



S.I.S.A. Società Italiana per lo Studio
della Aterosclerosi
Sezione Lombarda

**IV CONGRESSO REGIONALE
Giornata di Studio**

**IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO
CARDIOVASCOLARE:
QUANDO E COME INTERVENIRE**

Milano 16 ottobre 2004

**Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano**

Segreteria Organizzativa
Piazza Bernini, 6 20133 Milano
Tel. 02 26681107 fax. 02 26681313
E mail: segreteria@sisalombardia.it

COMITATO SCIENTIFICO

Presidente: Alberico L. Catapano

Membri: Antonio C. Bossi, Adriana Branchi, Luigi Colombo, Alberto Corsini, Maurizio Crestani, Franco M. Maggi, Andrea Poli, Domenico Sommaria.

RELATORI

Dr. Enrico Strocchi

Dipartimento di Medicina Clinica
Biotecnologie Applicate " D. Campanacci"
Università degli Studi di Bologna, Bologna

Prof. Alberto Zambon

Clinica Medica I
Dipartimento Scienze Mediche Chirurgiche
Università degli Studi di Padova, Padova

Dott. Roberto Trevisan

Direttore
U.O. Diabetologia
Ospedali Riuniti Bergamo, Bergamo

PROGRAMMA

Ore 9.00 – 9.30 **APERTURA DEI LAVORI**

Breve introduzione

A. L. CATAPANO
E. TREMOLI

Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare: quando e come intervenire

moderatori A. Branchi, A. C. Bossi

Ore 9.30-10.00 ***Il punto di vista del lipidologo***

A. ZAMBON

Ore 10.00-10.30

Il punto di vista dell'ipertensiologo

E. STROCCHI

Ore 10.30-11.00

pausa caffè

Ore 11.00-11.30

Il punto di vista del diabetologo

R. TREVISAN

Ore 11.30–11.45

Consegna Premio alla carriera ***“Giovanni Galli”***

Ore 11.45-13.00 **TAVOLA ROTONDA:**

The lower the better?

moderatori D. Sommariva, L. Colombo

Sono invitati:

E. Strocchi, A. Filippi, G. Secchi, V. Giudici, R. Trevisan, A. Vanotti, A. Zambon

Ore 13.00-14.00 colazione di lavoro

Ore 14.00-18.00 **PRESENTAZIONI COMUNICAZIONI ORALI**

Ore 18.00-18.30 **ASSEMBLEA SOCI - PREMIAZIONE "Giovani Ricercatori"**

ABSTRACTS

- 1. GLI ACIDI BILIARI REPRIMONO LA TRASCRIZIONE DEL GENE DELLA COLESTEROLO 7 α -IDROSSILASI ATTRAVERSO IL RECLUTAMENTO SELETTIVO DI ISTONE DEACETILASI.**
N. Mitro, C. Godio, E. De Fabiani, A.B. Vigil Chacon*, D. Caruso and M. Crestani
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia;
*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, España.
- 2. ISTONE DEACETILASI: NUOVI BERSAGLI FARMACOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA**
C. Godio, N. Mitro, E. De Fabiani, A.B. Vigil Chacon*, D. Caruso and M. Crestani
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia;
*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, España.
- 3. ESPRESSIONE DEL RECETTORE PPAR γ IN MONOCITO/MACROFAGI DI VOLONTARI SANI, FUMATORI E NON**
Amoruso A., Gunella G., Vassanelli C., Brunelleschi S.
Dipartimento di Scienze Mediche, Facoltà di Medicina, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", NOVARA
- 4. MESSA A PUNTO E CARATTERIZZAZIONE DI UN MODELLO MURINO DI ATEROSCLEROSI.**
Francesca Silva, Carmen Comparato, Alberto Corsini, Elena Donetti§ e Roberta Baetta.
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e §Dipartimento di Morfologia Umana, Università degli Studi di Milano, Milano.
- 5. INTERAZIONE DELLA LAMININA CON LA LIPOPROTEINA(a) MEDIATA DALL'APO(a): CONTRIBUTO ALLA RITENZIONE DELLA LIPOPROTEINA(a) NELLA PLACCA ATEROMASICA**
Piercarlo Minoretti*, Enzo Emanuele*, Gianluigi Pusterla**, Diego Geroldi*, Rosella Sangiorgio**, Calogero Barranco**, Emilio Troina**, Paolo Brambilla**, Angela D'Angelo* *
Laboratorio di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia, ** Dipartimento Medicina di Laboratorio – Azienda Ospedaliera Ospedale A. Manzoni di Lecco
- 6. VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE NUTRITIVE E BIOLOGICHE DI UN ESTRATTO PROTEICO DI LUPINUS ALBUS IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY**
Donatella Gilio, Silvia Caligari, Giulia Chiesa, Davide Camisassi, Luis A. Rubio*, Stuart K. Johnson, Marta Marchesi, Cesare R. Sirtori
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Milano, Italia - *Unidad de Nutrición, Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Granada, Spagna.

**7. VERSO UNA MIGLIORE COMPRENSIONE DELLE PROPRIETÀ ANTI-
INFIAMMATORIE DI COMPOSTI ESTROGENICI NELLA DISFUNZIONE
VASCOLARE DIABETICA**

Andrea Cignarella, Chiara Bolego, Christian Pinna, Claudia Minici, Lina Puglisi
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

**8. LE HDL ATTENUANO L'ATTIVAZIONE ENDOTELIALE INIBENDO LA
SINTESI DI IL-6 INDOTTA DA TNF α**

M. Gomaschi, N. Basilico*, F. Sisto*, D. Taramelli*, S. Eligini, S. Colli, C. R. Sirtori, G.
Franceschini e L. Calabresi
Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e *Istituto di
Microbiologia, Università degli Studi di Milano

**9. EFFLUSSO DI COLESTEROLO IN SOGGETTI CON DEFICIT DI LECITINA
COLESTEROLO ACILTRANSFERASI (LCAT)**

E. Moleri, E. Favari*, F. Bernini*, S. Bertolini**, G. Franceschini, L. Calabresi
Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano;
*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimica Applicata, Università di
Parma, **Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.

**10. LE LIPOPROTEINE RICCHE IN TRIGLICERIDI DA SOGGETTI
IPERTRIGLICERIDEMICI INDUCONO UNA RISPOSTA PRO-
INFIAMMATORIA IN CELLULE ENDOTELIALI: MECCANISMI MOLECOLARI
COINVOLTI.**

Norata GD*, Eriksson P§, Grigore L*, Raselli S*, Seccomandi P*, Hamsten A§, Maggi
FM*, Catapano AL*.

* Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano. - §King Gustaf
V Research Institute, Department of Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden.

**11. L' EFFETTO PROTETTIVO DELLA ROSUVASTATINA IN UN MODELLO
ANIMALE DI ISCHEMIA CEREBRALE È MEDIATO DALLA MODULAZIONE
DEI PROCESSI INFIAMMATORI**

Elena Nobili, Paolo Gelosa, Elisabetta Gianazza, Anita Gianella, Rodolfo Paoletti, Elena
Tremoli, Luigi Sironi.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

**12. I LIVELLI PLASMATICI DI COLESTEROLO HDL MODULANO LA
DIFFERENZIAZIONE IN VITRO DEI PRECURSORI ENDOTELIALI
CIRCOLANTI.**

F. Pellegatta¹, M. Bragheri¹, L. Grigore², S. Raselli², F. M. Maggi², C. Brambilla¹, A.
Reduzzi¹, A. Pirillo¹, G. Norata¹ & A. L. Catapano^{1,2}.

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche di Milano, Università di Milano. ²Centro per lo
Studio e la Prevenzione e la Terapia delle Vasculopatie Aterosclerotiche

- 13. VALUTAZIONE OSSERVAZIONALE DEI LIVELLI DI HS-PCR IN PAZIENTI DIABETICI TIPO 2.**
G. Meregalli, A. Balini, D. Berzi, B. Cremonesi, M. Biffi*, A.C. Bossi
U.O. Malattie metaboliche e Diabetologia e *U.O. Medicina Clinica di Laboratorio – Ospedale Treviglio-Caravaggio (BG)
- 14. LA SINDROME METABOLICA IN PAZIENTI OBESI E IN SOVRAPPESO: PREVALENZA ED EFFICACIA DELLA TERAPIA DIETETICA**
Fulvio Muzio, Edda Passaro, Luca Mondazzi, Caterina Nalini, Domenico Sommariva, Adriana Branchi *
Divisione di Medicina Interna 1, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese,-*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano
- 15. RISULTATI A MEDIO E LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO DIETETICO PER SINDROME METABOLICA**
Luca Mondazzi, Fulvio Muzio, Edda Passaro, Caterina Nalini, Domenico Sommariva, Adriana Branchi*
Divisione di Medicina Interna I, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese, - Dipartimento di Medicina Interna , Università di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano
- 16. ISPESSIMENTO CAROTIDEO, FUNZIONE ENDOTELIALE E FATTORI DI RISCHIO PER ATEROSCLEROSI NELLA POPOLAZIONE GENERALE**
1S.Raselli, 1L.Grigore, 1,2F.M.Maggi, 1K.Garlaschelli, 1L.Redaeli, 1S.Fantappiè e 1,2 A.L.Catapano
1Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Università di Milano.- 2Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
- 17. LO SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO: PARAMETRO CLINICO NEL PAZIENTE A RISCHIO**
1L.Grigore, 1S.Raselli, 1,2F.M.Maggi, 1K.Garlaschelli, 1L.Redaeli, 1S.Fantappiè e 1,2A.L.Catapano
1Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Università di Milano.-2Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
- 18. OBESITÀ' INFANTILE: COME E QUANDO INTERVENIRE ANALISI DELL'ESPERIENZA DI COMO 1989-2004**
L.Gavazzi, G.Mura, A.Vanotti.
U.O.Nutrizione Clinica e Dietetica ASL Provincia di Como

