di disordini epatici che vanno dalla steatoepatite non alcolica (NASH) alla cirrosi.

Essa è caratterizzata istologicamente da una SE macrovescicolare, che eccede del 5%-10% il peso del fegato, in assenza di consumo eccessivo di alcol.



### Storia naturale della SE non-alcolica

La tecnica ultrasonografica è capace di identificare la SE con una sensibilità dell' 89% ed una specificità del 93% ed è più sensibile e meno costosa della TAC.

La NAFLD è frequentemente associata all'obesità, al diabete di tipo 2, all'ipertrigliceridemia ed a bassi livelli di HDL; questo suggerisce un possibile legame con la sindrome metabolica (SM).

Recentemente è stato riportato che la NAFLD si associa a disfunzione endoteliale e ad aumentato spessore dello spessore intima-media delle carotidi e maggiore prevalenza di malattia cardiovascolare.



## **Markers di Rischio Cardiovascolare**

Numerosi studi realizzati in soggetti adulti hanno evidenziato come la presenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ( DM, ipertensione arteriosa, dislipidemia aterogena, obesità viscerale) e non tradizionali (PCR, iperfibrinogenemia) si associ ad un aumento dello spessore medio-intimale (IMT) carotideo. Studi epidemiologici trasversali hanno correlato un aumento dell'IMT carotideo alla presenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti vascolari, in particolare a lesioni coronariche. Soggetti con valori elevati di IMT carotideo hanno quindi una maggiore probabilità di incorrere nel tempo in un evento cardio-cerebrovascolare. La capacità predittiva dell'IMT carotideo viene conservata anche dopo aggiustamento statistico per i principali fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo che le informazioni contenute nell'IMT sono in parte indipendenti da questi ultimi. I dati degli studi epidemiologici e clinici hanno condotto l'America Heart Association ad affermare che nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici > 45 anni, la misurazione dell'IMT può fornire informazioni aggiuntive rispetto ai fattori di rischio tradizionali [4].

## **Adiponectina**

**Struttura e caratteristiche molecolari.** L'Adiponectina (Adp) è una proteina di 247 amminoacidi isolata per la prima volta nel 1995 dal tessuto adiposo. E' costituita da 4 domini e presenta una struttura multimerica. Gli adipociti producono tre forme principali di Adp: il trimero (LMW), formato dallo stretto legame di tre monomeri a livello dei domini globulari, l'esamero (MMW) e la forma ad alto peso molecolare (HMW), formata da otto o più monomeri. La forma monomerica, di 30 kD, non è presente in circolo, ma si trova soltanto nel tessuto adiposo. Nella circolazione periferica sono presenti principalmente quattro multimeri di Adp: i tre multimeri prodotti dagli adipociti insieme ad una ulteriore forma costituita dal complesso del trimero con l'albumina (Alb-LMW). Sia l'attività biologica che il meccanismo di trasduzione sono diversi per i diversi multimeri [5].

**Biosintesi e meccanismo di azione** La sintesi e secrezione di Adp è regolata da diversi meccanismi; fra questi, è stato dimostrato che l'insulina stimola l'espressione del gene dell'Adp e la sua produzione da adipociti in coltura e

che sia l'insulina che l'*insulin-like growth factor-1* aumentano la sintesi di Adp negli adipociti isolati dal tessuto adiposo viscerale. Inoltre la lipolisi nelle cellule adipose umane sembra essere ormono-dipendente e le catecolammine e i peptidi natriuretici, oltre all'insulina, esercitano importanti effetti. Per quanto riguarda il meccanismo di azione dell'Adp, si conoscono due recettori specifici, adipoR1, prevalente nel muscolo scheletrico, e adipoR2, principalmente espresso nel fegato. Entrambi i recettori, presenti anche nei monociti e macrofagi umani, mediano l'ossidazione degli acidi grassi e l'*uptake* di glucosio. I recettori dell'Adp sono espressi anche nel tessuto cardiaco e, in particolare, nei miociti cardiaci di cui l'Adp modula la crescita e le interazioni intracellulari [6].

**Funzione e significato biologico** L'Adp svolge un ruolo importante nella regolazione della funzione dell'insulina e nell'omeostasi energetica. I livelli circolanti di Adp e l'espressione genica nel tessuto adiposo sono ridotti nei soggetti obesi e in quelli con diabete di tipo 2. I livelli circolanti risultano inversamente correlati con l'indice di massa corporea (BMI), con i livelli plasmatici di glucosio, insulina e trigliceridi e con il grado di insulino

resistenza. Oltre a questi effetti sul metabolismo glucidico, l'Adp esercita importanti funzioni a livello vascolare e cardiaco, in particolare per quanto riguarda la funzione endoteliale, la protezione dal danno da ischemia e riperfusione, gli effetti anti-infiammatori, antiapoptotici e anti-ipertrofici.

