

V CONGRESSO REGIONALE

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

Giornata di Studio MARKER DI INFIAMMAZIONE E MALATTIE CARDIOVASCOLARI



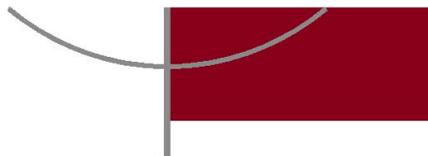
MILANO

8 Ottobre 2005

**AULA MAGNA
VIA BALZARETTI 9**

**DIPARTIMENTO
SCIENZE
FARMACOLOGICHE**

**UNIVERSITA'
DEGLI STUDI DI MILANO**



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.

Segreteria Organizzativa

SISA Sezione Regionale Lombarda
Piazza Bernini, 6 20133 Milano
Tel. 02 26681107 Fax. 02 26681313
E mail: segreteria@sisalombardia

RELATORI

Sebastiano Calandra

Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche
Università di Modena e Reggio Emilia
Modena

Alberto Corsini

Ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Milano

Michele Cortellaro

Direttore dell'U.O. di Medicina Interna
Ospedale L. Sacco Milano
Università degli Studi di Milano
Milano

Filippo Crea

Direttore dell'Istituto di Cardiologia
Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma
Roma

Pier Marco Piatti

Coordinatore Area Unità di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele
Milano

PROGRAMMA

MARKER DI INFIAMMAZIONE E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

8 ottobre 2005

Aula Magna

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

9.00 Saluto di benvenuto ed apertura dei lavori **E. Tremoli**
Introduzione del Presidente SISA Nazionale **E. Mannarino**

LEZIONI MAGISTRALI IN SEDUTA PLENARIA

Moderatori A. L. Catapano - E. Mannarino

9.30– 9.55 **Iperlipidemie familiari: dal fenotipo alla genetica**
Relatore: S. Calandra
9.55–10.10 *Dibattito tra pubblico ed esperto stimolato dalla presentazione di casi clinici (S. Calandra)*

10.10–10.35 **Marker di infiammazione**
Relatore: F. Crea
10.35–10.50 *Dibattito tra pubblico ed esperto stimolato dalla presentazione di casi clinici (F. Crea)*

10.50–11.10 coffee break

11.10–11.35 **La placca vulnerabile**
Relatore: M. Cortellaro
11.35–11.50 *Dibattito tra pubblico ed esperto stimolato dalla presentazione di casi clinici (M. Cortellaro)*

11.50–12.15 **Nuove tecnologie per la definizione del danno d'organo: la funzione Endoteliale**
Relatore: P. M. Piatti
12.15–12.30 *Dibattito tra pubblico ed esperto stimolato dalla presentazione di casi clinici (P. M. Piatti)*

12.30-12.55 **Interazione tra farmaci: il caso delle statine**
Relatore: A. Corsini
12.55-13.10 *Dibattito tra pubblico ed esperto stimolato dalla presentazione di casi clinici (A. Corsini)*

13.10-13.30 **Consegna Premio alla Ricerca "Giovanni Galli" presiede M. Galli Kienle**

13.30-14.00 colazione di lavoro

14.00-17.00 **PRESENTAZIONE DEI LAVORI SCIENTIFICI CLINICO-SPERIMENTALI**

17.00-17.30 **Valutazione dell'apprendimento con compilazione questionario**

17.30-18.00 **Consegna Premi "Giovani Ricercatori" presiede A. L. Catapano**

18.00 Assemblea Soci

ABSTRACT - SESSIONE B

1) Modulazione dell'espressione della pentraxina 3 in cellule endoteliali: ruolo delle HDL.

Marchesi P¹, Norata GD^{1,2}, Mantovani A³, Cipollone F⁴, Mezzetti A⁴, Chiesa G¹, Catapano AL^{1,2}.

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia. 2Centro per lo Studio, la Terapia e la Prevenzione delle Vasculopatie Periferiche, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia. 3Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italia. 4 Università G. D'Annunzio, Chieti, Italia.

pag. 1

2) Il diidrotestosterone attenua la risposta infiammatoria indotta da TNF α e da LPS in cellule endoteliali umane.

Giuseppe Danilo Norata^{1,3}, Gianpaolo Tibolla¹, Paul Maria Seccomandi¹, Angelo Poletti², Alberico Luigi Catapano^{1,3}.

1Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Italy 2Institute of Endocrinology, Centre of Excellence on Neurodegenerative Diseases, University of Milan, Milan, Italy 3Center for the Prevention and therapy of Global cardiovascular risk, Italian Society for the Study of Atherosclerosis, Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy

pag. 2

3) Monocyte chemoattractant protein 1 e stato infiammatorio: ruolo del tessuto adiposo viscerale nel rischio cardiovascolare

A. E. Malavazos, E. Cereda, F. Ermetici, M.M. Corsi*, L. Morricone, B. Ambrosi U.O. Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Policlinico S. Donato, Università di Milano; Istituto di Patologia Generale*, Università di Milano.

pag. 3

4) Relazione tra livelli plasmatici di Proteina C Reattiva (PCR), fibrinogeno, omocisteina e placca carotidea in pazienti ipertesi.

G. Magnaghi, L. Lonati, G. Leonetti

Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Ospedale S. Luca Milano, Università degli Studi di Milano.

pag. 4

5) Relazione tra omocisteina e diametro della radice aortica in un gruppo di paziente ipertesi.

G. Magnaghi, LM. Lonati, A. Giglio, G. Parati, G. Leonetti.

Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Luca IRCCS, Milano, Italia

pag. 5

6) Utilità del dosaggio di hs-PCR nella stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici con sindrome metabolica.

B.Cremonesi¹, A.Balini¹, D.Berzi¹, E.Gangi¹, G.Meregalli¹, P.Levoni², C.Rezzani³, A.C.Bossi¹.

1 U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, 2 Servizio di Medicina Laboratorio, A.O.Treviglio-Caravaggio (BG) 3 Dipartimento di Scienze Applicate, Università degli Studi di Pavia.

pag. 6

7) Andamento del quadro lipidico ed infiammatorio durante infarto acuto del miocardio

M. Gomaraschi, L. Calabresi, *L. Cattin, **L. Vitali-Serdoz, **G. Sinagra e G. Franceschini

Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, *Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi e **Dipartimento di Cardiologia, Ospedale di Cattinara, Trieste.

pag. 7

8) Infiammazione e fenomeno "no-reflow" in pazienti con infarto miocardico acuto.

M. Mussardo, F. Airoldi, C. Godino, E. Ammirati, G. Melisurgo, A. Pessina, G. Ruotolo, D. Cianflone, A. Maseri

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

pag. 8

9) Relazione tra Proteina C-Reattiva ed effetti del Valsartan sulla Fibrillazione Atriale in Pazienti con Scompenso Cardiaco. Dati su 4196 pazienti dello studio Val-HeFT.

M Salio¹, R Latini¹, S Masson¹, S Barlera¹, AP Maggioni², G Tognoni³,

1 IRFMN, Milano; 2 ANMCO, Firenze; 3 Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro.

pag. 9

10) I livelli intracellulari di GSH come marker indipendente di perossidazione lipidica in pazienti con scompenso cardiaco.

Campolo J^{*}, Sedda V^{*}, De Maria R^{*}, Caruso R^{*}, Turazza F[°], Parolini M^{*}, Roubina E^{*}, De Chiara B^{*}, Cighetti G[#], Frigerio M[°], Vitali E[°], Parodi O^{*}.

*Istituto di Fisiologia Clinica CNR - Sezione di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; °Dipartimento Cardiologico, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; #Dipartimento di Chimica, Biochimica e Biotecnologia, Università di Milano.

pag. 10

ABSTRACT - SESSIONE B

11) Polimorfismi di eNOS (D298 e IVS18+27C) sono associati a ristenosi intra-stent in pazienti cardiopatici in assenza di diabete tipo 2 noto.

Elena Galluccio, Lucilla D. Monti, Pietro Lucotti, Emanuela Setola, Lorena Citterio, Sabrina Costa, Emilia P. Sandoli, Alfredo Castelli, Giorgio Casari, Antonio Colombo, PierMarco Piatti.

Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano.

pag. 11

12) Alterazioni del pattern tiolico nell'infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria e correlazione con eventi a distanza.

Caruso R*, De Chiara B*, Sedda V*, Dellanoce C*, Campolo J*, Mafrici A°, Famoso G#, Parolini M*, Lualdi A#, Parodi O*.

*Istituto di Fisiologia Clinica-CNR, Sez. Milano; °Dipartimento Cardiologico Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; #Centro Cardiologico Monzino, Milano

pag. 12

13) Markers di infiammazione eosinofila e cardiopatia ischemica coronarica: utilità prognostica dei livelli plasmatici di eotaxina-3

Piercarlo Minoretti, Colomba Falcone, Angela D'Angelo, Diego Geroldi, Enzo Emanuele

Centro Interdipartimentale di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia

pag. 13

14) Valutazione dell'andamento temporale dello stato redox e del profilo infiammatorio nelle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST.

Sedda V*, De Chiara B*, Caruso R*, Dellanoce C*, Campolo J*, De Maria R*, Caracciolo M*, Mafrici A°, De Biase A°, Parodi O*.

*Istituto di Fisiologia Clinica - CNR, Sez. Milano; °Dipartimento Cardiologico Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

pag. 14

1) Prevenzione del rischio cardiovascolare assoluto: un progetto in medicina generale

Daniela Malnis*, Giovanni Beghi*, Patricia Crollari**

* Dipartimento Cure Primarie A.S.L. Provincia Milano 1

** Direzione Sanitaria A.S.L. Provincia Milano 1

pag. 15

2) Identificazione di nuovi ligandi dei recettori PPAR α PPAR γ , e analisi della struttura tridimensionale dei complessi recettore-ligando

V.Cafiero, C.Godio, N.Mitro, D.Caruso, G.Fracchiolla¹, A.Laghezza¹, A.Lavecchia², F.Lodiodice¹, F.Mazza³, E.Novellino², G.Pochetti³, P.Tortorella¹, V. Tortorella¹ e M.Crestani

Università degli Studi di Milano; Università degli Studi di Bari¹; Università degli Studi di Napoli²; Istituto di Cristallografia, CNR, Roma³

pag. 16

3) Associazione tra i polimorfismi del recettore1 per la fractalkina e aterosclerosi carotidea

Garlaschelli K², Norata GD^{1,2}, Ongari M², Raselli S², Grigore L², Catapano AL^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; ²Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano

pag. 17

4) Studio della correlazione del polimorfismo G276T del gene dell'adiponectina con i parametri di progressione della patologia aterosclerotica carotidea.

Ongari M², Norata GD^{1,2}, Garlaschelli K², Raselli S², Grigore L², Catapano AL^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; ²Centro per lo studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano

pag. 18

5) Il polimorfismo PRO12ALA di PPAR γ 2, insulino-resistenza, metabolismo degli acidi grassi in bambini obesi.

Turri O*, Battaglioli L, Erario M*, La Torre A*, Verduci E, Scaglione S**, Melzi d'Eril GV*, Biondi ML*

* Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia Azienda Ospedaliera S. Paolo-Milano; ** Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliera S. Paolo-Milano

pag. 19

6) Profili di rischio in pazienti con primo infarto miocardico acuto in tre paesi: cina, italia e scozia. studio pilota

Annalisa Pessina, Nicole Cristell, Giacomo Ruotolo, Enrico Ammirati, Giulio Melisurgo, Marco Mussardo, Neil Uren^a, Hui Li^b, Domenico Cianflone, Attilio Maseri on behalf of the "FAMI Investigators"

Università Vita-Salute San Raffele, Milano (a)Royal Infirmary, Edinburgh; (b)People's University of Beijing

pag. 20

7) I polimorfismi dei recettori delle chemokine e l'aneurisma dell'aorta addominale: risposte TH1/TH2 mediate

Barassi A.^a, Turri O.^b, Erario M.^b, Battaglioli L.^b, La Torre A.^b, Melzi d'Eril GV^c, Biondi ML.^b

(a) DSBSC, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; (b) Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Az Ospedaliera San Paolo, Milano; (c) Dip. di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Milano.

pag. 21

8) Conta piastrinica e stato di nutrizione nel soggetto anziano: possibile incremento del rischio protrombotico?

Daniela Limonta, Emanuele Cereda

Servizio di Nutrizione Clinica e Dietetica, ASL Como

pag. 22

9) Efficacia di tre diete nel trattamento della sindrome metabolica

L.Mondazzi, F.Muzio, E.Passaro, D.Sommariva, A.Branchi*

Divisione di Medicina Interna 1, Ospedale G.Salvini, Garbagnate Milanese, *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

pag. 23

10) Imaging dei vasa vasorum nella placca aterosclerotica mediante ecocontrasto

Giulio Melisurgo, Stefano Coli, Marco Magnoni, Massimiliano Marrocco Trischitta, Davide De Dominicis, Enrico Ammirati, Marco Mussardo, Annalisa Pessina, Domenico Cianflone, Roberto Chiesa, Attilio Maseri
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

pag. 24

11) Le metalloproteasi-2, -9 in differenti gruppi con e senza diabete

Giuseppe Derosa, ¹Filippo Scalise, ²Maria Antonia Avanzini, Mario Nello Piccinni, Leonardina Cicarelli, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Simona Galli, Sonia Paniga, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, ¹Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico di Monza, Monza, ²Laboratori di Ricerca di Onco-ematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.

pag. 25

12) Le metalloproteasi-2, -9 nei pazienti diabetici con sindrome coronarica prima e dopo l'evento acuto

Giuseppe Derosa, ¹Filippo Scalise, ²Maria Antonia Avanzini, Mario Nello Piccinni, Leonardina Ciccarelli, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Simona Galli, Sonia Paniga, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, ¹Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico di Monza, Monza, ²Laboratori di Ricerca di Onco-ematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

pag. 26

13) La terapia con rosiglitazone migliora i parametri di insulino-resistenza nei pazienti diabetici in sovrappeso ed obesi intolleranti alla metformina

Giuseppe Derosa, ¹Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, ²Pietro Dario Ragonesi, Leonardina Ciccarelli, Mario Nello Piccinni, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Simona Galli, Sonia Paniga, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, ¹"G. Descovich" Centro di studio dell'Aterosclerosi, "D. Campanacci" Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA, ²Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO.

pag. 27

14) Confronto tra nateglinide più metformina rispetto a glibenclamide più metformina sul metabolismo glucidico nei pazienti diabetici di tipo 2: studio ad 1 anno

Giuseppe Derosa, ¹Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, ²Pietro Dario Ragonesi, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Leonardina Ciccarelli, Mario Nello Piccinni, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Sonia Paniga, Simona Galli, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA; ¹"G. Descovich" Centro di studio dell'Aterosclerosi, "D. Campanacci" Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA; ²Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO.

pag. 28

15) Espressione di TF in piastrine e aggregati leucociti-piastrine di pazienti con sindrome coronarica acuta.

M. Brambilla[^], M. Frigerio*, GC. Marenzi*, P. Biglioli*, E. Tremoli^{^*}, M. Camera^{^*}

[^]Dip. di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, *Centro Cardiologico Fondazione Monzino, Milano.

pag. 29

ABSTRACT - SESSIONE D

1) Identificazione di nuovi geni ateroprotettivi regolati dalle HDL3 in cellule endoteliali umane.

Callegari E¹, Norata GD¹, Per Eriksson², Hung Fan³, Giulia Chiesa¹, Catapano AL¹
1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia;
2King Gustaf V Research Institute, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden;
3Institute for Biological Science, Ottawa, Canada

pag. 30

2) Istone deacetilasi nella regolazione del metabolismo lipidico: possibili bersagli per il trattamento delle dislipidemie

C. Godio, E. Gers, N. Mitro, E. Scotti, E. De Fabiani, D. Caruso e M. Crestani
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

pag. 31

3) Una dieta lipogenica priva di metionina e colina provoca l'accumulo epatico di acidi grassi saturi e tossici in un modello murino

Lorenzo Arnaboldi^{3,7}, Gizem Rizki^{1,2}, Bianca Gabrielli³, David Ginzinger⁴, Jim Yan^{1,2}, Gene Lee^{1,2}, Ray Ng^{1,2}, Sanjay Kakar⁵, David Maltby⁶, Jacquelyn J. Maher^{1,2}
Departments of 1Medicine, 5Pathology and 6Pharmaceutical Chemistry and the 2Liver Center, University of California, San Francisco; 3Gladstone Institute of Cardiovascular and Neurological Disease, San Francisco, CA; 4Genome Analysis Core Facility, Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco; 7 Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia

pag. 32

4) La somministrazione di simvastatina previene l'evoluzione del danno cerebrale in un modello di ischemia focale nel ratto: effetti sull'attivazione di NF-kB ed ERK1/2

Gelosa P., *Cimino M, Banfi C, Brioschi M, Nobili E, Gianella A, Tremoli E, Sironi L.
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; *Istituto di Farmacologia e Farmacognosia, Università di Urbino; Italia

pag. 33

5) Ruolo della sterolo 27-idrossilasi nella risposta infiammatoria in cellule mieloidi

F. Gilardi, A. Torri, B. Viviani, A. Vigil, N. Mitro, D. Caruso, M. Crestani, M. Marinovich e E. De Fabiani
Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Università degli Studi di Milano

pag. 34

6) Caratteristiche genetiche, biochimiche e cliniche del deficit di LCAT in italia

E. Moleri, L. Calabresi, L. Pisciotto*, S. Bertolini*, G. Franceschini.

Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; *Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova.

pag. 35

7) Caratterizzazione mediante citofluorimetria e RT-PCR del recettore di tipo 1 per l'angiotensina II nelle sottopopolazioni leucocitarie umane: implicazioni per la patologia cardiovascolare

Cristina Colombo, Emanuela Rasini, Marco Ferrari, Massimiliano Legnaro, Franca Marino, Marco Cosentino, Luigina Guasti, Achille Venco, Sergio Lecchini.

Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

pag. 36

8) IMT carotideo e sottofrazioni delle lipoproteine in soggetti asintomatici per aterosclerosi. Lo studio PLIC (presenza e progressione delle lesioni intimali carotidee)

Raselli S¹, Zambon A², Grigore L¹, Maggi F¹, Redaelli L¹, Vianello D², Bertocco S², Catapano AL¹

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; 2Dipartimento di Medicina Interna, Università di Padova

pag. 37

9) Downregolazione della catena zeta del recettore delle cellule T nei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA)

Enrico Ammirati, Michela Banfi, Domenico Cianflone, Giovanni Coppi, Cosmo Godino, Alice Calabrese, Marco Mussardo, Annalisa Pessina, Giulio Melisurgo, Attilio Maseri^a, Claudia Monaco^b

(a) Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, (b) Kennedy Institute of Rheumatology, Imperial College, London, UK

pag. 38

10) Le strategie d'intervento mirate alla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare che coinvolgono modificazioni dello stile di vita e terapie farmacologiche sono efficaci nel ridurre il rischio coronarico assoluto

R. Diotti, F. Bennicelli*, A.L. Catapano, C. Dossena*, E. Tragni

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano;

*Diabetologia, AO SS Antonio e Margherita, Tortona

pag. 39

11) Effetto del trattamento con simvastatina sulla funzione dei leucociti polimorfonucleati in soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

Mariagrazia Cimpanelli, Luigina Guasti, Franca Marino, Marco Cosentino, Ivano Franzetti, Chiara Crespi, Ramona Consuelo Maio, Lorenzo Maroni, Anna Loraschi, Daniela Restelli, Patrizio Marnini, Sergio Lecchini, Achille Venco.
Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese.

pag. 40

12) Espressione dell'mRNA per il recettore dell'Angiotensina II di tipo 1 nei leucociti circolanti di soggetti ad alto rischio prima e dopo il trattamento con simvastatina

R. C. Maio, F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino, M. Ferrari, M. Cimpanelli, C. Crespi, C. Simoni, D. Restelli, A. Venco, S. Lecchini,
Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese.

pag. 41

13) Effetto di un trattamento con statina ed ace inibitore ad alte dosi sulla attivazione degli indici infiammatori indotti dall'intervento di rivascolarizzazione miocardica.

Alberto Radaelli^{1,3}, Claudia Loardi⁴, Maria Cazzaniga³, Elena Negrocusa³, Maria Grazia Cerrito⁶, Stefano Mancini⁶, Danilo Santo⁵, Lorenzo Menicanti⁵, Giovanni Paolini⁶, Maria Luisa Lavitrano⁶, Alberto U Ferrari^{1,2}.

1Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Monza, Italy; 2Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università di Milano-Bicocca, Milano; 3Divisione di Riabilitazione Cardiologica, Ospedale San Gerardo; 4Divisione di Cardiocirurgia Ospedale S Gerardo, Monza, Italy, 5Divisione di Cardiocirurgia Ospedale S Donato, 6Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva.

pag. 42

14) Simvastatina inibisce la degradazione del collagene mediata da cellule muscolari lisce: ruolo di Rac1 e Cdc42.

*N. Ferri, *G. Colombo, *C. Ferrandi, #B. Levkau and *A. Corsini.

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, Milano, Italia.
#Istituto di Patofisiologia, Centro di Medicina Interna, Ospedale Universitario di Essen, Essen, Germania.

pag. 43

15) Controllo del rischio cardiovascolare assoluto in pazienti ad alto rischio: l'esperienza di un gruppo di medici della Associazione Medici di Rho.

Fiorinda Bottini, e un gruppo di MMG della Associazione Medici di Rho.
A.S.L. Provincia Milano 1.

pag. 44

Modulazione dell'espressione della pentraxina 3 in cellule endoteliali: ruolo delle HDL.

Marchesi P¹, Norata GD^{1,2}, Mantovani A³, Cipollone F⁴, Mezzetti A⁴, Chiesa G¹, Catapano AL^{1,2}.

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia.

2Centro per lo Studio, la Terapia e la Prevenzione delle Vasculopatie Periferiche, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia.

3Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, Italia.

4 Università G. D'Annunzio, Chieti, Italia.

Introduzione: La presenza di pentraxina 3 (PTX3), un membro della famiglia delle pentraxine, proteine di fase acuta, sintetizzate e secrete durante una risposta infiammatoria, è stata recentemente osservata nelle lesioni aterosclerotiche umane. In particolare è stato dimostrato che viene prodotta da cellule endoteliali, macrofagi e cellule muscolari lisce. Tuttavia il suo ruolo nelle patologie cardiovascolari non è chiaro. Scopo della nostra ricerca è stato quello di studiare la modulazione e il ruolo di PTX3 nell'aterosclerosi.

Risultati: Cellule endoteliali umane (HUVECs) sono state incubate con HDL (200 mg/mL) per 4h (estrazione mRNA) e 18h (raccolta sovranatanti). L'analisi mediante real time Q-PCR ha evidenziato che le HDL inducono l'espressione di PTX3 (2,79 volte). Attraverso l'uso di inibitori specifici, è stato evidenziato che le vie di PI3k/Akt e di PKC sono responsabili dell'aumentata espressione della pentraxina 3 indotta dalle HDL. Simili risultati sono stati ottenuti analizzando il rilascio delle proteine nel sovranatante. In vivo, è stato osservato che topi transgenici privi dell'apolipoproteina A-I murina, ma overesprimenti Apo AI umana (hAI) mostrano un'aumentata espressione di RNA messaggero di PTX3 a livello dell'aorta (3.44 volte) e del cuore (5.40 volte), rispetto a topi privi di Apo AI. L'espressione di PTX3 risulta inoltre essere significativamente maggiore in placche carotidiche di soggetti asintomatici (5.63 volte), rispetto a soggetti sintomatici. Infine in vivo, su una coorte di 100 soggetti selezionati dallo studio PLIC, è emersa una correlazione inversa tra i livelli plasmatici di PTX3 e l'ispessimento intimale carotideo destro (marker surrogato di aterosclerosi).

Conclusione: I risultati del nostro studio suggeriscono per la prima volta che la pentraxina lunga (PTX3), a differenza delle altre proteine di fase acuta, potrebbe svolgere un ruolo protettivo nello sviluppo e nella progressione delle patologie cardiovascolari quali l'aterosclerosi.

Il diidrotestosterone attenua la risposta infiammatoria indotta da TNF α e da LPS in cellule endoteliali umane.

Giuseppe Danilo Norata^{1,3}, Gianpaolo Tibolla¹, Paul Maria Seccomandi¹, Angelo Poletti², Alberico Luigi Catapano^{1,3}.

1Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Italy

2Institute of Endocrinology, Centre of Excellence on Neurodegenerative Diseases, University of Milan, Milan, Italy

3Center for the Prevention and therapy of Global cardiovascular risk, Italian Society for the Study of Atherosclerosis, Bassini Hospital , Cinisello Balsamo, Italy

Contesto. Numerose osservazioni suggeriscono che il testosterone potrebbe svolgere un effetto protettivo nello sviluppo delle patologie cardiovascolari. Questo ruolo potrebbe essere svolto attraverso la conversione ad estradiolo ed attivazione del recettore degli estrogeni, tuttavia è stato proposto anche un ruolo diretto degli androgeni come il diidrotestosterone (DHT).

Obiettivo. Nel nostro lavoro abbiamo investigato gli effetti del DHT sulla risposta pro-infiammatoria osservata nelle cellule endoteliali.

Materiali e metodi. Cellule endoteliali umane sono state incubate con LPS o TNF α in presenza o assenza di DHT. L'mRNA è stato utilizzato per studi di espressione genica mentre esperimenti di trasfezione transiente sono stati utilizzati per studiare i meccanismi molecolari coinvolti.

Risultati. L'LPS e il TNF α hanno indotto l'espressione di VCAM-1 e di ICAM-1, questo effetto è stato inibito quando le cellule sono state pre-incubate con il DHT. La presenza di DHT ha inibito anche l'espressione dell'mRNA di IL-6, MCP-1, CD40, TLR4, PAI-1 e Cox-2 e il rilascio di numerose citochine quali GRO, GM-CSF e TNF α . L'effetto del DHT è stato bloccato dalla presenza di bicalutamide, un antagonista del recettore degli androgeni. Inoltre quando le cellule sono state co-trasfettate con il promotore della Cox-2 o un vettore contenente 3 elementi di risposta per NF-kB e il recettore degli androgeni, l'effetto osservato con il TNF α sull'attività luciferasica è risultato inibito in presenza di DHT.

Conclusioni. Il DHT può modulare positivamente la funzione endoteliale attraverso il controllo della risposta infiammatoria NF-kB mediata.

Monocyte chemoattractant protein 1 e stato infiammatorio: ruolo del tessuto adiposo viscerale nel rischio cardiovascolare

A. E. Malavazos, E. Cereda, F. Ermetici, M.M. Corsi*, L. Morricone, B. Ambrosi

U.O. Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Policlinico S. Donato, Università di Milano; Istituto di Patologia Generale*, Università di Milano.

INTRODUZIONE –L'obesità può essere considerata come uno stato infiammatorio cronico, di basso grado. Il tessuto adiposo, in particolare il tessuto adiposo viscerale (VAT), si comporta come un organo endocrino, secernendo una serie di molecole tra cui IL-6, TNF- α e la monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) coinvolta nel processo di rimaneggiamento del ventricolo sinistro (VS) e di aterosclerosi attraverso l'infiltrazione dei macrofagi. Scopo di questo studio è stato ricercare l'esistenza di una possibile correlazione tra MCP-1, VAT e anomalie ecocardiografiche in donne affette da obesità non complicata. **SOGGETTI E METODI** – 27 donne obese normotese in età fertile (33.3 ± 1.5 anni, BMI 43.5 ± 0.9 kg/m², media \pm SE) e 15 donne normopeso (36.8 ± 2.3 anni, BMI 22.6 ± 0.5 kg/m²) sono state sottoposte a dosaggio di MCP-1, IL-6, TNF- α con metodo ELISA, PCR mediante immunoturbidimetria e a studio ecocardiografico. Il VAT nelle donne obese è stato valutato mediante TC a livello di L4-L5. **RISULTATI** - Le pazienti obese presentano, rispetto alle donne normali, più alti livelli di IL-6 (15.7 ± 2.6 vs 5.5 ± 0.6 pg/ml, $p < 0.01$), TNF- α (12.2 ± 0.7 vs 8.1 ± 0.5 pg/ml, $p < 0.01$), MCP-1 (72.0 ± 5.9 vs 41.7 ± 2.2 pg/ml, $p < 0.0001$) e PCR (1.037 ± 0.116 vs 0.032 ± 0.009 mg/dl, $p < 0.0001$). I livelli di MCP-1 correlano positivamente con il VAT ($r = 0.57$, $p < 0.0001$), PCR ($p < 0.0001$), massa del VS ($p < 0.02$), massa LV indicizzata all'altezza 2.7 ($p < 0.03$), spessore della parete posteriore (PW) ($p < 0.005$), indice di ispessimento di parete (RWT) ($p < 0.01$), velocità massima del riempimento ventricolare rapido ($p < 0.01$), tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) ($p < 0.001$) e il tempo di decelerazione (DT) ($p < 0.01$). Le pazienti con VAT > 130 cm², (cut-off per un aumentato rischio metabolico e cardiovascolare), hanno valori più elevati di MCP-1 (87.9 ± 8.5 vs 52.0 ± 2.5 pg/ml, $p < 0.0001$), PCR (1.4 ± 0.1 vs 0.6 ± 0.1 mg/dl, $p < 0.04$), PW ($p < 0.03$), RWT ($p < 0.05$), IVRT ($p < 0.05$) e DT ($p < 0.05$) rispetto a quelle con VAT < 130 cm².

CONCLUSIONI – Nell'obesità si confermano livelli più elevati di IL-6 e TNF- α .

L' aumento dei livelli di MCP-1 e di VAT è associato ad alcune alterazioni ecocardiografiche (morfologiche e funzionali) supportando il ruolo del grasso viscerale nel favorire le disfunzioni cardiache possibilmente attraverso uno stato di infiammazione lieve. Il ruolo del VAT nel rilasciare l'MCP-1 enfatizza l'importanza dell'infiltrazione dei macrofagi nel determinare lo stato di infiammazione lieve nell'obesità viscerale.

Relazione tra livelli plasmatici di Proteina C Reattiva (PCR), fibrinogeno, omocisteina e placca carotidea in pazienti ipertesi.

G.Magnaghi, L.Lonati, G.Leonetti

Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Ospedale S. Luca Milano, Università degli Studi di Milano.

SCOPO: studiare la relazione tra livelli plasmatici di PCR, fibrinogeno, omocisteina, e la presenza di placca carotidea in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, al fine di indagare se questi markers siano in grado di differenziare i pazienti ipertesi con aterosclerosi carotidea dai pazienti con carotidi integre.

MATERIALI e METODI: 164 pazienti ipertesi trattati (79M/85F; età media 55.3 ± 12.1) senza segni clinici di diabete mellito, insufficienza renale cronica, o altre patologie infiammatorie, sono stati sottoposti a EcocolorDoppler carotideo (HDI 5000), esami ematochimici (PCR, fibrinogeno, omocisteina, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia), misurazione della pressione arteriosa clinica (PA). La popolazione in studio è stata suddivisa in due gruppi a seconda della assenza (Gruppo I-97pz) o della presenza (Gruppo II-67pz) di placca carotidea ($IMT > 1.3mm$).

RISULTATI: i due gruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative per quanto riguarda le caratteristiche cliniche (età $55.2 \pm 11 / 60.7 \pm 10$; BMI $27.3 \pm 4.9 / 28.3 \pm 5.1$; PAS cl $149.6 \pm 19 / 153.1 \pm 20$; PAD cl $96.8 \pm 10 / 95.7 \pm 11$; FC $68.4 \pm 11 / 69.6 \pm 12$; $p=NS$). I valori di PCR, sebbene nel range di normalità (solo 4 pz presentavano $PCR > 1.0$) erano significativamente più alti nei pazienti del Gruppo 2 ($p < 0.001$). Anche il fibrinogeno ($p < 0.01$), il colesterolo totale ($p < 0.01$), e la glicemia plasmatica ($p < 0.05$) sono risultati significativamente più alti nel Gruppo 2; mentre il colesterolo LDL era significativamente più basso ($p < 0.01$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i due gruppi per quanto riguarda i valori di omocisteina, HDL, e trigliceridemia plasmatica. I due gruppi presentavano la stessa prevalenza di pazienti fumatori e obesi.

CONCLUSIONI: i valori di PCR e di fibrinogeno plasmatico, ma non quelli di omocisteina sembrano essere correlati alla presenza di placca ateromasica carotidea nei pazienti ipertesi. Questi dati suggeriscono un possibile ruolo di questi markers come predittori di danno d'organo vascolare nell'ipertensione arteriosa.

Relazione tra omocisteina e diametro della radice aortica in un gruppo di paziente ipertesi.

G. Magnaghi, LM. Lonati, A. Giglio, G. Parati, G. Leonetti.

Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Luca IRCCS, Milano, Italia

SCOPO: Oltre all'associazione con la coronaropatia e la cerebrovasculopatia, l'iperomocisteinemia è stata chiamata in causa come promotore di disfunzione endoteliale e di alterazione nella biosintesi di colesterolo e trigliceridi, confermandosi quale fattore di rischio indipendente nella patologia cardiovascolare. Studi recenti hanno inoltre osservato un'associazione tra iperomocisteinemia e aneurisma dell'aorta addominale e dissecazione aortica, patologia ad elevata incidenza nei pazienti ipertesi. Lo scopo del nostro studio è stato quello indagare l'eventuale correlazione tra omocistinemia e dimensioni della radice aortica.

MATERIALI E METODI: sono stati studiati 101pz. (57aa±12) affetti da ipertensione arteriosa essenziale. Tutti sono stati sottoposti a 1) Misurazione della PA clinica, 2) EcocardiocolorDoppler, 3) EcoDoppler TSA, 4) esami ematosierici. Sono stati esclusi dallo studio pz. Con precedenti eventi coronarici o cerebrovascolari.

RISULTATI:

PAS 147±20 mmHg/PAD 93±11 mmHg MVS/sc 96,7±17,8

PP 54±16 mmHg MVS/h 44,0±9,1

FC 68±10 bpm Atrio 36,2±4,0 mm

Omocist. 20±5 mg/dl Aorta 36,0±3,2 mm

I valori di radice aortica di questi pazienti non hanno mostrato nessuna significativa relazione con l'età, i valori pressori, e lo spessore miointimale carotideo. Era inoltre assente correlazione statisticamente significativa con i parametri ematochimici indagati (COL tot, LDL, trigliceridi, glicemia, fibrinogeno) ad eccezione dei livelli plasmatici di omocisteinemia e di HDL che si mostravano significativamente correlati alle dimensioni della radice aortica (rispettivamente $r=0.30$ - $p= 0,002$; $r=0,29$ - $p=0,003$).

CONCLUSIONI: l'ipotesi del coinvolgimento nella degenerazione prematura delle fibre elastiche del vaso arterioso attraverso l'attivazione di attività elastolitiche, sembrerebbe confermato dal riscontro di una significativa relazione positiva tra diametro della radice aortica e valori plasmatici di omocisteina.

Utilità del dosaggio di hs-PCR nella stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici con sindrome metabolica.