19. AZIONE DELLA MOXONIDINA SUL METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO NEGLI IPERTESI CON SINDROME METABOLICA

Derosa G., Bertone G., *Cicero A.F.G., Piccinni M.N., Pricolo F., Salvadeo S., Ciccarelli L., Ghelfi M., Ferrari I., Fogari E., Paniga E., Galli S. e Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA e *Dipartimento di Medicina e Biotecnologia, Università di Bologna, Bologna.

20. EFFETTI DELL'ASSOCIAZIONE TRA PIOGLITAZIONE E SIBUTRAMINA SUL METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO NEI SOGGETTI OBESI DIABETICI DI TIPO 2

Derosa G., Piccinni M.N., *Cicero A.F.G., **Ragonesi P.D., Bertone G., Pricolo F., Salvadeo S., Ciccarelli L., Ghelfi M., Ferrari I., Paniga S., Galli S., Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA, *Dipartimento di Medicina Interna e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA, **Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, Milano.

21. LA DOXAZOSINA MIGLIORA I PARAMETRI PRESSORI E L'ASSETTO METABOLICO NEI SOGGETTI INTOLLERANTI AL GLUCOSIO IN TERAPIA CON ACARBOSE

Derosa G., Pricolo F., *Cicero A.F.G., Piccinni M.N., Bertone G., Salvadeo S., Ciccarelli L., Ghelfi M., Ferrari I., Fogari E., Paniga E., Galli S. e Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA e *Dipartimento di Medicina e Biotecnologia, Università di Bologna, Bologna.

22. LA SIBUTRAMINA NON MODIFICA I PARAMETRI EMODINAMICI NEGLI OBESI, DIABETICI DI TIPO 2

Derosa G., Salvadeo S., *Cicero A.F.G., **Ragonesi P.D., Piccinni M.N., Bertone G., Pricolo F., Ghelfi M., Ferrari I., Paniga S., Galli S., Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA, *Dipartimento di Medicina Interna e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA, **Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO

GLI ACIDI BILIARI REPRIMONO LA TRASCRIZIONE DEL GENE DELLA COLESTEROLO 7 α -IDROSSILASI ATTRAVERSO IL RECLUTAMENTO SELETTIVO DI ISTONE DEACETILASI.

N. Mitro, C. Godio, E. De Fabiani, A.B. Vigil Chacon*, D. Caruso and M. Crestani
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, España.

Elevati livelli di colesterolo plasmatico rappresentano uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e patologie coronariche. Il colesterolo viene eliminato dall'organismo principalmente attraverso la sua conversione ad acidi biliari. Questa via metabolica è regolata a livello del gene codificante per l'enzima colesterolo 7 α -idrossilasi, attraverso un meccanismo a feedback mediato dagli acidi biliari stessi. In questo studio dimostriamo che gli acidi biliari reprimono la trascrizione del gene CYP7A1 con due meccanismi cineticamente distinti. Per analizzare i meccanismi molecolari con cui gli acidi biliari mediano la repressione del gene CYP7A1, abbiamo eseguito esperimenti di immunoprecipitazione della cromatina in cellule epatiche umane. I risultati ottenuti dimostrano che il trattamento con acidi biliari causa la deacetilazione degli istoni e del recettore nucleare hepatocyte nuclear factor-4a (HNF-4 α), la dissociazione di coattivatori e il reclutamento di corepressori sul promotore del gene CYP7A1. Questi eventi che portano alla repressione della trascrizione del gene CYP7A1, non sono mediati dal recettore fisiologico per gli acidi biliari (FXR), poiché si verificano in tempi molto brevi, quando la via di inibizione mediata da FXR e dal recettore nucleare small heterodimer partner (SHP) non è ancora attiva. Inoltre il trattamento con acidi biliari causa la traslocazione dell'istone deacetilasi-7 (HDAC7) dal citoplasma al nucleo e saggi di interazione proteina-proteina confermano che HDAC7 interagisce con HNF-4 α , inibendone l'attività. L'impiego di caliculina A, un inibitore delle fosfatasi, previene sia la traslocazione della HDAC7 dal citoplasma al nucleo, sia il feedback mediato dagli acidi biliari sulla trascrizione del gene CYP7A1. Anche in saggi di trasfezione transiente in cellule epatiche, HNF-4 α è un bersaglio dell'attività di istone deacetilasi, poiché la sovraespressione della HDAC7 mima l'inibizione dell'attività del recettore mediata dagli acidi biliari. Questi risultati sottolineano l'importanza di un meccanismo di regolazione del gene CYP7A1 indipendente dalla via mediata da FXR e indicano il ruolo delle istone deacetilasi nella modulazione della conversione del colesterolo ad acidi biliari.

[Supported by grants from EC, 5FP QLG1-CT-2001-01513, MIUR COFIN-PRIN 2002062991 and Telethon GGP04252. ABVC is a fellow supported by a Marie Curie training program from the EC]

ISTONE DEACETILASI: NUOVI BERSAGLI FARMACOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

C. Godio, N. Mitro, E. De Fabiani, A.B. Vigil Chacon*, D. Caruso and M. Crestani
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, España.

L'ipercolesterolemia è una patologia caratterizzata da elevati livelli di colesterolo plasmatici, che portano allo sviluppo di aterosclerosi e complicazioni cardiovascolari. Poiché la principale via di eliminazione del colesterolo dall'organismo è rappresentata dalla sua conversione ad acidi biliari, questa via metabolica rappresenta un interessante bersaglio terapeutico. L'enzima colesterolo 7 α -idrossilasi catalizza la reazione limitante della cosiddetta "via classica" di sintesi degli acidi biliari ed è regolato a livello trascrizionale dagli acidi biliari che tornano al fegato tramite il sistema portale. Gli acidi biliari reprimono la trascrizione del gene CYP7A1 attraverso il reclutamento di specifiche istone deacetilasi e la formazione di un complesso che porta alla deacetilazione degli istoni e del recettore nucleare hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF-4 α) che viene conseguentemente esportato dal nucleo al citoplasma. In questo studio dimostriamo per la prima volta che l'acido valproico (VPA), un noto inibitore delle istone deacetilasi, previene l'inibizione mediata dagli acidi biliari sul gene CYP7A1. In esperimenti di immunoprecipitazione della cromatina VPA previene il reclutamento di istone deacetilasi e corepressori e la dissociazione di coattivatori dal promotore del gene CYP7A1. Esperimenti di RNAi in cellule epatiche umane mostrano che l'istone deacetilasi-7 (HDAC7) è il mediatore specifico di questo processo. Studi in vivo su topi knock-out per il recettore delle LDL mostrano che il trattamento con VPA, causa un aumento dei livelli di mRNA per Cyp7a1 e riduce il colesterolo plasmatico totale (204 ± 35 mg/dl nei topi controllo vs. 29 ± 7 mg/dl nei topi trattati con VPA, n=7, P<0.00001). Analisi FPLC mostrano in particolare una diminuzione nella frazione relativa alle LDL, mentre HDL e VLDL non cambiano in modo significativo. I livelli plasmatici di trigliceridi e glucosio non sono aumentati dal trattamento con VPA. La specificità dell'azione del VPA sulla trascrizione del gene CYP7A1 è stata valutata misurando i livelli di mRNA di altri geni coinvolti nel metabolismo lipidico, quali idrossimetilglutaril-CoenzimaA reduttasi, apolipoproteine A-I, B e C-III, che non variano in seguito al trattamento con il farmaco. Questi risultati indicano che l'inibizione dell'attività delle istone deacetilasi rappresenta un nuovo approccio terapeutico per ridurre in modo efficace i livelli di colesterolo plasmatico, aumentandone la conversione ad acidi biliari.

[Supported by grants from EC, 5FP QLG1-CT-2001-01513, MIUR COFIN-PRIN 2002062991 Telethon GGP04252. ABVC is a fellow supported by a Marie Curie training program from the EC]

ESPRESSIONE DEL RECETTORE PPAR γ IN MONOCITO/MACROFAGI DI VOLONTARI SANI, FUMATORI E NON

Amoruso A., Gunella G., Vassanelli C., Brunelleschi S.