**Utilizzo Clinico. a) Indice diagnostico/prognostico nelle malattie cardiovascolari.** Elevati livelli circolanti di Adp sono associati con un minor rischio di coronaropatia (CAD) e questa associazione è indipendente da altri ben noti fattori di rischio e, in soggetti non diabetici, i livelli circolanti di Adp sono risultati inversamente correlati con la severità del CAD. Inoltre, soggetti con più elevati livelli di Adp hanno una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico, anche dopo correzione per i livelli di colesterolo-HDL e LDL, BMI. Bassi livelli di Adp sembrano, invece, essere associati con un esordio precoce della coronaropatia e con la presenza di lesioni aterosclerotiche multiple nelle arterie coronarie.

Nello scompenso cardiaco, l'Adp ha un comportamento “paradosso”

in quanto alti livelli di questa proteina rappresentano un predittore di mortalità

indipendente da altri indici di rischio. I livelli plasmatici di Adp aumentano in funzione della severità della malattia (classe NYHA) e correlano positivamente con il BNP e il TNF $\alpha$  [7].

**b) predittore e marcatore di sindrome metabolica, specialmente nel bambino e nell'adolescente obeso.** I livelli di Adp sono ridotti nei bambini e negli adolescenti obesi in parallelo con l'aumento degli indici infiammatori (proteina C reattiva e citochine proinfiammatorie). Questa correlazione inversa è indipendente dall'insulino-resistenza e dal grado di adiposità nel bambino/adolescente obeso. E' stato suggerito che questa adipocitochina possa essere coinvolta nel meccanismo che lega infiammazione e obesità e che, nell'obesità infantile, possa agire come biomarcatore della sindrome metabolica [8].

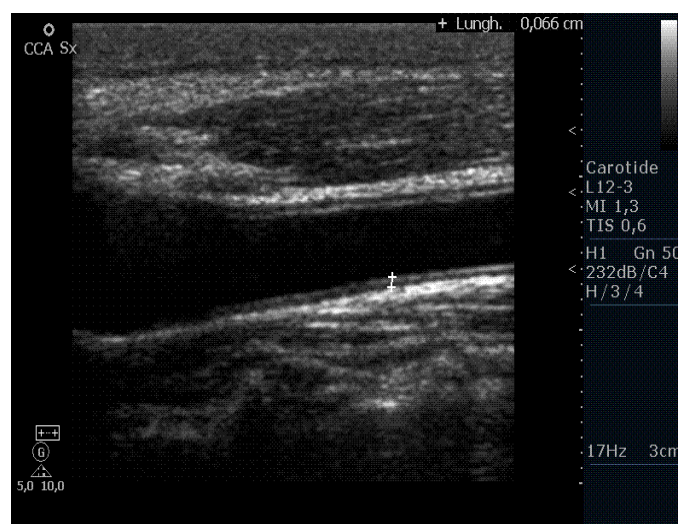
## Valutazione ecografica del Rischio cardiovascolare

L'evidenza autoptica che l'aterosclerosi inizia numerosi anni prima dallo sviluppo di eventi clinici e progredisce in maniera silente, ha condotto alla ricerca di indicatori preclinici di malattia aterosclerotica.

L'**ultrasonografia B mode ad alta risoluzione** è una metodica non invasiva, sicura, poco costosa, che può essere utilizzata per visualizzare il lume e le pareti di arterie superficiali quali le carotidi extracraniche e le femorali.

Una tipica immagine ultrasonografica della parete arteriosa è caratterizzata dalla presenza di una coppia di linee ecogene parallele che delimitano uno spazio anecogeno.

La distanza tra le due linee ecogene rappresenta lo spessore del complesso intima-media dell'arteria (IMT).



Paolo Pignoli dimostrò come la distanza tra le due linee ecogene presenti nell'immagine ultrasonografica correlasse con la somma dello spessore delle tuniche intima e media misurate con tecniche anatomico-patologiche e che quindi gli ultrasuoni consentono di studiare la struttura anatomica della parete arteriosa. Poiché la scissione della tunica intima causava la scomparsa della prima linea ecogena e l'escissione dell'avventizia causava la scomparsa della seconda linea ecogena, Pignoli ipotizzò che la prima fosse generata dall'interfaccia sangue-intima e la seconda linea dall'interfaccia media-avventizia.

L'IMT è una definizione operativa in quanto l'ultrasonografia non è in grado di discriminare la tunica intima dalla media, avendo un potere di risoluzione assiale di 0,2-0,3 mm.

L'arteria carotide extracranica, per la sua localizzazione superficiale, è un vaso ideale per la misurazione dell'IMT. Utilizzando come riferimento anatomico il bulbo carotideo, è possibile valutare l'IMT in 3 segmenti carotidei standardizzati: il centimetro distale della carotide comune, la biforcazione carotidea ed il centimetro prossimale della carotide interna.