B.Cremonesi¹, A.Balini¹, D.Berzi¹, E.Gangi¹, G.Meregalli¹, P.Levoni², C.Rezzani³, A.C.Bossi¹.

1 U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, 2 Servizio di Medicina Laboratorio, A.O.Treviglio-Caravaggio (BG)

3 Dipartimento di Scienze Applicate, Università degli Studi di Pavia.

E' ormai nota la stretta associazione tra malattia cardiovascolare e sindrome metabolica (SM). E' stato inoltre dimostrato un ulteriore incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti con SM ed elevati valori di hs-PCR, sia nella popolazione generale sia in quella diabetica.

Scopo dello studio è stato valutare l'associazione tra i livelli di hs-PCR e la prevalenza della SM con i suoi elementi diagnostici in pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Sono stati arruolati 778 pazienti con DMT2 (età 62.3±9.5 anni; 64% M, 36% F) sottoposti a Day Hospital diagnostico o di follow-up.

La diagnosi di SM è stata effettuata secondo i criteri stabiliti dal National Cholesterol and Educational Program (NCEP) Expert Panel (ATP III). I livelli di hs-PCR sono stati dosati con metodo immunoturbidimetrico potenziato a particelle di lattice.

La SM era presente nel 64.8% dei pazienti, con differenza statisticamente significativa tra maschi (53.3%) e femmine (85.1%) $p<0.001$). La metà dei pazienti (50%) presentava più di 2 criteri diagnostici aggiuntivi (oltre al diabete). Prendendo in considerazione i pazienti con 2 criteri oltre al diabete mellito, l'associazione più frequente era costituita da presenza di obesità centrale e ipertensione arteriosa (26%); tra i pazienti che presentavano 3 criteri oltre al diabete, l'associazione più frequente era rappresentata da obesità addominale, ipertrigliceridemia e ipertensione arteriosa (13%). Circa un quinto dei pazienti (19%) presentava tutti i criteri diagnostici della SM.

I valori medi di hs-PCR erano significativamente più elevati nei pazienti con SM rispetto ai pazienti senza sindrome (2.51 ± 1.8 vs 1.69 ± 1.4 mg/l, $p<0.001$)

Questi dati confermano l'elevata prevalenza della SM nei pazienti affetti da DMT2 e suggeriscono il dosaggio di hs-PCR come elemento aggiuntivo per definire il loro rischio cardiovascolare globale.

Andamento del quadro lipidico ed infiammatorio durante infarto acuto del miocardio

M. Gomaraschi, L. Calabresi, *L. Cattin, **L. Vitali-Serdoz, **G. Sinagra e G. Franceschini

Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, *Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi e **Dipartimento di Cardiologia, Ospedale di Cattinara, Trieste.

Numerosi studi hanno valutato le modificazioni del profilo lipidico nel corso di un infarto del miocardio; nel sistema HDL è stato evidenziato un arricchimento in SAA, con il conseguente spiazzamento di apoA-I ed aumento delle dimensioni delle HDL3. Nel presente studio sono state valutate le alterazioni del profilo lipidico ed infiammatorio nel corso di un infarto acuto del miocardio (IMA), con particolare attenzione alle alterazioni del sistema HDL e alla loro relazione con la risposta infiammatoria di fase acuta, in 47 pazienti ricoverati per IMA entro 6 ore dall'insorgenza del dolore presso il Dipartimento di Cardiologia dell'Ospedale di Cattinara. Colesterolo totale, LDL-C, apoB e fosfolipidi plasmatici presentano una diminuzione graduale, con un minimo dopo 48 ore. I livelli di trigliceridi diminuiscono rapidamente (4 ore) per poi ritornare a valori pressoché simili all'ammissione. La concentrazione di HDL-C non subisce alcuna alterazione significativa nelle prime 48-72 ore, ma risulta significativamente ridotta al momento della dimissione. Nessuna modificazione della concentrazione plasmatica di apoA-I è stata rilevata durante il periodo in osservazione; al contrario, l'apoA-II decresce gradualmente, raggiungendo il valore minimo a 48 ore. In 37 pazienti su 47 è stata evidenziata una risposta infiammatoria di fase acuta, con un picco di produzione di CRP e SAA a 48 ore e, quindi, contemporaneo alla variazione massima del quadro lipidico. Dopo 48 ore sono state evidenziate anche alterazioni significative nella distribuzione delle sottopopolazioni HDL: la concentrazione di HDL contenenti sia apoA-I che apoA-II risulta ridotta e le dimensioni della frazione HDL3 sono aumentate rispetto all'ammissione. Inoltre, l'entità della risposta infiammatoria e l'aumento delle dimensioni delle HDL3 risultano essere correlate in modo significativo non con l'apoA-I, ma con la riduzione dell'apoA-II, suggerendo il coinvolgimento di quest'ultima nelle alterazioni del sistema HDL nel corso di una risposta infiammatoria di fase acuta quale l'infarto del miocardio.

Infiammazione e fenomeno “no-reflow” in pazienti con infarto miocardico acuto.

M. Mussardo, F. Airoldi, C. Godino, E. Ammirati, G. Melisurgo, A. Pessina, G. Ruotolo, D. Cianflone, A. Maseri

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

INTRODUZIONE: Negli ultimi anni è emersa l'importanza clinica e prognostica della perfusione del microcircolo coronarico dopo la ricanalizzazione dell'arteria epicardica in pazienti con infarto miocardico acuto.

Si definisce fenomeno “no-reflow” una inadeguata perfusione miocardica a fronte di una efficace ricanalizzazione dell'arteria epicardica responsabile dell'infarto.

E' noto che nella patogenesi di questo fenomeno il sistema infiammatorio è coinvolto attraverso l'attivazione dei neutrofili, l'adesione cellulare neutrofili/endotelio, neutrofili/piastrine, la produzione e rilascio di citochine e il danno cellulo-mediato.

SCOPO: vogliamo verificare l'ipotesi che, nei pazienti con infarto miocardico acuto, un pattern infiammatorio elevato all'ingresso può associarsi ad una maggiore probabilità di sviluppare il fenomeno no-reflow.

MATERIALI E METODI: al fine di accentuare le caratteristiche biologiche, abbiamo confrontato, per casi appaiati, 15 pazienti consecutivi (14 maschi, 1 femmina, età media 64.8 anni) con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (trattati con PTCA primaria entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi) che hanno sviluppato no-reflow angiografico, con 15 pazienti, con fenotipo clinico simile, che non hanno sviluppato no-reflow angiografico. Sono stati esclusi pazienti affetti da patologie che avrebbero potuto alterare il quadro infiammatorio (infezioni, neoplasie attive, terapie immunosoppressive, recenti interventi chirurgici).

L'attività infiammatoria è stata valutata misurando hsPCR, da un prelievo di sangue venoso periferico effettuato in pronto soccorso (prima della PTCA e prima dell'innalzamento dei markers di necrosi miocardica). La hsPCR è stata dosata con metodo nefelometrico.

RISULTATI: nella popolazione no-reflow abbiamo osservato livelli di PCR significativamente più elevati rispetto alla popolazione reflow (media \pm SD): no-reflow: 3.1 ± 2.1 ; reflow: 1.7 ± 1.5 ; $p=0.0282$.

CONCLUSIONI: questi dati potrebbero essere espressione di una maggiore attività infiammatoria nei pazienti che sviluppano no-reflow. Gli indici infiammatori sono indipendenti dal danno necrotico e potrebbero provare un ruolo causale dell'infiammazione nel fenomeno no-reflow.

Abbiamo dimostrato che, elevati livelli di PCR in pazienti con infarto miocardico acuto, potrebbero predire una maggiore probabilità di sviluppare il fenomeno no-reflow. Quindi, i dati confermano il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi di questo fenomeno.

Relazione tra Proteina C-Reattiva ed effetti del Valsartan sulla Fibrillazione Atriale in Pazienti con Scompenso Cardiaco. Dati su 4196 pazienti dello studio Val-HeFT.

M Salio¹, R Latini¹, S Masson¹, S Barlera¹, AP Maggioni², G Tognoni³,

1 IRFMN, Milano;

2 ANMCO, Firenze;

3 Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro..

Background: La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente forma di aritmia nella pratica clinica, interessando circa il 6% della popolazione con un'età superiore ai 65 anni. L'infiammazione sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo e la progressione della FA. Alti livelli plasmatici di proteina C reattiva (CRP) sono stati associati ad un aumento del rischio di questa aritmia. Sono stati valutati il valore prognostico di CRP e l'effetto del Valsartan (V), un bloccante recettoriale dell'angiotensina II, sulla CRP in 4196 pazienti arruolati nello studio Val-HeFT.

Metodi: L'effetto del V sulla CRP (hs-CRP, Dade Behring) durante lo studio è stato valutato tramite ANCOVA. La relazione fra CRP, trattamento con V e insorgenza di FA è stata studiata con modelli di Cox univariato e multivariato. **Risultati:** V ha ridotto la CRP nei pazienti che non ricevevano ACEi (- 0,32 mg/l a 4 mesi, p= 0,04; - 0,42 mg/l a 12 mesi, p= 0,02). CRP era più elevata nei pazienti con FA all'ingresso dello studio (3,95 [1,80-8,36] mg/L, n=496) rispetto ai pazienti in ritmo sinusale (RS) (3,13 [1,38-7,42] mg/L, n= 287 p=0,0005). L'incidenza a 2 anni di FA era 6,0 % dei pazienti in RS con CRP sotto la mediana (3,23 mg/L) e 7,6 % in quelli con CRP sopra la mediana (p=0,04). I predittori indipendenti di insorgenza di FA sono in tabella. Livelli di CRP superiori alla mediana (3,23 mg/L) sono indipendentemente associati ad un aumento del 31% del rischio di insorgenza di FA. **Conclusioni:** La CRP è un indicatore prognostico indipendente del rischio di insorgenza di FA. Il V diminuisce questo rischio del 35%.

	χ^2	HR	95%CI
BNP (sopra la mediana)	29,7	2,04	1,58-2,63
Valsartan	12,6	0,65	0,51-0,82
Età (>70 anni)	6,76	1,38	1,07-1,77
Eziologia ischemica	5,36	1,35	1,05-1,74
CRP (sopra la mediana)	4,84	1,31	1,03-1,66
Frequenza cardiaca (sopra la mediana)	3,89	0,78	0,62-0,99

I livelli intracellulari di GSH come marker indipendente di perossidazione lipidica in pazienti con scompenso cardiaco.

Campolo J*, Sedda V*, De Maria R*, Caruso R*, Turazza F°, Parolini M*, Roubina E*, De Chiara B*, Cighetti G#, Frigerio M°, Vitali E°, Parodi O*.

*Istituto di Fisiologia Clinica CNR - Sezione di Milano, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano;

°Dipartimento Cardiologico, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano;

#Dipartimento di Chimica, Biochimica e Biotecnologia, Università di Milano.

Introduzione. Il ruolo degli aminotioili nello stress ossidativo e la loro associazione con la perossidazione lipidica nello scompenso cardiaco (SC) non sono ancora chiari. Scopo del nostro lavoro è stato di verificare l'eventuale correlazione tra le concentrazioni ematiche e plasmatiche dei tioili e la perossidazione lipidica come marker di stress ossidativo.

Metodi. In 26 pazienti con SC candidati a trapianto di cuore e in 26 controlli con fattori di rischio ma senza patologie cardiovascolari, selezionati per sesso ed età con la popolazione in studio, sono stati analizzati i livelli nel sangue in toto di glutatione (GSH) ridotto, indicativi delle concentrazioni intracellulari di GSH, e le concentrazioni plasmatiche ridotte e totali di cisteina, cisteinilglicina, omocisteina e GSH. Sono state valutate anche le concentrazioni plasmatiche di α -tocoferolo, acido ascorbico e malondialdeide libera (MDA).

Risultati. I livelli di MDA ($1.28 \pm 0.98 \mu\text{M}$ vs $0.66 \pm 0.28 \mu\text{M}$, $p = 0.006$) e le concentrazioni di GSH ridotto nel sangue ($674 \pm 333 \mu\text{M}$ vs $478 \pm 317 \mu\text{M}$, $p = 0.016$) sono risultati significativamente aumentati nei pazienti con SC rispetto ai controlli, mentre i livelli di α -tocoferolo risultano più bassi ($16 \pm 4 \mu\text{M}$ vs $25 \pm 11 \mu\text{M}$, $p = 0.001$) nel primo gruppo rispetto al secondo. Alla regressione logistica multivariata, l'incremento di GSH nel sangue (OR 1.003 per unità incrementale, 95% CI 1.001-1.006, $p = 0.008$) e l'eziologia ischemica (OR 20, 95% CI 2.6-155, $p = 0.004$) e non ischemica (OR 11, 95% CI 1.3-99, $p = 0.026$) dello SC, sono risultati i soli parametri indipendenti predittori di perossidazione lipidica, espressa come concentrazione di $\text{MDA} \geq 1.00 \mu\text{M}$.

Conclusioni. Alterazioni nei livelli intracellulari di GSH ridotto sono associate ad un incremento della perossidazione lipidica nello scompenso cardiaco.

Polimorfismi di eNOS (D298 e IVS18+27C) sono associati a ristenosi intra-stent in pazienti cardiopatici in assenza di diabete tipo 2 noto.

Elena Galluccio, Lucilla D. Monti, Pietro Lucotti, Emanuela Setola, Lorena Citterio, Sabrina Costa, Emilia P. Sandoli, Alfredo Castelli, Giorgio Casari, Antonio Colombo, PierMarco Piatti.

Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, Milano.

E' noto che una più alta incidenza di ristenosi caratterizza i pazienti diabetici tipo 2 con malattia cardiovascolare. Polimorfismi del gene di eNOS sono stati associati alla suscettibilità di malattia coronarica aterosclerotica e spasmo coronarico. Sebbene l'insulino-resistenza si associ sia al diabete di tipo 2 che alla malattia cardiovascolare, poco è noto sull'associazione fra insulino-resistenza e polimorfismi di eNOS. Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'associazione fra polimorfismi di eNOS (2 SNPs) e la presenza di ristenosi intra-stent in pazienti affetti da malattia coronarica monovasale non diabetici noti ma stratificati per la presenza di normotolleranza (NGT), intolleranza ai carboidrati (IGT) o diabete di tipo 2 a un OGTT eseguito sei mesi dopo l'impianto di stent. Sono stati studiati 132 pazienti cardiopatici e 207 soggetti di controllo, paragonabili per età, sesso, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica. Sono state studiate le varianti Glu298Asp e IVS18+27A-C di eNOS che sono state correlate con parametri metabolici e ormonali. D298 e IVS18+27C era presente nel 24% dei soggetti con ristenosi rispetto a 11.4% dei soggetti cardiopatici e a 2.4% dei controlli sani ($p < 0.003$ e $p < 0.0001$, rispettivamente). Considerando solo i pazienti NGT o IGT, D298 e IVS18+27C era presente nel 36% dei pazienti con ristenosi rispetto a 15.7% dei pazienti cardiopatici e a 2.4% dei controlli sani ($p < 0.01$ e 0.0001 rispettivamente). La presenza di D298 e IVS18+27C nel gruppo NGT e IGT, rispetto ai gruppi wild-type o eterozigote, era caratterizzata per la presenza di iperinsulinemia basale e post-carico, livelli basali aumentati di omocisteina e leptina ma livelli ridotti di adiponectina. A questi dati si associava un "minimal lumen diameter" significativamente ridotto e un lunghezza della ristenosi significativamente aumentata al follow-up. In conclusione, la presenza di D298 e IVS18+27C sembra caratterizzare una ripresa di malattia più importante e aggressiva correlata alla presenza di stimate di insulino-resistenza e disfunzione endoteliale in un gruppo di pazienti cardiopatici non diabetici che presentano ristenosi sei mesi dopo impianto di stent.

Alterazioni del pattern tiolico nell'infarto miocardico acuto trattato con angioplastica primaria e correlazione con eventi a distanza.

Caruso R*, De Chiara B*, Sedda V*, Dellanoce C*, Campolo J*, Mafrici A°, Famoso G#, Parolini M*, Lualdi A#, Parodi O*.

*Istituto di Fisiologia Clinica-CNR, Sez. Milano; °Dipartimento Cardiologico Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; #Centro Cardiologico Monzino, Milano

Premessa: Lo stress ossidativo è coinvolto nella fase acuta dell'infarto miocardico (IM) in relazione al fenomeno di occlusione-riperfusione. Scopo dello studio è stato analizzare la dinamica del pattern tiolico nell'IM e correlarla con eventi avversi a distanza.

Metodi: 97 pazienti (80 maschi, mediana [range interquartile] 63 [53, 69] anni), al primo episodio di IM (53% con sopraslivellamento tratto ST) trattato con angioplastica primaria, sono stati sottoposti a prelievo ematico al 5°-6° giorno dopo l'ammissione in ospedale. La vitamina E, l'acido ascorbico, le forme totali e ridotte plasmatiche di omocisteina (Hcy), cisteina, glutatione (GSH) e cisteinilglicina e il GSH ridotto nel sangue (GSHbl) sono stati dosati con HPLC. Ulteriori prelievi di sangue sono stati effettuati in un sottogruppo di 14 pazienti entro 1 ora e a 72 ore dall'angioplastica. Il follow-up clinico è stato di 15 [9, 17] mesi, in relazione alla comparsa di eventi cardiaci avversi (morte cardiaca, IM non fatale, rivascolarizzazione non elettiva).

