



**SISA Società Italiana per lo Studio  
della Aterosclerosi  
Sezione Regionale Lombarda**

**VII Congresso Regionale**

**Giornata di Studio**

**MALATTIE CARDIOVASCOLARI:  
NUOVE PROSPETTIVE**



**MILANO  
Sabato**

**22 settembre 2007**

**Aula Magna**

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

## **COMITATO SCIENTIFICO**

### **Presidente**

Alberico L. Catapano

### **Membri**

Antonio C. Bossi, Adriana Branchi, Luigi Colombo, Alberto Corsini,  
Maurizio Crestani, Andrea Poli, Domenico Sommariva.

## **RELATORI**

### **Antonio Carlo Bossi**

Ospedale Treviglio - Caravaggio - Treviglio, Bergamo

### **Emanuele Cappiello**

Ospedale Luigi Sacco, Milano

### **Alberico Luigi Catapano**

Università degli Studi di Milano, Milano

### **Alberto Corsini**

Università degli Studi di Milano, Milano

### **Livio Dei Cas**

Università Degli Studi di Brescia

### **Giuseppe Derosa**

IRCCS Policlinico S. Matteo - Università di Pavia, Pavia

### **Ivano Franzetti**

Ospedale di Circolo e Fondazione M. Macchi - Varese

### **PierMarco Piatti**

Istituto Scientifico IRCCS - Ospedale S. Raffaele, Milano

### **Andrea Poli**

Centro Studi dell'Alimentazione - N.F.I., Milano

### **Cesare Riccardo Sirtori**

Università degli Studi di Milano, Milano

### **Domenico Sommariva**

Ospedale G. Salvini di Garbagnate Milanese, Milano

### **Elena Tremoli**

Università degli Studi di Milano, Milano

## **SEGRETARIA ORGANIZZATIVA**

SISA Sezione Regionale Lombarda

Piazza Bernini, 6 - 20133 Milano

segreteria@sisalombardia.it

Tel. 02 26681313

Fax. 02 26681107

www.sisalombardia.it

## **MALATTIE CARDIOVASCOLARI: NUOVE PROSPETTIVE**

Moderatori *A. L. Catapano - D. Sommariva*

- 09.00 - 09.15 Registrazione Partecipanti
- 09.15 - 09.30 **Saluto di benvenuto ed apertura dei lavori**  
*C. R. Sirtori - Preside della Facoltà di Farmacia*  
*E. Tremoli - Direttore del Dipartimento di Scienze Farmacologiche*
- 09.30 - 10.00 **Farmaci ipolipemizzanti: presente e futuro** *A. Corsini*  
10.00 - 10.30 **Gli acidi grassi: intervento nutrizionale o terapeutico?** *A. Poli*  
10.30 - 11.00 **Inquinamento atmosferico e rischio cardiovascolare** *L. Dei Cas*  
11.00 - 11.30 **La sindrome metabolica esiste?** *P. Piatti*
- 11.30 - 13.30 **CONSEGNA PREMIO ALLA RICERCA "G. Galli"**  
*Presiede: Marzia Kienle Galli*
- COMUNICAZIONI ORALI** Abstract partecipanti al Premio "Giovani Ricercatori"  
*Commissione Giudicatrice:*  
*A. C. Bossi, A. Branchi, A. L. Catapano, M. Crestani, D. Sommariva*
- 13.30 - 14.00 Colazione di lavoro
- 14.00 - 17.40 **SESSIONI in CONTEMPORANEA**
- Sessione I - COMUNICAZIONI ORALI Presentazioni clinico-sperimentali**  
*Moderatori: A. Branchi - A. L. Catapano A. Corsini - D. Sommariva*
- Sessione II - WORKSHOP Diabete mellito: aspetti controversi emergenti**  
*Moderatori: E. Cappiello - G. Derosa*
- 14.00 - 14.40 **La prognosi dei pazienti diabetici senza IMA è veramente sovrapponibile a quella dei pazienti non diabetici con pregresso IMA?** *A. C. Bossi*
- 14.40 - 15.20 **Terapia antidislipidemica standard o individualizzata nel paziente diabetico?** *I. Franzetti*
- 15.20 - 16.00 **Con quale strategia terapeutica può essere realmente migliorata la prognosi a lungo termine del paziente diabetico?** *G. Derosa*
- 16.00 - 16.20 *Pausa caffè*
- 16.20 - 17.00 **Diagnosi preclinica di danno d'organo nel paziente diabetico: è possibile e ne vale la pena?** *E. Cappiello*
- 17.00 - 17.40 **Casi clinici**
- **Ambito Cardiologico** *E. Cappiello*
  - **Ambito Diabetico** *A. C. Bossi*
- 17.40 - 18.00 **Sessione plenaria** **Premiazione Abstract "Giovani Ricercatori"**
- 18.00 **Assemblea dei Soci**

## ***INDICE DELLE SESSIONI ORALI***

### **Comunicazioni orali: Lavori partecipanti al Premio “Giovani Ricercatori”**

**Sessione A ore 11.30-13.30 - Aula A**

- 1 Paola Conca
- 2 Rossana Diotti
- 3 Elena Ferioli
- 4 Nicola Ferri
- 5 Michela Fiscella
- 6 Andrea Galmozzi
- 7 Matteo Oldani
- 8 Valeria Pelosi
- 9 Simone Vidale

### **Comunicazioni orali: Presentazione di lavori scientifici clinico-sperimentali**

**Sessione B ore 14.00-17.40 - Aula B**

- 1 Elise Gers
- 2 Lorenzo Arnaboldi
- 3 Stefano Benedini
- 4 Amedeo Chiribiri
- 5 Sibilla Salvadeo
- 6 Danilo G. Norata
- 7 Anna Loraschi
- 8 Manuela Casula
- 9 Giovanni Coppi
- 10 Massimo Slavich
- 11 Pierluigi Costanzo
- 12 Alexis E. Malavazos
- 13 Emanuela Setola
- 14 Ilaria Ferrari
- 15 Giuliana G. Mombelli
- 16 Liliana Grigore

## Abstract Sessione A

### **1) Attività antiinfiammatoria e cardioprotettiva di HDL sintetiche contenenti il peptide 37pA**

Paola Conca<sup>\*</sup>, Monica Gomaraschi<sup>\*</sup>, Laura Calabresi<sup>\*</sup>, Giuseppe Rossoni<sup>§</sup>, Stefania Iametti, Guido Franceschini<sup>\*</sup>, John A. Stonik<sup>#</sup> e Alan T. Remaley<sup>#</sup>.

<sup>\*</sup>Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, <sup>§</sup>Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano, Dipartimento di Scienze Molecolari e Agroalimentari, Università di Milano, e <sup>#</sup>Lipoprotein Metabolism Section, Vascular Medicine Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD, USA.

**pag. 1**

### **2) Prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione italiana: lo studio CHECK**

Rossana Diotti, Elena Tragni, Andrea Poli, Alessandro Filippi<sup>\*</sup>, Alberico L. Catapano  
Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Università di Milano; <sup>\*</sup>Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

**pag. 2**

### **3) I coxsackievirus b possono indurre diabete attraverso l'infezione delle cellule endoteliali delle isole di langerhans del pancreas**

Elena Ferioli<sup>\*</sup>, Antonella Bottelli<sup>\*</sup>, Enrica Favaro<sup>°</sup>, M.Maria Zanone<sup>°</sup>

<sup>\*</sup>Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese. <sup>°</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino.

**pag. 3**

### **4) Effetto del composto 1a/1b analogo alla proteina Id1 sulla proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule muscolari lisce vasali**

<sup>1</sup>Nicola Ferri, <sup>2</sup>Sara Pellegrino, <sup>2</sup>Francesco Fanelli, <sup>3</sup>Chiara Cabrele e <sup>1</sup>Alberto Corsini

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche. Università degli studi di Milano.

<sup>2</sup>Istituto di Chimica Organica "A. Marchesini", Università degli studi di Milano

<sup>3</sup>Facoltà di Chimica e Farmacia, Università di Regensburg.

**pag. 4**

### **5) Prevalenza e reversibilità delle alterazioni del sistema neurovegetativo in pazienti con sindrome metabolica prima e dopo terapia dietetica**

Michela Fiscella, Fulvio Muzio, Roberta Turconi e Simonetta Dassi

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

**pag. 5**

## Abstract Sessione A

### **6) Analisi strutturale dei meccanismi di attivazione del recettore nucleare peroxisome proliferator activated receptor $\gamma$**

Andrea Galmozzi<sup>1</sup>, Giorgio Pochetti<sup>2</sup>, Cristina Godio<sup>1</sup>, Nico Mitro<sup>1</sup>, Donatella Caruso<sup>1</sup>, Samuele Scurati<sup>1</sup>, Fulvio Loiodice<sup>3</sup>, Giuseppe Fracchiolla<sup>3</sup>, Paolo Tortorella<sup>3</sup>, Antonio Laghezza<sup>3</sup>, Antonio Lavecchia<sup>4</sup>, Ettore Novellino<sup>4</sup>, Fernando Mazza<sup>5</sup>, Maurizio Crestani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio "Giovanni Galli" di Biochimica e Biologia Molecolare dei Lipidi e di Spettrometria di Massa, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>2</sup>Istituto di Cristallografia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Montelibretti, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento Farmacochimico, Università degli Studi di Bari; <sup>4</sup>Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Università degli Studi di Napoli; <sup>5</sup>Dipartimento di Chimica, Ingegneria Chimica e dei Materiali, Università di L'Aquila

**pag. 6**

### **7) Ruolo della terapia cronica con L-arginina nel migliorare la tolleranza glucidica in pazienti cardiopatici non diabetici noti.**

Matteo Oldani<sup>1</sup>, Lucilla D. Monti<sup>1</sup>, Pietro C.G. Lucotti<sup>1</sup>, Emanuela Setola<sup>1</sup>, Elena Galluccio<sup>1</sup>, Sabrina Costa<sup>1</sup>, Barbara Fontana<sup>1</sup>, Francesco Formica<sup>2</sup>, Giovanni La Canna<sup>1</sup>, Alessandro Castiglioni<sup>1</sup>, Emanuele Bosi<sup>1</sup>, Ottavio Alfieri<sup>1,2</sup>, PierMarco Piatti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Ospedale San Gerardo, Monza.

**pag. 7**

### **8) Ruoli distinti dei recettori degli estrogeni nella disfunzione vascolare in modelli animali di diabete**

Valeria Pelosi, Chiara Bolego, Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi, Andrea Cignarella  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

**pag. 8**

### **9) Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri e mortalità per ictus cerebrale ischemico nell'area urbana di Como**

Vidale S., Bonanomi A.<sup>§</sup>, Guidotti M.<sup>\*</sup>, Arnaboldi M., Sterzi R.<sup>°</sup>

U.O. Neurologia - Azienda Ospedaliera Sant'Anna Como

<sup>\*</sup>U.O. Neurologia - Ospedale Valduce Como

<sup>°</sup>U.O. Neurologia - Ospedale Niguarda Ca' Granda Milano

<sup>§</sup>Dipartimento di Statistica - Università Cattolica Milano

**pag. 9**

## Abstract Sessione B

### **1) Effetto degli inibitori delle istone deacetilasi (HDACi) sul metabolismo energetico: studio in vivo ed in vitro**

Elise Gers, Andrea Galmozzi, Federica Gilardi, Elena Scotti, Jelena Krneta, Nico Mitro, Cristina Godio, Emma De Fabiani, Donatella Caruso, Maurizio Crestani  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia

**pag. 10**

### **2) Molecole ibride con gruppi donatori di ossido d'azoto e gruppi antiossidanti modulano in vitro la proliferazione delle cellule muscolari lisce**

Lorenzo Arnaboldi<sup>1</sup>, Valentina Nicolini<sup>1</sup>, Elisa Volpi<sup>1</sup>, Loretta Lazzarato<sup>2</sup>, Marco Crosetti<sup>2</sup>, Roberta Fruttero<sup>2</sup>, Alberto Gasco<sup>2</sup>, Alberto Corsini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Milano, Italia

<sup>2</sup>Università di Torino, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Torino, Italia

**pag. 11**

### **3) Metabolismo del glucosio, della leucina e degli acidi grassi liberi in pazienti trapiantati di cuore con e senza diabete mellito di tipo 2.**

Stefano Benedini<sup>1</sup>, Roberto Fiocchi<sup>2</sup>, Alberto Battezzati<sup>1</sup>, Paola Scifo<sup>3</sup>, Lucia Piceni Sereni<sup>1,5</sup>, Amando Gamba<sup>2</sup>, Carmelo Mammana<sup>2</sup>, Alessandro Del Maschio<sup>4</sup>, Gianluca Perseghin,<sup>1,5</sup> e Livio Luzi<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Centro di Nutrizione Clinica, Istituto Scientifico HSR Milano; <sup>2</sup>Divisione di Cardiochirurgia Ospedali Riuniti di Bergamo <sup>3</sup>Divisione di Medicina Nucleare e

<sup>4</sup>Divisione di Radiologia Diagnostica Istituto Scientifico HSR <sup>5</sup>Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi Milano.