Nonostante le lesioni aterosclerotiche si localizzino principalmente alla biforcazione carotidea e nella porzione prossimale della carotide interna, numerosi ricercatori hanno limitato la valutazione dell'IMT alla carotide comune, considerata un buon *marker* di aterosclerosi generalizzata. La predilezione per la carotide comune nasce dalla possibilità di visualizzarla in un'altissima percentuale di casi, ottenendo misurazioni di IMT più riproducibili rispetto alla biforcazione carotidea o alla carotide interna.

D'altra parte una misurazione combinata di IMT che includa tutti e tre i segmenti carotidei rappresenta un indicatore riproducibile e certamente più potente di malattie aterosclerotica rispetto alla sola carotide comune.

Inoltre è ancora da chiarire se la misurazione combinata dell'IMT a livello carotideo – femorale possa fornire informazioni aggiuntive nella stratificazione del rischio cardiovascolare.

Un altro punto di discussione è su quale parete arteriosa misurare l'IMT, se sulla parete lontana o anche su quella vicina alla sonda ecografica. Studi di confronto tra ultrasuoni e anatomia patologica hanno evidenziato come gli



ultrasuoni non misurino in maniera valida l'IMT della parete vicina, sottostimandolo rispetto all'istologia[9].

Per uno spessore miointimale  $> 0.8$  mm le probabilità di avere placche carotidee ed in altri distretti vascolari è pari al 95,5 %. E' del 53% per uno spessore compreso tra 0.6 e 0.8 mm.

Si riduce al 4.5 % per uno spessore  $< 0.6$  mm.

Al momento tuttavia non sono stati ancora definiti valori soglia certi di IMT per eventi cardiovascolari.

La placca è considerata a rischio se:

- Determina una stenosi  $>$  del 70%, anche se di ecostruttura omogenea
- Determina una stenosi  $>$  del 50% , disomogenea o con superficie microulcerata
- È macroulcerata
- È emorragica

## **Scopo dello Studio**

Lo scopo del presente studio è stato quello di indagare la relazione esistente tra SE non-alcolica (NAFLD), IMT carotideo, livelli plasmatici di Adp ed i principali indici bio-umoralı in soggetti afferenti al nostro ambulatorio di ecografia internistica per un check-up clinico-strumentale.

## **Pazienti e Metodi**

Sono stati arruolati 40 pazienti consecutivi afferenti al nostro ambulatorio di ecografia internistica per un check-up clinico-strumentale.

### **Criteri di esclusione**

Sono stati esclusi i pazienti con: età superiore a 65 anni, abuso alcolico, epatopatie croniche, malattie infettive o infiammatorie in corso o in trattamento, neoplasie, malattie ematologiche, insufficienza renale grave, scompenso cardiaco, pregressi eventi cardiovascolari (IMA, ictus), pazienti in trattamento con farmaci riconosciuti come potenziali cause iatrogene di SE.

### **Metodologia di Studio**

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

- Valutazione dei principali parametri bio-umorali (AST, ALT, FA, GGT, uricemia, colesterolo tot, HDL, LDL, trigliceridi, azotemia, creatinina, albumina, PCR, fibrinogeno)

- Valutazione ecografica del parenchima epatico e classificazione dell'eventuale steatosi presente (bright liver eco-pattern) in grado lieve o I, grado moderato o II, grado severo o III, in accordo ai criteri di Saverymuttu.
- Valutazione dello spessore intima-media (IMT) carotideo.
- Determinazione dei livelli plasmatici di Adiponectina ad alto peso molecolare (HMW) mediante tecnica ELISA.

Le valutazioni ecografiche sono state eseguite mediante un ecografo Logiq 500 GE (Milano) da un medico ecografista di provata esperienza, blindato ai valori dei parametri bio-umoral e di Adp. Per lo studio della SE e dell'IMT carotideo sono state rispettivamente utilizzate una sonda convex da 2-5 MHz e una sonda lineare da 6-10 MHz.

La tecnica di studio ecografico del fegato e delle carotidi è stata descritta precedentemente.