Risultati: La dinamica del pattern tiolico nel sottogruppo di pazienti ha evidenziato che il GSH ridotto plasmatico ($p=0.02$), il GSH totale plasmatico ($p=0.002$), la cisteinilglicina ($p=0.01$) e la vitamina E ($p=0.005$) diminuiscono significativamente. Al contrario, il GSHbl ($p=0.004$), l'Hcy totale ($p=0.03$) e la cisteina totale ($p=0.03$) aumentano in modo significativo nel corso dei tre tempi di prelievo. Durante il follow-up, 20 (21%) pazienti hanno avuto evento cardiaco avverso. All'analisi multivariata il GSH ridotto plasmatico si è rivelato unico predittore indipendente di eventi (RR 0.42, 95% CI 0.18-0.99, $p=0.04$).

Conclusioni: I risultati del pattern tiolico suggeriscono la presenza di un ambiente proossidante. Inoltre il GSH ridotto plasmatico discrimina alla dimissione i pazienti più a rischio di sviluppare eventi avversi a distanza. Questa informazione, a basso costo e facilmente reperibile, può selezionare pazienti con elevato consumo di scavengers che beneficerebbero di un trattamento antiossidante nel follow-up.

Markers di infiammazione eosinofila e cardiopatia ischemica coronarica: utilità prognostica dei livelli plasmatici di eotaxina-3

Piercarlo Minoretti, Colomba Falcone, Angela D'Angelo, Diego Geroldi, Enzo Emanuele

Centro Interdipartimentale di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia

Background. Gli indici infiammatori sono stati ampiamente studiati come markers prognostici in pazienti affetti da coronaropatia aterosclerotica. La famiglia delle eotaxine comprende tre distinti peptidi (eotaxina, eotaxina-2 and eotaxina-3) coinvolti nell'infiammazione eosinofila. Osservazioni in vitro e studi clinici hanno suggerito che le eotaxine potrebbero giocare un ruolo importante nella infiammazione vascolare, ma attualmente in letteratura non sono disponibili dati circa la loro utilità prognostica in pazienti affetti da coronaropatia documentata da esame angiografico.

Metodi. Abbiamo arruolato e studiato 1014 pazienti italiani con coronaropatia aterosclerotica documentata angiograficamente (presenza di una stenosi maggiore del 50 % del lume in almeno un vaso coronarico). Le concentrazioni plasmatiche delle tre eotaxine sono state misurate in campioni prelevati prima all'esecuzione dell'esame angiografico. L'utilità prognostica dei markers di infiammazione eosinofila per infarto acuto del miocardio o morte per cause cardiovascolari è stata valutata in un *follow-up* della durata media di 2.7 anni (massimo 4.1 anni), confrontandola con quella della proteina C-reattiva.

Risultati. Si sono registrati al *follow-up* 74 morti per cause cardiovascolari e 31 infarti acuti del miocardio non letali. Inaspettatamente, sono stati osservati più bassi livelli plasmatici di eotaxina-3 nei pazienti con eventi cardiovascolari avversi, mentre non è stata riscontrata nessuna associazione per le altre due eotaxine. Dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali e le caratteristiche cliniche e terapeutiche della nostra popolazione, i pazienti del quartile superiore per i livelli di eotaxina-3 presentavano un *hazard ratio* di 0.42 (95% CI, da 0.29 a 0.61, $P < 0.001$) per futuri eventi cardiovascolari quando comparati con soggetti appartenenti al quartile più basso. Questo dato era indipendentemente da un quadro infiammatorio sistemico rilevato dalla concentrazione plasmatica della proteina C-reattiva.

Conclusioni. Bassi livelli plasmatici della chemochina regolatoria eotaxina-3 sono un predittore indipendente per futuri eventi cardiovascolari in pazienti coronaropatici. Il nostro lavoro è il primo in letteratura a documentare una maggiore utilità, nella stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare, della eotaxina-3 rispetto alla proteina C-reattiva.

Valutazione dell'andamento temporale dello stato redox e del profilo infiammatorio nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST.

Sedda V*, De Chiara B*, Caruso R*, Dellanoce C*, Campolo J*, De Maria R*, Caracciolo M*, Mafrici A°, De Biase A°, Parodi O*.

*Istituto di Fisiologia Clinica - CNR, Sez. Milano; °Dipartimento Cardiologico Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Introduzione: Il più comune meccanismo patogenico nelle sindromi coronariche acute (ACS) è la rottura di placca aterosclerotica vulnerabile. Diversi studi attribuiscono un importante ruolo in tale processo ad un'alterazione dello stato infiammatorio-redox. Scopo dello studio è stato valutare lo stato redox degli aminotioili, i livelli plasmatici dell'enzima mieloperossidasi (MPO), come marker di attivazione neutrofilica, e l'attività dell'enzima antiossidante glutatione perossidasi-1 (GPx-1), in pazienti con ACS.

Metodi: Sono stati arruolati 23 pazienti con ACS (angina instabile, IMA ST sotto), e 17 pazienti con SA (angina stabile) come popolazione di controllo. Sono stati dosati, in campioni di sangue venoso prelevati al momento dell'ammissione e alla dimissione dopo coronarografia, le forme ridotte e totali dell'omocisteina (Hcy), cisteina, cisteinilglicina e glutatione (HPLC) nel plasma e nel sangue, la MPO plasmatica (ELISA) e la GPx-1 eritrocitaria (Test Colorimetrico).

Risultati: Il rapporto plasmatico dell'Hcy ridotta/Hcy totale (rHcy/tHcy) al basale è risultato significativamente più elevato nei pazienti ACS rispetto agli SA [mediana (range interquartile) 0.015 (0.010;0.027) vs 0.010 (0.010;0.017) rispettivamente; p=0.02]. Nessun altro parametro considerato ha discriminato le due popolazioni al basale. L'attività della GPx-1 ha mostrato un significativo incremento negli ACS ed un decremento negli SA alla dimissione rispetto al basale (delta %, p=0.03); un comportamento opposto è stato osservato per il delta % MPO (p=0.03).

Conclusioni: Il più elevato rapporto rHcy/tHcy nei pazienti ACS rispetto agli SA al basale, nonostante un simile pattern tiolico, suggerisce un'associazione tra un disequilibrio nel metabolismo dell'Hcy e l'equivalente clinico di rottura di placca. Inoltre, la diminuzione dei livelli di MPO plasmatici e l'aumento dell'attività della GPx-1 alla dimissione, supporta l'ipotesi dell'azione protettiva della GPx-1 contro lo stress ossidativo nel distretto cardiovascolare. Saranno necessari ulteriori studi per chiarire se un'eventuale inibizione di tale meccanismo protettivo possa influire negativamente sul decorso clinico a distanza.

Prevenzione del rischio cardiovascolare assoluto: un progetto in medicina generale

Daniela Malnis* Giovanni Beghi* Patricia Crollari**

* Dipartimento Cure Primarie A.S.L. Provincia Milano 1

** Direzione Sanitaria A.S.L. Provincia Milano 1

Il progetto di prevenzione del rischio cardiocerebrovascolare nasce nel 2002 attraverso la collaborazione dei medici di medicina generale, i medici specialisti ospedalieri e la Azienda Sanitaria Locale della Provincia di Milano 1, con l'obiettivo di valutare la popolazione afferente agli ambulatori di medicina generale e di ridurre il rischio cardiovascolare.

Si sviluppa in diverse fasi:

1. definizione del progetto in collaborazione con i medici di famiglia;
2. elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici e linee guida, con il contributo dei medici specialisti;
3. corsi di aggiornamento e formazione, tenuti negli anni 2003 e 2004;
4. definizione della reportistica e dei tempi.

TEMPI: inizio del progetto 2° semestre 2002; primo report dicembre 2002; report semestrali fino al dicembre 2004.

PARTECIPAZIONE: hanno partecipato 494 medici di famiglia su un totale di 788; sono stati identificati 33.977 pazienti di età compresa tra i 40 e i 75 anni, con un rischio cardiocerebrovascolare assoluto (\Rightarrow 20 secondo la carta del rischio europea). 20.100 pazienti sono stati seguiti per tutto il periodo di osservazione: di questi il 67% in prevenzione primaria (di cui il 20% diabetici), e il 33% in prevenzione secondaria (precedenti eventi cardiocerebrovascolari maggiori), di cui il 13% diabetici.

RISULTATI: a distanza di trenta mesi dall'arruolamento i pazienti in prevenzione primaria avevano raggiunto i seguenti risultati:

il 50,4% presentava una normalizzazione del rischio (< 20%)

il 28 % presentava una riduzione del rischio iniziale

il 18 % non mostrava modificazione nel profilo di rischio

il 3,6 % presentava un peggioramento del rischio iniziale

Confrontando i ricoveri medici ordinari e day hospital riferiti ai pazienti arruolati nel progetto effettuati nel primo semestre 2003 verso il primo semestre 2004 e prendendo in considerazione le patologie correlate al rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, cardiopatia ipertensiva, cardionefropatia, disturbi circolatori dell'encefalo, IMA, ischemia cardiaca, angina pectoris, diabete mellito), si osserva una diminuzione del 20,14% nel numero dei pazienti che hanno avuto ricovero e del 20,5% nel numero dei ricoveri effettuati.

Identificazione di nuovi ligandi dei recettori PPAR α PPAR γ , e analisi della struttura tridimensionale dei complessi recettore-ligando

V.Cafiero, C.Godio, N.Mitro, D.Caruso, G.Fracchiolla¹, A.Laghezza¹, A.Lavecchia², F.Lodiodice¹, F.Mazza³, E.Novellino², G.Pochetti³, P.Tortorella¹, V. Tortorella¹ e M.Crestani

Università degli Studi di Milano; Università degli Studi di Bari¹; Università degli Studi di Napoli²; Istituto di Cristallografia, CNR, Roma³

I Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) alfa, gamma e delta sono recettori nucleari coinvolti nella regolazione del metabolismo lipidico e glucidico, nel differenziamento cellulare, nella risposta infiammatoria e in processi patologici quali diabete di tipo 2, aterosclerosi, obesità e tumori.

Considerato il coinvolgimento dei PPARs in questi processi e il crescente interesse nello studio di composti con attività dualistica sui recettori PPARalfa e PPARgamma, in grado di combinare gli effetti benefici sul metabolismo lipidico e glucidico, scopo di questa ricerca è stata la caratterizzazione delle proprietà biologiche di molecole sintetiche con attività dualistica, come la coppia di enantiomeri LT127 e LT160, e LT175 derivati da un composto precedentemente caratterizzato nel nostro laboratorio.

L'analisi dell'attività trascrizionale ha evidenziato che LT160 e LT175 attivano entrambi i recettori, con una potenza ed efficacia più elevate del Wy14,643 sull'isotipo alfa ma con una potenza ed efficacia inferiori o paragonabili al rosiglitazone sull'isotipo gamma, mentre LT127 ha potenza ed efficacia minori degli altri composti analizzati sia su PPARalfa che su PPARgamma. L'attività di questi composti è stata confermata misurando l'espressione di geni bersaglio di PPARalfa e gamma.

Per caratterizzare il tipo di interazione recettore-ligando abbiamo purificato e cristallizzato la proteina contenente il ligand binding domain di PPARgamma per poi analizzare queste strutture ai raggi X, in presenza dei due ligandi. L'analisi cristallografica ha rivelato che LT160 assume due diverse conformazioni nel sito attivo del recettore, mentre LT175 si dispone in un'unica posizione. Abbiamo confrontato le posizioni assunte da LT160 e LT175 nella tasca recettoriale con quella assunta dal rosiglitazone, per giustificarne la diversa attività su PPARgamma. La potenza più elevata del rosiglitazone è giustificata dalla maggiore rigidità strutturale conferita all'alfa-elica 12 che consente una più stabile interazione con il coattivatore SRC-1.

Lo studio della struttura tridimensionale del complesso ligando-recettore è risultata fondamentale per stabilire la relazione struttura-attività di questi ligandi e per il disegno razionale di nuove molecole con attività dualistica.

Associazione tra i polimorfismi del recettore¹ per la fractalkina e aterosclerosi carotidea

Garlaschelli K², Norata GD^{1,2}, Ongari M², Raselli S², Grigore L², Catapano AL^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

²Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano

Introduzione. L'infiammazione gioca un ruolo importante nella patogenesi e nella progressione dell'aterosclerosi. Le chemochine mediano l'accumulo di cellule infiammatorie nella placca aterosclerotica. Numerosi studi suggeriscono che la chemochina fractalkina (FKN) e il suo recettore CX3CR1 contribuiscono all'accumulo di leucociti nella placca. Due polimorfismi comuni del gene della CX3CR1 sono stati associati con una diminuzione della frequenza delle sindromi coronariche acute. Scopo della nostra ricerca è stato quello di investigare il ruolo dei due SNP, V249I e T280M del gene CXCR1 sulla progressione della patologia carotidea.

Soggetti e metodi. La presenza dei polimorfismi è stata determinata in 1163 soggetti dello studio PLIC e correlata al profilo lipidico, alla glicemia e allo spessore medio intimale (IMT) della carotide comune all'arruolamento e dopo due anni di follow up. La genotipizzazione è stata effettuata tramite amplificazione mediante PCR e successiva digestione dell'amplificato con enzimi di restrizione specifici per i 2 polimorfismi.

Risultati. La frequenza dei 2 polimorfismi è risultata in accordo con i dati riportati in letteratura

Polimorfismo CX3CR1	Wild type (n,%)	Eterozigoti (n,%)	Omozigoti (n,%)
V249I	685, 58.6%	397, 34%	86, 7.4%
T280M	869, 74.7%	255, 21.9%	39, 3.4%

Non è stata rilevata alcuna differenza tra le IMT nei soggetti wild type e omozigoti per l'allele raro per il polimorfismo V249I. Per quanto riguarda il polimorfismo T280M è stata osservata una differenza significativa di IMT alla visita 1 tra soggetti wild type e omozigoti per l'allele raro (0.648 ± 1.443 mm vs 0.590 ± 0.126 mm; $p=0.014$). Tale differenza resta significativa anche alla seconda visita (0.670 ± 0.134 mm vs 0.607 ± 0.118 mm; $p=0.012$). Alla visita 1, tali soggetti presentano inoltre inferiori livelli di trigliceridi (86 ± 38 mg/dL vs 109 ± 65 mg/dL; $p=0.028$). Alla visita 2, gli omozigoti mutati mostrano livelli inferiori di colesterolo LDL (122 ± 34 mg/dL vs 136 ± 33 mg/dL, $p=0.029$) e glicemia (85 ± 19 mg/dL vs 91 ± 17 mg/dL, $p=0.038$) rispetto ai wild type. Correggendo i dati per i livelli di trigliceridi, glicemia e colesterolo LDL la differenza di IMT rimane significativa.

Conclusioni. I portatori dell'allele raro dello SNP T280M del recettore della fractalkina mostrano una diminuita progressione dell'aterosclerosi carotidea. Attualmente stiamo verificando se i meccanismi alla base di questo effetto positivo siano legati ad un'alterazione della risposta infiammatoria.

Studio della correlazione del polimorfismo G276T del gene dell'adiponectina con i parametri di progressione della patologia aterosclerotica carotidea.

Ongari M², Norata GD^{1,2}, Garlaschelli K², Raselli S², Grigore L², Catapano AL^{1,2}

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia

2Centro per lo studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano

Introduzione: Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato come il tessuto adiposo non rappresenti semplicemente un organo di deposito delle riserve energetiche, ma tramite la sintesi di molecole dette "adipochine", esso possa essere considerato un vero e proprio organo endocrino coinvolto nella regolazione dell'omeostasi energetica e del metabolismo. Tra le adipochine una parte importante spetta all'adiponectina e numerose ricerche sembrerebbero evidenziare l'esistenza di correlazioni tra alcune condizioni patologiche quali l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2 e vari parametri della sindrome metabolica, con alterazioni tanto dei livelli plasmatici dell'adiponectina quanto con la presenza di alcuni polimorfismi del gene corrispondente .

Scopo e metodi: il genotipo del polimorfismo G276T per il gene dell'adiponectina è stato determinato in 1068 soggetti dello studio PLIC, in cui sono stati valutati il profilo lipidico, lo spessore intimale medio della carotide comune (IMT) e la glicemia all'arruolamento e dopo due anni. La genotipizzazione è stata effettuata tramite real time PCR mediante l'utilizzo di sonde specifiche per i due alleli del polimorfismo considerato.

Risultati: la frequenza del polimorfismo nella nostra popolazione è risultata in accordo con i dati presenti in letteratura: wild type (n=573, 53,6%), eterozigoti (n=404, 37,8%), omozigoti per l'allele raro (n=91, 8,5%). L'analisi statistica dei dati evidenzia che i soggetti omozigoti per l'allele raro mostrano una progressione dell'ispessimento medio intimale nei 2 anni di follow up significativamente più basso rispetto ai soggetti eterozigoti e ai soggetti con l'allele comune (-0.03 ±0.11mm nei soggetti 276TT vs 0.17mm ±0.05mm nei soggetti 276GT vs 0.26mm ±0.04mm nei soggetti 276 GG).

Conclusione: Nella popolazione PLIC la presenza dell'allele raro del polimorfismo G276T del gene dell'adiponectina sembrerebbe essere associato ad una ridotta progressione dell'ispessimento medio-intimale carotideo.

Il polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ 2, insulino-resistenza, metabolismo degli acidi grassi in bambini obesi.

Turri O*, Battaglioli L, Erario M*, La Torre A*, Verduci E, Scaglione S**, Melzi d'Erii GV*, Biondi ML*

* Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia Azienda Ospedaliera S. Paolo-Milano; ** Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliera S. Paolo-Milano

Non è chiara la relazione esistente tra il polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ 2 (peroxisome proliferator activated receptor gamma2), sensibilità all'insulina e profilo degli acidi grassi plasmatici.