**pag. 12**

### **4) Follow-up a lungo termine di pazienti inviati ad un ambulatorio di cardiologia per la valutazione dell'indicazione al trapianto di cuore**

Amedeo Chiribiri, Matteo Anselmino, Angela Del Grosso, Marco Bobbio, Gian Paolo Trevi

Università degli Studi di Torino

**pag. 13**

### **5) Valutazione dell'infiammazione e delle MMPs nei soggetti con e senza diabete durante OGTT**

Salvadeo S.A.T.<sup>1</sup>, Cicero A.F.G.<sup>2</sup>, D'Angelo A.<sup>1</sup>, Pricolo F.<sup>1</sup>, Ferrari I.<sup>1</sup>, Gravina A.<sup>1</sup>, Ramondetti F.<sup>1</sup>, Maffioli P.<sup>1</sup>, Randazzo S.<sup>1</sup>, e 1 Derosa G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia,

<sup>2</sup>"G. Descovich" Centro di studio dell'Aterosclerosi, "D. Campanacci" Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, Bologna.

**pag. 14**

## Abstract Sessione B

**6) Il rapporto Leptina/Adiponectina è un predittore indipendente dell'ispessimento medio-intimale dell'arteria carotide comune.**

Norata GD<sup>\*,°</sup>, Raselli S\*, Grigore L\*, Garlaschelli K\*, Dozio E<sup>#</sup>, Magni P<sup>#</sup>, Catapano AL<sup>\*,°</sup>

\*Centro SISA per lo Studio della Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo;

°Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

<sup>#</sup>Istituto di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano.

**pag. 15**

**7) Produzione di Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; e Interleuchina-4 dai linfociti circolanti e di Interleuchina-8 dai neutrofili in pazienti con sindrome delle apnee notturne: variazioni durante terapia notturna con pressione continua positiva nelle vie aeree.**

A Loraschi, L Maroni, L Guasti, F Marino, A Maresca, RC Maio, M Cosentino, F Colombo, L Castiglioni, S Saporiti, E Laurita, A Deleo, V Macchi, S Contini, AM Grandi, S Lecchini, A Venco.

Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese e Ospedale di Cuasso al Monte, Varese

**pag. 16**

**8) Terapie farmacologiche cardiovascolari nella popolazione italiana: lo studio CHECK**

Manuela Casula, Elena Tragni, Andrea Poli, Alessandro Filippi\*, Alberico L. Catapano

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università di Milano; \*Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

**pag. 17**

**9) Contributo dei neutrofili alla trombosi coronarica nell'infarto miocardico acuto ed alla trombosi arteriosa sistemica**

Giovanni Coppi, Massimo Slavich, Filippo Figini, Marco Mussardo, Cosmo Godino, Domenico Cianflone, Monica Demetrio\*, Norma Maugeri, Angelo Manfredi, Attilio Maseri.

Clinical Cardiovascular Biology Research Centre. Cardio-Thoracic and Vascular Department. University Vita-Salute San Raffaele and \* Centro Cardiologico Monzino.

**pag. 18**



**10) Possibile ruolo patogenetico dei granulociti neutrofili nelle sindromi coronariche acute.**

Massimo Slavich, Giovanni Coppi, Filippo Figini, Marco Mussardo, Cosmo Godino, Domenico Cianflone, Monica Demetrio\*, Norma Maugeri, Angelo Manfredi, Attilio Maseri.

Clinical Cardiovascular Biology Research Centre. Cardio-Thoracic and Vascular Department. University Vita-Salute San Raffaele and \* Centro Cardiologico Monzino.

**pag. 19**

**11) I livelli di Proteina C-Reattiva non predicono la presenza di ischemia inducibile nei pazienti con sospetta coronaropatia aterosclerotica**

Pierluigi Costanzo, Wanda Acampa, Giuliana Fortunato, Laura Evangelista, Andrea Petretta, Francesca Ricci, Pasquale Perrone-Filardi, Alberto Cuocolo

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Immunologiche e Cardiovascolari. Università Federico II, Napoli

**pag. 20**

**12) Il tessuto adiposo epicardico come nuovo marker di rischio cardio-metabolico: relazione con i livelli di adipocitochine proinfiammatorie nell'obesità viscerale**

AE. Malavazos<sup>1</sup>, L. Morricone<sup>1</sup>, F. Ermetici<sup>1</sup>, E. Cereda<sup>1</sup>, C. Coman<sup>2</sup>, M. M. Corsi<sup>3</sup>, B. Ambrosi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Endocrinologia, <sup>2</sup>U.O. di Ecocardiografia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Policlinico S. Donato, Università di Milano; <sup>3</sup>Istituto di Patologia Generale, Università di Milano.

**pag. 21**

**13) I pazienti cardiopatici sottoposti a sostituzione valvolare sono una nuova classe ad alto rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in presenza di elevati livelli di peptide natriuretico atriale e di acidi grassi liberi.**

Emanuela Setola<sup>1</sup>, Lucilla D. Monti<sup>1</sup>, Pietro C.G. Lucotti<sup>1</sup>, Maria Grazia Pala<sup>1</sup>, Alessandra Rossodivita<sup>1</sup>, Elena Galluccio<sup>1</sup>, Matteo Oldani<sup>1</sup>, Giovanni La Canna<sup>1</sup>, Alessandro Castiglioni<sup>1</sup>, Emanuele Bosi<sup>1</sup>, Ivana Zavaroni<sup>2</sup>, Ottavio Alfieri<sup>1</sup>, PierMarco Piatti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, <sup>2</sup>Università di Parma, Parma.

**pag. 22**

**14) Effetto del telmisartan sui marcatori infiammatori a digiuno e postprandiale nei pazienti diabetici ipertesi**

Ferrari I.<sup>1</sup>, Cicero A.F.G.<sup>2</sup>, D'Angelo A.<sup>1</sup>, Salvadeo S.A.T.<sup>1</sup>, Pricolo F.<sup>1</sup>, Gravina A.<sup>1</sup>, Ramondetti F.<sup>1</sup>, Maffioli P.<sup>1</sup>, Randazzo S.<sup>1</sup>, e Derosa G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia,  
<sup>2</sup>"G. Descovich" Centro di studio dell'Aterosclerosi, "D. Campanacci" Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, Bologna.

**pag. 23**

**15) Persistenza lungo termine degli effetti del fenofibrato sui parametri lipidici in pazienti dislipidemici in prevenzione primaria e secondaria**

Giuliana Mombelli<sup>a</sup>, Francesca Banfi<sup>a</sup>, Serena Falcioni<sup>a</sup> e Cesare R. Sirtori<sup>ab</sup>

<sup>a</sup>Centro Universitario per le Dislipidemie, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda Milano e <sup>b</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.

**pag. 24**

**16) Pravastatina versus Ezetimibe: effetti ipolipemizzanti e funzione endoteliale in pazienti con ipercolesterolemia moderata**

Liliana Grigore<sup>1</sup>, Sara Raselli<sup>1</sup>, Katia Garlaschelli<sup>1</sup>, Franco M. Maggi<sup>1,2</sup>, Laura Redaelli<sup>1</sup>, Giuseppe D. Norata<sup>1,2</sup> e Alberico L. Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro SISA per lo Studio della Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

**pag. 25**

## **Attività antiinfiammatoria e cardioprotettiva di HDL sintetiche contenenti il peptide 37pA**

Paola Conca<sup>\*</sup>, Monica Gomaschi<sup>\*</sup>, Laura Calabresi<sup>\*</sup>, Giuseppe Rossoni<sup>§</sup>, Stefania Iametti, Guido Franceschini<sup>\*</sup>, John A. Stonik<sup>#</sup> e Alan T. Remaley<sup>#</sup>.

<sup>\*</sup>Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, <sup>§</sup>Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università di Milano, Dipartimento di Scienze Molecolari e Agroalimentari, Università di Milano, e <sup>#</sup>Lipoprotein Metabolism Section, Vascular Medicine Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD, USA.

Numerosi effetti protettivi delle HDL nella prevenzione dell'aterosclerosi e nel danno da ischemia/riperfusion (I/R) possono essere mimati da particelle sintetiche (sHDL) costituite da apoA-I e fosfatidilcolina (PC). Una possibile alternativa all'apoA-I per la produzione di sHDL su larga scala è rappresentata dall'impiego di peptidi apoA-I mimetici, che mantengono la struttura ad alfa-elica dell'apoA-I senza omologia di sequenza. Nel presente studio, è stata valutata la sostituzione dell'apoA-I con il peptide 37pA, sintetizzato con aminoacidi L o D. 37pA si associa alla PC generando sHDL stabili e comparabili per dimensione, peso e percentuale di alfa-elica a sHDL contenenti apoA-I (apoA-I sHDL). La capacità di sHDL contenenti L o D37pA di inibire l'espressione di molecole d'adesione cellulare è stata testata in HUVEC pretrattate con sHDL e successivamente stimulate con TNF- $\alpha$ . L o D37pA sHDL determinano una riduzione della concentrazione di VCAM-1 rispettivamente del 71% e del 65% nel medium delle cellule stimulate, paragonabile alla riduzione del 67% determinata da apoA-I sHDL. In un modello di I/R sul cuore isolato di ratto, 37pA sHDL attenuano significativamente la gravità della disfunzione contrattile alla riperfusion e l'entità della necrosi. Infatti, la capacità contrattile del ventricolo sinistro risulta incrementata dal trattamento con L o D37pA sHDL rispettivamente del 48% e del 51%. Inoltre, entrambe riducono il rilascio di creatina chinasi nell'eluato coronarico rispettivamente del 46% e del 50%. Questi effetti sono comparabili a quelli prodotti da apoA-I sHDL. Concludendo, il peptide 37pA rappresenta un'alternativa all'apoA-I per la produzione di sHDL su larga scala, dato che 37pA sHDL mantengono alcune delle attività protettive delle apoA-I sHDL sull'endotelio e sul cuore; l'orientamento stereoisomerico degli aminoacidi non influenza l'attività delle sHDL.

## **Prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione italiana: lo studio CHECK**

Rossana Diotti, Elena Tragni, Andrea Poli, Alessandro Filippi\*, Alberico L. Catapano

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università di Milano; \*Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

**CONTESTO** Nelle linee guida ATP III la sindrome metabolica (SM) viene definita come la presenza contemporanea in un soggetto di almeno tre dei seguenti determinanti: livelli di trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL; livelli di colesterolo HDL  $< 40$  mg/dL (maschi) e  $< 50$  mg/dL (femmine); pressione sistolica  $\geq 130$  mm Hg e/o pressione diastolica  $\geq 85$  mm Hg; glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/dL ; circonferenza vita  $>102$  cm (maschi) e  $>88$  cm (femmine).

La condizione di SM espone il paziente ad un rischio cardiovascolare superiore, sia in termini di morbilità che di mortalità.