## **Analisi Statistica**

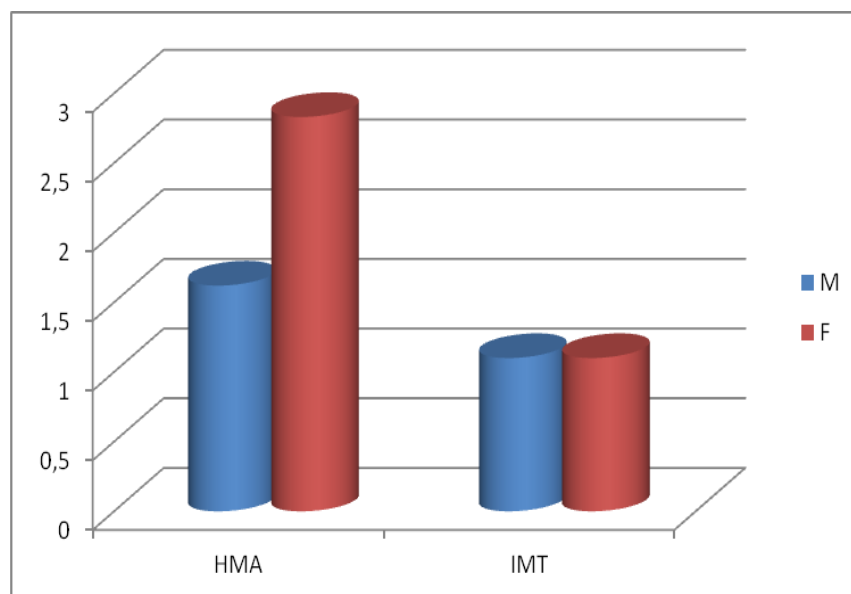
I dati ottenuti sono stati espressi come medie  $\pm$  deviazione standard.

L'analisi di regressione lineare è stata utilizzata per valutare le correlazioni esistenti tra Adp, IMT carotideo, SE ed i parametri bio-umoralmente valutati.

L'analisi ROC (receiver operating characteristic curves) è stata valutata per esplorare la capacità diagnostica di Adp ed IMT nei confronti di SE. È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0.05$ .

## Risultati

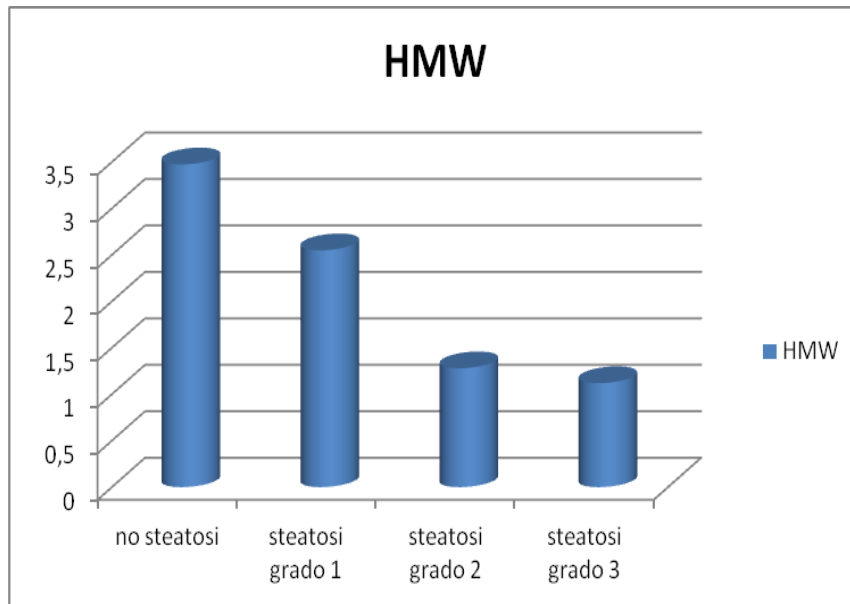
I risultati dello studio sono riportati nelle tabelle e figure. 24 pazienti della popolazione erano maschi. L'età era compresa tra 27 e 64 anni e l'età media di  $53 \pm 9.5$  anni. La SE è risultata una condizione estremamente frequente nella popolazione studiata (80%). Il valore medio e la mediana di HMW erano rispettivamente di:  $2.12 \pm 1.36$   $\mu\text{g/mL}$  e  $2.01$   $\mu\text{g/mL}$  nella popolazione intera,  $1.62 \pm 1$   $\mu\text{g/mL}$  e  $1.21$   $\mu\text{g/mL}$  nei maschi,  $2.8 \pm 1.4$   $\mu\text{g/mL}$  e  $2.6$   $\mu\text{g/mL}$  nelle femmine. Il valore medio di IMT era invece sovrapponibile in entrambi i sessi (circa 1.1 mm). (Figura 1,2,3,4)



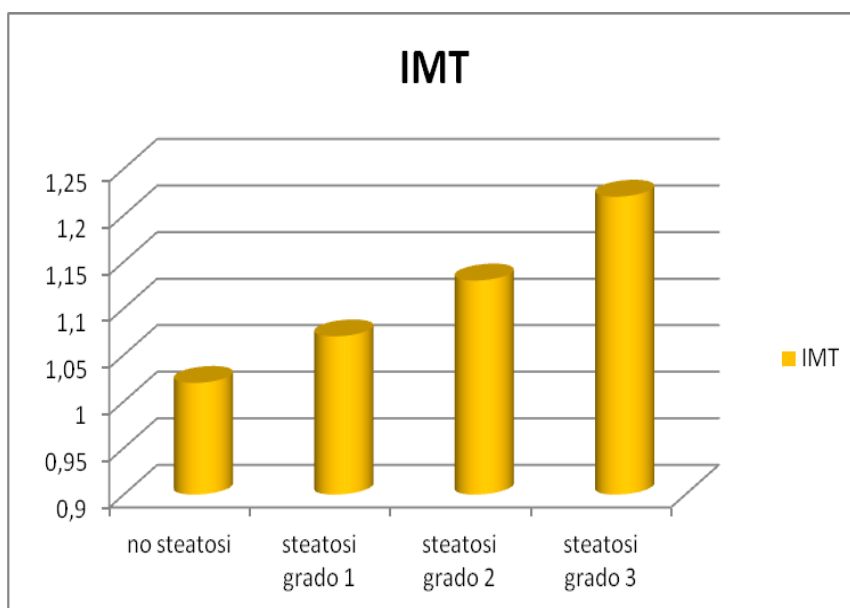
**Fig 1. Valori medi di IMT carotideo e HMV in maschi e femmine**