In questo studio, per esaminare se il polimorfismo Pro 12Ala può essere associato con la resistenza all'insulina e il profilo degli acidi grassi plasmatici nei bambini obesi, sono stati appunto studiati 112 bambini affetti da obesità (età media 10,4 \pm 2.8 anni). Il criterio seguito per classificare l'obesità è in accordo con l'International Obesity task force.

Nei soggetti studiati sono stati dosati glicemia e insulinemia a digiuno, colesterolo totale e HDL, trigliceridi ed è stato determinato il profilo degli acidi grassi. La resistenza all'insulina (IR) è stata valutata seguendo il modello HOMA-IR (homeostatic model assessment). Il DNA genomico è stato estratto da sangue periferico utilizzando un kit commerciale standardizzato e il polimorfismo Pro12Ala è stato analizzato tramite sequenziamento automatico del DNA. I portatori dell'allele Alanina avevano una prevalenza del 19%.

L'analisi di regressione logistica multipla ha dimostrato che il genotipo Pro/Ala rispetto al genotipo Pro/Pro risulta associato indipendentemente con 1) i livelli di insulina a digiuno ($p=0.032$), 2) la resistenza all'insulina ($HOMA-IR = \text{glicemia a digiuno} \times \text{insulina a digiuno} / 22.5$) ($p=0.05$) 3) i livelli plasmatici di c20:3n-9 ($p=0.004$) e 4) n-6/n-3 PUFA ($p=0.063$). I valori medi (SD) dei livelli di insulina a digiuno, HOMA, c20:3n-9 e n-6/n-3 PUFA nei soggetti Pro/Pro e Pro/Ala erano rispettivamente: 21.7 (13.1) vs 13.1 (6.6)mU/ml; 4.7 (3.9)vs 3.0 (2.0); 0.17 (0.15)vs 0.09 (0.02) mg/dl e 14.2 (3.3) vs 12.7 (2.2).

In questo studio il polimorfismo Pro12Ala risulta correlato ad una maggiore sensibilità all'insulina e ad un profilo di acidi grassi plasmatici favorevole. Possiamo quindi ipotizzare che i bambini obesi portatori dell'allele Ala possano essere protetti dallo sviluppo di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2 grazie all'effetto fenotipico sulla resistenza all'insulina e sul metabolismo degli acidi grassi plasmatici.

Profili di rischio in pazienti con primo infarto miocardico acuto in tre paesi: cina, italia e scozia. studio pilota

Annalisa Pessina, Nicole Cristell, Giacomo Ruotolo, Enrico Ammirati, Giulio Melisurgo, Marco Mussardo, Neil Uren^a, Hui Li^b, Domenico Cianflone, Attilio Maseri on behalf of the “FAMI Investigators”

Università Vita-Salute San Raffele, Milano; (a)Royal Infirmary, Edinburgh; (b)People’s University of Beijing

Introduzione. L’infarto miocardico acuto (IMA) insorge del tutto inaspettatamente come prima manifestazione clinica di malattia coronarica in oltre il 50% dei casi. L’infiammazione gioca un ruolo fondamentale nell’insorgenza dell’ IMA, tuttavia elevati livelli di marker sistemici d’infiammazione si ritrovano solo nella metà dei casi. C’è una differenza di 12 volte nell’incidenza di IMA tra le popolazioni orientali e quelle dei paesi del Nord Europa, con l’Italia in una posizione intermedia. Il progetto FAMI (First Acute Myocardial Infarction) è uno studio multietnico, multicentrico e osservazionale sulle cause infiammatorie, genetiche ed ambientali dell’IMA in Cina, Italia e Scozia che prevede di arruolare 500 pazienti con IMA, con anamnesi negativa per cardiopatia ischemica e 500 controlli non consanguinei, appaiati per età e sesso, per ciascun Paese.

Obiettivo. L’obiettivo generale dello studio è identificare nuovi meccanismi patogenetici dell’IMA, oltre ai fattori di rischio noti, per sviluppare ulteriori e più accurati approcci per lo screening di individui a rischio e protocolli di prevenzione personalizzati.

Metodi. I pazienti sono studiati mediante un prelievo entro sei ore dall’esordio dei sintomi, per la caratterizzazione biologica, e con un questionario dettagliato, per la caratterizzazione clinica. Per validare le procedure dello studio FAMI è stato eseguito uno studio pilota sui primi 50 pazienti consecutivi in ciascuno dei tre paesi e sui primi 50 controlli cinesi analizzando i questionari e dosando colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, hs-PCR e marker di danno miocardico.

Risultati. I livelli di colesterolo totale e LDL sono significativamente più elevati nei pazienti scozzesi rispetto a italiani e cinesi ($p < 0,001$). I valori di hs-PCR sono significativamente più alti nei pazienti scozzesi rispetto ai cinesi ($p < 0,05$); inoltre la hs-PCR nei pazienti cinesi sono significativamente più elevati dei corrispondenti controlli ($p < 0,02$).

Conclusione. La fase pilota ha dimostrato che i fattori di rischio classici, caratteristici della società occidentale, sono ampiamente presenti nella popolazione cinese. La componente infiammatoria sembra essere più prevalente nella popolazione scozzese ed in particolari sottogruppi quali pazienti con angina instabile pre-infartuale e fumatori.. Tutto ciò potrebbe riflettere un diverso profilo infiammatorio di base nei tre Paesi, che dovrà essere esplorato sull’intera popolazione in studio.

I polimorfismi dei recettori delle chemokine e l'aneurisma dell'aorta addominale: risposte TH1/TH2 mediate

Barassi A.^a, Turri O.^b, Erario M.^b, Battaglioli L.^b, La Torre A.^b, Melzi d'Eril GV^c, Biondi ML.^b

(a) DSBSC, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; (b) Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Az Ospedaliera San Paolo, Milano; (c) Dip. di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Milano.

L'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è una patologia che si manifesta nel 3% degli individui di età superiore ai 60 anni. La sua prevalenza tende ad aumentare e ciò comporterà un considerevole aumento della morbilità, mortalità, nonché delle spese sanitarie. La patogenesi dell'AAA si basa sulla degradazione dei componenti della matrice extracellulare e sulla perdita dell'integrità strutturale della parete arteriosa. Tali fenomeni sono in parte dovuti alla presenza di una reazione infiammatoria in corrispondenza della lesione aneurismatica. I linfociti T localizzati nella lesione appartengono a due differenti famiglie in base alla natura stenotica o ectasica del processo aterosclerotico. I TH1 appaiono predominanti nelle lesioni stenotiche ed esprimono i recettori CCR5, il CXCR1 e il CCR2 per le chemokine; viceversa, i TH2 si trovano a livello delle lesioni aneurismatiche esprimendo i recettori CCR3, CCR4 e CCR8. Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare i genotipi CCR5, CCR2 e CXCR1 di pazienti con AAA e pazienti affetti da patologie occlusive quali la patologia occlusiva arteriosa periferica (PAOD) e la stenosi delle carotidi interne (CS). In questo studio sono stati esaminati 77 pazienti affetti da AAA (11F/66M, 71±6y), 76 pazienti con PAOD (18F/58M, 68±9y), 62 pazienti con CS (28F/34M, 69±8y) e 90 controlli (30F/60M, 68±7y). Il DNA è stato estratto da sangue intero e la PCR eseguita con specifici primers. Lo studio ha dimostrato che i genotipi CCR5 mutati e V249I di CXCR1 sono statisticamente più frequenti tra i pazienti con AAA rispetto ai pazienti con patologia ostruttiva [$p < 0.014$ e OR(CI, 95%) 2.51(1.11-5.79); $p < 0.02$ e OR(CI, 95%) 2.01(1.0-3.81)]. Per valutare l'effetto combinato di questi genotipi, i tre gruppi considerati (AAA, ostruttivi e controlli) sono stati stratificati in base al numero di genotipi polarizzati di TH2. Nel gruppo AAA la percentuale di pazienti con genotipo polarizzato TH2 è aumentata (20% vs 57%), al contrario del gruppo degli ostruttivi (42% vs 28%) e del gruppo controllo (32% vs 14%). I nostri dati indicano che i polimorfismi dei geni CCR5, CCR2 e CX3CR1 sono significativamente e indipendentemente associate all'evoluzione aterosclerotica dell'AAA.

Conta piastrinica e stato di nutrizione nel soggetto anziano: possibile incremento del rischio protrombotico?

Daniela Limonta, Emanuele Cereda

Servizio di Nutrizione Clinica e Dietetica, ASL Como

La malnutrizione nell'anziano resta un problema attuale sia nella realtà ospedaliera che in quella delle RSA. Ad oggi molti sono stati i marker studiati come possibili indicatori dello stato di nutrizione e, considerando i parametri emocromocitometrici, un basso numero di linfociti è comunemente considerato un fattore prognostico negativo in termini di mortalità. Recentemente è stato sottolineato che nel soggetto anziano la conta linfocitaria non sembra essere un valido marker nutrizionale. Abbiamo quindi analizzato quali altri possibili correlati emocromocitometrici è possibile riscontrare nel soggetto anziano in relazione allo stato di nutrizione.

Il processo di invecchiamento è infatti caratterizzato da un progressivo incremento della concentrazione di citochine infiammatorie (e.g. interleuchina-6). Tali molecole posseggono numerosi effetti metabolici, come quelli alla base della cachessia e della perdita di peso. Anche la trombocitosi infiammatoria è una di queste risposte.

106 anziani non auto-sufficienti [24 uomini e 82 donne; età media: 85 ± 8.5 anni (65-100); BMI: 23.6 ± 4.8 Kg/m²] sono stati studiati dal punto di vista antropometrico (peso, altezza, BMI, circonferenza del braccio, plica tricipitale, area muscolare del braccio) e biochimico (albumina, pre-albumina, transferrina, emocromo). Lo stato di nutrizione è stato definito mediante il Mini Nutritional Assessment (MNA): <24 a rischio di malnutrizione / malnutrizione (n=57), ≥ 24 normonutrizione (n=49).

Tutte le variabili antropometriche e biochimico-nutrizionali (albumina, pre-albumina, transferrina) erano direttamente correlate con lo stato di nutrizione. A livello emocromocitometrico solo la conta piastrinica (media \pm SD: 254 ± 70.3 ; range: 153-457 $10^9/L$) ha mostrato una correlazione (inversa) sia con l'MNA ($p < 0.002$) che con l'IMC ($p < 0.005$). E' stata inoltre osservata una differenza significativa nel numero delle piastrine tra i due gruppi nutrizionali identificati ($p < 0.01$). Nessuna associazione è stata invece trovata con l'età. Suddividendo i pazienti in relazione alla presenza o meno di un evento cardiovascolare pregresso non sono state evidenziate differenze nell'MNA e nella conta piastrinica.

Tale studio evidenzia che altri cambiamenti emocromocitometrici possono incorrere con il deterioramento dello stato di nutrizione. Il correlato incremento del numero delle piastrine in sé e per sé non è indicativo di un'effettiva affinità pro-trombotica pur essendo una spia di possibili complicanze a carico del paziente anziano malnutrito.

Studi futuri potrebbero essere disegnati a tale scopo.

Efficacia di tre diete nel trattamento della sindrome metabolica

L.Mondazzi, F.Muzio, E.Passaro, D.Sommariva, A.Branchi*

Divisione di Medicina Interna 1, Ospedale G.Salvini, Garbagnate Milanese,
*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

La dieta ha un ruolo importante nel trattamento della sindrome metabolica (SM) ma vi è incertezza su quale sia il regime dietetico più efficace in questa condizione patologica. Il controllo dell'apporto calorico ed il calo ponderale sono obiettivi prioritari per la loro influenza su grasso viscerale e pressione arteriosa, ma anche le caratteristiche qualitative della dieta sono importanti per i diversi effetti sul metabolismo lipidico e glucidico e, quindi, su colesterolemia HDL, trigliceridemia e glicemia. Scopo di questo studio è comparare l'effetto di 3 diete su 121 casi di SM (criteri diagnostici ATP III). Le 3 diete hanno la seguente composizione: 1) dieta bilanciata (47 pz): proteine 15%; glucidi 55%; lipidi 30% delle calorie; 2) dieta ipoglucidica (20 pz): proteine 19%; glucidi 46%; lipidi 35%; 3) dieta ipolipidica (38 pz): proteine 13%; glucidi 65%; lipidi 22%. Tutte e tre le diete si sono dimostrate efficaci nel ridurre il BMI: bilanciata: - 8.4%; ipoglucidica: - 8.4%; ipolipidica: - 11.2%. La differenza media tra fabbisogno energetico stimato e apporto energetico fornito è stata pari a 578 Kcal (bilanciata), 600 Kcal (ipoglucidica), 557 KCal (ipolipidica).

Tabella 1: Variazione della positività ai criteri diagnostici di SM alla fine dello studio

	BILANCIATA	IPOGLUCIDICA	IPOlipidica
Circonferenza vita	- 13%	- 30%*	- 34% **
Glicemia	- 72.2% *	- 57.1%	- 35.7%
HDL	- 8.3%	- 23.1%	- 14.3%
Trigliceridemia	- 33.3%	- 75.0% *	- 28.6%
Pressione arteriosa	- 17.8%	- 23.5%	- 13.5%
Sindrome metabolica	- 49% **	- 60% **	- 50% **

* P < 0.05 ** P < 0.001

Le diete considerate si sono dimostrate efficaci nella terapia della SM. Tuttavia, sembra emergere un differente effetto delle diverse diete sui singoli criteri diagnostici di SM, con una maggiore efficacia della dieta ipoglucidica sulla trigliceridemia. Tali dati, se confermati, potrebbero orientare la scelta della dieta in funzione delle caratteristiche metaboliche del singolo paziente.

Imaging dei vasa vasorum nella placca aterosclerotica mediante ecocontrasto

Giulio Melisurgo, Stefano Coli, Marco Magnoni, Massimiliano Marrocco Trischitta, Davide De Dominicis, Enrico Ammirati, Marco Mussardo, Annalisa Pessina, Domenico Cianflone, Roberto Chiesa, Attilio Maseri

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Introduzione: La proliferazione dei vasa vasorum avventiziali e la neovascolarizzazione intrapacca associati all'aterosclerosi si ritiene abbiano un ruolo nella progressione della placca e nella sua instabilità, attraverso meccanismi, quali incremento dell'infiltrato infiammatorio e fenomeni emorragici locali.

Scopo dello studio: Validare l'ipotesi che la neovascolarizzazione associata all'aterosclerosi possa essere visualizzata mediante ecocontrastografia.

Materiali e metodi: 17 pazienti con stenosi carotidea >50% sono stati sottoposti ad esame eco-color-doppler delle arterie carotidi extracraniche, completato da studio con mezzo di contrasto ecografico (microbolle, Optison). All'esame convenzionale è stata valutata l'ecogenicità e l'ecostruttura delle placche. Nelle immagini ottenute dopo somministrazione di ecocontrasto è stata ricercata la presenza di segnale proveniente dalle microbolle in sede periaavventiziale, possibile indice della presenza di vasa vasorum, e dalle microbolle nel contesto della placca, possibile segno della neovascolarizzazione intrapacca.

Risultati: Tutti i pazienti presentavano un segnale di entità variabile, proveniente da un flusso lineare di microbolle in sede periaavventiziale. Non è stata riscontrata una correlazione significativa del grado di attività periaavventiziale né con il tipo di placca, né con i principali fattori di rischio cardiovascolari, tranne una associazione positiva con l'ipertensione arteriosa. In 3 placche è risultata chiaramente evidente la presenza di microbolle in movimento all'interno della placca stessa. Questo riscontro è avvenuto solamente in placche ipoecogene o prevalentemente ipoecogene e mai in placche di altro tipo ($p = 0.0004$). L'unica placca sintomatica della nostra serie, era una placca prevalentemente ipoecogena con neovascolarizzazione intrapacca.

Discussione: Le microbolle sono traccianti vascolari puri e, pertanto, appare plausibile attribuire il flusso lineare di microbolle in sede periaavventiziale ai vasa vasorum e la presenza di microbolle in movimento nel contesto della placca alla neovascolarizzazione intrapacca. La possibilità di artefatti è stata esclusa osservando l'effetto di flash ultrasonori distruttivi. Di particolare interesse è il riscontro di neovascolarizzazione medio-intimale esclusivamente in placche ipoecogene, ovvero placche considerate a rischio di eventi neurologici, note per avere un maggior infiltrato infiammatorio.

Conclusione: Lo studio dell'aterosclerosi carotidea mediante ecocontrasto potrebbe rappresentare un utile aiuto nella caratterizzazione non invasiva della placca a rischio.

Le metalloproteasi-2, -9 in differenti gruppi con e senza diabete

Giuseppe Derosa, ¹Filippo Scalise, ²Maria Antonia Avanzini, Mario Nello Piccinni, Leonardina Ciccarelli, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Simona Galli, Sonia Paniga, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, 1Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico di Monza, Monza, 2Laboratori di Ricerca di Onco-ematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.

SCOPO: le metalloproteasi (MMPs) esercitano un ruolo critico nel rimodellamento vascolare attraverso la degradazione della matrice extracellulare. Abbiamo valutato i livelli delle metalloproteasi-2 (MMP-2) e -9 (MMP-9) in 4 gruppi: soggetti sani (1), pazienti diabetici (2), pazienti non diabetici con sindrome coronaria acuta (SCA) (3) e pazienti diabetici con SCA (4).

METODI: abbiamo misurato, mediante la tecnica ELISA, i livelli delle MMP-2 e MMP-9 in 21 soggetti sani di 48 ± 9 (media \pm DS) anni, in 20 pazienti con diabete di tipo 2 di 53 ± 10 anni, in 27 pazienti non diabetici con SCA di 67 ± 11 anni e in 13 pazienti diabetici di tipo 2 con SCA di 76 ± 5 anni.