Dipartimento di Scienze Mediche, Facoltà di Medicina, Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, NOVARA

I monociti/macrofagi svolgono un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'aterosclerosi. PPAR γ è un recettore nucleare, espresso in diverse popolazioni cellulari (tra cui monociti, macrofagi e “foam cells”), che controlla il metabolismo lipidico e glucidico ed è stato dimostrato esercitare sia azioni anti-aterogene che pro-aterogene. PPAR γ è attivato da ligandi endogeni (ad es., 15d-PGJ2, ox-LDL) e da agonisti sintetici, quali i tiazolidindioni (ad es., ciglitazone) e alcuni FANS.

Con questo studio abbiamo voluto valutare l'espressione di PPAR γ in monocito/macrofagi di volontari sani, fumatori e non. I monociti (M) sono stati isolati da sangue fresco mediante procedura standard (sedimentazione con destrano, centrifugazione su gradiente di Ficoll-Paque) e purificati per adesione (2h, 37°C, 5% CO2); i macrofagi (MDM: monocyte-derived macrophages) sono stati preparati dai M coltivati per 8-10 gg in RPMI-1640 arricchito con FCS 20%. L'espressione di PPAR γ è stata valutata con tecniche di immunoblotting. L'espressione basale di PPAR γ è minima nei monociti (rapporto PPAR γ /actina = 0.23 + 0.04; n = 9), già importante dopo 4 gg di differenziamento (0.33 + 0.03; n = 9) e assai rilevante negli MDM (0.55 + 0.04; n = 9; p < 0.01 vs M e M dopo 4 gg di differenziamento). Sia nei monociti che negli MDM, l'espressione di PPAR γ è significativamente aumentata quando le cellule sono cimentate con 15d-PGJ2 (5 μ M, 6h) o con ciglitazone (50 μ M, 6h). Risultati preliminari indicano che l'espressione di PPAR γ , sia basale che indotta, è aumentata di 2.5 – 3 volte nei fumatori sani, rispetto ai non fumatori.

Questi risultati indicano che PPAR γ è maggiormente espresso in M e MDM di fumatori sani e ne suggeriscono il possibile ruolo nella patologia aterosclerotica.

MESSA A PUNTO E CARATTERIZZAZIONE DI UN MODELLO MURINO DI ATEROSCLEROSI.

Francesca Silva, Carmen Comparato, Alberto Corsini, Elena Donetti§ e Roberta Baetta
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e §Dipartimento di Morfologia Umana, Università degli Studi di Milano, Milano.

Recentemente il topo è diventato uno degli animali più utilizzati come modello per lo studio dell'aterosclerosi, grazie soprattutto alla buona caratterizzazione del patrimonio genetico. I topi sviluppano aterosclerosi solo in seguito a manipolazione genetica, ma l'insorgenza delle lesioni è lenta e poco localizzata. Obiettivo della ricerca è stata la messa a punto di un modello di aterosclerosi murina basato sull'inserzione di un collarino in materiale plastico intorno alla carotide comune. 80 topi apoE^{-/-} e 40 del ceppo wild type corrispondente (C57BL/6) sono stati nutriti con dieta western-type per 4 settimane prima del posizionamento del collarino. Al sacrificio, 6 o 12 settimane dopo l'operazione, è stato prelevato il segmento di carotide incluso nel collarino e un segmento corrispondente dell'arteria controlaterale. Dopo 6 settimane dall'applicazione del collarino le lesioni riscontrate nei topi apoE^{-/-} (17558±14022 micron²) e C57BL/6 (14803±9665 micron²) risultano confrontabili. Dopo 12 settimane l'aumento delle dimensioni della tonaca intima è più marcato nei topi apoE^{-/-} (35077±18764 micron²) rispetto al ceppo wild type (23448±15332 micron²). Nelle arterie controlaterali non si osserva ispessimento intimale ad entrambi i tempi sperimentali. L'analisi immunostochimica dimostra nel complesso come l'ispessimento intimale indotto da collarino sia costituito da matrice extracellulare (picrosirius red positiva), cellule muscolari lisce (α-actina positive), frammenti a monociti-macrofagi (mac-3 positivi) e, soprattutto nei topi apoE^{-/-}, depositi di lipidi intra- ed extracellulari. Dati preliminari suggeriscono come anche in topi apoE^{-/-} e C57BL/6 mantenuti a dieta standard sia riscontrabile una lesione di dimensioni confrontabili con quelle degli animali nutriti con dieta Western type. I risultati ottenuti dimostrano nel complesso come questa metodica permetta di ottenere, in tempi brevi, lesioni localizzate non soltanto in topi geneticamente predisposti all'aterosclerosi ma anche in animali controllo. Il modello pertanto si presta ad essere applicato ad animali con altre alterazioni genetiche potenzialmente correlate all'aterosclerosi allo scopo di approfondire i meccanismi coinvolti nella formazione della lesione aterosclerotica e identificare nuovi bersagli per un potenziale intervento farmacologico.

INTERAZIONE DELLA LAMININA CON LA LIPOPROTEINA(a) MEDIATA DALL' APO(a): CONTRIBUTO ALLA RITENZIONE DELLA LIPOPROTEINA(a) NELLA PLACCA ATEROMASICA

Piercarlo Minoretti*, Enzo Emanuele*, Gianluigi Pusterla**, Diego Geroldi*, Rosella Sangiorgio**, Calogero Barranco**, Emilio Troina**, Paolo Brambilla**, Angela D'Angelo*

* Laboratorio di Medicina Molecolare – Università degli Studi di Pavia,

** Dipartimento Medicina di Laboratorio – Azienda Ospedaliera Ospedale A. Manzoni di Lecco.

La lipoproteina(a) [Lp(a)], costituita da una particella LDL a cui è legata l'apolipoproteina(a) [apo(a)], è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di aterosclerosi. Gran parte dell'aterogenicità della Lp(a) sembra dipendere da processi che hanno luogo nell'intima arteriosa. Per chiarire ulteriormente il ruolo fisiopatologico della Lp(a)/apo(a), abbiamo analizzato se la laminina, uno dei principali costituenti della membrana basale, possa contribuire alla ritenzione della Lp(a) in sede di aterosclerosi. Preliminarmente sono stati effettuati esperimenti di immunostochimica che hanno dimostrato una forte colocalizzazione della apo(a), della apoB-100 e della laminina in sezioni di placche aterosclerotiche carotidiche, suggerendo un'interazione di queste proteine nella parete arteriosa. Abbiamo quindi analizzato in vitro l'interazione della Lp(a) con la laminina e l'affinità di binding. Tramite ELISA, abbiamo dimostrato che due differenti isoforme native di Lp(a) e alcune molecole ricombinanti di apo(a) [r-apo(a)] interagivano fortemente con la laminina (Kd pari a 180 nM e 360 nM per r-apo(a) 17K e 12K, rispettivamente), mentre l'LDL e l'apoB-100 non presentavano alcun legame significativo con la laminina. Considerati nel loro insieme, questi dati dimostrano che la Lp(a) si lega alla laminina mediante la sua porzione proteica apo(a). Poiché il trattamento con acido ϵ -aminocaproico o NaCl era efficace nel ridurre il legame apo(a)/laminina in maniera significativa, abbiamo dedotto che in questa interazione fossero coinvolti sia legami lisina-dipendenti sia forze di natura idrofobica. In conclusione, i nostri dati indicano che la laminina può legare l'apo(a) nell'intima dei vasi arteriosi, contribuendo in tal modo all'accumulo della Lp(a) in sede di aterosclerosi. Pertanto, in questo lavoro è stata effettuata la prima valutazione quantitativa dell'interazione fra apo(a) e laminina. L'esistenza di questo binding chiarisce ulteriormente i meccanismi attraverso i quali l'Lp(a) esercita la propria azione proaterogena e prospetta specifici interventi farmacologici finalizzati a contrastare tale interazione.

VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE NUTRITIVE E BIOLOGICHE DI UN ESTRATTO PROTEICO DI LUPINUS ALBUS IN RATTI SPRAGUE-DAWLEY

Donatella Gilio, Silvia Caligari, Giulia Chiesa, Davide Camisassi, Luis A. Rubio*, Stuart K. Johnson, Marta Marchesi, Cesare R. Sirtori

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Milano, Italia.

*Unidad de Nutrición, Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Granada, Spagna.

E' stata dimostrata l'efficacia delle proteine della soja nel ridurre l'incidenza di patologie cardiovascolari, legata ad un calo della colesterolemia e ad effetti benefici su pressione arteriosa e radicali liberi. La stretta somiglianza della componente proteica del Lupino con quella della soja ha suggerito di esaminarne l'attività nutrizionale e biologica in previsione di una futura applicazione nella prevenzione e controllo di malattie vascolari croniche.