**Tabella 1. Parametri clinici e di laboratorio dei pazienti studiati.**

Pazienti (n°)	40
Età	53±9.5
Maschi (%)	24(%)
BMI, (Kg/m <sup>2</sup> )	24.9±5
Circonferenza addominale, (cm)	95.8±13
Colesterolo totale, (mg/dL)	216±36
LDL, (mg/dL)	136±30
HDL, (mg/dL)	58±21
Trigliceridi, (mg/dL)	136±66
Glicemia a digiuno, (mg/dL)	107±16
PAS, (mm Hg)	132±20
PAD, (mm Hg)	83±12
Fumatori (%)	6
Alt, (UI/L)	32±8
Ast, (UI/L)	25±5
GGT, (UI/L)	32±7
Diabete (%)	4(1)
Iperensione (%)	26(65)
Ipertrigliceridemia, (%)	6(15)
Ipercolesterolemia, (%)	18(45)
Ipocholesterolemia HDL n°, (%)	11(27)
Sindrome metabolica (%)	18(45)
Farmaci	
ACE-inibitori	4
Sartani	5
Beta-bloccanti	3
Aspirina	3
Statine	5
Ipoglicemizzanti orali	4
Insulina	0

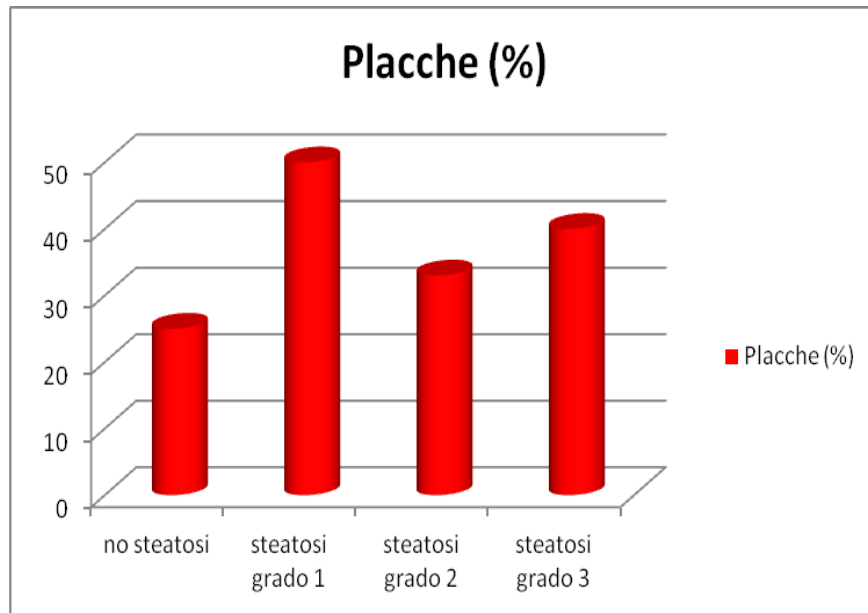


**Fig 2. Valori medi di HMV in soggetti con e senza SE e in accordo al *grading* ecografico di steatosi**



**Fig. Valori medi di IMT carotideo in soggetti con e senza SE e in accordo al *grading* ecografico di steatosi**

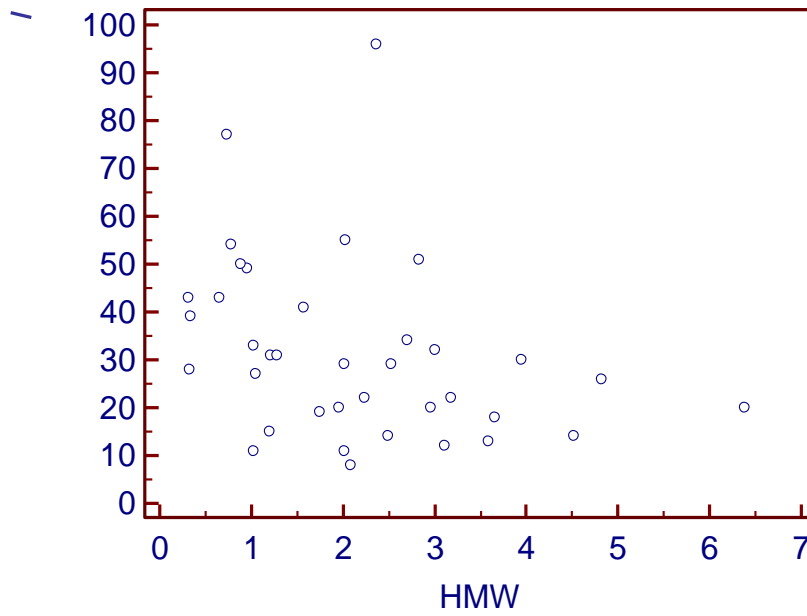




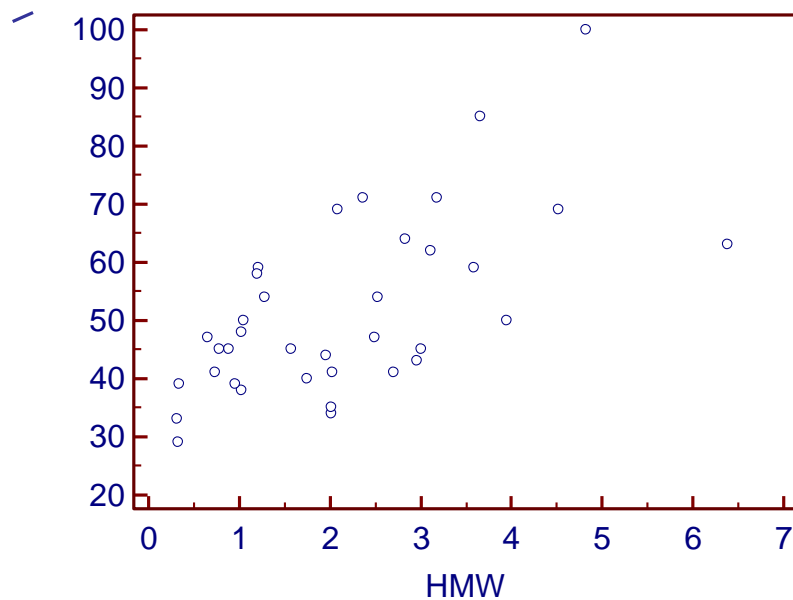
**Fig 4. Prevalenza di placche carotidee in soggetti con e senza SE e in accordo al *grading* ecografico di steatosi**

L'analisi di regressione lineare ha mostrato i seguenti risultati:

- una correlazione inversa statisticamente significativa tra i livelli plasmatici di HMW e il grado di SE ( $p < 0.003$ ) ed ALT ( $p < 0.05$ ); (Figura 5).
- una correlazione diretta statisticamente significativa tra i livelli plasmatici di HMW e di HDL ( $p < 0.001$ ); (Figura 6).
- una correlazione inversa vicina alla significatività statistica tra i livelli plasmatici di HMW e la presenza di placche carotidee ( $p = 0.057$ );