RISULTATI: i livelli delle MMP-2 sono significativamente più alti nel gruppo 3 e 4 ($p < 0.0001$, rispettivamente) paragonati a quelli del gruppo 1 e 2, mentre quelli del gruppo 3 non presentano alcuna differenza significativa rispetto a quelli del gruppo 4. I livelli delle MMP-9 sono significativamente più alti nel gruppo 3 e 4 ($p < 0.0001$, rispettivamente) paragonati a quelli dei gruppi 1 e 2. I livelli delle MMP-9 sono significativamente più alti nel gruppo 4 ($p < 0.042$) paragonati a quelli del gruppo 3.

CONCLUSIONI: i pazienti con SCA hanno livelli di MMP-2 e MMP-9 più alti rispetto al gruppo 1 e 2, ma solo il gruppo 4 ha livelli di MMP-9 più alti rispetto a quelli del gruppo 3.

Le metalloproteasi-2, -9 nei pazienti diabetici con sindrome coronarica prima e dopo l'evento acuto

Giuseppe Derosa, ¹Filippo Scalise, ²Maria Antonia Avanzini, Mario Nello Piccinni, Leonardina Ciccarelli, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Simona Galli, Sonia Paniga, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, ¹Laboratorio di Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico di Monza, Monza, ²Laboratori di Ricerca di Onco-ematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.

SCOPO: le metalloproteasi (MMPs) esercitano un ruolo critico nel rimodellamento vascolare attraverso la degradazione della matrice extracellulare. Abbiamo valutato i livelli delle metalloproteasi-2 (MMP-2) e -9 (MMP-9) nei pazienti diabetici e non con sindrome coronarica acuta (SCA) e dopo 3 mesi.

METODI: abbiamo misurato, mediante la tecnica ELISA, i livelli delle MMP-2 e MMP-9 in 40 pazienti di 68±9 (media±DS) anni con SCA, valutata in prima diagnosi e dopo 3 mesi di follow-up. Di questi, 27 pazienti di 67±11 anni sono risultati non diabetici, mentre 13 pazienti di 76±5 anni sono risultati diabetici.

RISULTATI: i livelli delle MMP-2 e MMP-9 non differiscono in modo significativo in entrambi i gruppi durante la SCA; i livelli delle MMP-2 sono significativamente più alti ($p < 0.0001$) nei pazienti non diabetici e nei pazienti diabetici ($p = 0.002$) nel periodo dell'evento acuto paragonati a quelli del periodo di 3 mesi di follow-up, rispettivamente. I livelli delle MMP-9 non sono aumentati in maniera significativa ($p = ns$) nei soggetti non diabetici mentre sono significativamente più alti ($p = 0.046$) nel periodo dell'evento acuto paragonati a quelli del periodo di 3 mesi di follow-up, rispettivamente.

CONCLUSIONI: i pazienti diabetici e non diabetici con SCA hanno livelli di MMP-2 significativamente più alti paragonati a quelli del periodo di 3 mesi di follow-up, mentre i livelli di MMP-9 sono più alti solo nei pazienti diabetici paragonati a quelli del periodo di 3 mesi di follow-up.

La terapia con rosiglitazone migliora i parametri di insulino-resistenza nei pazienti diabetici in sovrappeso ed obesi intolleranti alla metformina

Giuseppe Derosa, ¹Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, ²Pietro Dario Ragonesi, Leonardina Ciccarelli, Mario Nello Piccinni, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Simona Galli, Sonia Paniga, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia, 1"G. Descovich" Centro di studio dell'Aterosclerosi, "D. Campanacci" Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA, 2Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO.

SCOPO: paragonare l'effetto del rosiglitazone e della metformina sul controllo della glicemia, insulino-sensibilità, leptina plasmatica (pL), adiponectina (ADN), fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α e resistina (r) nei pazienti diabetici in sovrappeso ed obesi intolleranti alla metformina.

METODI: sono stati esaminati 432 pazienti consecutivi diabetici di tipo 2 in sovrappeso ed obesi di 51-59 anni di cui 24 sono risultati intolleranti alla metformina al massimo dosaggio. A questi pazienti intolleranti (RM) abbiamo aggiunto il rosiglitazone alla metformina e abbiamo confrontato questi con 26 pazienti trattati con metformina (M) in uno studio randomizzato controllo verso placebo in singolo cieco. Abbiamo valutato IMC, emoglobina glicata (HbA1c), glicemia a digiuno (FPG), insulinemia a digiuno (FPI), pL, ADN, TNF- α , and r al basale e dopo 3 e 6 mesi. Inoltre, abbiamo calcolato l'indice di insulino-resistenza (HOMA-R), usando FPG e FPI. È stata prescritta una dieta a tutti i pazienti per l'intera durata dello studio.

RISULTATI: non è stato ottenuto un aumento significativo del IMC in entrambi i gruppi; HbA1c, FPG, FPI, and HOMA-R sono risultati più bassi rispetto al basale nei gruppi RM and M ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, rispettivamente). I valori dell'emoglobina glicata e dell'HOMA-R sono significativamente più bassi ($p < 0.05$) nel gruppo RM rispetto a quelli del gruppo M a 6 mesi. La leptina plasmatica, ADN, TNF- α , and r sono aumentati in maniera significativa ($p < 0.05$) nel gruppo RM rispetto a quelli del gruppo M a 6 mesi.

CONCLUSIONI: Questi dati suggeriscono che il rosiglitazone potrebbe essere un farmaco di scelta per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità nei pazienti diabetici di tipo 2.

Confronto tra nateglinide più metformina rispetto a glibenclamide più metformina sul metabolismo glucidico nei pazienti diabetici di tipo 2: studio ad 1 anno

Giuseppe Derosa, ¹Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, ²Pietro Dario Ragonesi, Angela D'Angelo, Lorenza Montagna, Leonardina Ciccarelli, Mario Nello Piccinni, Fabio Pricolo, Sibilla Salvadeo, Alessia Gravina, Morena Ghelfi, Ilaria Ferrari, Sonia Paniga, Simona Galli, Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, PAVIA; ¹“G. Descovich” Centro di studio dell’Aterosclerosi, “D. Campanacci” Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, BOLOGNA; ²Unità di Diabetologia, Ospedale S. Carlo, MILANO.

SCOPO: abbiamo valutato i parametri metabolici del metabolismo glucidico nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, confrontando nateglinide più metformina rispetto a glibenclamide più metformina.

METODI: abbiamo arruolato 120 pazienti con diabete mellito di tipo 2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nateglinide (n= 60) o glibenclamide (n= 60), dopo 6 mesi di run-in, in cui abbiamo titolato la nateglinide (dose iniziale 180 mg/die), la glibenclamide (dose iniziale 10 mg/die), e la metformina (dose iniziale 1500 mg/die). Abbiamo valutato l'indice di massa corporea (IMC), 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). Tutte le variabili sono state valutate all'inizio e dopo 3 e 6 mesi di run-in, e all'inizio, e dopo 3, 6, 9, e 12 mesi.

RISULTATI: l'IMC non è risultato significativo durante lo studio. Abbiamo osservato un significativo miglioramento, dall'inizio ad 1 anno, dell'HbA1c (p< 0.01 vs basale e vs il gruppo in terapia con glibenclamide, rispettivamente), FPG (p< 0.01 vs basale), PPG (p< 0.01 vs basale), e dell'indice HOMA (p< 0.05 vs basale) nel gruppo in terapia con nateglinide, mentre abbiamo ottenuto una significativa diminuzione dell'HbA1c (p< 0.05 vs basale), FPG (p< 0.01 vs basale), PPG (p< 0.05 vs basale), e dell'indice HOMA (p< 0.05 vs basale) nel gruppo in terapia con glibenclamide, rispettivamente.

CONCLUSIONI: la nateglinide permette un controllo migliore della glicemia rispetto alla glibenclamide in associazione con la metformina.

Espressione di TF in piastrine e aggregati leucociti-piastrine di pazienti con sindrome coronarica acuta.

M. Brambilla[^], M. Frigerio^{*}, GC. Marenzi^{*}, P. Biglioli^{*}, E. Tremoli^{^*}, M. Camera^{^*}

[^]Dip. di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, ^{*}Centro Cardiologico Fondazione Monzino, Milano.

La patogenesi delle sindromi coronariche acute (ACS) è strettamente correlata con l'attivazione piastrinica e con l'espressione di Tissue Factor (TF), il principale iniziatore della coagulazione e della formazione del trombo. Studi condotti su pazienti con ACS hanno dimostrato che i livelli plasmatici di TF, quelli di TF associato ai monociti e il numero di aggregati leucociti-piastrine sono più elevati nei soggetti con angina instabile rispetto a quelli con angina stabile (SA). Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che le piastrine di individui sani contengono TF la cui espressione sulla membrana cellulare può essere modulata da vari agonisti piastrinici. SCOPO. Scopo di questo lavoro è stata la valutazione dell'espressione di TF associato alle piastrine e agli aggregati leucociti-piastrine in pazienti con ACS rispetto a pazienti con SA. METODI. Sono stati arruolati 30 pazienti consecutivi con ACS e 30 pazienti con SA sui quali è stata valutata mediante analisi citofluorimetrica l'espressione di TF nelle piastrine e negli aggregati leucociti-piastrine e la presenza di TF mRNA mediante Real time PCR. RISULTATI. In condizioni basali, la percentuale di piastrine positive per il TF è circa il doppio nei soggetti con ACS rispetto ai pazienti con SA (10.23 ± 1.91 e 5.37 ± 1.9 rispettivamente, $p=0.02$). La stimolazione con ADP ($10\mu\text{M}$, 15') aumenta la percentuale di piastrine positive per il TF senza differenze significative tra i due gruppi di pazienti. La valutazione della formazione dei complessi leucociti-piastrine rivela invece che i soggetti con ACS hanno livelli significativamente più elevati sia di aggregati piastrine-monociti (+250%, $p=0.005$) che di aggregati piastrine-granulociti ($p=200\%$, $p=0.02$) rispetto ai soggetti con SA. La quantità di TF presente in questi ultimi complessi, inoltre, è circa 10 volte inferiore rispetto a quello misurato negli aggregati dei soggetti con ACS. La quantità di TF mRNA risulta invece inferiore nei soggetti con ACS rispetto a SA (1 (0.5-2.1) vs 0.4 (0.3-0.6) Rel Exp). CONCLUSIONI. Questi dati indicano che, nei pazienti con ACS, l'espressione di TF associato alle piastrine e la presenza di complessi leucociti-piastrine sono più elevati rispetto ai pazienti con SA. Tale evidenza sottolinea ulteriormente il legame tra attivazione piastrinica, coagulazione sanguigna e formazione del trombo.

Identificazione di nuovi geni ateroprotettivi regolati dalle HDL3 in cellule endoteliali umane.

Callegari E¹, Norata GD¹, Per Eriksson², Hung Fan³, Giulia Chiesa¹, Catapano AL¹

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia;
2King Gustaf V Research Institute, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden;
3Institute for Biological Science, Ottawa, Canada

Introduzione: L'Aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica della parete vascolare. Numerosi studi epidemiologici hanno correlato elevati livelli di HDL plasmatiche con una minore insorgenza di patologie cardiovascolari. Accanto al trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici verso il fegato, le HDL possiedono altre proprietà anti aterosclerotiche, modulando l'espressione di geni ateroprotettivi a livello dell'endotelio vascolare tra cui enos, Cox-2 e TGF β 2.

Risultati: Cellule endoteliali umane (HUVECs) sono state incubate con HDL3 (200 μ g/mL) e l'mRNA è stato analizzato mediante cDNA array pathway specifici (GEArray Q Series human neurotrophin and receptors). L'analisi tra il pannello di geni espressi ha evidenziato che le HDL3, modulano l'espressione di BDNF, una neurotrofina con proprietà angiogenetiche. Il risultato è stato successivamente confermato mediante real time PCR (2.29 ± 0.59) e saggio ELISA (609.63 ± 281.57 pg/ml). Attraverso l'uso di inibitori selettivi, è stato evidenziato che le vie intracellulari di PI3k/Akt e della Calmodulina chinasi 2 (CamK2) sono principalmente coinvolte nell'induzione trascrizionale e trasduzionale di BDNF da parte delle HDL3. Tuttavia trasfezioni transienti con il promotore del BDNF hanno escluso il coinvolgimento di CREB nella risposta HDL3 mediata. In vivo, è stato osservato che l'espressione di mRNA del BDNF è aumentata nei topi over esprimenti l'Apo A-I umana (hApo A-I) (1.60 ± 0.18) rispetto ai topi Apo A-I^{-/-}. Anche l'espressione trascrizionale del TrkB, recettore del BDNF, è incrementata in vitro dopo trattamento con HDL3 ed in vivo nei topi hApo A-I (2.42 ± 0.40). Infine confrontando placche di carotidi umane di soggetti asintomatici e sintomatici per eventi cardiovascolari, è stata osservata una maggiore espressione proteica di BDNF nei soggetti asintomatici, suggerendone un ruolo protettivo.

Conclusione: Nel seguente studio è stata evidenziata la capacità delle HDL3 di regolare in vitro/vivo il BDNF, una neurotrofina ad azione pleiotropica espressa ad alti livelli anche in tessuti non neuronali. Capire che correlazione possa esistere tra l'aumentata sintesi di BDNF e la patologia aterosclerotica rimane oggetto futuro d'indagine.

Istone deacetilasi nella regolazione del metabolismo lipidico: possibili bersagli per il trattamento delle dislipidemie

C. Godio, E. Gers, N. Mitro, E. Scotti, E. De Fabiani, D. Caruso e M. Crestani

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Gli acidi biliari rappresentano il prodotto finale del metabolismo del colesterolo e svolgono importanti funzioni durante la digestione. Solo recentemente però è stato messo in luce il loro ruolo nella regolazione di importanti processi metabolici. L'enzima colesterolo 7 α -idrossilasi catalizza la reazione limitante della "via classica" di sintesi degli acidi biliari ed è regolato a livello trascrizionale dagli acidi biliari che tornano al fegato tramite il sistema portale. Studi precedentemente condotti nel nostro laboratorio hanno dimostrato che gli acidi biliari reprimono la trascrizione del gene CYP7A1 attraverso il reclutamento di specifiche istone deacetilasi.

Acido valproico (VPA) e tricostatina A (TSA), noti inibitori delle istone deacetilasi (HDACi), prevengono l'inibizione mediata dagli acidi biliari sul gene CYP7A1 sia in esperimenti in vitro che in vivo. In un modello genetico di ipercolesterolemia (topo Ldl-r KO), VPA e TSA riducono i livelli di colesterolo plasmatico, confermando che ad una maggior conversione del colesterolo ad acidi biliari corrisponde una riduzione dei livelli di colesterolo plasmatici. Analisi FPLC mostrano in particolare una diminuzione nella frazione relativa alle LDL, mentre HDL e VLDL non cambiano in modo significativo. Sorprendentemente abbiamo osservato anche una diminuzione del peso corporeo degli animali trattati e una riduzione dei livelli di trigliceridi circolanti, in particolare in seguito alla somministrazione di TSA. L'analisi di un pannello di geni coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi, ha rivelato un aumento nei livelli dell'apolipoproteina C-II e della acilCoA deidrogenasi. Inoltre si può notare un netto aumento dei livelli del recettore nucleare SHP, coinvolto nella regolazione della sintesi di acidi grassi tramite LXR, e del coattivatore PGC-1, che partecipa alla regolazione del bilancio energetico. Poiché il trattamento con HDACi determina un aumento del pool di acidi biliari, abbiamo valutato l'effetto di una dieta arricchita in acidi biliari su topi ob/ob, modello genetico di obesità, riscontrando una diminuzione del peso corporeo e un aumento dei livelli di adiponectina. In conclusione il nostro studio mette in luce il ruolo delle istone deacetilasi quali possibili bersagli terapeutici per il trattamento delle dislipidemie.

Una dieta lipogenica priva di metionina e colina provoca l'accumulo epatico di acidi grassi saturi e tossici in un modello murino

Lorenzo Arnaboldi^{3,7}, Gizem Rizki^{1,2}, Bianca Gabrielli³, David Ginzinger⁴, Jim Yan^{1,2}, Gene Lee^{1,2}, Ray Ng^{1,2}, Sanjay Kakar⁵, David Maltby⁶, Jacquelyn J. Maher^{1,2}

Departments of 1Medicine, 5Pathology and 6Pharmaceutical Chemistry and the 2Liver Center, University of California, San Francisco
3Gladstone Institute of Cardiovascular and Neurological Disease, San Francisco, CA
4Genome Analysis Core Facility, Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco 7 Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia

Sebbene la steatosi epatica sia associata a vari fattori di rischio proaterogeni, quali ipertensione, diabete, dislipidemia ed insulino-resistenza, il meccanismo di una relazione diretta con l'aterosclerosi non è ancora stato descritto. E' noto come diete lipogeniche prive di metionina e colina possano provocare steatoepatite. Sebbene questo tipo di steatosi dietetica sia da correlarsi alla diminuita od impedita secrezione dei trigliceridi epatici, il meccanismo alla base della tossicità epatica è ancora ignoto. Obiettivo dello studio è stata l'identificazione dei fattori che influenzano la patogenesi della steatoepatite mediante dieta ad alto contenuto in saccarosio e priva di metionina e colina (MCD), in un modello murino. Dopo soli 21 giorni di dieta, i topi hanno esibito una significativa diminuzione nell'espressione di geni lipogenici epatici. In modo particolare, la soppressione del gene codificante per la stearoil-CoA desaturasi-1 (SCD-1) è stata pressochè totale. Il danno epatico si è conclamato nel gruppo di topi trattati con la dieta MCD in concomitanza con la caduta del mRNA della SCD-1 al di sotto della soglia di normalità, suggerendo un ruolo primario della SCD-1 nell'epatotossicità. La soppressione del gene per la SCD-1 è associata ad un considerevole aumento relativo di acidi grassi saturi a lunga catena (palmitato e stearato) epatici. Questi due lipidi, somministrati a colture primarie di epatociti, si sono rivelati profondamente citotossici. Dopo aver dimostrato come questa tossicità non fosse dipendente da fenomeni di beta ossidazione, abbiamo ipotizzato che il danno potesse essere ascrivibile alla conversione dei suddetti acidi grassi in ceramide. Contrariamente a questa ipotesi, la dieta MCD non ha portato ad alcun aumento epatico di ceramide, così come l'impiego concomitante di un inibitore della sintesi della ceramide non è stato in grado di prevenire il danno epatico. Riassumendo, la steatoepatite che si verifica in topi trattati con la dieta MCD è correlabile all'inibizione dell'espressione del gene codificante per la SCD-1 ed al conseguente accumulo di acidi grassi saturi a lunga catena. Pertanto, il nostro studio è di particolare importanza alla luce dell'intensa ricerca farmacologica mirata al trattamento dell'obesità e della steatosi epatica, mediante inibizione della SCD-1.