Ratti maschi Sprague-Dawley (90 ± 1 grammi) sono stati alimentati per 10 giorni con una dieta al 10% in proteine di Lupinus albus (isolato proteico Type E), caseina o lattalbumina, secondo un regime dietetico controllato, corrispondente al 90% del fabbisogno nutritivo giornaliero. La qualità nutritiva delle proteine del Lupino, come atteso, è risultata più bassa rispetto a quella di caseina e lattalbumina, come evidenziato dai valori di NPU (Net Protein Utilization) calcolati nei diversi gruppi. Tale differenza, tuttavia, seppur significativa, è risultata di lieve entità rispetto a quanto osservato per altre proteine vegetali. Contrariamente a quanto riportato in letteratura, il peso relativo del fegato degli animali alimentati con Lupino è risultato paragonabile a quello dei ratti nutriti con proteine animali, dato attribuibile, probabilmente, all'utilizzo di un estratto proteico altamente digeribile. Analogamente non si sono riscontrate differenze significative nel peso relativo di timo e milza, suggerendo l'assenza di conseguenze sfavorevoli sul sistema immunitario.

Per individuare eventuali effetti a medio termine, è stato condotto un secondo studio, analogo al primo, protratto per 28 giorni, in cui gli animali sono stati nutriti ad libitum. Non si sono osservate differenze significative nei livelli dei parametri plasmatici lipidici, glucosio e acido urico. L'analisi della qualità nutritiva del Lupino e il peso relativo degli organi ha confermato quanto osservato nello studio a breve termine. L'assenza di differenze nel peso del fegato suggerisce che non ci sono alterazioni metaboliche conseguenti ad una bassa digeribilità delle proteine di origine vegetale. Questa osservazione trova conferma nella valutazione di DNA, RNA e proteine epatici. Infatti la concentrazione proteica, paragonabile nei tre gruppi, e il contenuto relativo di RNA e DNA, statisticamente superiore nei ratti alimentati con Lupino ($p < 0,05$), sembrano suggerire una corretta efficienza di sintesi proteica, correlata alla conservazione del numero di cellule nel tessuto.

VERSO UNA MIGLIORE COMPRENSIONE DELLE PROPRIETÀ ANTI- INFIAMMATORIE DI COMPOSTI ESTROGENICI NELLA DISFUNZIONE VASCOLARE DIABETICA

Andrea Cignarella, Chiara Bolego, Christian Pinna, Claudia Minici, Lina Puglisi
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Diversi studi hanno documentato l'effetto anti-infiammatorio degli estrogeni in vari tessuti, tra cui la parete vascolare, dove tale effetto è attenuato nel diabete. Poiché gli estrogeni fisiologici interagiscono con due isoforme recettoriali ($ER\alpha$ ed $ER\beta$) che sembrano mediare risposte biologiche contrastanti (yin-yang), in questo lavoro ci siamo riproposti di accertare il contributo relativo di ciascuna isoforma nella disfunzione vascolare diabetica. Gli esperimenti sono stati condotti in cellule muscolari lisce (SMC) aortiche ottenute da ratti resi diabetici con streptozotocina. Stimolando le SMC con una miscela di citochine per 24 ore, l'analisi con immunoblotting ha mostrato una cospicua induzione dell'enzima NO-sintetasi inducibile (iNOS). Il trattamento con propil-pirazolo trisfenolo (PPT), un agonista selettivo di $ER\alpha$, ha ridotto in maniera dose-dipendente la sintesi di iNOS nelle SMC di ratto normoglicemico ma non in quelle di ratto diabetico. Per contro, il trattamento con diarilpropionitrile (DPN), un agonista selettivo di $ER\beta$, ha potenziato in maniera dose-dipendente la sintesi di iNOS nei due gruppi. Tale andamento della risposta ai due agonisti si è riscontrato valutando l'attività della iNOS tramite dosaggio di NO_2^- e determinazione diretta di NO tramite microchip sensor nel terreno di coltura. I due agonisti non hanno invece modulato l'espressione di COX-2, un altro enzima infiammatorio. Inoltre il PPT, ma non il DPN, ha regolato negativamente la sintesi di proteina $ER\alpha$, sia in presenza che in assenza dello stimolo infiammatorio. Infine, nel tentativo di individuare un possibile meccanismo di trasduzione del segnale implicato in modo differenziale negli effetti mediati dalle due isoforme, si è visto che il PPT, a differenza del DPN, promuove la fosforilazione di ERK nelle SMC controllo, mentre entrambe le sostanze sono risultate inattive nelle SMC diabetiche. Pertanto, l'effetto anti-infiammatorio vascolare dei composti estrogenici sembra legato all'attivazione di $ER\alpha$, con un meccanismo probabilmente mediato dalla via di ERK che rimane però oscurato nel diabete. Questi risultati suggeriscono un potenziale beneficio terapeutico degli agonisti selettivi di $ER\alpha$.

LE HDL ATTENUANO L'ATTIVAZIONE ENDOTELIALE INIBENDO LA SINTESI DI IL-6 INDOTTA DA TNFalpha

M. Gomaschi, N. Basilico*, F. Sisto*, D. Taramelli*, S. Eligini, S. Colli, C. R. Sirtori, G. Franceschini e L. Calabresi

Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e *Istituto di Microbiologia, Università degli Studi di Milano

La disfunzione endoteliale è ad oggi considerata un evento fondamentale nello sviluppo dell'aterosclerosi e tale disfunzione presenta una rilevante componente infiammatoria. Note le capacità anti-infiammatorie delle HDL, nel presente studio è stato valutato l'effetto delle HDL sulla sintesi endoteliale di IL-6 in vitro ed in vivo. Cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVECs) sono state trattate con HDL (0.5-2.0 mg di proteina/ml) ed in seguito stimulate con TNFalpha. Il trattamento con HDL ha causato una riduzione concentrazione-dipendente della produzione di IL-6 indotta da TNFalpha: alla concentrazione massima le HDL riducono la concentrazione di IL-6 nel surnatante del 58.5±1.5%. La stimolazione con TNFalpha induce un aumento marcato dei livelli di mRNA per IL-6, che viene pressochè annullato dalle HDL. L'effetto inibitorio delle HDL è legato ad una diminuzione della fosforilazione della p38MAPKinasi. HDL sintetiche preparate da apoA-I purificata e fosfatidilcolina (POPC) sono anch'esse in grado di inibire la produzione di IL-6 indotta da TNFalpha in modo paragonabile alle HDL plasmatiche, mentre i componenti singoli sono inefficaci. Per valutare se l'effetto inibitorio delle HDL sulla produzione endoteliale di IL-6 in vitro potesse avere un significato clinico, la concentrazione plasmatica di IL-6 è stata misurata in soggetti con HDL basse, nella norma o elevate. La mediana della concentrazione plasmatica di IL-6 è significativamente più elevata nei soggetti con HDL basse (2.54 pg/ml) rispetto ai soggetti con HDL nella norma o elevate (1.31 pg/ml e 1.47 pg/ml, rispettivamente). Tale differenza permane anche dopo aggiustamento per sesso, età, BMI, fumo, pressione sanguigna, glicemia ed altri parametri lipidici. Il colesterolo HDL risulta essere il predittore indipendente più forte della concentrazione plasmatica di IL-6 (F=25.38, P<0.001). Inibendo la sintesi di IL-6 e diminuendone la concentrazione plasmatica, le HDL potrebbero limitare gli effetti pro-aterogeni degli stati infiammatori di tipo acuto o cronico, di cui IL-6 è un mediatore centrale.

EFFLUSSO DI COLESTEROLO IN SOGGETTI CON DEFICIT DI LECITINA COLESTEROLO ACILTRANSFERASI (LCAT)

E. Moleri, E. Favari*, F. Bernini*, S. Bertolini**, G. Franceschini, L. Calabresi

Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano;

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimica Applicata, Università di Parma,

**Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.

Mutazioni nel gene dell'LCAT causano due rare malattie: il deficit familiare di LCAT (FLD) e il "fish-eye disease" (FED). Nei soggetti FLD omozigoti l'LCAT è assente o inattivo; nei soggetti FED omozigoti l'LCAT non è in grado di esterificare il colesterolo contenuto nelle HDL ma può esterificare il colesterolo in VLDL e LDL. Clinicamente gli omozigoti FLD presentano opacità corneale, anemia, proteinuria e insufficienza renale, i FED presentano solo opacità corneale. Il rischio cardiovascolare associato a queste due patologie è ancora sconosciuto. Recentemente abbiamo identificato 10 probandi con deficit di LCAT che presentano ipoalfalipoproteinemia, opacità corneale, anemia e proteinuria. L'analisi genetica ha identificato 14 mutazioni nel gene dell'LCAT. Nei soggetti omozigoti (n=15) la concentrazione plasmatica di HDL-C è significativamente ridotta (11.5 ± 7.5 mg/dl), così come la concentrazione di apoA-I (45.3 ± 15.2 mg/dl). L'analisi delle sottopopolazioni HDL ha evidenziato una predominanza di piccole particelle HDL3 con una grande percentuale di pre-beta HDL. I soggetti eterozigoti (n=29) hanno livelli di HDL-C e apoA-I lievemente ridotti (39.8 ± 11.4 mg/dl e 108.4 ± 23.3 mg/dl), con aumento della concentrazione di pre-beta HDL. La capacità del siero di soggetti omozigoti ed eterozigoti di promuovere efflusso di colesterolo cellulare è stata valutata utilizzando due modelli cellulari: (i) cellule Fu5AH, una linea di epatomi che esprime SR-BI, (ii) macrofagi J774 stimolati con cAMP, un modello per l'efflusso ABCA1-mediato. Nelle cellule Fu5AH, l'efflusso a sieri di soggetti con deficit di LCAT risulta compromesso, in particolare nei soggetti omozigoti, probabilmente a causa dei ridotti livelli di HDL. Al contrario, il siero dei soggetti con mutazioni nel gene dell'LCAT risulta più efficiente nel promuovere efflusso di colesterolo ABCA1-mediato. In particolare, il siero dei soggetti omozigoti risulta 2.5-3.0 volte più efficiente del siero di soggetti controllo, non portatori di mutazioni appartenenti alle stesse famiglie. Abbiamo inoltre dimostrato che il principale determinante dell'efflusso ABCA1-mediato in questi soggetti è la percentuale di pre-beta HDL. Possiamo quindi concludere che i soggetti con deficit di LCAT presentano ridotti livelli di HDL nel plasma, ma particelle molto efficienti; questo risultato potrebbe contribuire a spiegare l'assenza di malattia cardiovascolare precoce in questi individui, pur in presenza di grave ipoalfalipoproteinemia.

Telethon grant # GGP02264 (a LC)

LE LIPOPROTEINE RICCHE IN TRIGLICERIDI DA SOGGETTI IPERTRIGLICERIDEMICI INDUCONO UNA RISPOSTA PRO-INFIAMMATORIA IN CELLULE ENDOTELIALI: MECCANISMI MOLECOLARI COINVOLTI.

Norata GD*, Eriksson P§, Grigore L*, Raselli S*, Seccomandi P*, Hamsten A§, Maggi FM*, Catapano AL*.

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; §King Gustaf V Research Institute, Department of Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

Elevati livelli di lipoproteine ricche in trigliceridi (TGRL) rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare e promuovono la disfunzione endoteliale. In questo lavoro abbiamo valutato gli effetti delle TGRL di soggetti normo (N-TGRL) (n=23) e ipertrigliceridemicici (H-TGRL) (n=30) sulla funzione endoteliale, focalizzando la nostra attenzione sulla modulazione dell'espressione genica endoteliale e sui meccanismi molecolari coinvolti. Cellule endoteliali umane sono state incubate con N-TGRL o H-TGRL, l'analisi di western blotting o protein/DNA array ha mostrato che le H-TGRL attivano principalmente p38MAPK, CREB and NF-kB. L'RNA è stato processato ed l'analisi con cDNA microarray. H-TGRL hanno indotto prevalentemente l'espressione di diverse molecole di adesione come VCAM-1, ELAM-1, P-selectin, PECAM-1 e di altri geni coinvolti nella risposta infiammatoria come MCP-1, IL-6, PAI-1 e ADAMTs1. Questo profilo di espressione è risultato essere caratteristico delle H-TGRL infatti le N-TGRL hanno modulato solamente l'espressione di VCAM-1, PECAM-1 e PAI-1. Queste osservazioni sono state confermate con real-time PCR quantitativa e studi di immunofluorescenza. L'analisi bioinformatica e studi di chromatin-immunoprecipitation hanno confermato un ruolo fondamentale di NF-kB e CREB negli effetti osservati.

I nostri dati confermano il coinvolgimento delle TGRL di soggetti ipertrigliceridemicici nella disfunzione endoteliale attraverso l'attivazione di una risposta pro-trombotica e pro-infiammatoria, e forniscono nuove osservazioni sui meccanismi molecolari e sui geni coinvolti in queste risposte.

L' EFFETTO PROTETTIVO DELLA ROSUVASTATINA IN UN MODELLO ANIMALE DI ISCHEMIA CEREBRALE È MEDIATO DALLA MODULAZIONE DEI PROCESSI INFIAMMATORI

Elena Nobili, Paolo Gelosa, Elisabetta Gianazza, Anita Gianella, Rodolfo Paoletti, Elena Tremoli, Luigi Sironi.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

I ratti del ceppo spontaneously hypertensive rats stroke-prone (SHR-SP) rappresentano un modello animale di ipertensione che sviluppa spontaneamente lesioni cerebrali e renali. Queste anomalie sono precedute dall'instaurarsi di una condizione infiammatoria sistemica testimoniata dall'accumulo, nel siero e nelle urine, di proteine di fase acuta. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto della rosuvastatina nello sviluppo dei processi infiammatori associati all'insorgenza delle anomalie cerebrali. A tal fine ratti SHR-SP maschi venivano sottoposti a dieta ipersalina, e trattati giornalmente con il veicolo o con rosuvastatina alla dose di 1 e 10 mg/kg/die. Il danno cerebrale, valutato con tecniche di risonanza magnetica, si sviluppava dopo 40 ± 5 giorni di dieta ipersalina negli animali trattati con il solo veicolo e dopo 52 ± 5 giorni in quelli trattati con rosuvastatina 1 mg/kg/die. Dopo 100 giorni di trattamento nessun danno era visibile nel 30% dei ratti trattati con la dose più alta di farmaco. L'escrezione urinaria delle proteine di fase acuta aumentava nel tempo negli animali trattati con il veicolo mentre rimaneva trascurabile negli animali trattati con il farmaco. Il trattamento con rosuvastatina riduceva, rispetto agli animali trattati con il solo veicolo, l'espressione genica di MCP-1, TGF- β 1, IL-1 β e TNF- α a livello renale e aumentava l'mRNA dell'enzima eNOS nell'aorta. Inoltre, analisi di immunistochemica rivelavano che il trattamento farmacologico riduceva l'espressione, da parte dell'endotelio, della molecola di adesione P-selectina a livello dei vasi cerebrali. Questi effetti erano indipendenti dai cambiamenti dei livelli di colesterolo o di altri parametri fisiologici quali la pressione sanguigna. Abbiamo inoltre valutato nel nostro sistema sperimentale l'effetto del trattamento con una statina lipofila, la simvastatina. Sorprendentemente, i dati ottenuti mostravano che la simvastatina, alle dosi di 2-20 mg/kg/die, non esercitava alcun effetto protettivo nei ratti SHR-SP. In conclusione la rosuvastatina esercita, nel nostro modello animale, un effetto benefico sull'insorgenza del danno cerebrale attenuando i processi infiammatori e migliorando la funzionalità endoteliale.

I LIVELLI PLASMATICI DI COLESTEROLO HDL MODULANO LA DIFFERENZIAZIONE IN VITRO DEI PRECURSORI ENDOTELIALI CIRCOLANTI.

F. Pellegatta¹, M. Bragheri¹, L. Grigore², S. Raselli², F. M. Maggi², C. Brambilla¹, A. Reduzzi¹, A. Pirillo¹, G. Norata¹ & A. L. Catapano^{1,2}.

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche di Milano, Università di Milano. ²Centro per lo Studio e la Prevenzione e la Terapia delle Vasculopatie Aterosclerotiche

Introduzione - I precursori endoteliali circolanti (EPCs) giocano un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità vascolare e nel processo di neovascolarizzazione. Le lipoproteine ad alta densità (HDL) proteggono la parete vascolare dai processi aterosclerotici. Il ruolo esercitato dalle HDL nella fisiologia delle EPCs non è conosciuta. In questo studio noi abbiamo investigato se i livelli plasmatici di HDL possano modulare il numero e la attività delle EPCs.

Metodi e Risultati - In ventiquattro pazienti con differenti livelli plasmatici di lipoproteine, abbiamo valutato il numero di EPCs presenti in ogni paziente in base al numero di unità formanti colonie endoteliali (e-CFU) isolate in coltura. E' stato anche valutato con metodica F.A.C.S. il numero di cellule progenitrici AC133 positive presenti nella finestra dei linfociti CD34 bright positivi.

I livelli plasmatici di HDL, trigliceridi ed il rapporto tra colesterolo totale /colesterolo HDL, sono risultati correlare con il numero di e-CFU ($r=0.62$, $P=0.006$; $r=-0.54$, $P=0.019$, and $r=-0.61$, $P=0.007$ rispettivamente), ma non con il numero di cellule progenitrici CD34/AC133 positive.

In questi pazienti, il numero di e-CFU è risultato correlare con il rischio cardiovascolare globale calcolato in base al punteggio di Framingham ($r=-0,59$ $P=0,009$).

Tale azione delle HDL è stata confermata in vitro utilizzando frazioni isolate di HDL3.

Alle concentrazioni di 3, 30, 100 $\mu\text{g/mL}$ le HDL aumentano il numero di e-CFU isolate in vitro rispettivamente del 68.6% + 32.3, 59.8% + 37.6 e 53.2% + 31.3 ($P=0,03$).