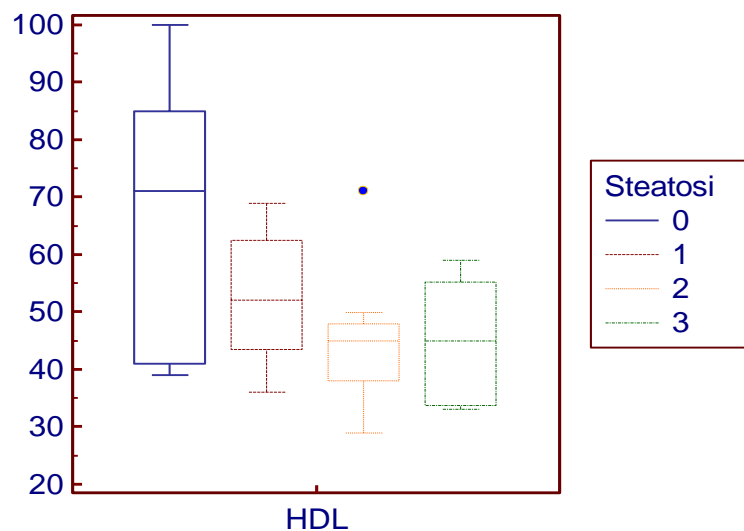


**Figura 5. Regressione lineare tra i livelli plasmatici di Adp (HMW) e ALT**



**Figura 6. Regressione lineare tra i livelli plasmatici di Adp (HMW) e HDL ( $p < 0.001$ )**

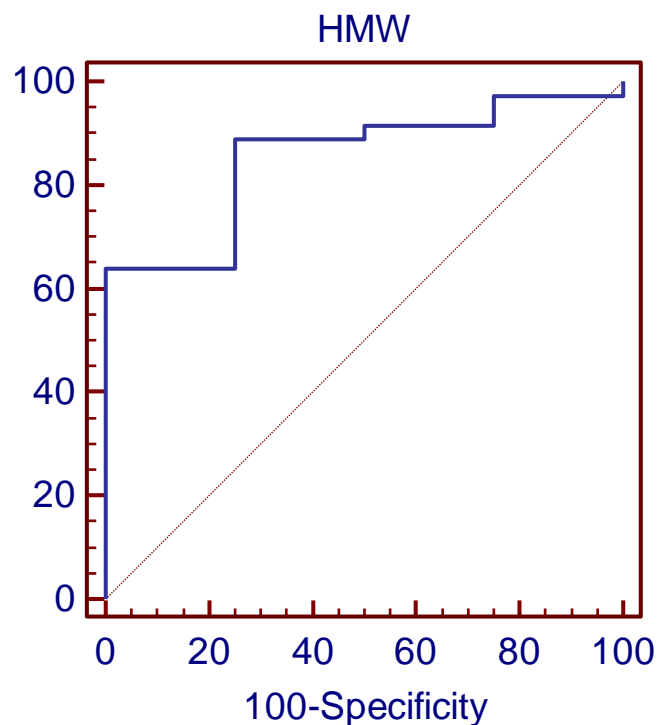
- una correlazione diretta statisticamente significativa tra i valori di IMT carotideo e l'età ( $p < 0.001$ ), i valori di trigliceridemia ( $p < 0.01$ ), il grado di SE ( $p < 0.03$ ), placche carotidee ( $p < 0.004$ ), la presenza di IA ( $P < 0.004$ ), ipercolesterolemia ( $p < 0.02$ ), obesità ( $p < 0.05$ ), SM ( $p < 0.007$ ).
- una correlazione tra placche carotidee e HDL ( $< 0.02$ ), LDL ( $p < 0.05$ ) e uricemia ( $p < 0.006$ )
- una correlazione inversa statisticamente significativa tra il grado di SE e i valori di HDL ( $p < 0.001$ ) e obesità ( $p < 0.04$ ).



**Figura 7. Valori di HDL distribuiti nelle classi di SE**

L'analisi delle curve ROC per la valutazione della capacità diagnostica (o validità *o performance*) dei tests studiati, ha evidenziato:

una moderata accuratezza diagnostica di Adp come singolo test predittivo di SE (AUC=0.85, I.C. tra 0,707 e 0,946;  $p < 0,0001$ ) con un cut-off  $< 2$   $\mu\text{g/mL}$  (sensibilità 64%, specificità 100%); elevata accuratezza di Adp come test predittivo di SE (AUC=0.91, I.C. tra 0,766 to 0,982;  $p < 0,0001$ ) insieme al fibrinogeno e a LDL, all'analisi combinata con altri tests. E' stata riscontrata una moderata accuratezza diagnostica di Adp non nei confronti delle placche carotidee, insieme a LDL, HDL, uricemia, IMT.