La somministrazione di simvastatina previene l'evoluzione del danno cerebrale in un modello di ischemia focale nel ratto: effetti sull'attivazione di NF-kB ed ERK1/2

Gelosa P, *Cimino M, Banfi C, Brioschi M, Nobili E, Gianella A, Tremoli E, Sironi L.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; *Istituto di Farmacologia e Farmacognosia, Università di Urbino; Italia

I processi infiammatori giocano un ruolo chiave nell'insorgenza e nell'evoluzione del danno cerebrale ischemico. Le statine, oltre alla capacità di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo, possiedono anche una spiccata attività anti-infiammatoria. In questo studio è stato valutato l'effetto del trattamento con simvastatina (20mg/Kg/die, per 3 giorni) su parametri infiammatori in un modello di occlusione permanente dell'arteria cerebrale media (pMCAO) in ratti. In particolare è stata valutata l'espressione di interleuchina 1beta (IL-1beta), proteina 1 chemiotattica dei monociti (MCP-1), attività di NF-kB e *signaling* NF-kB-mediato. L'intervento di pMCAO aumentava significativamente, a livello della corteccia cerebrale, l'espressione di IL-1beta e di MCP-1. Inoltre, si è osservato un aumento di attività di NF-kB che raggiungeva il picco dopo 16 ore dall'insulto ischemico. Il trattamento con simvastatina riduceva l'aumento di IL-1beta e di MCP-1, indotto dall'insulto ischemico. Per determinare un'eventuale interferenza della simvastatina nell'attivazione di NF-kB indotta da pMCAO, gli animali sono stati pretrattati per 3 giorni con simvastatina. Il pre-trattamento ha prevenuto completamente l'attivazione di NF-kB indotta da ischemia. L'effetto della simvastatina era specifico per NF-kB, in quanto gli altri fattori di trascrizione nucleari (Jun, Fos e NF-YA) non erano influenzati dal trattamento farmacologico. Seguendo lo stesso schema sperimentale e per indagare il meccanismo responsabile della regolazione di NF-kB, sono state studiate altre vie di trasduzione del segnale come ERK1/2, SAPK/JNK 46/54 e p38. Nelle nostre condizioni sperimentali solo l'espressione di ERK1/2 era aumentata in seguito all'insulto ischemico e questa attivazione era prevenuta dal pre-trattamento con simvastatina. Per verificare l'esistenza di una correlazione diretta tra l'attività anti-infiammatoria e neuroprotettiva della simvastatina gli animali sono stati trattati 10 minuti dopo l'induzione di pMCAO con U0126, inibitore specifico di MEK (MEK/ERK chinasi). La somministrazione di U0126, era in grado di ridurre il danno ischemico, di inibire l'attivazione di NF-kB e di attenuare l'espressione dei marker infiammatori. Sulla base di questi risultati è possibile concludere che la simvastatina è in grado di attenuare e/o prevenire il danno ischemico cerebrale, controllando il processo infiammatorio conseguente ad esso. Inoltre questi risultati suggeriscono come tali effetti siano ascrivibili, almeno in parte, ad una interferenza della simvastatina con l'attivazione di NF-kB, unitamente ad una modulazione della via di trasduzione del segnale responsabile dell'attivazione di ERK1/2.

Ruolo della sterolo 27-idrossilasi nella risposta infiammatoria in cellule mieloidi

F. Gilardi, A. Torri, B. Viviani, A. Vigil, N. Mitro, D. Caruso, M. Crestani, M. Marinovich e E. De Fabiani

Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Università degli Studi di Milano

La sterolo 27-idrossilasi (CYP27) è un enzima ubiquitario altamente espresso nei macrofagi, dove idrossila il colesterolo favorendone l'efflusso. Alcuni studi hanno attribuito a CYP27 un ruolo protettivo nei confronti di patologie quali l'aterosclerosi. Tuttavia, per comprendere pienamente la funzione di CYP27, è necessario chiarire meglio i meccanismi di regolazione di questo gene. In particolare, in questo lavoro abbiamo approfondito il ruolo svolto da stimoli proinfiammatori nel modulare CYP27 in cellule extraepatiche.

Studi precedenti mostrano che l'espressione di CYP27 è inibita da un trattamento con ciclosporina (CsA) in cellule epatiche. Il bersaglio cellulare della CsA è la calcineurina, un regolatore del Nuclear Factor of Activated T-cells, fattore di trascrizione chiave nella risposta immunitaria e nel differenziamento. Inibendo la calcineurina, la ciclosporina previene la defosforilazione e la traslocazione nel nucleo di NFAT, riducendo l'espressione dei suoi geni bersaglio. Nel nostro laboratorio abbiamo osservato che anche in monociti-macrofagi umani, che esprimono NFAT1 e NFAT2, il trattamento con ciclosporina inibisce l'espressione di CYP27 del 40-60%. Inoltre il differenziamento dei monociti a macrofagi è caratterizzato dalla traslocazione nel nucleo di NFAT2, evento che accompagna un significativo aumento di espressione di CYP27. In saggi di trasfezione transiente abbiamo dimostrato che l'attivazione di NFAT indotta dal trattamento con ionomicina stimola l'attività del promotore di CYP27. Infine saggi di immunoprecipitazione della cromatina hanno evidenziato che NFAT si associa in modo specifico al promotore di CYP27 e l'entità dell'associazione è maggiore nelle cellule differenziate. Questi dati suggeriscono che NFAT sia importante nell'indurre CYP27 durante il differenziamento di monociti a macrofagi. Infine abbiamo osservato che stimoli proinfiammatori quali TNF α e LPS stimolano l'espressione di CYP27, non solo in cellule THP-1, ma anche in cellule gliali, la controparte dei macrofagi nel sistema nervoso centrale. Questi risultati sottolineano lo stretto legame esistente tra metabolismo lipidico e infiammazione e suggeriscono che CYP27, oltre ad essere coinvolto nella regolazione dell'omeostasi del colesterolo, possa avere un ruolo nella risposta infiammatoria.

Caratteristiche genetiche, biochimiche e cliniche del deficit di LCAT in Italia

E. Moleri, L. Calabresi, L. Pisciotto*, S. Bertolini*, G. Franceschini.

Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; *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, con conseguente assenza di colesterolo esterificato nel plasma. 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 che può richiedere dialisi o trapianto, mentre i soggetti FED presentano solo opacità corneale. Il rischio cardiovascolare associato a queste due patologie è ancora sconosciuto. Sino ad oggi abbiamo identificato 14 probandi, originari da diverse regioni italiane, con deficit di LCAT. L'analisi genetica ha identificato 18 mutazioni, di cui 16 nuove e 2 già descritte. Tra gli omozigoti, sette probandi risultano affetti da deficit familiare di LCAT. In questi soggetti le concentrazioni plasmatiche di HDL-C sono drammaticamente ridotte (8.0 ± 1.7 mg/dl) così come le concentrazioni plasmatiche di apoA-I e apoA-II (39.4 ± 3.4 e 10.0 ± 1.8 mg/dl). L'attività dell'LCAT e la velocità di esterificazione del colesterolo (CER) sono uguali a zero e le concentrazioni plasmatiche di LCAT sono significativamente ridotte (1.0 ± 0.2 mg/ml, valori normali: 3.1-6.7 mg/ml). Tre probandi risultano affetti da FED; anch'essi presentano concentrazioni plasmatiche di HDL-C, apoA-I e apoA-II significativamente ridotte. La CER è normale (40.5 ± 2.5 nmol/ml/h, valori normali: 30-60 nmol/ml/h) mentre l'attività dell'LCAT è quasi zero; la concentrazione plasmatica di LCAT risulta circa il 50% dei valori controllo.

Dall'analisi delle sottopopolazioni HDL è emerso come la concentrazione plasmatica delle particelle LpA-I e LpA-I:A-II sia significativamente ridotta nei soggetti omozigoti, con particolare riduzione dei livelli di LpA-I:A-II (78% vs 51% per LpA-I:A-II). I soggetti omozigoti presentano un contenuto plasmatico di pre-b HDL nettamente superiore ai controlli (48% vs 14%). L'analisi delle dimensioni delle sottopopolazioni HDL in soggetti omozigoti ha messo in evidenza la mancanza di particelle HDL2 e la presenza di una singola sottopopolazione di HDL3, con dimensioni inferiori rispetto alle HDL3 di un soggetto controllo (7.3nm vs 8.9nm).

Caratterizzazione mediante citofluorimetria e RT-PCR del recettore di tipo 1 per l'angiotensina II nelle sottopopolazioni leucocitarie umane: implicazioni per la patologia cardiovascolare

Cristina Colombo, Emanuela Rasini, Marco Ferrari, Massimiliano Legnaro, Franca Marino, Marco Cosentino, Luigina Guasti, Achille Venco, Sergio Lecchini.

Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

Il sistema renina-angiotensina svolge un ruolo centrale nella regolazione delle funzioni cardiovascolari; in particolare, le vie di trasduzione del segnale mediate dal recettore di tipo 1 per l'angiotensina II (AT1R) sembrano implicate nella modulazione dei processi infiammatori che interessano la parete vascolare. Gli AT1R sono espressi su differenti tipi cellulari, quali ad es. le cellule endoteliali e le cellule muscolari lisce dei vasi. Esistono tuttavia pochi dati sull'espressione di questi recettori sulle cellule immunitarie. In questo studio è stata valutata l'espressione degli AT1R su differenti sottopopolazioni di leucociti isolati da sangue venoso periferico di soggetti sani (maschi adulti di età compresa tra 20 e 60 anni). Le sottopopolazioni sono state purificate mediante separazione immunomagnetica oppure identificate direttamente nel sangue intero attraverso analisi citofluorimetrica multiparametrica. L'analisi mediante RT-PCR ha mostrato che i granulociti, i monociti, i linfociti B e, in minore quantità, i linfociti T esprimono tutti l'RNA messaggero (mRNA) per l'AT1R. L'analisi citofluorimetrica a tre colori ha rivelato una maggiore espressione dell'AT1R (espressa come $\text{media} \pm \text{DS}$ dell'intensità media di fluorescenza [MFI], o della percentuale di cellule positive [%]) nei granulociti (7.8 ± 1.6 MFI, $86.8 \pm 8.2\%$, $n=6$) e nei linfociti B (7.1 ± 1.2 MFI, $68.9 \pm 7.9\%$, $n=6$), e una minore espressione nei linfociti T (4.6 ± 1.4 MFI, $3.5 \pm 1.2\%$, $n=6$). I monociti hanno mostrato un'espressione intermedia (2.6 ± 0.5 MFI, $71.1 \pm 12.3\%$, $n=6$). I risultati ottenuti in questo studio indicano una diversa espressione di AT1R nelle differenti sottopopolazioni leucocitarie, il che potrebbe suggerire azioni diverse dell'angiotensina II sui vari tipi cellulari. Data l'importanza dei meccanismi immuno-mediati nella patologia cardiovascolare e il ruolo degli approcci farmacologici aventi come bersaglio diretto o indiretto gli AT1R, questi risultati forniscono una base per meglio definire il loro ruolo nella regolazione della risposta immunitaria, ed eventualmente nella risposta terapeutica durante il trattamento farmacologico.

IMT carotideo e sottofrazioni delle lipoproteine in soggetti asintomatici per aterosclerosi. Lo studio PLIC (presenza e progressione delle lesioni intimali carotidee)

Raselli S¹, Zambon A², Grigore L¹, Maggi F¹, Redaelli L¹, Vianello D², Bertocco S², Catapano AL¹

1Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; 2Dipartimento di Medicina Interna, Università di Padova

La presenza nel plasma di LDL piccole e dense è associata alla malattia cardiovascolare (CVD). Lo spessore medio-intimale delle arterie carotidi (IMT) valutato tramite l'ultrasonografia costituisce un valido indice di aterosclerosi. Lo studio PLIC è disegnato allo scopo di verificare la presenza e la progressione nel tempo delle lesioni aterosclerotiche carotidee nella popolazione generale, la relazione tra IMT e fattori di rischio per CVD ed eventualmente identificare nuovi markers di aterosclerosi. I dati raccolti (media \pm ES) derivano da un sottogruppo selezionato casualmente dalla popolazione totale in prevenzione primaria e non in trattamento con farmaci ipolipemizzanti.

Popolazione in studio: n=156, età 53 ± 1 anni, BMI 26.6 ± 0.4 kg/m², PAS 132 ± 1.5 mmHg, PAD 82 ± 0.8 mmHg, LDL-C 144 ± 3 mg/dL, HDL-C 56 ± 1 mg/dL, trigliceridi 108 ± 6 mg/dL, glicemia 89 ± 1 mg/dL.

Metodi: l'IMT è stato valutato in modo non invasivo tramite ultrasonografia B-mode a livello di entrambe le carotidi comuni e misurato in 10 punti standard del primo centimetro prossimale al bulbo. RF (rate of flotation) rappresenta la densità delle LDL all'ultracentrifugazione (UC).

Risultati: l'analisi di regressione lineare, includendo tutti i fattori di rischio considerati, ha identificato età, RF delle LDL e HDL come i predittori più forti a determinare IMT (betaage=0.632, betaRF=-0.156 e betaHDL=-0.152, p<0.0001, p=0.018 e p=0.023 rispettivamente).

All'analisi multivariata, includendo tutte le sottoclassi delle lipoproteine, il colesterolo contenuto in due frazioni UC, quelle corrispondenti ai remnants delle lipoproteine (RLP) e alle LDL piccole e dense, determinano l'IMT per il 32.3%, p<0.0001, e per il 24.3% p=0.003 rispettivamente.

Conclusioni: in una popolazione asintomatica per CVD, età, densità delle LDL, e HDL rivestono il ruolo più importante nel determinare l'IMT delle carotidi. Tuttavia, solo una quota pari a 10-12% del colesterolo plasmatico, e corrispondente ai remnants e alle LDL piccole e dense, è associata significativamente allo spessore medio intimale arterioso

Downregolazione della catena zeta del recettore delle cellule T nei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA)

Enrico Ammirati, Michela Banfi, Domenico Cianflone, Giovanni Coppi, Cosmo Godino, Alice Calabrese, Marco Mussardo, Annalisa Pessina, Giulio Melisurgo, Attilio Maseri^a, Claudia Monaco^b

(a) Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, (b) Kennedy Institute of Rheumatology, Imperial College, London, UK

Introduzione: l'espressione e la funzione del recettore delle cellule T (RCT) ha un ruolo centrale nella regolazione della risposta immune. Il RCT è costituito da diverse subunità, di cui la catena ζ è necessaria per accoppiare il riconoscimento dell'antigene agli eventi di trasduzione del segnale. La downregolazione della catena ζ del RCT dei linfociti (descritti in letteratura come linfociti T $CD4^+ \zeta^{dim}$), è stata osservata in alcune malattie infettive e infiammatorie, come l'artrite reumatoide, in cui si pensa contribuisca alle anomalie della risposta immune ed è stata messa in relazione con l'esposizione persistente ad antigene e/o citochine.

Obiettivi: verificare se i linfociti T dei pazienti con SCA subiscono modificazioni funzionali, quali la ridotta espressione della catena ζ del RCT.

Metodi: abbiamo studiato 28 pazienti con SCA, di cui 10 con angina instabile (AI), 17 con infarto miocardico acuto: 8 NSTEMI e 9 STEMI, 9 pazienti con angina cronica stabile (CSA) e 19 controlli sani. I linfociti sono stati ottenuti con prelievo da sangue periferico all'ingresso e analizzati con citofluorimetro a 3 colori per i marcatori CD3, CD4 e catena ζ del RCT. I dati sono presentati come % dei $CD4^+ \zeta^{dim}$ T / $CD4^+$ totali \pm DS.

Risultati: E' stata osservata una significativa downregolazione della catena ζ del RCT dei $CD4^+$ nel sangue periferico dei pazienti con SCA: AI ($4,27 \pm 2,6$; $p= 0,008$ vs ASC), NSTEMI ($6,27 \pm 4$; $p= 0,002$) e STEMI ($5,55 \pm 3,05$; $p= 0,0003$) rispetto ai pazienti con CSA ($1,59 \pm 1$). Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i pazienti con differenti manifestazioni di SCA.

Conclusioni: nel sangue periferico dei pazienti con SCA è presente un aumento di linfociti T $CD4^+ \zeta^{dim}$. L'espansione di linfociti T $CD4^+ \zeta^{dim}$ può essere messa in relazione con l'esposizione persistente ad antigene e/o citochine.