Conclusioni - I livelli plasmatici di HDL modulano il numero dei precursori endoteliali circolanti isolati in vitro come e-CFU ma non il numero dei precursori AC133/CD34 positivi.

Tale azione sarebbe mediata direttamente dalle HDL come confermato dagli esperimenti in vitro.

Il nostro lavoro individua un ulteriore meccanismo attraverso cui le HDL esercitano un'azione protettiva a livello della parete vascolare nei confronti dei processi aterosclerotici.

VALUTAZIONE OSSERVAZIONALE DEI LIVELLI DI HS-PCR IN PAZIENTI DIABETICI TIPO 2.

G. Meregalli, A. Balini, D. Berzi, B. Cremonesi, M. Biffi*, A.C. Bossi

U.O. Malattie metaboliche e Diabetologia e *U.O. Medicina Clinica di Laboratorio – Ospedale Treviglio-Caravaggio (BG)

E' noto come i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 presentino un aumentato rischio cardiovascolare globale. Inoltre la presenza di microalbuminuria riflette la presenza di un danno endoteliale e di un aumentato rischio per patologia cardiovascolare. Recentemente l'introduzione del dosaggio della proteina C reattiva (con metodica ultrasensibile) è stata proposta come elemento aggiuntivo per valutare il rischio di malattia cardiovascolare anche nella popolazione non diabetica. Scopo dello studio è stato valutare la relazione tra hs-PCR e la presenza di complicanze micro- e macrovascolari in un gruppo di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2.

Abbiamo dosato i livelli di hs-PCR (metodo immunoturbidimetrico potenziato a particelle di lattice) in 482 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (M 62%, F 38%; età media 61 ± 9.5 anni); durata di malattia compresa tra 1 e 43 anni (mediana 7). Dati clinici ed ematochimici sono stati raccolti mediante l'utilizzo di cartella diabetologica informatizzata Eurotouch*.

I valori di PCR correlavano positivamente con la presenza di nefropatia diabetica (3.02 ± 2.6 vs 2.18 ± 1.8 mg/l, $p = 0.003$). Non sono state documentate correlazioni né con la presenza di retinopatia diabetica (2.34 ± 2.11 vs 2.37 ± 1.9 mg/l, p NS), né con la presenza di pregressa malattia cardiovascolare (2.59 ± 2.2 vs 2.33 ± 1.9 mg/l, p NS).

E' pertanto possibile ipotizzare un coinvolgimento dei processi infiammatori nella nefropatia diabetica. Tuttavia riteniamo possibile che la mancanza di una correlazione significativa tra livelli di hs-PCR e malattia cardiovascolare necessiti osservazioni longitudinali per comprendere un eventuale significato prognostico dell'incremento della hs-PCR.

LA SINDROME METABOLICA IN PAZIENTI OBESI E IN SOVRAPPESO: PREVALENZA ED EFFICACIA DELLA TERAPIA DIETETICA

Fulvio Muzio, Edda Passaro, Luca Mondazzi, Caterina Nalini, Domenico Sommariva, Adriana Branchi *

Divisione di Medicina Interna 1, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese,

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

La sindrome metabolica (SM) è una condizione caratterizzata dall'aggregazione di fattori di rischio metabolici e non-metabolici ed è correlata con un aumento del rischio cardiovascolare. Benchè la SM sia stata studiata soprattutto in soggetti obesi la prevalenza di iperglicemia, ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL, e di ipertensione arteriosa è elevata anche in soggetti con BMI inferiore al cut-off indicativo di obesità. Noi abbiamo pertanto valutato la presenza della sindrome in un ampio gruppo di pazienti comprensivo anche di soggetti in soprappeso. A tal fine sono stati arruolati 1047 soggetti (772 donne e 275 uomini) non-diabetici di cui 343 in soprappeso (251 donne e 92 uomini con BMI >25 e <30) e 704 obesi (521 donne e 183 uomini con BMI >30). La sindrome metabolica, così come definita dalle linee guida del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III è stata riscontrata nel 17% dei pazienti in soprappeso e nel 46% dei pazienti obesi. Nei soggetti in soprappeso con SM l'associazione più frequente di determinanti clinici della sindrome è risultata costituita da ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e basse HDL (45% per entrambi i sessi), mentre negli obesi l'associazione più frequente è risultata quella di obesità addominale, ipertensione arteriosa e basse HDL (60% nelle donne e 58% negli uomini). Un sottogruppo di 106 soggetti con SM (10 pazienti in soprappeso e 96 obesi) è stato seguito per un periodo di 6 mesi in cui è stata somministrata una dieta ipocalorica equilibrata. Al termine del periodo di osservazione la sindrome era regredita nell'80% dei pazienti in soprappeso e nel 54% dei pazienti obesi. In conclusione la dieta ipocalorica è risultata efficace nel ridurre i determinanti clinici della SM sia nei soggetti obesi che in quelli in soprappeso.

RISULTATI A MEDIO E LUNGO TERMINE DEL TRATTAMENTO DIETETICO PER SINDROME METABOLICA

Luca Mondazzi, Fulvio Muzio, Edda Passaro, Caterina Nalini, Domenico Sommariva, Adriana Branchi*

Divisione di Medicina Interna I, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese,

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Ospedale Maggiore IRCCS, Milano

La dieta è il primo approccio razionale per la cura della sindrome metabolica (SM). Obiettivo di questo studio è stato la valutazione dei risultati nel medio e lungo termine del trattamento dietetico (500 Kcal meno del fabbisogno calorico stimato) in pazienti obesi affetti da SM. Sono stati esclusi i pazienti in terapia ipolipemizzante o ipoglicemizzante. In 42 pazienti era in corso una terapia ipotensiva che è stata mantenuta invariata. In nessun caso è stato iniziato un trattamento ipotensivo durante l'osservazione. Sono stati inclusi 72 pazienti con SM, definita secondo i criteri del National Cholesterol Education Program, Adult Panel III, con BMI medio 36.0 ± 5.4 , suddivisi in due gruppi in funzione della durata del trattamento dietetico e del numero dei controlli intermedi: gruppo A, composto da 49 casi con durata di osservazione di circa 12 mesi (380 ± 44 giorni) e con un controllo dopo 3-4 mesi dall'inizio della dieta; gruppo B composto da 31 casi con osservazione protratta per circa 24 mesi (617 ± 202 giorni), senza controlli regolari durante il periodo. Il BMI si è ridotto significativamente del 10.5% nel gruppo A dopo un anno e del 10.3% nel gruppo B al termine dei due anni. In entrambi i gruppi, al termine dei rispettivi periodi di osservazione, la circonferenza della vita, i trigliceridi, la glicemia e la pressione arteriosa sono significativamente diminuiti ed il colesterolo HDL è significativamente aumentato. Ad un anno dall'inizio della dieta, nel gruppo A il 63% dei pazienti non era più classificabile come portatore di SM per negativizzazione di alcuni dei criteri diagnostici. La circonferenza della vita era rientrata nei limiti nel 42% dei casi, il colesterolo HDL nel 38%, la trigliceridemia nel 60% e la pressione arteriosa nel 29%. Nel gruppo B il 48% dei pazienti non risultava più affetto da SM. La circonferenza della vita era rientrata nei limiti nel 19% dei casi, il colesterolo HDL nel 47% e la pressione arteriosa nel 24%. In conclusione, il trattamento dietetico si conferma efficace nella terapia della SM nel medio e nel lungo termine. Rimane qualche dubbio sulla tenuta degli effetti nel lungo periodo. Dopo due anni, il calo del BMI e di alcuni dei criteri di SM è risultato infatti inferiore all'atteso.

ISPESSIMENTO CAROTIDEO, FUNZIONE ENDOTELIALE E FATTORI DI RISCHIO PER ATEROSCLEROSI NELLA POPOLAZIONE GENERALE

1S.Raselli, 1L.Grigore, 1,2F.M.Maggi, 1K.Garlaschelli, 1L.Redaeli, 1S.Fantappiè e 1,2A.L.Catapano

1Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Università di Milano; 2Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

La disfunzione endoteliale è un indice precoce di aterosclerosi (ATR) ed è quantizzabile in modo non invasivo attraverso la vasodilatazione indotta da iperemia a livello dell'arteria brachiale (FMD). Lo spessore medio-intimale della carotide (IMT) è un altro indice surrogato di ATR e viene valutato tramite ultrasonografia.

Popolazione: questo studio osservazionale ha coinvolto 350 soggetti afferenti al Centro ATR, presso l'ospedale Bassini, Cinisello B.mo (MI), 67% uomini e 33% donne. L'età era di $43,5 \pm 1$ anni, e presentavano (dati come media \pm ES) BMI 25.3 ± 0.3 Kg/m², LDL-C 140.7 ± 2.7 mg/dL, HDL-C 50.1 ± 0.7 mg/dL, trigliceridi 140.3 ± 7.6 mg/dL, glicemia 96.9 ± 1.8 mg/dL, pressione arteriosa $128/82 \pm 0.7$ mmHg.