**OBIETTIVI** Valutare la presenza di SM in un campione rappresentativo della popolazione italiana.

**METODI** CHECK è uno studio osservazionale prospettico, completamente informatizzato. Sono stati coinvolti circa 700 medici di medicina generale (distribuiti uniformemente sul territorio nazionale), ciascuno dei quali ha arruolato in modo randomizzato 16 pazienti. Tali pazienti sono stati sottoposti ad una visita standardizzata e ad un prelievo ematico. Il follow up durerà 10 anni, durante i quali si terrà sotto controllo lo stato di salute del paziente e l'eventuale insorgenza di eventi vascolari (fatali e non).

Come end point surrogato della circonferenza vita è stato usato l'indice di massa corporea ( $IMC \geq 27$  kg/m<sup>2</sup>). Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software SPSS, versione 13.0.

**RISULTATI** L'analisi è stata condotta su 5846 soggetti (età media  $\pm$  DS  $57,8 \pm 10,3$ ; 49,7% maschi). Nel 39,0% del campione era presente un solo determinante della SM, mentre nell'1,3% i determinanti erano 5. La prevalenza di SM (presenza di 3 o più determinanti) è risultata pari al 23% (25,3% maschi e 20,1% femmine) ed aumenta nelle fasce di popolazione più anziane (28,3% tra i 65-74 anni; 23,9% in caso di età  $\geq 74$  anni). Il determinante di SM più prevalente è l'ipertensione (94,7%), seguito da  $IMC \geq 27$  (81,2%), alti livelli di trigliceridi (67,7%), iperglicemia a digiuno (50,5%) e bassi livelli di c-HDL (48,1%). Rispetto ai soggetti non affetti, i pazienti con SM fumano di più (23,5% vs 20,9), consumano più alcol (48,8% vs 44,9%) e fanno meno attività fisica (15,2% vs 22,5%). Sono più prevalenti ipertensione (77,4% vs 44,1%), dislipidemie (74,4% vs 57,8%) e diabete (35,5% vs 5,8%). Il rischio cardiovascolare assoluto (algoritmo CUORE) è circa il doppio di quello calcolato nei soggetti senza SM ( $10,8 \pm 9,8$  vs  $5,8 \pm 7,3$ ).

**CONCLUSIONI** I pazienti della coorte CHECK affetti da SM presentano uno stile di vita poco "sano" e sono più frequentemente affetti da condizioni patologiche cardiovascolari e dismetaboliche.

## **I coxsackievirus b possono indurre diabete attraverso l'infezione delle cellule endoteliali delle isole di langerhans del pancreas**

Elena Ferioli\*, Antonella Bottelli\*, Enrica Favaro°, M.Maria Zanone°

\*Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

°Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino.

Il diabete di tipo 1 (TD1) è dovuto ad un danno delle cellule  $\beta$  produttrici di insulina conseguente all'attivazione di processi cronici di natura infiammatoria e immunologica. I virus sono ritenuti possibili cause di diabete, ma i meccanismi patogenetici non sono stati finora chiariti. Gli enterovirus causano viremia e diffusione a vari organi viscerali tra cui anche il pancreas. Dati sieroepidemiologici suggeriscono che pazienti con TD1 mostrano titoli virali e CVB-IgM più elevati rispetto a soggetti non diabetici.

Le cellule del microcircolo (MVECs) svolgono un ruolo chiave nei processi fisiopatologici insulari che portano al diabete. La capacità delle MVECs di presentare antigeni insulari, di esprimere molecole di adesione e di produrre citochine/chemochine, le rende protagoniste nei processi di distruzione autoimmunitaria delle cellule  $\beta$ .

Abbiamo allestito colture primarie di MVECs insulari da cui abbiamo sviluppato linee immortalizzate SV40 fenotipicamente omogenee, stabili, con morfologia e caratteristiche biologiche tipiche delle cellule parentali. Le colture immortalizzate mostrano somiglianza a quelle primarie da un punto di vista funzionale, nell'aderenza dei linfomonociti e nelle funzioni di barriera. Le MVECs sono state caratterizzate in base all'espressione di markers specifici (vWF, CD105, CD31, VE-caderina e CD146) e ne è stato valutato il profilo immunologico. Entrambi i tipi di coltura se messi su substrato di matrigel formano strutture capillari; le MVECs mostrano elevata espressione basale per ICAM-1, moderata espressione di E-selectina e non rilevabile espressione di VCAM-1. Il trattamento con TNF- $\alpha$  up-regola l'espressione di ICAM-1 e E-selectina e induce neo espressione di VCAM-1. Il trattamento con INF-g induce l'espressione di HLA-DR.

Prove di infezione hanno dimostrato che CVB4 replica in modo persistente nelle MVECs con rilascio di virus infettante, ma in assenza di un effetto citopatico rilevante. A carico delle MVECs infettate sono stati riscontrati effetti pro-infiammatori persistenti con iper espressione di molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1 e integrine  $\alpha 5\beta 3$ ) e produzione di citochine/chemochine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, INF- $\alpha$ , INF- $\beta 1$ , IL-18, TNF- $\alpha$ , linfotattina). Conclusioni: 1) l'infezione delle MVECs con CVB4 determina in modo sia indiretto che diretto l'attivazione di meccanismi di danno delle cellule  $\beta$ ; 2) i dati ottenuti potrebbero indurre studi su nuovi approcci terapeutici.

## **Effetto del composto 1a/1b analogo alla proteina Id1 sulla proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule muscolari lisce vasali**

<sup>1</sup>Nicola Ferri, <sup>2</sup>Sara Pellegrino, <sup>2</sup>Francesco Fanelli, <sup>3</sup>Chiara Cabrele e <sup>1</sup>Alberto Corsini

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche. Università degli studi di Milano.

<sup>2</sup>Istituto di Chimica Organica "A. Marchesini", Università degli studi di Milano

<sup>3</sup>Facoltà di Chimica e Farmacia, Università di Regensburg.

La proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce (CMLs) rappresentano eventi chiave nello sviluppo delle placche aterosclerotiche. Tra i numerosi mediatori ad oggi identificati a contribuire a tali eventi si ritrovano i fattori di trascrizione della classe delle Helix-Loop-Helix (HLH). Tra questi si ricordano le proteine E12, E47 e MyoD coinvolte sia nella proliferazione sia nella migrazione delle CML mediante la trascrizione del gene dell' $\alpha$ -actina, marcatore fenotipico di CML contrattili, e degli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti, p21 e p16. Facenti parte della classe delle HLH, le proteine Id, svolgono un ruolo inibitorio sulla funzione di tali fattori di trascrizione, causando la progressione del ciclo cellulare e la de-differenziazione cellulare. Al fine di modularne l'attività, si è sintetizzato un analogo peptidico contenenti due copie dei primi 11 residui dell'elica 2 della proteina Id1 (Id1 91-101) legato tramite l'estremità N-terminale con l'aminoacido di carbossilico cis-3-carbossiciclopentilglicina. Il composto diastereoisomero denominato 1a/1b, alla concentrazione di 2,5  $\mu$ M, ha mostrato un'attività inibitoria del 40% sulla proliferazione delle CML in risposta al 10% di siero fetale bovino. Aumentando la concentrazione a 5 e 10  $\mu$ M il composto non sembra incrementare la sua attività antiproliferativa. I due diastereoisomeri 1a e 1b hanno mostrato la medesima attività della loro miscela, suggerendo come la conformazione dei due centri chirali non sia rilevante al fine dell'effetto osservato. Il composto 1a/1b ha inoltre mostrato una debole attività inibitoria sulla migrazione delle CML in risposta a 20ng/ml di PDGF-BB (-30%). Anche in questo caso l'attività osservata non è concentrazione dipendente avendo parità di efficacia a 1 e 10  $\mu$ M. Infine, il composto 1a/1b alla concentrazione di 10  $\mu$ M aumenta in maniera significativa ( $180 \pm 11\%$ ) l'espressione di  $\alpha$ -actina in CML. La sostituzione delle catene polipeptidiche analoghe alla proteina Id1 con catene non-senso determina la perdita completa dell'efficacia sull'induzione di  $\alpha$ -actina, suggerendo come la loro presenza sia indispensabile al fine dell'attività osservata. Infine, CML incubate con il composto 1a mostrano un contenuto intracellulare di proteina Id1 ridotto del  $65 \pm 1\%$ . In conclusione, il composto peptidico 1a/1b analogo alla proteina Id1, ha dimostrato una significativa attività inibitoria sulla proliferazione, migrazione e differenziazione della CML, effetto che sembrerebbe essere dipendente dalla ridotta espressione dei livelli intracellulare della proteina Id1.

## Prevalenza e reversibilità delle alterazioni del sistema neurovegetativo in pazienti con sindrome metabolica prima e dopo terapia dietetica

Michela Fiscella, Fulvio Muzio, Roberta Turconi e Simonetta Dassi

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

La Sindrome Metabolica è una condizione caratterizzata dall'aggregazione di fattori di rischio cardiovascolare (obesità centrale, iperglicemia, ipertrigliceridemia, basse HDL, ipertensione arteriosa). I pazienti affetti dalla sindrome presentano spesso anche alterazioni del sistema neurovegetativo, in particolare ipertono simpatico a riposo e ridotta capacità di modulazione del sistema autonomo con i cambi posturali, che contribuiscono ad aggravare il rischio di eventi cardiovascolari. Pochi studi hanno finora valutato gli effetti del calo ponderale su questo aspetto.

Scopo dello studio è stato valutare il profilo metabolico ed autonomo di pazienti non diabetici (5 uomini e 6 donne), affetti da Sindrome Metabolica (criteri diagnostici ATP III) e la reversibilità delle alterazioni al termine di un programma di calo ponderale mediante dieta ipocalorica equilibrata (carboidrati 55%, lipidi 30%, proteine 15% delle calorie). Il disegno dello studio prevedeva la rilevazione, all'inizio e dopo 4 mesi, dei parametri antropometrici ed ematochimici e di quelli relativi alla capacità di modulazione del sistema nervoso autonomo, valutata con l'analisi spettrale della variabilità della frequenza cardiaca in clinostatismo ed in ortostatismo passivo.

Al termine del periodo di studio, si è osservato un calo ponderale medio del 10.4% ed una diminuzione di tutte le componenti della Sindrome Metabolica, con l'eccezione del colesterolo HDL (Tabella 1). La Sindrome Metabolica è regredita nel 73% dei pazienti.

Tabella 1

	PRIMA	DOPO	VARIAZ. %	P
BMI	35±4	31±4	-10.8	<0.0001
Circonf.vita	107±13	97±14	-9.3	<0.001
ColesteroloHDL	44±5	46±8	4.8	N.S.
Trigliceridi	180±69	113±41	-36.9	<0.01
Glicemia	111±20	98±8	-12.3	<0.05
HOMA	7±6	3±1	-61.9	<0.05
PAS	137±19	127±17	-7.4	<0.01
PAD	85±12	78±12	-7.8	N.S.

La valutazione del profilo neurovegetativo (Tabella 2) ha evidenziato un calo della componente spettrale a bassa frequenza (LF) e dell'intervallo medio RR, entrambi espressione di una riduzione dell'ipertono ortosimpatico in clinostatismo (Rest) ed un recupero della capacità di attivazione simpatica in ortostatismo passivo (Tilt).

Tabella 2

	BASALE		DOPO 4 MESI	
	REST	TILT	REST	TILT
Interv.RR(msec)	732±76	667±73**	814±84###	707±78**
FC(bpm)	84±12	88±10	74±9#	80±7*##
LF(nu)	61.4±25.8	60.0±32.0	50.3±20.5	62.7±28.7

\*P<0.05, \*\*P<0.01 versus rest, #P<0.05, ##P<0.01 versus basale

I risultati ottenuti evidenziano l'efficacia di una dieta ipocalorica sulle alterazioni non solo metaboliche ma anche disautonomiche che caratterizzano la Sindrome Metabolica.