Le strategie d'intervento mirate alla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare che coinvolgono modificazioni dello stile di vita e terapie farmacologiche sono efficaci nel ridurre il rischio coronarico assoluto

R. Diotti, F. Bennicelli*, A.L. Catapano, C. Dossena*, E. Tragni

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano;
*Diabetologia, AO SS Antonio e Margherita, Tortona

Lo studio si proponeva come obiettivi la valutazione della distribuzione del rischio coronarico in un campione della popolazione dell'area di Tortona e la valutazione dell'efficacia di interventi mirati alla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare (CV).

Sono stati coinvolti i Medici di Medicina Generale (MMG) operanti in quest'area che hanno arruolato, in modo randomizzato, 30 soggetti dalle loro liste ASL. Il MMG ha effettuato una visita standardizzata ed ha poi inviato il paziente all'ospedale di Tortona per l'esecuzione di un prelievo ematico, una visita obiettiva, ECG e ECO-TSA. Sulla base dei dati raccolti è stato calcolato il rischio coronarico assoluto (RCA), utilizzando l'algoritmo di Framingham. Ciascun paziente è stato educato ad una correzione degli stili di vita (fumo, attività fisica, abitudini alimentari) considerati a rischio per lo sviluppo di patologie CV. I soggetti con $RCA \geq 20\%$ sono stati eventualmente indirizzati ad opportune terapie farmacologiche e rivisti dal MMG e dall'ospedale a 2, 6 e 12 mesi dalla prima visita. Per i soggetti con $RCA < 20\%$ era prevista una sola visita a 12 mesi dall'arruolamento.

Complessivamente sono stati arruolati 303 soggetti (53,3% maschi), di cui l'80,7% non fumatori, il 42,4% con diagnosi di ipertensione (PAS $137,3 \pm 14,4$ mm Hg), il 35,0% di iperlipidemia (colesterolo totale $219,6 \pm 42,7$ mg/dL) e il 9,3% di diabete. Il valore della glicemia a digiuno ($100,3 \pm 21,5$ mg/dL) superava di poco il limite inferiore dell'intervallo (100-125 mg/dL) che caratterizza lo stato prediabete. L'RCA era $11,29\% \pm 7,9\%$ in 10 anni. 39 soggetti risultavano ad alto rischio ($RCA \geq 20\%$) e 240 a basso rischio ($RCA < 20\%$). Al termine dei 12 mesi di follow-up, era evidente una diminuzione statisticamente significativa del rischio ($n=255$; $RCA=10,63\%+6,86\%$), correlata ad un miglioramento complessivo di tutti i fattori implicati, in particolare dei livelli ematici di colesterolo totale ($210,9 \pm 40,3$). Le strategie di intervento adottate hanno portato, nei soggetti ad alto rischio, ad una riduzione complessiva dell'RCA di 5,8 punti percentuali, corrispondenti ad una diminuzione relativa del 21,7%.

Il confronto del campione in esame con quello delineato da analoghi studi osservazionali italiani (quali ad es l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano) mostra una maggiore diffusione nell'area di Tortona di patologie quali ipertensione (45,3% vs 32%), ipercolesterolemia (43,9% vs 23%) e sindrome metabolica (59,7% vs 23%), strettamente correlate ad una condizione di elevato rischio CV.

Effetto del trattamento con simvastatina sulla funzione dei leucociti polimorfonucleati in soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

Mariagrazia Cimpanelli, Luigina Guasti, Franca Marino, Marco Cosentino, Ivano Franzetti, Chiara Crespi, Ramona Consuelo Maio, Lorenzo Maroni, Anna Loraschi, Daniela Restelli, Patrizio Marnini, Sergio Lecchini, Achille Venco.

Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese.

E' noto che i leucociti polimorfonucleati (PMNs) hanno un ruolo di primaria importanza nel processo dell'aterosclerosi; tuttavia le capacità funzionali di queste cellule e la loro modulazione farmacologica sono state poco studiate, soprattutto in pazienti ad elevato rischio di malattie vascolari.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare in uno studio longitudinale la produzione della chemochina pro-infiammatoria interleuchina-8 (IL-8), la migrazione e chemiotassi, e la produzione di radicali liberi ossidati (ROS) da parte di PMNs ottenuti da pazienti ad elevato rischio cardiovascolare prima e durante il trattamento con statina. Inoltre abbiamo confrontato i parametri di funzione dei PMNs dei soggetti ad alto rischio con quella di soggetti sani.

Sono stati isolati PMNs da 21 soggetti ad alto rischio (NCEP, ATP III) ma senza anamnesi di vasculopatia: a) prima del trattamento farmacologico, b) a 3 giorni di terapia e c) a 30 giorni di terapia con simvastatina 20mg/die. Inoltre sono stati analizzati PMNs da soggetti sani.

Durante terapia con simvastatina si è osservata una riduzione della produzione di IL-8 sia basale ($P=0.009$) che stimolata con N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) ($P=0.008$), e una riduzione dell'indice di chemiotassi ($P=0.038$). La produzione di ROS non è risultata significativamente modificata dal trattamento.

Nel confronto con soggetti sani, i PMNs di pazienti prima del trattamento mostravano una più elevata produzione di IL-8 ($P=0.007$ e $P=0.002$, basale e stimolata, rispettivamente) e di ROS (basale: $P=0.009$ e stimolata con fMLP: $P=0.046$), mentre la migrazione e l'indice di chemiotassi erano simili.

In conclusione, come evidenziato dall'incrementata produzione di IL-8 e di ROS, nei pazienti ad alto rischio è presente un'attivazione dei PMNs. La terapia per 4 settimane con simvastatina è in grado di ridurre la capacità dei neutrofilii di produrre IL-8 e di ridurre la chemiotassi, modificando così le proprietà proinfiammatorie dei PMNs.

Espressione dell'mRNA per il recettore dell'Angiotensina II di tipo 1 nei leucociti circolanti di soggetti ad alto rischio prima e dopo il trattamento con simvastatina

R. C. Maio, F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino, M. Ferrari, M. Cimpanelli, C. Crespi, C. Simoni, D. Restelli, A. Venco, S. Lecchini,

Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese.

L'Angiotensina (Ang) è un peptide pro-infiammatorio che contribuisce al processo aterosclerotico attraverso l'attivazione dei recettori di Ang II di tipo 1 (AT1R). Le statine sono in grado di interferire con gli effetti di Ang II con meccanismi non ancora chiari.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'espressione degli AT1Rs sui leucociti circolanti di soggetti ad alto rischio cardiovascolare prima del trattamento con simvastatina (20 mg/die), a 3 e a 30 giorni dal trattamento. Per tale studio sono stati arruolati 22 soggetti [8 F, 14 M; età (media±DS): 57±11 anni] ad alto rischio (classificati secondo le linee guida) e 22 soggetti di controllo appaiati per sesso ed età. I leucociti polimorfonucleati (PMNs), i monociti, i linfociti T e B sono stati purificati tramite sorting immunomagnetico da sangue intero e i livelli di mRNA di AT1R sono stati quantificati mediante real-time PCR. I risultati mostrano che nei pazienti i livelli di mRNA di AT1R sono significativamente maggiori nei PMNs e monociti rispetto ai livelli misurati nei controlli. Inoltre, il trattamento con simvastatina induce una riduzione dei livelli di AT1R nelle suddette cellule a 3 e a 30 giorni. I livelli di AT1R nei linfociti B e T sono comparabili ai livelli misurati nei soggetti di controllo, ma anche su queste cellule il trattamento con simvastatina induce una riduzione dell'espressione a 3 e a 30 giorni.

I risultati di tale studio indicano che le statine inducono una down-regulation dell'espressione di AT1R e ciò potrebbe favorire un effetto di tipo anti-infiammatorio. In conclusione, abbiamo constatato che nelle sottopopolazioni leucocitarie di pazienti ad alto rischio si evidenzia una up-regulation dell'espressione dell'mRNA di AT1R e che le statine inducono una riduzione dell'mRNA in tutte le sottopopolazioni già a 3 giorni di trattamento quando ancora non si osserva una riduzione significativa dei livelli plasmatici di colesterolo. Tale dato suggerisce che le statine possono avere effetti anti-infiammatori che sono indipendenti dai noti effetti sul colesterolo. Questi risultati possono fornire ulteriori informazioni sull'implicazione di vie pro-infiammatorie in condizioni di alto rischio e aiutare a comprendere i meccanismi alla base del loro profilo di tipo anti-infiammatorio.

Effetto di un trattamento con statina ed ace inibitore ad alte dosi sulla attivazione degli indici infiammatori indotti dall'intervento di rivascolarizzazione miocardica.

Alberto Radaelli^{1,3}, Claudia Loardi⁴, Maria Cazzaniga³, Elena Negrocusa³, Maria Grazia Cerrito⁶, Stefano Mancini⁶, Danilo Santo⁵, Lorenzo Menicanti⁵, Giovanni Paolini⁶, Maria Luisa Lavitrano⁶, Alberto U Ferrari^{1,2}.

1Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Monza, Italy; 2Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università di Milano-Bicocca, Milano; 3Divisione di Riabilitazione Cardiologica, Ospedale San Gerardo; 4Divisione di Cardiocirurgia Ospedale S Gerardo, Monza, Italy, 5Divisione di Cardiocirurgia Ospedale S Donato, 6Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Terapia Intensiva.

Introduzione: L'intervento di by pass coronarico si associa a risposta infiammatoria con possibili risvolti sfavorevoli sull'esito della rivascolarizzazione. Scopo del nostro lavoro è stato quello di i) caratterizzare l'andamento temporale della risposta infiammatoria nel circolo sia sistemico che coronarico e ii) stabilire se sia possibile inibire la risposta infiammatoria mediante terapia ad alte dosi con statine e con ACE-inibitori. Metodi: sono stati arruolati 21 pazienti candidati all'intervento di rivascolarizzazione miocardica. Quindici giorni prima dell'intervento i pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento standard (STD, simvastatina 20 mg, atorvastatina 10 mg, enalapril 5 mg) e ad un trattamento con alte dosi (AD, simvastatina 80 mg, atorvastatina 40 mg, enalapril 20 mg) Sono stati quindi dosate prima (15 gg, e 1 gg), durante (induzione, 5' prima e 10 minuti, 1 h, 6 h dopo CEC) e dopo l'intervento (una settimana, due mesi) le concentrazioni di IL6, TNF alpha e e-selectina rispettivamente nel sangue arterioso, venoso e del seno coronarico Risultati: nel gruppo in terapia standard si è osservato un significativo incremento delle concentrazioni di IL6 (pg/ml) e di TNF alpha (pg/ml), simile a livello arterioso, venoso e del seno coronarico, che ha raggiunto il picco 10 minuti e 1 h post CEC. Questo incremento è risultato significativamente inferiore nel gruppo posto in terapia ad alte dosi sia 10 minuti che 1 h dopo CEC.(media±ES, * p<0,02 vs pre; ^ p<0,02 vs std)

	pre-intervento			10 minuti post CEC			60 minuti post CEC	
	Arteria	Vena	SenoC	Arteria	Vena	SenoC	Arteria	Vena
IL6 STD	0,3±0,2	0,3±0,2	0,9±0,3	32,4±10,2*	41±10*	36,2±12*	32,7±7,9*	34,6±8*
IL6 AD	1,2±0,6	1,2±0,6	2,6±0,2	7,6±2,0* ^	7,4±2,3^	7,5±1,2*^	14,6±2,0*^	15,9±3*^
TNF STD	1,7±1,1	2,7±1,5	4,4±2,5	41,0±17*	43,7±19*	46,1±17*	19,6±6,8*	15,5±4*
TNF AD	1,0±0,8	1,7±1,0	3,3±1,6	1,9±0,9^	2,0±1,1^	1,7±0,8^	4,1±1,2	3,3±1,8^

Non si è osservato un significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di e selectina che sono risultate simili nei due gruppi studiati. Conclusioni: L'intervento di rivascolarizzazione miocardica si accompagna ad una marcata attivazione degli indici infiammatori che viene quasi completamente bloccata da un trattamento con statina ed ACE inibitore ad alte dosi, ma non a dosi inferiori.

Simvastatina inibisce la degradazione del collagene mediata da cellule muscolari lisce: ruolo di Rac1 e Cdc42.

*N. Ferri, *G. Colombo, *C. Ferrandi, #B. Levkau and *A. Corsini.

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, Milano, Italia.
#Istituto di Patofisiologia, Centro di Medicina Interna, Ospedale Universitario di Essen, Essen, Germania.

Un fattore determinante degli eventi clinici associati alla patologia aterosclerotica è l'integrità del collagene di tipo I interstiziale presente nel cappuccio fibroso delle placche aterosclerotiche. Studi recenti condotti in vitro ed in vivo hanno evidenziato come i recettori del collagene, le integrine $\alpha 1\beta 1$ e $\alpha 2\beta 1$, espresse in cellule muscolari lisce (CML), giochino un ruolo importante nell'omeostasi del collagene stesso. Gli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), sono in grado di interferire con la funzione delle integrine attraverso l'inibizione della prenilazione delle proteine Rho. Nel presente studio abbiamo ipotizzato che l'inibizione della via metabolica del mavalonato (MVA), e quindi della prenilazione di proteine Rho, potesse alterare l'omeostasi del collagene regolata dall'integrina $\alpha 2\beta 1$. Per rispondere a questa domanda abbiamo utilizzato CML umane piastrate su collagene polimerico e misurato l'espressione dei principali enzimi ad attività collagenolitica, la metalloproteinasi 1 (MMP1) e la MMP2.

L'inibizione della HMG-CoA reduttasi ad opera della simvastatina (S) porta ad una riduzione dei livelli di MMP1 sia extracellulari ($IC_{50}=1.98\mu M$) sia intracellulari ($IC_{50}=2.05\mu M$), mentre non sembra alterare l'espressione della MMP2 e dell'inibitore endogeno delle MMP, il TIMP-1. S $3\mu M$ riduce inoltre in maniera significativa i livelli di RNAm della MMP1 del $37.8\pm 10.5\%$. Questi effetti correlano molto da vicino con l'attività inibitoria della S sulla degradazione del collagene mediata dalle CML ($IC_{50}=1.53\mu M$). La co-incubazione di S con MVA e geranilgeraniolo porta ad un completo ripristino dei livelli di espressione della MMP1. Inoltre, l'inibizione farmacologica della geranilgeranilazione con il composto GGTI-286, riduce in maniera significativa i livelli di MMP1 del $53.1\pm 7.6\%$. Questi dati suggeriscono un coinvolgimento di proteine geranilgeranilate nella secrezione della MMP1, infatti, l'espressione genica di forme mutate, ad attività dominante negativa, di Rac1 e Cdc42, ma non di RhoA, riduce rispettivamente i livelli di espressione della MMP1 del 50.4% e del 28.1% e di RNAm del 97.9% e del 81.4% . In conclusione, l'inibizione della via metabolica del MVA da parte della S riduce in maniera significativa la degradazione del collagene da parte delle CML attraverso una diminuita espressione di MMP1, effetto che potrebbe essere dipendente dalla mancata prenilazione di Rac1 e Cdc42 e quindi dall'attivazione dell'integrina $\alpha 2\beta 1$.

Controllo del rischio cardiovascolare assoluto in pazienti ad alto rischio: l'esperienza di un gruppo di medici della Associazione Medici di Rho.

Fiorinda Bottini, e un gruppo di MMG della Associazione Medici di Rho.

A.S.L. Provincia Milano 1.

Sono stati presi in considerazione i dati forniti dai medici della Associazione Medici di Rho, relativi a 468 pazienti ad alto rischio arruolati nel Progetto Aziendale sul Rischio Cardiovascolare della A.S.L. Provincia di Milano 1 e seguiti dal 2002, con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare agendo sui fattori di rischio modificabili. Il 35% dei pazienti aveva una storia positiva per un evento cardiovascolare maggiore ed il 65% era esente da malattie cardiovascolari pregresse o clinicamente evidenziabili, ma aveva un rischio elevato (>20% a 10 anni, secondo le tabelle dell'European Atherosclerosis Society).

E' stato preso in considerazione in particolare il valore del colesterolo LDL come indicatore di controllo del profilo lipidico e si è indicato come ottimale, per tutti i pazienti (tutti ad alto rischio!), il raggiungimento di un valore di colesterolo LDL <100 mg/dL.

Dall'analisi dei dati è emerso che il 57% dei pazienti con cardiopatia ischemica, il 45% dei diabetici e il 32% dei pazienti ad alto rischio in prevenzione primaria raggiungeva, al controllo di fine 2004, l'obiettivo di un livello di colesterolo LDL <100 mg/dL.

Nel gruppo dei 303 pazienti che all'arruolamento risultavano non avere avuto eventi nel corso dei 2 anni di osservazione (2003 e 2004) abbiamo registrato il verificarsi di 18 nuovi eventi maggiori (infarto o ictus), con una incidenza del 5,9% in due anni, circa il 3% all'anno. Questo valore di incidenza è quello atteso in una popolazione con rischio cardiovascolare assoluto del 30% in 10 anni. E' da notare che solo il 33% dei pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare aveva raggiunto l'obiettivo terapeutico.

I nostri dati dimostrano che il raggiungimento del livello obiettivo di colesterolo LDL nei pazienti ad alto rischio è fattibile nella pratica ambulatoriale della Medicina Generale, ma che la percentuale dei pazienti che effettivamente raggiungono l'obiettivo terapeutico è ancora lontana dall'ottimale. Il fatto che nei 2 anni i 2/3 dei pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare non avesse raggiunto un livello di colesterolo LDL <100 mg/dL suggerisce che la correzione di questo fattore di rischio debba avere un ruolo prioritario nella strategia di prevenzione dell'aterosclerosi che deve comunque tenere presente ed agire anche sugli altri fattori di rischio modificabili.