**Figura 8. Curva ROC per la capacità diagnostica di Adp per SE.**

### Analisi ROC nella diagnosi di SE

	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
ALT	0,677	0,0872	0,496 to 0,827
AST	0,602	0,120	0,420 to 0,765
Colesterolo tot	0,690	0,172	0,500 to 0,843
Glicemia	0,631	0,0982	0,440 to 0,796
<b><u>HMW</u></b>	<b>0,914</b>	0,0521	0,766 to 0,982
IMT	0,602	0,194	0,420 to 0,765
Uricemia	0,592	0,147	0,405 to 0,762
Età	0,644	0,290	0,455 to 0,804
HDL	0,650	0,096	0,465 to 0,807
Trigliceridi	0,511	0,171	0,332 to 0,688
<b><u>LDL</u></b>	<b>0,830</b>	0,0888	0,649 to 0,942
<b><u>Fibrinogeno</u></b>	<b>0,875</b>	0,0636	0,703 to 0,967

### Analisi ROC nella diagnosi di placche carotidee

	AUC	SE <sup>a</sup>	95% CI <sup>b</sup>
Età	0,637	0,110	0,439 to 0,806
Fibrinogeno	0,546	0,116	0,351 to 0,730
PLT	0,500	0,162	0,239 to 0,761
<b><u>LDL</u></b>	<b>0,704</b>	0,0995	0,507 to 0,858
<b><u>HDL</u></b>	<b>0,786</b>	0,0831	0,602 to 0,912
Glicemia	0,504	0,112	0,320 to 0,688
<b><u>HMW</u></b>	<b>0,717</b>	0,0999	0,523 to 0,865
Colesterolo tot	0,534	0,0866	0,347 to 0,714
Trigliceridi	0,611	0,110	0,420 to 0,780
<b><u>Uricemia</u></b>	<b>0,821</b>	0,0884	0,639 to 0,936
<b><u>IMT</u></b>	<b>0,736</b>	0,0845	0,540 to 0,881
ALT	0,611	0,0814	0,413 to 0,785

All'analisi multivariata gli unici predittori indipendenti di ipoadiponectinemia erano HDL ( $p < 0.02$ ), ALT ( $P < 0.04$ ), trigliceridi, colesterolemia. L'unici predittori indipendenti di IMT erano i trigliceridi e l'età. I predittori indipendenti di placche carotidee erano Adp ( $p < 0.07$ ) e l'età ( $p < 0.07$ ) mentre nessun predittore significativo per SE è stato individuato.