## **Analisi strutturale dei meccanismi di attivazione del recettore nucleare peroxisome proliferator activated receptor $\gamma$**

Andrea Galmozzi<sup>1</sup>, Giorgio Pochetti<sup>2</sup>, Cristina Godio<sup>1</sup>, Nico Mitro<sup>1</sup>, Donatella Caruso<sup>1</sup>, Samuele Scurati<sup>1</sup>, Fulvio Loiodice<sup>3</sup>, Giuseppe Fracchiolla<sup>3</sup>, Paolo Tortorella<sup>3</sup>, Antonio Laghezza<sup>3</sup>, Antonio Lavecchia<sup>4</sup>, Ettore Novellino<sup>4</sup>, Fernando Mazza<sup>5</sup>, Maurizio Crestani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio "Giovanni Galli" di Biochimica e Biologia Molecolare dei Lipidi e di Spettrometria di Massa, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano; <sup>2</sup>Istituto di Cristallografia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Montelibretti, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento Farmacochimico, Università degli Studi di Bari; <sup>4</sup>Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Università degli Studi di Napoli; <sup>5</sup>Dipartimento di Chimica, Ingegneria Chimica e dei Materiali, Università di L'Aquila

I peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) sono regolatori trascrizionali del metabolismo lipidico e del glucosio e sono bersaglio di farmaci antidiabetici e ipolipidemizzanti. Usando saggi cellulari e di reclutamento di coattivatori trascrizionali, abbiamo studiato le proprietà di due composti enantiomerici. Le costanti di legame al recettore PPAR $\gamma$  dell'enantiomero R, (*R*)-1, e dell'enantiomero S, (*S*)-1 sono rispettivamente di 180 nM e 1780 nM. L'efficacia di attivazione e di reclutamento del coattivatore da parte di (*S*)-1 è minore di quella dell'agonista completo di PPAR $\gamma$ , rosiglitazone. Quando concentrazioni crescenti di (*S*)-1 sono coincubate con concentrazioni saturanti di rosiglitazone, l'efficacia dell'agonista completo scende fino al 25%, indicando che (*S*)-1 è un agonista parziale, mentre (*R*)-1 è un agonista completo di PPAR $\gamma$ . Queste due molecole influenzano specificamente l'attività trascrizionale di PPAR $\alpha$  e PPAR $\gamma$  lasciando inalterata l'attività di altri recettori nucleari. L'espressione genica valutata in colture di cellule epatiche e di adipociti conferma che le molecole analizzate regolano i livelli di mRNA di tipici geni bersaglio di PPAR $\alpha$  e PPAR $\gamma$ . Abbiamo inoltre elaborato una spiegazione molecolare per giustificare il differente comportamento di (*R*)-1 e (*S*)-1 come agonista completo e parziale di PPAR $\gamma$ , riportando le strutture cristallografiche del sito di legame del recettore legato con le due molecole. Tale analisi mostra che il differente grado di stabilizzazione dell'elica 12 indotto dal ligando determina il suo comportamento come agonista parziale o completo. Mentre (*R*)-1 induce la canonica conformazione dell'elica 12 capace di attivare la trascrizione, il complesso PPAR $\gamma$ /*S*-1 mostra una conformazione distorta di questa elica che potrebbe essere responsabile del comportamento di (*S*)-1 come agonista parziale. L'analisi di mutazioni selettive corrobora l'importanza dei residui L465, L469 e I472 nell'attivazione mediata da (*R*)-1 e sottolinea il ruolo chiave del residuo Q286 nell'attività di PPAR $\gamma$ . In conclusione, l'analisi dell'attività di ligandi sintetici di PPAR $\gamma$  accoppiata allo studio cristallografico ha consentito di ottenere nuove informazioni sulle modificazioni della struttura recettoriale indotta dai ligandi, che potranno essere di ausilio per il disegno mirato di nuove molecole in grado di modulare il metabolismo lipidico e del glucosio mediante il recettore PPAR $\gamma$ .



## **Ruolo della terapia cronica con L-arginina nel migliorare la tolleranza glucidica in pazienti cardiopatici non diabetici noti.**

Matteo Oldani<sup>1</sup>, Lucilla D. Monti<sup>1</sup>, Pietro C.G. Lucotti<sup>1</sup>, Emanuela Setola<sup>1</sup>, Elena Galluccio<sup>1</sup>, Sabrina Costa<sup>1</sup>, Barbara Fontana<sup>1</sup>, Francesco Formica<sup>2</sup>, Giovanni La Canna<sup>1</sup>, Alessandro Castiglioni<sup>1</sup>, Emanuele Bosi<sup>1</sup>, Ottavio Alfieri<sup>1,2</sup>, PierMarco Piatti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Ospedale San Gerardo, Monza.

Scopo dello studio è stato quello di valutare, in una popolazione di pazienti cardiopatici non diabetici noti, la tolleranza glucidica, la sensibilità insulinica, l'infiammazione sub-clinica e la vasodilatazione endotelio-mediata dopo una terapia cronica con L-arginina.

Trenta soggetti cardiopatici precedentemente sottoposti a by-pass aorto-coronarico sono stati arruolati nello studio e sono stati suddivisi in due gruppi in modo randomizzato a ricevere L-arginina (6.4 g / die per os) o placebo per un periodo di 6 mesi in aggiunta a dieta e attività fisica.

Prima e al termine dello studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione dei parametri antropometrici e vitali, ad OGTT con misurazione dei parametri metabolici, ormonali, di funzione endoteliale e di infiammazione sub-clinica. È stato, inoltre, valutato il flusso ematico dell'avambraccio basale, post-ischemico e post-nitratati mediante pletismografia ed è stata eseguita ecografia trans-toracica con misurazione della frazione di eiezione.

Dopo terapia con L-arginina, si è avuto un incremento di risposta NGT del 44% mentre si è riscontrato un decremento del 20% nel gruppo placebo. La terapia con L-arginina ha determinato una riduzione significativa dei livelli glicemici a digiuno ( $96.6 \pm 3.4$  vs  $103.9 \pm 3.5$  mg/dl;  $p < 0.05$ ), della glicemia al 120° minuto ( $119 \pm 10$  vs  $146 \pm 10$  mg/dl;  $p < 0.02$ ), dell'emoglobina glicata ( $5.82 \pm 0.17$  vs  $6.37 \pm 0.16\%$ ) ed un incremento del 60% dell' ISI Index ( $10.0 \pm 2.13$  vs  $6.29 \pm 1.24$ ,  $10^{-4}$  dl  $\text{kg}^{-1}$   $\text{min}^{-1} / \mu\text{Uml}^{-1}$ ;  $p < 0.05$ ). La vasodilatazione post-ischemica endotelio-mediata ha subito un significativo incremento dopo terapia con L-arginina ( $7.61 \pm 0.72$  vs  $5.22 \pm 0.60$  ml/100 ml/min) mentre nessuna modificazione si è osservata nel gruppo placebo. La valutazione di markers di infiammazione sub-clinica ha mostrato che la sola terapia con L-arginina ha significativamente ridotto i livelli di IL-6 e di MCP-1. In conclusione, la terapia con L-arginina è in grado di migliorare la glicemia a digiuno, la tolleranza glucidica e la sensibilità insulinica in pazienti cardiopatici non diabetici noti oltre a migliorare la funzione endoteliale e ridurre lo stato infiammatorio pro-aterogeno.

## **Ruoli distinti dei recettori degli estrogeni nella disfunzione vascolare in modelli animali di diabete**

Valeria Pelosi, Chiara Bolego, Elisabetta Vegeto, Adriana Maggi, Andrea Cignarella

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Gli estrogeni agiscono principalmente legandosi a due distinte isoforme di recettori nucleari, ER $\alpha$  e ER $\beta$ . I due recettori sono espressi in maniera tessuto-specifica e mediano azioni biologiche distinte, tra cui effetti anti-infiammatori nella parete vascolare. Poiché l'estrogeno è coinvolto nel metabolismo del glucosio e sembra esercitare un'azione protettiva sulle cellule  $\beta$  del pancreas, abbiamo studiato il ruolo delle due isoforme recettoriali nello sviluppo dell'iperglicemia e dell'infiammazione vascolare nel diabete utilizzando agonisti selettivi e topi knockout per ER $\alpha$  e ER $\beta$ . I livelli di glucosio a digiuno nei topi ER $\alpha$ -/- sono più alti rispetto ai topi ER $\beta$ -/- e wild-type (wt). Tre settimane dopo l'induzione del diabete mediante un'iniezione di streptozotocina (STZ, 150 mg/Kg), si è osservata un'elevata mortalità nei topi ER $\beta$ -/- (41%) rispetto ai topi ER $\alpha$ -/- (12%) o wt (14%) malgrado valori simili di glicemia. Anelli isolati dell'aorta di questi animali sono stati stimolati con una miscela di citochine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) per 24 h in presenza o assenza dei composti testati. Dopo la stimolazione, i livelli di espressione dell'enzima NO sintetasi inducibile (iNOS) sono misurabili mediante Western blotting. In presenza di estradiolo, tuttavia, i livelli di iNOS diminuiscono negli animali wt normoglicemici e diabetici. Tale effetto permane in presenza del PPT, agonista selettivo ER $\alpha$ , ma non in presenza di DPN, agonista selettivo ER $\beta$ . In accordo, l'estradiolo riduce la formazione di iNOS negli anelli di aorta isolati dai topi ER $\beta$ -/- ma non ER $\alpha$ -/-. In cellule muscolari lisce (SMC) di aorta di ratto, il trattamento con PPT (1 nM - 1  $\mu$ M) riduce i livelli della proteina solo nelle SMC controllo, risultando inefficace nelle SMC diabetiche, mentre il trattamento con DPN aumenta in maniera concentrazione-dipendente l'espressione e l'attività di iNOS nei due gruppi. A differenza del PPT, il trattamento con DPN incrementa i livelli di pERK1/2 nelle SMC controllo. Questo studio dimostra il ruolo preponderante di ER $\alpha$ , che agisce con meccanismi diversi da ER $\beta$ , nel controllo della risposta infiammatoria, suggerendo che agonisti selettivi per ER $\alpha$  potrebbero rivelarsi agenti terapeutici nella cura delle complicazioni macrovascolari nel diabete.

## **Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri e mortalità per ictus cerebrale ischemico nell'area urbana di Como**

Vidale S., Bonanomi A.<sup>§</sup>, Guidotti M.<sup>\*</sup>, Arnaboldi M., Sterzi R.<sup>°</sup>

U.O. Neurologia - Azienda Ospedaliera Sant'Anna Como

\*U.O. Neurologia - Ospedale Valduce Como

°U.O. Neurologia - Ospedale Niguarda Ca' Granda Milano

§Dipartimento di Statistica - Università Cattolica Milano

**Introduzione** - L'associazione tra l'andamento a breve termine degli inquinanti atmosferici e l'aumento di mortalità e morbilità per patologie cardiovascolari e respiratorie è stata ben documentata in studi condotti nel passato. Alcune evidenze sembrano oggi suggerire che l'incidenza e la mortalità delle malattie cerebrovascolari, ed in particolare l'ictus cerebrale ischemico, possano essere più elevate nelle aree maggiormente inquinate.

Nel presente lavoro si è valutata la eventuale dipendenza tra l'andamento di alcuni inquinanti atmosferici con i ricoveri per ictus cerebrale ischemico e la mortalità a breve termine in pazienti residenti nell'area urbana di Como.

**Metodi** - Sono stati presi in considerazione i ricoveri ospedalieri di soggetti residenti a Como ed i livelli di 5 inquinanti atmosferici (O<sub>3</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> e PM10) per un periodo di 4 anni (2000 - 2003). Per l'analisi statistica è stato utilizzato un modello generalizzato lineare con componente di Poisson e con correzione per i principali dati atmosferici (temperatura, precipitazioni, vento e pressione atmosferica).

**Risultati** - Sono stati inclusi nell'analisi 759 pazienti ricoverati per ictus cerebrale ischemico. È stata osservata una associazione positiva tra i ricoveri per ictus ed i livelli di NO<sub>2</sub>, CO ed O<sub>3</sub> ( $p < 0.05$ ). Correggendo per i principali dati atmosferici è rimasta significativa la dipendenza con NO<sub>2</sub>, mentre si è aggiunta una associazione positiva con PM10. Per questi due inquinanti si è osservato, rispettivamente, una correlazione significativa con intervallo temporale di 2 giorni (RR: 1.039; 95%CI: 1.066 - 1.013) ed allo stesso giorno (RR: 1.057; 95%CI: 1.083 - 1.031).