Risultati: l'IMT medio è pari a 0.618 ± 0.010 mm, la FMD 14.8 ± 0.3 %. FMD e IMT sono normalmente distribuiti e tra loro correlati in modo significativo ($R = -0.18$, $p = 0.02$). I pazienti dislipidemici ($n = 182$, LDL-C > 130 mg/dL) presentano un IMT più alto (0.640 ± 0.013 mm vs 0.594 ± 0.015 mm, $p < 0.021$) e una FMD inferiore (13.8 ± 0.4 % vs 15.8 ± 0.6 %, $p < 0.007$) rispetto i controlli sani. FMD e IMT correlano in modo significativo con i fattori di rischio considerati. In questa popolazione, glicemia ed età sono predittori indipendenti dell'IMT, (multiple stepwise regression model); FMD risulta invece indipendente dall'età ma dipendente dalla glicemia.

Conclusioni: nella popolazione generale, la disfunzione endoteliale si associa ad ispessimento medio-intimale della carotide. Entrambi i markers sono correlati ai principali fattori di rischio per aterosclerosi. La glicemia determina in modo indipendente sia la disfunzione endoteliale che l'ispessimento carotideo.

LO SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO: PARAMETRO CLINICO NEL PAZIENTE A RISCHIO

1L.Grigore, 1S.Raselli, 1,2F.M.Maggi, 1K.Garlaschelli, 1L.Redaeli, 1S.Fantappiè and 1,2A.L.Catapano

1Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Università di Milano; 2Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'ispessimento medio-intimale della carotide (IMT) costituisce un marker predittivo di aterosclerosi. Lo studio PLIC si propone di determinare la presenza e la progressione di aterosclerosi carotidea tramite la valutazione dell'intima-media thickness (IMT) in una popolazione della area nord di Milano, riferita al Centro Aterosclerosi presso l'Ospedale Bassini di Cinisello Balsamo, in collaborazione con i Medici del territorio.

Dei 2143 soggetti arruolati, 1846 (40,8% uomini e 59,2% donne) rispondevano ai criteri di inclusione per questa analisi in quanto privi di epatopatie, endocrinopatie, nefropatie e non trattati con farmaci ipolipemizzanti. L'età media era di $54,6 \pm 0,3$ anni, l'IMC $26,5 \pm 0,1$ Kg/m², il C-LDL 145 ± 36 mg/dL, C-HDL 55 ± 15 mg/dL, trigliceridi 107 ± 64 mg/dL, glicemia 91 ± 16 mg/dL.

Tutti i parametri fisici e biochimici risultavano essere distribuiti normalmente, tranne i trigliceridi che sono stati trasformati in log₁₀. Tutti i soggetti sono stati sottoposti alla valutazione dell'IMT carotideo tramite l'ultrasonografia. L'IMT medio della popolazione in studio è risultato essere $0,647 \pm 0,152$ mm e correla con tutti i parametri in esame. In particolare, l'età è il fattore più importante nel determinare l'IMT (retta di correlazione $y=0,0073x + 0,2606$, $R^2=0,294$, $F=559,99$, $p<0,001$). Si definisce come IMT teorico quel valore che ogni soggetto dovrebbe avere se fosse sano, calcolato basandosi sulla retta di correlazione IMT/età. Sottraendolo all'IMT reale si ottiene il parametro IMTd.

Obiettivo di questo lavoro è quello di dimostrare che IMTd costituisce un marker indipendente di aterosclerosi, indispensabile nella gestione clinica del paziente dislipidemico.

Risultati: l'analisi statistica usata (SPSS11.0 per Windows) è la regressione lineare a passi, con la presenza di placca (stadio avanzato di malattia) come variabile dipendente e tutti i parametri fisici e biochimici esaminati come variabili indipendenti. L'analisi ha fornito 3 modelli matematici in cui IMTd compare come predittore più importante, seguito da colesterolemia totale e glicemia.

Conclusioni: il confronto tra IMT reale e IMT teorico rispetto l'età costituisce un marker indipendente per ATR, indispensabile nella valutazione clinica del paziente a rischio.

OBESITÀ' INFANTILE: COME E QUANDO INTERVENIRE ANALISI DELL'ESPERIENZA DI COMO 1989-2004

L.Gavazzi, G.Mura, A.Vanotti.

U.O.Nutrizione Clinica e Dietetica ASL Provincia di Como

Negli anni passati è stato condotto nella provincia di Como uno studio i cui obbiettivi erano valutare la prevalenza dell'obesità in età infantile (STUDIO TRASVERSALE); la variazione spontanea del peso al progredire dell'età (STUDIO LONGITUDINALE I); l'efficacia di un intervento dietologico personalizzato in età giovanile (STUDIO LONGITUDINALE II); la variazione spontanea del peso a distanza di 8 anni in soggetti trattati in età giovanile con un intervento dietologico personalizzato ed in soggetti che non abbiano ricevuto trattamento (STUDIO LONGITUDINALE III).

Nei bambini di età inferiore ai 6 anni la condizione di obesità è apparsa poco significativa in relazione alla sua persistenza nelle età successive; nei bambini di età superiore ai 6 anni la condizione di obesità è apparsa predittiva in termini di permanenza di tale condizione patologica nelle età successive.

L'intervento sul gruppo di bambini obesi seguiti presso l'ambulatorio dietologico ha dimostrato come possa risultare efficace un trattamento dietologico applicato in età giovanile. Inoltre l'evoluzione spontanea del peso di questi soggetti precocemente trattati ha teso a stabilizzarsi su livelli normali.

Di fondamentale importanza appare un intervento nutrizionale sin dai primi anni di vita, allo scopo di prevenire lo sviluppo dell'obesità nelle età successive. Sicuramente dovrebbe essere intensificato tra i 3 ed i 6 anni un intervento di prevenzione primaria, mentre un intervento di prevenzione secondaria e clinico-dietologico risulta fondamentale dai 6 anni.

Questo modello di intervento sembra costituire, al momento, una corretta risposta al crescente problema dell'obesità infantile, articolandosi in un approccio multidisciplinare che vede coinvolte numerose figure professionali (pediatra, dietologo, dietista, psicologo).

Il risultato, comunque, più importante del lavoro condotto a Como nel quinquennio '89-94 è stato la riduzione della prevalenza dell'obesità infantile, come dato generale, su tutta la popolazione (da 14.2% a 11.2%), fatto sicuramente di notevole rilievo, considerando il progressivo incremento della prevalenza registrabile in tutte le indagini condotte contemporaneamente in altre zone d'Europa!

Confidando nell'efficacia dell'intervento proposto a Como negli anni 1989-1995, si è deciso di riproporre un intervento simile a due istituti scolastici della città. Da un esame dei primi dati risulta un incremento progressivo spontaneo della prevalenza dell'obesità infantile (11.2% nel 1994, 19% nel 2003).

AZIONE DELLA MOXONIDINA SUL METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO NEGLI IPERTESI CON SINDROME METABOLICA

Derosa G., Bertone G., *Cicero A.F.G., Piccinni M.N., Pricolo F., Salvadeo S., Ciccarelli L., Ghelfi M., Ferrari I., Fogari E., Paniga E., Galli S. e Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA e *Dipartimento di Medicina e Biotecnologia, Università di Bologna, BOLOGNA.

L'iperattività simpatica oltre a favorire lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa, può contribuire allo sviluppo di disturbi metabolici. Tale iperattività, infatti, può peggiorare la tolleranza glucidica e determinare insulino-resistenza. Scopo dello studio è stato quello di valutare la possibile azione sul metabolismo glucidico e lipidico della moxonidina in un gruppo di pazienti ipertesi con sindrome metabolica.

Abbiamo arruolato 44 soggetti con ipertensione lieve e con diabete mellito di tipo 2 di diagnosi recente (entro 6 mesi) in sola terapia non farmacologica (dieta 1400-1600 Kcal ed attività fisica costante). Tali soggetti sono stati posti in terapia con moxonidina, 0.2 mg/die per 3 mesi. Dopo 3 mesi, tali soggetti sono stati randomizzati all'aumento del dosaggio di moxonidina, 0.4 mg/die, od a ricevere in aggiunta irbesartan, 150 mg/die, per ulteriori 3 mesi. Ad ogni valutazione sono stati considerati l'indice di massa corporea (BMI), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), la glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale (PPG), l'insulinemia a digiuno (FPI) e postprandiale (PPI), l'indice di insulino-sensibilità (indice HOMA), la pressione sistolica (SBP), la pressione diastolica (DBP), il colesterolo totale (TC), l'LDL-colesterolo (LDL-C), l'HDL-colesterolo (HDL-C) ed i trigliceridi (Tg).

Nessun miglioramento è stato ottenuto nei parametri antropometrici e metabolici dopo 3 mesi di terapia con moxonidina, mentre vi è stata una riduzione significativa della SBP e DBP ($p < 0.05$, rispettivamente). Dopo la randomizzazione, abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa di HbA1c, FPG, FPI, indice HOMA, HDL-C e Tg ($p < 0.05$, rispettivamente) nel gruppo in sola terapia con moxonidina rispetto alla terapia combinata, mentre i valori di SBP e DBP erano significativamente diminuiti in entrambi i gruppi ($p < 0.02$ e $p < 0.01$, rispettivamente).