## Discussione e Conclusioni

Tali risultati, sebbene il campione di studio non sia numeroso, consentono di concludere che nella popolazione di soggetti giunti consecutivamente alla nostra osservazione per un check-up clinico-strumentale, esiste una correlazione significativa tra i livelli plasmatici di Adp, SE e i valori di ALT. Inoltre, tali dati hanno mostrato una correlazione significativa tra l'IMT carotideo e il *grading* ecografico di SE.

I bassi livelli di Adp hanno mostrato buona accuratezza nella diagnosi di SE sia da soli (*Area Under ROC Curve*, AUC, = 0.85) , sia in confronto con altri parametri (AUC = 0.91), mentre l'uricemia ha mostrato una moderata accuratezza diagnostica (AUC 0.74). Tali risultati non sono confermati all'analisi multivariata. L'età insieme alla glicemia, ai valori di HDL e al fibrinogeno, hanno mostrato una moderata predittività (AUC compresa tra 0.7 e 0.9) per placche carotidee, con una prevalenza del fattore età. L'analisi multivariata ha invece mostrato che Adp è un predittore indipendente di placche carotidee ma non di IMT né SE.

La relazione intercorrente tra i livelli plasmatici di Adp e NAFLD, HDL, placche carotidee, che peraltro conferma i risultati di altri precedenti studi, è

mediata verosimilmente dalle alterazioni metaboliche (l'obesità viscerale, il diabete mellito, l'ipertrigliceridemia, l'ipocolesterolemia HDL, elevati valori tensivi) che si associano alla SE non-alcolica. Tuttavia, tale associazione, in quanto maggiormente significativa per Adp in confronto agli altri parametri studiati, suggerisce un possibile ruolo dell'ipo-adiponectinemia nella patogenesi della SE non-alcolica. Inoltre, tali risultati, insieme al riscontro di un'associazione positiva tra IMT e NAFLD, suggeriscono il ruolo potenziale della SE non-alcolica e di Adp nella patogenesi dell'aterosclerosi carotidea asintomatica.

Studi ulteriori su popolazioni più ampie sono necessari al fine di confermare tali risultati.

### **Limitazioni dello studio**

Il presente studio presenta alcune limitazioni inerenti alla piccola numerosità della popolazione studiata, l'elevata presenza di SE dovuta alle caratteristiche prospettive dello studio e all'assenza di una conferma istologica di SE mediante esame biptico.

## Bibliografia

1. WHO Expert Committee Hypertension Control. WHO Technical Report series 862. World Health organization, GENEVA, 1997.
2. Menotti A, Seccareccia F, Lanti MP and the RIFLE Project Research Group: Mean Levels and distribution of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and the 1980's. The Italian RIFLE Pooling Project: Risk factors and Life Expectancy. *Italian Cardio* 1995;
3. Wilson PWF, Kannel WB: Hypertension, OTHER risk factors, and the risk of cardiovascular disease. In : Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2 edition. New York, Raven Press, 1995;
4. Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y., Iwahashi H., Kuriyama H., Ouchi N., Maeda K., Nishida M., Kihara S., Sakai N., Nakajima T., Hasegawa K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Hanafusa T., Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595–9.
5. Kondo H., Shimomura I., Matsukawa Y., Kondo H., Kumada M., Takahashi M., Matsuda M., Ouchi N., Kihara S., Kawamoto T., Sumitsuji S., Funahashi T.,



- Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51:2325-8.
6. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Maeda K., Kuriyama H., Okamoto Y., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Nakamura T., Yamashita S, Funahashi T., Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473– 6.
  7. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H., Terasaka N., Inaba T., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106:2767–70.
  8. MacMahon S, Peto R, Cutler j, Collins R, Sorlie p, Neaton J, abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamier J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet* 1990.
  9. Guideiines sub-Committee. 2003 European Society of Hypeltension-European Society of Cardiology guidelines for the management of alterial hypeltension. *J HYPeltens* 2003;
  10. Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovasciuar function. Boca Raton: CRC Press 1990.
  11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;
  12. Parrinello G, Colomba D. Bologna P. Licata A. Pinto A, Patema S. Scaglione R. Licata G. et Al. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnonnalities in hypertensive subjects. *J Hum Hypertentens* 2004;

13. Blunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin liver Dis* 2001;
14. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Annals of Hepatol* 2004;
15. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 2004;