Anche per la mortalità si è osservata una simile associazione positiva per NO<sub>2</sub> e PM10 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusioni** - In questo lavoro si è osservata una associazione, seppur moderata, tra l'andamento di alcuni inquinanti atmosferici e gli eventi ischemici cerebrali e la mortalità ad essi associata.

## **Effetto degli inibitori delle istone deacetilasi (HDACi) sul metabolismo energetico: studio in vivo ed in vitro**

Elise Gers, Andrea Galmozzi, Federica Gilardi, Elena Scotti, Jelena Krneta, Nico Mitro, Cristina Godio, Emma De Fabiani, Donatella Caruso, Maurizio Crestani

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

Abbiamo recentemente dimostrato che il trattamento di topi LDLR<sup>-/-</sup>, un modello di aterosclerosi, con gli inibitori delle istone deacetilasi (HDACi), induce un aumento della biosintesi degli acidi biliari accompagnato da una netta riduzione del colesterolo plasmatico. L'osservazione di una significativa riduzione dei livelli di trigliceridi plasmatici e una netta perdita di massa corporea nei topi trattati associata ad un maggior consumo di cibo, mette in luce il ruolo fondamentale delle HDACs nel metabolismo energetico ed il possibile benefico uso degli HDACi in malattie come l'obesità, il diabete e la sindrome metabolica. Risultati precedentemente riportati rivelano che gli HDACi inducono l'espressione di PGC-1 $\alpha$ , un cofattore della trascrizione implicato nella biogenesi mitocondriale, sia in cellule di epatoma umano sia in fibre muscolare scheletriche, due tessuti chiave nel metabolismo energetico e nelle patologie caratterizzate da disfunzione metabolica, diabete e obesità. Studi successivi hanno dimostrato che le modificazioni di espressione genica indotte dagli HDACi si riflettono dal punto di vista funzionale in un aumento dell'attività e del numero di mitocondri (mediante analisi FACS) in cellule epatiche e muscolari, ed in un netto aumento del trasporto del glucosio nei miotubuli. Questi dati ci hanno portato a studiare l'effetto degli HDACi in un modello murino di obesità e insulino-resistenza. Topi C57BL6/J, sono stati sottoposti ad una dieta arricchita di grassi per 18 settimane e trattati successivamente per 20 giorni con l'acido valproico (VPA). Il trattamento determina una netta riduzione della massa corporea e del grasso viscerale, una migliore tolleranza al glucosio (valutata mediante intraperitoneal glucose tolerance test), e una riduzione drastica della glicemia a digiuno. Inoltre il trattamento con VPA sembra ridurre l'accumulo di lipidi nel fegato mentre a livello muscolare induce i livelli di mRNA della proteina disaccoppiante UCP3, che svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo energetico. Questi risultati suggeriscono pertanto che le HDACs possono essere un valido bersaglio farmacologico nella terapia di malattie dismetaboliche.

## **Molecole ibride con gruppi donatori di ossido d'azoto e gruppi antiossidanti modulano in vitro la proliferazione delle cellule muscolari lisce**

Lorenzo Arnaboldi<sup>1</sup>, Valentina Nicolini<sup>1</sup>, Elisa Volpi<sup>1</sup>, Loretta Lazzarato<sup>2</sup>, Marco Crosetti<sup>2</sup>, Roberta Fruttero<sup>2</sup>, Alberto Gasco<sup>2</sup>, Alberto Corsini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Milano, Italia

<sup>2</sup>Università di Torino, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Torino, Italia

Un approccio farmacologico innovativo nel trattamento dell'aterosclerosi potrebbe essere rappresentato dalla modulazione di alcune sue componenti, quali i processi ossidativi e la proliferazione delle cellule muscolari lisce (CML). A tale scopo, abbiamo sintetizzato 6 molecole ibride in grado di rilasciare ossido d'azoto (NO) da differenti gruppi chimici ed aventi inoltre proprietà antiossidanti per la presenza di di-*t*-butil-*p*-metilfenolo o di 6-idrossipentametilcromano. La valutazione delle proprietà antiossidanti, effettuata mediante un saggio fisico con batocuproina, ha dimostrato come 3 molecole (5a, 5b e 5d) siano più potenti. Circa le loro proprietà antiproliferative (una misura indiretta del rilascio di NO), tutti i 6 composti sono stati in grado di inibire la proliferazione delle CML umane e di ratto (misurata tramite Coulter Counter) in modo concentrazione/dipendente dopo 3 giorni di incubazione in presenza di 10% di siero fetale di vitello. La molecola più potente, 5a, presenta un valore di IC<sub>50</sub> pari a 4 μM. Per comprendere il meccanismo dell'azione antiproliferativa, abbiamo scisso formalmente queste 6 molecole ibride in 24 diversi farmacofori (singoli fenoli, esteri nitrici e furossani) e ne abbiamo valutata l'attività sulla proliferazione di CML. Mentre i fenoli e gli esteri nitrici si sono dimostrati poco o nulla efficaci, i semplici furossani sono risultati i più potenti (in particolare le molecole 9, 12 e 20), grazie alla presenza di gruppi elettronattrattori in posizione 3 e di un fenile in 4. Tali gruppi sono essenziali per una corretta apertura dell'anello furossanico e per il conseguente rilascio di NO. La conferma che l'effetto antiproliferativo è NO-mediato è documentata dal mancata efficacia degli analoghi dei furossani, i furazani, che non rilasciano NO e degli isomeri di posizione dei furossani, che ne rilasciano eventualmente solo piccole quantità. Dato che è noto come il NO inibisca la proliferazione di CML bloccando la transizione G1-S, stiamo attualmente analizzando gli effetti degli ibridi più potenti sul ciclo cellulare, mediante incorporazione di timidina marcata ed esperimenti di citofluorimetria. Inoltre analizzeremo l'effetto di questi composti sull'espressione di proteine (p21, cdk2) coinvolte nella transizione G1-S del ciclo cellulare. Questi dati sono propedeutici per studi farmacologici in modelli animali circa i possibili effetti antiaterosclerotici di queste molecole.

## **Metabolismo del glucosio, della leucina e degli acidi grassi liberi in pazienti trapiantati di cuore con e senza diabete mellito di tipo 2.**

Stefano Benedini<sup>1</sup>, Roberto Fiocchi<sup>2</sup>, Alberto Battezzati<sup>1</sup>, Paola Scifo<sup>3</sup>, Lucia Piceni Sereni<sup>1,5</sup>, Amando Gamba<sup>2</sup>, Carmelo Mammana<sup>2</sup>, Alessandro Del Maschio<sup>4</sup>, Gianluca Perseghin,<sup>1,5</sup> e Livio Luzi<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Centro di Nutrizione Clinica, Istituto Scientifico HSR Milano; <sup>2</sup>Divisione di Cardiochirurgia Ospedali Riuniti di Bergamo <sup>3</sup>Divisione di Medicina Nucleare e <sup>4</sup>Divisione di Radiologia Diagnostica Istituto Scientifico HSR <sup>5</sup>Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi Milano.

Scopo: questo studio è stato concepito per indagare gli effetti metabolici del trapianto di cuore in pazienti con insufficienza cardiaca allo stadio terminale. Soggetti e Metodi: sono stati reclutati 18 trapiantati di cuore per malattia cardiaca allo stadio terminale (età 47±3 anni; età del trapianto 5.5±1.5 anni; BMI 25.8±0.8 kg/m<sup>2</sup>; ciclosporina 4.2±0.6 mg/[kg/die]; azatioprina 0.87±0.31 mg/[kg/die]), di questi 12 soggetti trapiantati avevano diabete di tipo 2 (D-Tx), e 6 senza (Tx). I pazienti sono stati sottoposti alle seguenti indagini: 1) test orale di tolleranza glucidica (OGTT) per valutare la risposta secretoria di insulina 2) a clamp euglicemico-iperinsulinemico (1mU/[kg.min]) associato a calorimetria indiretta e a infusione in bolo e poi continua di [6,6-2H<sub>2</sub>]glucosio e [1-13C]leucina per misurare il metabolismo glucidico e proteico post-assorbitivo and insulino-stimolato e 3) a spettroscopia 1H-RMN della muscolatura del polpaccio per la misura del contenuto dei trigliceridi intramiocellulari (IMCL). I pazienti sottoposto allo studio sono stati selezionati fra 480 trapiantati in cui la prevalenza di diabete tipo 2 era del 6%. Come controlli sono stati scelti 5 soggetti sani (CON) e 6 diabetici (D) senza trapianto di cuore con simili parametri antropometrici dei trapiantati. Risultati: Tx mostravano dei valori di metabolismo del glucosio, della leucina e degli acidi grassi liberi (FFA) simili ai soggetti CON come anche il IMCL. Mentre i pazienti D-Tx evidenziavano una riduzione della risposta secretoria durante OGTT con una spiccata insulino resistenza del metabolismo glucidico, aumento dei valori di FFA e del IMCL (p<0.05). Tale quadro era sovrapponibile a quello evidenziato nei D. Nei D-Tx, ma non in D, era evidenziabile durante il clamp un deficit di soppressione insulino-dipendente del flusso endogeno della leucina (indice di proteolisi). Conclusioni: il trapianto di cuore non altera, nonostante la terapia immunosoppressiva, il normale metabolismo post-assorbitivo e insulino-stimolato del glucosio, della leucina e degli FFA. Mentre nei D-Tx è presente insulino resistenza del metabolismo glucidico, proteico e degli FFA indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero diabetici prima del trapianto o che si sia sviluppato in seguito.

## **Follow-up a lungo termine di pazienti inviati ad un ambulatorio di cardiologia per la valutazione dell'indicazione al trapianto di cuore**

Amedeo Chiribiri, Matteo Anselmino, Angela Del Grosso, Marco Bobbio, Gian Paolo Trevi

Università degli Studi di Torino

Razionale e scopo dello studio: Quando un paziente è inviato alla valutazione di un centro per il trapianto di cuore, sia il paziente sia il cardiologo inviante dovrebbero conoscere l'attesa di vita a lungo termine sulla base della prima valutazione effettuata dal centro trapianti. Scopo dello studio è stato di descrivere il follow-up di pazienti affetti da scompenso cardiaco ed inviati ad un centro trapianto cuore, stratificando i risultati sulla base del primo giudizio del centro trapianti se inserire in lista attiva il paziente ("eleggibile"), escludere il paziente ("non eleggibile") o posporre l'inserimento in lista attiva ("differito").

Metodi: Sono stati arruolati 852 pazienti consecutivi. L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata stratificando i pazienti sulla base del primo trattamento proposto (intention to treat). E' stata effettuata una analisi univariata e multivariata per identificare i fattori correlati alla sopravvivenza.

Risultati: La probabilità di ricevere il trapianto era del 60%, 19% e 5% rispettivamente nei tre gruppi ("eleggibili", "differiti", "non eleggibili"). La sopravvivenza a 1, 3, 5 e 10 anni era pari al 74%, 58%, 49% e 37% tra i pazienti "eleggibili"; era 82%, 72%, 62% e 45% nei "differiti"; era del 69%, 50%, 39% e 19% nei pazienti "non eleggibili" ( $p < 0.001$ ). La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti giudicati subito "eleggibili" e poi trapiantati era del 65%, contro l'8.8% dei pazienti "eleggibili" ma mai trapiantati. L'aver ricevuto un trapianto cardiaco è risultato essere il più importante predittore di sopravvivenza.

Conclusioni: La decisione iniziale del centro trapianti ha separato 3 gruppi di pazienti con aspettativa di vita molto dissimile, confermando l'utilità di tale classificazione. Il trapianto di cuore permette un miglioramento tale dell'aspettativa di vita dei pazienti al punto da renderla simile a quella dei pazienti inizialmente meno gravi, per i quali il trapianto può essere rimandato.