La moxonidina a dosaggio pieno ha ridotto non solo i valori pressori, ma ha anche migliorato alcuni parametri del metabolismo glucidico e lipidico. Probabilmente, la maggiore inibizione dell'attività simpatica ha contribuito a migliorare significativamente l'azione metabolica della moxonidina rispetto all'irbesartan, che può essere definito metabolicamente neutro.

EFFETTI DELL'ASSOCIAZIONE TRA PIOGLITAZIONE E SIBUTRAMINA SUL METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO NEI SOGGETTI OBESI DIABETICI DI TIPO 2

Derosa G., Piccinni M.N., *Cicero A.F.G., **Ragonesi P.D., Bertone G., Pricolo F., Salvadeo S., Ciccarelli L., Ghelfi M., Ferrari I., Paniga S., Galli S., Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA, *Dipartimento di Medicina Interna e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA, **Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO

Il pioglitazone, un tiazolidinedione, è particolarmente indicato nei pazienti diabetici di tipo 2 che risultano insulino-resistenti, ma un effetto collaterale da non sottovalutare è l'incremento ponderale. Abbiamo analizzato il metabolismo glucidico e lipidico nei pazienti obesi e diabetici di tipo 2 in terapia con pioglitazone; tali pazienti erano risultati intolleranti alla metformina.

Quaranta pazienti obesi con diabete mellito di tipo 2 di prima diagnosi in terapia con pioglitazone, 30 mg/die sono stati randomizzati a ricevere sibutramina, 10 mg/die (n=20) o placebo (n=20) per 6 mesi. Abbiamo considerato l'indice di massa corporea (BMI), la glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale (PPG), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), l'insulinemia a digiuno (FPI) e postprandiale (PPI), l'indice di insulino-sensibilità (indice HOMA), il profilo lipidico [colesterolo totale (TC) e trigliceridi (Tg)], le lipoproteine [lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e ad alta densità (HDL-C)], le apolipoproteine [apolipoproteina A-I (Apo A-I) e apolipoproteina B (Apo B)] e la lipoproteina (a) [Lp(a)]. Tutte le variabili sono state valutate al basale e dopo 3 e 6 mesi.

Una diminuzione del BMI è stata osservata nel gruppo in terapia con sibutramina ($p < 0.05$). Abbiamo notato un significativo miglioramento a 6 mesi nell'HbA1c, FPG, PPG, FPI, PPI ed indice HOMA (rispettivamente $p < 0.05$), in entrambi i gruppi. TC e LDL-C erano significativamente diminuiti in entrambi i gruppi ($p < 0.05$), mentre i Tg risultavano significativamente diminuiti nel gruppo in terapia con sibutramina ($p < 0.05$), a 6 mesi.

La sibutramina in associazione con pioglitazone può essere efficace nel contenere l'incremento ponderale che si osserva a causa della terapia con tiazolidinedioni negli obesi, diabetici di tipo 2. A fronte di un miglioramento del quadro glico-metabolico e lipidico di tutti i pazienti, l'associazione con sibutramina ha migliorato i livelli di Tg.

LA DOXAZOSINA MIGLIORA I PARAMETRI PRESSORI E L'ASSETTO METABOLICO NEI SOGGETTI INTOLLERANTI AL GLUCOSIO IN TERAPIA CON ACARBOSE

Derosa G, Pricolo F., *Cicero A.F.G., Piccinni M.N., Bertone G., Salvadeo S., Ciccarelli L., Ghelfi M., Ferrari I., Fogari E., Paniga E., Galli S. e Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA e *Dipartimento di Medicina e Biotecnologia, Università di Bologna, BOLOGNA.

La prevenzione del diabete mellito di tipo 2 deve particolarmente tenere in considerazione i soggetti ormai non più euglicemici, ma che potrebbero diventarlo con una puntuale messa a punto della terapia non farmacologica e farmacologica. In tal senso l'associazione di acarbose e doxazosina potrebbero risultare efficaci.

Sono stati valutati 32 soggetti risultati intolleranti al glucosio (IGT) tramite curva da carico (OGTT). In seguito, tutti i soggetti hanno effettuato una dieta compresa tra 1400-1600 Kcal e sono stati messi in terapia con acarbose, 50 mg per 3 volte/die, e sono stati randomizzati in due gruppi a ricevere doxazosina, 4 mg/die o placebo per 3 mesi. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a titolazione di acarbose fino a 100 mg per 3 volte/die nei 3 mesi successivi. Sono stati valutati l'indice di massa corporea (BMI), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), la glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale (PPG), l'insulinemia a digiuno (FPI) e postprandiale (PPI), l'indice di insulinosensibilità (indice HOMA), la pressione sistolica (SBP), la pressione diastolica (DBP), il colesterolo totale (TC), l'LDL-colesterolo (LDL-C), l'HDL-colesterolo (HDL-C) ed i trigliceridi (Tg). Tali parametri sono stati valutati al basale e dopo 3 e 6 mesi. Alla fine dello studio è stato effettuato un OGTT di controllo a tutti i soggetti.

I valori di SBP e DBP sono risultati significativi nel gruppo in terapia con doxazosina ($p < 0.05$, rispettivamente) rispetto al placebo dopo 3 mesi. Abbiamo osservato un miglioramento significativo del BMI, HbA1c, FPG, PPG in entrambi i gruppi ($p < 0.05$, rispettivamente), mentre FPI, indice HOMA, TC, LDL-C, HDL-C, e Tg erano migliorati nel gruppo in terapia con doxazosina ($p < 0.05$, rispettivamente) dopo 6 mesi. I valori di SBP e DBP erano ulteriormente diminuiti ($p < 0.01$, rispettivamente) nel gruppo in terapia con doxazosina, rispetto al gruppo in placebo dopo 6 mesi. L'OGTT di controllo è risultato normale in tutti i pazienti che hanno completato lo studio.

Acarbose si è dimostrato efficace nell'impedire la possibile conversione dello stato di IGT in diabete mellito. Doxazosina, quando associata ad acarbose, ha contribuito a migliorare la sensibilità insulinica ed il quadro lipidico, oltre alla nota azione antipertensiva.

LA SIBUTRAMINA NON MODIFICA I PARAMETRI EMODINAMICI NEGLI OBESI, DIABETICI DI TIPO 2

Derosa G., Salvadeo S., *Cicero A.F.G., **Ragonesi P.D., Piccinni M.N., Bertone G., Pricolo F., Ghelfi M., Ferrari I., Paniga S., Galli S., Fogari R.

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA, *Dipartimento di Medicina Interna e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA,**Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO

La sibutramina risulta essere efficace nel diminuire il peso corporeo, ma può provocare un rialzo della pressione arteriosa e ciò merita una particolare attenzione.

Abbiamo valutato i parametri pressori e la frequenza cardiaca in un gruppo di pazienti obesi e diabetici di tipo 2 in terapia o con pioglitazone o con metformina; i pazienti in terapia con pioglitazone erano risultati intolleranti alla metformina.

Trentasei pazienti obesi con diabete mellito di tipo 2 di prima diagnosi in terapia con pioglitazone, 30 mg/die (n=18) o con metformina, 3000 mg/die (n=18) hanno ricevuto sibutramina, 10 mg/die, per 6 mesi. Abbiamo considerato l'indice di massa corporea (BMI), la glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale (PPG), l'emoglobina glicosilata (HbA1c), l'insulinemia a digiuno (FPI) e postprandiale (PPI), l'indice di insulino-sensibilità (indice HOMA), il profilo lipidico [colesterolo totale (TC) e trigliceridi (Tg)], le lipoproteine [lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e ad alta densità (HDL-C)], la pressione arteriosa sistolica (PAS), la pressione arteriosa diastolica (PAD) e la frequenza cardiaca (Fc). Tutte le variabili sono state valutate al basale e dopo 3 e 6 mesi.

Una diminuzione del BMI è stata osservata nel gruppo in terapia con metformina ($p < 0.05$). Abbiamo notato un significativo miglioramento a 3 e 6 mesi nell'HbA1c, FPG, PPG, FPI, PPI ed indice HOMA ($p < 0.05$ e $p < 0.01$, rispettivamente), in entrambi i gruppi. I Tg risultavano significativamente diminuiti in entrambi i gruppi ($p < 0.05$, rispettivamente), a 6 mesi. I valori di PAS, PAD e Fc non sono risultati significativamente modificati rispetto al valore basale dopo 6 mesi in entrambi i gruppi.

La sibutramina ha contribuito a diminuire il peso corporeo negli obesi e diabetici di tipo 2 ed in associazione o con pioglitazone o con metformina ha migliorato il quadro glucidico e non ha modificato i parametri emodinamici. In entrambi i gruppi si è osservato un decremento dei Tg.