## **Valutazione dell'infiammazione e delle MMPs nei soggetti con e senza diabete durante OGTT**

Salvadeo S.A.T.<sup>1</sup>, Cicero A.F.G.<sup>2</sup>, D'Angelo A.<sup>1</sup>, Pricolo F.<sup>1</sup>, Ferrari I.<sup>1</sup>, Gravina A.<sup>1</sup>, Ramondetti F.<sup>1</sup>, Maffioli P.<sup>1</sup>, Randazzo S.<sup>1</sup>, e 1 Derosa G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia,

<sup>2</sup>"G. Descovich" Centro di studio dell'Aterosclerosi, "D. Campanacci" Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, Bologna.

Introduzione: è noto in letteratura che alcuni parametri dell'infiammazione risultano alterati nel paziente diabetico rispetto ai soggetti non diabetici.

Scopo: confrontare i marcatori dell'infiammazione e le MMPs nei soggetti con e senza diabete durante OGTT.

Materiali e Metodi: abbiamo arruolato 256 soggetti non diabetici (M/F: 132/124; età: 46±4) e 274 soggetti diabetici di tipo 2 (M/F: 134/140; età: 48±5), ben controllati (HbA1c < 7.0%) con dieta e attività fisica. Abbiamo sottoposto i soggetti all'OGTT (3 ore) e abbiamo misurato sICAM-1, IL-6, CRP, sVCAM-1, sE-selectina, TNF- $\alpha$ , adiponectina, NO (valutato come rapporto Nitriti/Nitrati), MMP-2, e MMP-9 al tempo 0, 30, 60, 90, 120, e 180 minuti.

Risultati: nessun paziente ha riportato effetti secondari durante l'OGTT; al basale e dopo 180 minuti, sICAM-1, IL-6, sE-selectina, TNF- $\alpha$  e MMP erano significativamente più alti ( $p < 0.05$ ) nei soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici, mentre CRP e sVCAM-1 erano significativamente più alti ( $p < 0.01$ ) nei soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici. L'adiponectina, e il rapporto Nitriti/Nitrati erano significativamente più bassi ( $p < 0.01$ ) nei soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici.

Conclusioni: i marcatori dell'infiammazione e le MMPs esaminati sono modificati nei soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici a digiuno e dopo OGTT



## **Il rapporto Leptina/Adiponectina è un predittore indipendente dell'ispessimento medio-intimale dell'arteria carotide comune.**

Norata GD<sup>\*,°</sup>, Raselli S\*, Grigore L\*, Garlaschelli K\*, Dozio E<sup>#</sup>, Magni P<sup>#</sup>, Catapano AL<sup>\*,°</sup>

\*Centro SISA per lo Studio della Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo;

°Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

#Istituto di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano.

Il rapporto leptina/adiponectina (L:A) rappresenta un indice di aterosclerosi nei pazienti con diabete di tipo 2 e un parametro per valutare la resistenza all'insulina nei pazienti con e senza diabete.

Per chiarire quale potessero il ruolo in una popolazione sana, abbiamo studiato 110 maschi sani valutando la relazione tra IMT e L:A.

L:A è risultata essere significativamente correlata all'indice di massa corporea (BMI) alla circonferenza vita, alla circonferenza fianchi, al rapporto vita/fianchi, ai valori di pressione sistolica, alle HDL, all'apolipoproteina A-I, il glucosio, l'HOMA index e l'IMT. Non sono state osservate correlazioni significative con l'età, la pressione diastolica, le LDL, i trigliceridi, l'apolipoproteina B, il rapporto ApoB/apo A-I, l'insulina, le transaminasi. Inoltre quando la relazione tra IMT, con la sola leptina o adiponectina è stata analizzata, solo la leptina è risultata essere significativamente associata con l'IMT ( $r=0.301$ ,  $P<0.01$ ). In un'analisi di regressione multipla includendo nel modello statistico i fattori di rischio noti per modulare l'IMT (età, pressione, HDL, trigliceridi, colesterolo totale, BMI, glicemia) oltre al rapporto L:A, solo l'età, il rapporto leptina/adiponectina e la glicemia sono risultati essere predittori indipendenti dell'IMT. I soggetti obesi ( $BMI >30 \text{ kg/m}^2$ ) hanno mostrato livelli significativamente più alti di L:A rispetto ai soggetti non obesi (1.20 vs 0.42 rispettivamente,  $p<0.001$ ); inoltre i soggetti con sindrome metabolica hanno mostrato un livello L:A (0.79) significativamente più alto rispetto ai soggetti non obesi. (0.52) ( $p<0.01$ ).

In conclusione i nostri dati mostrano che il rapporto L:A è un potente predittore indipendente di IMT in soggetti sani e correla con numerose variabili antropometriche, metaboliche e con i parametri clinici meglio delle singole adipochine.

**Produzione di Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; e Interleuchina-4 dai linfociti circolanti e di Interleuchina-8 dai neutrofili in pazienti con sindrome delle apnee notturne: variazioni durante terapia notturna con pressione continua positiva nelle vie aeree.**

A Loraschi, L Maroni, L Guasti, F Marino, A Maresca, RC Maio, M Cosentino, F Colombo, L Castiglioni, S Saporiti, E Laurita, A Deleo, V Macchi, S Contini, AM Grandi, S Lecchini, A Venco.

Dipartimento di Medicina Clinica, Università dell'Insubria, Varese e Ospedale di Cuasso al Monte, Varese

Sebbene la sindrome delle apnee notturne (OSA) sia associata ad aumento di indici sistemici di infiammazione, pochi studi hanno analizzato la funzione di cellule chiave nell'aterosclerosi quali i linfociti ed i neutrofili, soprattutto in studi longitudinali dopo terapia notturna con pressione continua positiva nelle vie aeree (c-PAP). Scopo di questo studio è stato quello di valutare in pazienti con OSA se la terapia con cPAP fosse associata a variazioni di produzione di tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ ) e interleuchina-4 (IL-4) nei linfociti e di interleuchina-8 (IL-8) nei neutrofili.

Da sangue venoso periferico, presso il Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università dell'Insubria, sono stati isolati i linfociti totali ed i neutrofili in 27 pazienti consecutivi sottoposti a polisonnografia ambulatoriale (Ospedale di Cuasso al Monte, Varese) per valutazione delle apnee notturne [n=16, gruppo OSA: apnea-ipopnea index (AHI) > 20 (media:39.6  $\pm$ 19.1); n=11, gruppo nonOSA (AHI <5)]. Criterio di esclusione è stata la presenza di terapia con steroidi e/o FANS. I due gruppi erano simili per caratteristiche cliniche (prevalenza di ipertensione, dislipidemia, diabete e di terapia antiipertensiva e/o metabolica). A tutti i pazienti è stato indicato di proseguire con la stessa terapia; il gruppo OSA nel frattempo è stato inoltre sottoposto a cPAP notturna.

Sia in condizioni basali che durante stimolo con LPS, la produzione di TNF $\alpha$  è risultata simile nei due gruppi ed è risultata invariata dopo terapia con cPAP nel gruppo OSA. La produzione di IL-4 era simile nei due gruppi, sia in condizione basale che durante stimolo con LPS e non è risultata variata dalla terapia nel gruppo OSA. Infine, la produzione di IL-8 è risultata simile nei due gruppi di pazienti, sia in condizioni basali che durante stimolo con fMLP, e non modificata dalla terapia con cPAP nel gruppo OSA.

In conclusione, in pazienti simili per prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare e per terapia con farmaci ad azione metabolica e/o ad azione cardiovascolare, distinti per la sola presenza o assenza di OSA, la funzione dei linfociti e dei neutrofili è risultata simile e non modificata dalla terapia con cPAP dopo trattamento a breve-medio termine.

## Terapie farmacologiche cardiovascolari nella popolazione italiana: lo studio CHECK

Manuela Casula, Elena Tragni, Andrea Poli, Alessandro Filippi\*, Alberico L. Catapano

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università di Milano; \*Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

**CONTESTO** Considerando l'elevata prevalenza e incidenza delle malattie cardiovascolari (CV) fatali e non fatali, è noto che l'intervento per modificare i fattori che concorrono a determinare il rischio di incorrere in queste malattie è scarso e non in linea con le raccomandazioni nazionali ed internazionali.

**OBIETTIVI** Rilevare i dati sull'assunzione di farmaci in un campione rappresentativo della popolazione italiana e valutare se, per condizioni costituenti fattori di rischio cardiovascolare, il trattamento fosse appropriato ed efficace.

**METODI** Lo studio CHECK ha coinvolto 5846 soggetti "sani", arruolati in modo randomizzato da medici di medicina generale (MMG) su tutto il territorio nazionale. Essi sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue e ad una visita dettagliata, nel corso della quale sono state raccolte anche informazioni relative all'anamnesi farmacologica (farmaci in uso e farmaci al bisogno). In questa analisi sono stati considerati i dati sull'assunzione dei farmaci in cronico.

**RISULTATI** Il 58% (54,2%M e 61,8%F) riporta l'assunzione di almeno un farmaco in terapia cronica; il 42,2% assume un solo principio attivo, il 3% ne assume più di 5, fino ad un massimo di 15 ( $2,16 \pm 1,38$ ). I farmaci assunti appartengono prevalentemente all'ambito CV (13,5%).

	PREVALENZA DEI SOGGETTI IN TERAPIA					
	Campione totale		Maschi		Femmine	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>ANTIDIABETICA</b>	368	6,3%	210	7,2%	158	5,4%
<b>ANTIPERTENSIVA</b>	2064	35,3%	1003	34,6%	1061	36,1%
<b>IPOLIPEMIZZANTE</b>	592	10,1%	334	11,5%	258	8,8%

La terapia antidiabetica è prescritta al 51% dei pazienti con la patologia (ipoglicemizzanti orali 84,5%, insulina 9,8% e terapia combinata 5,7%). Solo il 28% dei diabetici trattati risulta a target (glicemia <126 mg/dL). I soggetti in terapia antipertensiva rappresentano il 69% degli ipertesi (ACE-inibitori, calcio-antagonisti e beta-bloccanti, rispettivamente il 27,5%, 27,3% e 23,2% delle terapie antipertensive). Risulta a target (PA<140/90 e <130/80 per i diabetici) il 39% dei pazienti trattati. La terapia ipolipemizzante è prescritta al 10,1% del campione totale (statine nell'86,8% dei casi e fibrati nel 7,1%). Il 57% dei pazienti trattati è a target (LDL<130 mg/dL e <100 mg/dL nei pazienti in prevenzione secondaria). Per quanto riguarda i soggetti con sindrome metabolica, il 18,9% fa uso di antidiabetici e il 54,5% è in terapia con antipertensivi. Quasi la totalità dei soggetti in prevenzione secondaria assume farmaci in cronico (93,4%), il 54,2% anticoagulanti e il 76,0% antipertensivi.

**CONCLUSIONI** Da questa analisi emerge che le terapie mirate a ridurre il rischio CV vengono prescritte dal MMG in modo insufficiente; inoltre solo una parte dei soggetti trattati risulta a target.

## **Contributo dei neutrofili alla trombosi coronarica nell'infarto miocardico acuto ed alla trombosi arteriosa sistemica**

Giovanni Coppi, Massimo Slavich, Filippo Figini, Marco Mussardo, Cosmo Godino, Domenico Cianflone, Monica Demetrio\*, Norma Maugeri, Angelo Manfredi, Attilio Maseri.

Clinical Cardiovascular Biology Research Centre. Cardio-Thoracic and Vascular Department. University Vita-Salute San Raffaele and \* Centro Cardiologico Monzino.

**Introduzione** – Nelle sindromi coronariche acute si osserva che i neutrofili circolano attivati, degranulati e associati a piastrine, contrariamente a ciò che si osserva in pazienti con severa arteropatia obliterante degli arti inferiori (Leriche-Fontaine IIb-III), dove i neutrofili non sono attivati.

**Scopo** – Valutare se l'attivazione dei neutrofili circolanti è indice della loro partecipazione nella trombosi coronarica e se esiste una differenza nel comportamento di queste cellule nella trombosi arteriosa sistemica, ad indicare il coinvolgimento possibile di stimoli trombogeni diversi in questi due distretti.

**Pazienti, materiali e metodi** – Marcatori di attivazione cellulare (monociti, neutrofili, piastrine) sono stati determinati attraverso citofluorimetria in 6 pazienti con infarto, 6 pazienti con arteropatia periferica, 12 con angina cronica stabile e 20 soggetti sani. La composizione e lo stato di attivazione delle cellule presenti nel materiale trombotico di 16 pazienti con infarto miocardico acuto e di 6 pazienti con trombosi arteriosa sistemica sono stati analizzati con la microscopia confocale.

**Risultati** – L'analisi delle cellule del sangue periferico (neutrofili, monociti, piastrine) ha evidenziato la loro attivazione selettiva nell'infarto ma non nei pazienti con arteropatia periferica e angina cronica stabile. La composizione cellulare dei trombi arteriosi sistemici si differenzia da quelli coronarici essenzialmente per il numero e per lo stato di attivazione dei neutrofili. Infatti nei trombi sistemici in media si osservano meno neutrofili, non degranulati né in interazione con piastrine. La composizione cellulare del materiale trombotico coronarico ha mostrato la presenza di numerosi neutrofili, oltre a piastrine e fibrina. L'analisi del contenuto di mieloperossidasi (MPO) ha evidenziato la degranolazione di tali cellule (assenza di MPO), con una stretta interazione con le piastrine. Nei frammenti di minori dimensioni ottenuti dalla tromboaspirazione coronarica sono state trovate particolari strutture formate da DNA, le cui caratteristiche sono compatibili con quelle delle "Neutrophil Extracellular Traps" (NETs) rilasciate dai neutrofili attivati nel microambiente.

**Conclusioni** – Il nostro studio suggerisce la partecipazione attiva dei neutrofili nella trombosi coronarica ma non nella trombosi arteriosa sistemica. L'interazione neutrofili-piastrine gioca un ruolo molto importante in questi processi, tuttavia rimane da chiarire se l'attivazione dei neutrofili sia secondaria o causa dell'attivazione piastrinica. Una comprensione migliore di questi meccanismi consentirebbe di sviluppare nuovi ed efficaci approcci terapeutici per il trattamento dell'infarto e delle sindromi coronariche acute.

## **Possibile ruolo patogenetico dei granulociti neutrofili nelle sindromi coronariche acute.**

Massimo Slavich, Giovanni Coppi, Filippo Figini, Marco Mussardo, Cosmo Godino, Domenico Cianflone, Monica Demetrio\*, Norma Maugeri, Angelo Manfredi, Attilio Maseri.

Clinical Cardiovascular Biology Research Centre. Cardio-Thoracic and Vascular Department. University Vita-Salute San Raffaele and \* Centro Cardiologico Monzino.

Introduzione: L'analisi della cinetica di attivazione infiammatoria dei leucociti circolanti nelle prime fasi dell'infarto acuto del miocardio (IMA) potrebbe facilitare l'identificazione dei meccanismi coinvolti nello sviluppo di instabilità coronarica. Il riscontro di neutrofili attivati circolanti, data la loro breve emivita (10 ore), riflette uno stimolo infiammatorio recente o che si automantiene nel tempo.

Materiali e metodi: sono stati valutati attraverso citofluorimetria i seguenti marcatori di attivazione cellulare: contenuto di mieloperossidasi (MPO), fibrinogeno legato alla superficie leucocitaria (fg), attivazione delle beta-2 integrine, aggregati circolanti neutrofili-piastrine (NPA) e monociti-piastrine (MPA) e l'espressione piastrinica di P-selectina. Abbiamo studiato 34 pazienti con IMA entro le 12 ore dalla comparsa dei sintomi (in 22 di questi è stato effettuato follow-up a 24-48 ore), 38 pazienti con angina cronica stabile (CSA), 7 con sindrome di Leriche, 6 con vasculiti sistemiche dei piccoli vasi e 70 soggetti sani.

Risultati: il contenuto di MPO nei neutrofili è ridotto negli IMA ( $59.0 \pm 5.0$ ) e nelle vasculiti ( $87.8 \pm 17.2$ ); in parallelo la conta dei granulociti aumenta (IMA:  $8.2 \pm 0.6$  Vasculiti  $6.5 \pm 0.5$ ) rispetto alle altre popolazioni studiate ( $3.5 \pm 0.3$ ,  $p < 0,001$ ). La percentuale di neutrofili con fg legato è aumentata nei pazienti con IMA ( $17,5 \pm 2,6$ ) e vasculite ( $20.1 \pm 3.0$ ) così come l'espressione di beta-2 integrine, la percentuale di aggregati MPA e NPA e l'espressione della P-selectina piastrinica. Nei pazienti con IMA si osserva inoltre come tutti marcatori di attivazione cellulare correlino con l'espressione di P-selectina piastrinica ( $P < 0,001$ ). Dopo 24-48 ore dall'esordio dei sintomi si osserva un ritorno di tutti i parametri studiati verso i valori presenti nei soggetti sani, mentre i valore di troponina-I aumentano drammaticamente nei pazienti con AMI (da  $0.9 \pm 0.6$  a  $74.0 \pm 27.3$  ng/mL).

Conclusioni: i nostri risultati indicano l'esistenza di un' attivazione precoce, importate e transitoria di neutrofili e piastrine in corso di IMA, che ha importante analogie con condizioni di flogosi vascolare cronica quale quella che si realizza in corso di vasculite sistemica; questo fenomeno non dipende dalla necrosi cellulare e dall'estensione del processo aterosclerotico di per sè. Tale fugace attivazione infiammatoria correla con un'improvvisa, diffusa, transitoria espressione di P-selectina. Studi ulteriori saranno necessari per verificare un'associazione causale tra i due fenomeni.

## **I livelli di Proteina C-Reattiva non predicono la presenza di ischemia inducibile nei pazienti con sospetta coronaropatia aterosclerotica**

Pierluigi Costanzo, Wanda Acampa, Giuliana Fortunato, Laura Evangelista, Andrea Petretta, Francesca Ricci, Pasquale Perrone-Filardi, Alberto Cuocolo

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Immunologiche e Cardiovascolari.  
Università Federico II, Napoli

**Introduzione:** E' noto che la Proteina C-Reattiva (PCR) predice il rischio di eventi cardiovascolari in soggetti con o senza coronaropatia aterosclerotica (CAD) evidente. Tuttavia, ad oggi, non è completamente chiaro se nei pazienti con CAD elevati livelli di PCR rappresentino un semplice surrogato del carico aterosclerotico oppure un marker dell'attività della CAD. Lo scopo dello studio è valutare la relazione tra la presenza e l'estensione di ischemia miocardica indotta da stress, alla tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), in pazienti con sospetta CAD.

**Materiali e Metodi:** Ottantacinque pazienti, (62 maschi; età  $59 \pm 10$  anni) con sospetta CAD sono stati sottoposti a valutazione della perfusione miocardica, durante stress (fisico o farmacologico) e a riposo, mediante SPECT. Nella stessa giornata è stato effettuato un prelievo di sangue per la misurazione dei livelli di PCR con metodo ad alta sensibilità. I pazienti in condizioni cliniche che avrebbero potuto influenzare i livelli di PCR sono stati esclusi. L'estensione e la severità dell'ischemia miocardica è stata espressa come SDS (Summed Difference Score). I pazienti con  $SDS \geq 2$  sono stati considerati ischemici

**Risultati:** In 27 pazienti (31%) era presente ischemia miocardica indotta dallo stress. I livelli di PCR tra i due gruppi non erano significativamente diversi ( $3.7 \pm 3.9$  vs  $4.7 \pm 6.8$  mg/L, con e senza ischemia, rispettivamente). Non è stata trovata una correlazione tra i livelli di PCR ed estensione e severità della CAD. All'analisi univariata e multivariata, tra dati demografici, clinici e di laboratorio solo la presenza di diabete era associata con la presenza di ischemia miocardica indotta da stress (odds ratio 5.9.3, 95%; intervallo di confidenza 1.1-32.4,  $p = 0.03$ ). Infine, nessuna delle variabili considerate era in grado di predire la presenza di ischemia miocardica severa ( $SDS > 7$ ) indotta da stress.

**Conclusioni:** In pazienti sottoposti a valutazione della perfusione miocardica da stress e a riposo per sospetta CAD, i livelli di PCR non sono associati con la presenza e l'estensione della CAD e non predicono la presenza di ischemia miocardica indotta da stress. L'unico fattore di rischio significativo predittivo di ischemia è stato la presenza di diabete.

## **Il tessuto adiposo epicardico come nuovo marker di rischio cardio-metabolico: relazione con i livelli di adipocitochine proinfiammatorie nell'obesità viscerale**

AE. Malavazos<sup>1</sup>, L. Morricone<sup>1</sup>, F. Ermetici<sup>1</sup>, E. Cereda<sup>1</sup>, C. Coman<sup>2</sup>, MM. Corsi<sup>3</sup>, B. Ambrosi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Endocrinologia, <sup>2</sup>U.O. di Ecocardiografia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Policlinico S. Donato, Università di Milano; <sup>3</sup>Istituto di Patologia Generale, Università di Milano.

**INTRODUZIONE:** Il tessuto adiposo epicardico (EF), un vero e proprio tessuto adiposo viscerale (VAT) depositato intorno al cuore, è considerato un possibile marker di rischio cardiovascolare, in funzione della sua capacità di produrre numerose adipocitochine proinfiammatorie. Tuttavia, non è noto se l'aumento dell'adiposità cardiaca sia correlato all'aumento di adipocitochine proinfiammatorie nell'obesità. **SCOPO DELLO STUDIO:** Ricercare una possibile relazione fra lo spessore del grasso epicardico, indicatore di adiposità cardiaca, e i livelli circolanti di adipocitochine quali la visfatina e il plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) nell'obesità viscerale. **METODI:** Il EF (misurato tramite ecocardiografia), i livelli plasmatici di visfatina, PAI-1-antigene ed altre molecole infiammatorie sono stati valutati in 42 donne, 27 affette da obesità di terzo grado (OB) (BMI 43.5±4.8 kg/m<sup>2</sup>) senza apparenti complicanze, e 15 normopeso come gruppo di controllo. Il VAT nelle donne OB è stato misurato tramite TC a livello di L4-L5.

**RISULTATI:** Le pazienti OB presentano, rispetto alle donne normali un aumentato spessore di EF (6.5±0.8 vs. 1.3±0.2 mm, p<0.0001) e più elevati livelli plasmatici di visfatina (27.49±9.8 vs. 12.98±4.3 ng/mL, p<0.0001) e PAI-1-antigene (96.16±21.7 vs. 28.34±15.2 ng/mL, p<0.0001). Lo spessore di EF, i livelli circolanti di visfatina e PAI-1-antigene correlavano con il VAT (p<0.0001). I livelli plasmatici di visfatina e PAI-1-antigene correlavano con lo spessore di EF anche dopo aggiustamento per gli indici di distribuzione del tessuto adiposo (p<0.01 e p<0.001, rispettivamente). Inoltre, dividendo il gruppo di pazienti OB sulla base della mediana dello spessore di EF (6.3 mm), le donne OB con un maggiore spessore di EF mostravano una maggiore quantità di VAT e più elevati livelli plasmatici di adipocitochine e molecole infiammatorie.

**CONCLUSIONI:** Questo studio suggerisce che lo spessore del tessuto adiposo epicardico, indicatore di adiposità cardiaca, è significativamente correlato ai livelli circolanti di adipocitochine proinfiammatorie nei pazienti affetti da obesità. Pertanto, il tessuto adiposo epicardico potrebbe essere utilizzato come un semplice e affidabile indicatore di adiposità viscerale e di infiammazione e come nuovo marker di rischio cardiovascolare.

**I pazienti cardiopatici sottoposti a sostituzione valvolare sono una nuova classe ad alto rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in presenza di elevati livelli di peptide natriuretico atriale e di acidi grassi liberi.**

Emanuela Setola<sup>1</sup>, Lucilla D. Monti<sup>1</sup>, Pietro C.G. Lucotti<sup>1</sup>, MariaGrazia Pala<sup>1</sup>, Alessandra Rossodivita<sup>1</sup>, Elena Galluccio<sup>1</sup>, Matteo Oldani<sup>1</sup>, Giovanni La Canna<sup>1</sup>, Alessandro Castiglioni<sup>1</sup>, Emanuele Bosi<sup>1</sup>, Ivana Zavaroni<sup>2</sup>, Ottavio Alfieri<sup>1</sup>, PierMarco Piatti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, <sup>2</sup>Università di Parma, Parma.

Poco è noto sullo stato di insulino resistenza e sulla tolleranza ai carboidrati in pazienti cardiopatici sottoposti a sostituzione valvolare. I meccanismi fisiopatogenetici coinvolti sembrano essere legati ad effetti metabolici di peptidi secreti dai miocardiociti in situazioni di danno o disfunzione miocardica, come il peptide natriuretico atriale (ANP), che sembra presentare un potente effetto lipolitico. Scopo dello studio è stato quello di correlare i livelli di ANP con la tolleranza ai carboidrati, l'insulino-resistenza, i livelli di acidi grassi liberi (FFA) e dei markers di infiammazione in pazienti sottoposti a posizionamento di protesi valvolare mitralica e/o aortica.

Un carico orale di glucosio è stato effettuato in 90 pazienti con malattia valvolare cardiaca non diabetici noti e in 331 soggetti normali di controllo. Nel gruppo dei pazienti valvolari, 36 sono stati studiati prima dell'intervento e 58 dopo intervento chirurgico. 31 pazienti sono risultati normotolleranti (NGT), 39 pazienti intolleranti ai carboidrati (IGT) e 20 pazienti diabetici di tipo 2, dimostrando che il 65% dei pazienti valvulopatici presentava un'alterata tolleranza ai carboidrati. Una marcata insulino-resistenza, misurata durante il carico orale di glucosio, veniva evidenziata in entrambi i gruppi di soggetti valvulopatici rispetto ai controlli (ISI index: pre-operatori:  $8.4 \pm 1.2$ ; post-operatori:  $8.5 \pm 1.5$ , controlli:  $18.4 \pm 0.7 \cdot 10^{-4} \text{ dl kg}^{-1} \text{ min}^{-1} / \mu\text{Uml}^{-1}$ ,  $p < 0.0001$ ). I livelli di ANP erano elevati nei pazienti valvulopatici con valori più alti nei pazienti prima dell'intervento di sostituzione valvolare e valori intermedi nei soggetti post-intervento (pre-operatori:  $148.9 \pm 22.4$ ; post-operatori:  $68.7 \pm 7.7$ ; controlli:  $29.5 \pm 5.6 \text{ pg/ml}$ ;  $p < 0.0001$ ). In accordo con un possibile effetto lipolitico dell'ANP, gli FFA erano significativamente più elevati nei pazienti rispetto ai controlli (FFA basali: pre-operatori:  $790 \pm 240$ ; post-operatori:  $510 \pm 240$ ; controlli:  $430 \pm 180 \mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0.05$ ).

ANP e FFA erano significativamente e positivamente correlati con la glicemia al 120 minuto e inversamente con l'ISI index.

In conclusione, i pazienti valvulopatici rappresentano una nuova classe di pazienti ad alto rischio per sviluppare diabete tipo 2 e dovrebbero essere inseriti in programmi per la diagnosi e il trattamento precoce di questa patologia. Alti livelli di ANP e FFA sono caratteristici di questa classe di pazienti e sembrano essere nuovi predittori di diabete tipo 2.



## **Effetto del telmisartan sui marcatori infiammatori a digiuno e postprandiale nei pazienti diabetici ipertesi**

Ferrari I.<sup>1</sup>, Cicero A.F.G.<sup>2</sup>, D'Angelo A.<sup>1</sup>, Salvadeo S.A.T.<sup>1</sup>, Pricolo F.<sup>1</sup>, Gravina A.<sup>1</sup>, Ramondetti F.<sup>1</sup>, Maffioli P.<sup>1</sup>, Randazzo S.<sup>1</sup>, e Derosa G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Pavia,  
<sup>2</sup>“G. Descovich” Centro di studio dell'Aterosclerosi, “D. Campanacci” Dipartimento di Clinica Medica e Biotecnologie Applicate, Università di Bologna, Bologna.

Introduzione: il telmisartan, un inibitore dell'angiotensina II, ha dimostrato alcuni effetti pleiotropici al di là dell'abbassamento della pressione arteriosa.

Scopo: valutare l'effetto del telmisartan sui marcatori infiammatori a digiuno e postprandiale nei pazienti diabetici ipertesi.

Materiali e Metodi: dopo un periodo di washout di 4 settimane, 86 pazienti non diabetici ipertesi (NH) (SBP >130 < 160 mmHg e DBP > 80 < 100 mmHg) e 89 pazienti diabetici ipertesi (DH) sono stati sottoposti ad un pasto grasso orale standardizzato (OFL) ed esso è stato ripetuto dopo 6 mesi di terapia con telmisartan, 80 mg/die. Abbiamo valutato la pressione sistolica (SBP) e diastolica (DBP) al basale e dopo terapia con telmisartan, mentre la glicemia plasmatica (PG), i trigliceridi (Tg), la molecola di adesione intercellulare (ICAM)-1, l'interleuchina (IL)-6, e la proteina C-reattiva (CRP) sono state analizzate al basale e dopo terapia con telmisartan a digiuno e dopo 6 ore dall'OFL.

Risultati: il telmisartan riduce in maniera significativa SBP e DBP ( $p < 0.001$ , rispettivamente) in entrambi i gruppi senza alcuna differenza significativa. I valori della glicemia plasmatica a digiuno e dei Tg erano più alti nel gruppo DH rispetto al gruppo NH ( $p < 0.05$ ). I livelli della molecola di adesione intercellulare -1 erano diminuiti in entrambi i gruppi, ( $p < 0.05$ , rispettivamente). Gli incrementi di ICAM-1 e IL-6 erano significativamente più bassi ( $p < 0.05$ ) nel gruppo NH, mentre gli incrementi di ICAM-1, IL-6, e CRP erano significativamente più bassi ( $p < 0.01$ ) nel gruppo DH, in terapia con telmisartan rispetto al gruppo trattato con placebo dopo OFL.

Conclusioni: i marcatori infiammatori a digiuno erano aumentati nel gruppo DH rispetto al gruppo NH al basale. Il Telmisartan ha evidenziato anche un minore incremento di tutti i marker infiammatori esaminati dopo OFL. Questo potrebbe essere attribuito alle proprietà pleiotropiche del telmisartan.

## **Persistenza lungo termine degli effetti del fenofibrato sui parametri lipidici in pazienti dislipidemici in prevenzione primaria e secondaria**

Giuliana Mombelli<sup>a</sup>, Francesca Banfi<sup>a</sup>, Serena Falcioni<sup>a</sup> e Cesare R. Sirtori<sup>ab</sup>

<sup>a</sup>Centro Universitario per le Dislipidemie , Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda Milano e <sup>b</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.

**Obiettivo** Nello studio FIELD (Lancet 2006;367:1141-1142) è stata messa in discussione l'efficacia terapeutica del fenofibrato in diabetici sia per quanto concerne l'effetto preventivo che l'efficacia ipolipidemica, in particolare sui valori di HDL-C. I livelli di HDL-C sono aumentati in misura limitata con tendenza a perdita di effetto: +4.5% a un anno e solo +1.2% a 5 anni. Scopo dello studio è stato di valutare l'effetto del farmaco sul profilo lipidico in pazienti dislipidemici trattati per lunghi periodi di tempo.

**Metodi** Sono state valutate le variazioni dei parametri lipidici di 234 pazienti che hanno ricevuto fenofibrato 200 mg/die, a diversi intervalli di tempo (n=124 a 5 anni, n=65 a 10 anni e n=45 a 15 anni).

**Risultati** L'HDL-C è aumentato del 16.2% a 5 anni, e tale variazione si è ben mantenuta in particolare nei diabetici (+29.3% a 15 anni). TG ed LDL-C si sono ridotti rispettivamente del 54.9% e del 28.5% a 15 anni. I livelli di HDL-C sono aumentati maggiormente nei soggetti con valori basali < 40 mg/dL rispetto a ≥ 40 mg/dL. La salita è stata maggiore nei soggetti con fenotipo IV e V rispetto a quelli con fenotipo IIa e IIb, e più marcata nei fenotipi IV e V a 15 anni (+34.9). Il numero di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati è stato minimo.

**Conclusioni** Gli effetti ipolipidemici del fenofibrato sono ben conservati fino a oltre 15 anni di trattamento. La modesta efficacia del fenofibrato nello studio FIELD fa pensare a una possibile ridotta biodisponibilità della formulazione retard impiegata nello studio, come già visto in una nostra precedente indagine farmacocinetica (Sirtori et al. Eur J Clin Pharmacol 1985; 28:619-24).

## **Pravastatina versus Ezetimibe: effetti ipolipemizzanti e funzione endoteliale in pazienti con ipercolesterolemia moderata**

Liliana Grigore<sup>1</sup>, Sara Raselli<sup>1</sup>, Katia Garlaschelli<sup>1</sup>, Franco M. Maggi<sup>1,2</sup>, Laura Redaelli<sup>1</sup>, Giuseppe D. Norata<sup>1,2</sup> e Alberico L. Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro SISA per lo Studio della Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Numerosi studi hanno ipotizzato un effetto diretto degli inibitori dell' HMGCoA reduttasi (statine) sulla funzione endoteliale, oltre a quello ipolipemizzante.

Obiettivo: valutare l'effetto di una pari riduzione della colesterolemia ottenuta con farmaci differenti (inibitori dell'HMGCoA-reduttasi vs inibitori dell'assorbimento del colesterolo) sulla funzione endoteliale.

Metodi: 34 pazienti con ipercolesterolemia moderata sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento per 6 settimane: ezetimibe 10 mg/d (n=10), pravastatina 10 mg/d (n=14) e controlli (n=10). La funzione endoteliale è stata valutata, prima e dopo trattamento, come vasodilatazione flusso mediata a livello dell'arteria brachiale, in modo non invasivo attraverso l'ultrasonografia B-mode (FMD).

Risultati: alle dosi utilizzate, ezetimibe e pravastatina hanno ridotto il colesterolo LDL rispettivamente a  $137 \pm 5$  mg/dL da  $172 \pm 6$  mg/dL,  $p < 0.001$ , e  $142 \pm 5$  mg/dL da  $183 \pm 8$  mg/dL,  $p = 0.001$ , con un calo percentuale simile ( $20.1 \pm 3.2$  %  $22.1 \pm 2.2$  %,  $p = ns$ ). Nessuna variazione è stata osservata nel gruppo controllo ( $172 \pm 6$  mg/dL vs  $183 \pm 8$  mg/dL,  $p = ns$ ). Il trattamento ha migliorato la FMD portandola da  $11.4 \pm 5.7$  % a  $16.8 \pm 3.7$  % ( $p = 0.012$ ) nei pazienti trattati con ezetimibe e da  $14.6 \pm 5.8$  % a  $18.3 \pm 5.2$  % ( $p = 0.003$ ) in quelli trattati con pravastatina, senza significative differenze tra i due gruppi di trattamento. FMD nei controlli non variava in modo significativo ( $11.9 \pm 1.4$  % a  $14.0 \pm 1.5$  %,  $p = ns$ ). Inoltre nei pazienti trattati si è osservato un aumento significativo della FMD rispetto ai pazienti non trattati ( $17.6 \pm 4.6$  % vs  $14.0 \pm 4.7$  %,  $p = 0.045$ ).

Conclusioni: in soggetti moderatamente ipercolesterolemici, riduzioni comparabili di colesterolemia LDL si associano a miglioramenti comparabili della FMD. Tale effetto è indipendente dal tipo di farmaco usato.