



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

VIII Giornata Studio
RICERCA CLINICA E DI BASE
NELL'AREA
CARDIOVASCOLARE

MILANO
4 OTTOBRE 2008

Aula Magna

Via Balzaretti 9

Dipartimento Scienze Farmacologiche

Facoltà di Farmacia

Università degli Studi di Milano

COMITATO SCIENTIFICO

Presidente:

Alberico L. Catapano

Membri:

Antonio C. Bossi

Adriana Branchi

Laura Calabresi

Luigi Colombo

Alberto Corsini

Maurizio Crestani

Andrea Poli

Domenico Sommariva

RELATORI

Antonio Carlo Bossi

Ospedale Treviglio - Caravaggio - Treviglio, Bergamo

Maurizio Crestani

Università degli Studi di Milano, Milano

SEGRETERIA SCIENTIFICA ED ORGANIZZATIVA

SISA Sezione Regionale Lombarda

Piazza Bernini 6 — 20133 Milano

Tel 02 26681313 - Fax. 02 26681107

Email: segreteria@sisalombardia.it

www.sisalombardia.it

RICERCA CLINICA E DI BASE NELL'AREA CARDIOVASCOLARE

Presiede: A. L. Catapano

- 09.00-09.15 Registrazione partecipanti
- 09.15-09.30 **Saluto di benvenuto**
E. Tremoli - Direttore del Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Presentazione della Giornata di Studio
A. L. Catapano
- 09.30-10.00 **Lettura - Moderatore: A. Branchi**
Nuove strategie terapeutiche nella terapia del diabete di tipo II
A.C. Bossi
- 10.00-10.15 **Consegna Premio "Giovanni Galli"**
Presiede: *Marzia Galli Kienle*
- 10.15-13.00 **Comunicazioni orali in seduta plenaria - I Sessione**
Presiedono: *A. Poli - D. Sommariva*
- 13.00-13.30 Intervallo lavori
- 13.30-14.00 **Lettura - Moderatore: A. Corsini**
Meccanismi di controllo del bilancio energetico: rilevanza nelle malattie metaboliche
M. Crestani
- 14.00-17.30 **Comunicazioni orali in seduta plenaria - II Sessione**
Presiedono: *L. Calabresi - L. Colombo*
- 17.30 Assemblea dei Soci

INDICE DELLE SESSIONI ORALI

Sessione I - ore 10.15-13.00 - Aula A

1. Gianpaolo Tibolla
2. Nico Mitro
3. Laura Castiglioni
4. Lorenzo Arnaboldi
5. Ilaria Ferrari
6. Silvia Ghezzi
7. Anna Boggio
8. Alessio Ravani
9. Giuseppe Danilo Norata
10. Samuela Castelnuovo
11. Sibilla Salvadeo
12. Nicola Ferri
13. Francesca Torti
14. Benedetta Cremonesi
15. Paola Cattaneo
16. Elena Ferioli

Sessione II - ore 14.00-17.30 - Aula A

1. Paola Conca
2. Lucia Cutuli
3. Silvia Pozzi
4. Maria Pia Adorni
5. Federica Gilardi
6. Monica Gomaraschi
7. Roberto Mereu
8. Mattia Baldini
9. Michela Fiscella
10. Ilaria Palumbo
11. Liliana Grigore
12. Giuliana Germana Mombelli
13. Beatrice Frigerio
14. Mauro Amato
15. Mattia Baldini
16. Manuela Casula
17. Pamela Maffioli
18. Maria Albrecht
19. Denise Berzi
20. Benedetta Cremonesi

1) Ruolo della fosfatidilinositolo 3-chinasi 2 β nella migrazione e nella morfogenesi endoteliale indotta da HDL₃

Tibolla G^{1,2}, Norata GD^{1,2}, Piñeiro R³, Maffucci T³, Falasca M³, Catapano AL^{1,2}

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

²Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia. ³Institute of Cell and Molecular Science, Centre for Diabetes and Metabolic Medicine, Bart's and The London, Queen Mary's school of medicine and dentistry, London, UK

pag. 1

2) Regolazione del metabolismo lipidico e glucidico ad opera di Liver X Receptor (LXR)

N. Mitro^{1,2,3}, P.A. Mak³, L. Vargas³, C. Godio¹, V. Molteni³, A. Kreuzsch³ and E. Saez^{2,3}

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

²Chemical Physiology Department, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA. ³Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, San Diego, California, USA.

pag. 2

3) Risonanza magnetica cardiaca: valutazione della funzionalità ventricolare in modelli murini di ischemia

Laura Castiglioni[°], Matteo Franzosi^{°,*}, Uliano Guerrini[°], Elena Tremoli[°], Elena Nobili[°], Luigi Sironi[°], Enrico G. Caiani^{*}

[°]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

^{*}Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano

pag. 3

4) Analisi lipidica del fegato di conigli alimentati con dieta ricca in colesterolo, un modello in vivo di fegato grasso

L. Arnaboldi, D. Sartirana, A. Balsamo, R. Baetta, A. Corsini.

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

pag. 4

5) Valutazione endocrino-metabolica di una popolazione di pazienti obesi e confronto con soggetti normopeso

Ilaria Ferrari¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Pamela Maffioli¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo ²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

pag. 5

6) Acidi grassi ematici e fattori di rischio cardiovascolare: uno studio osservazionale italiano

Silvia Ghezzi¹, Franca Marangoni^{1,2}, Claudio Colombo¹, Andrea Poli², Elena Tragni¹, Patrizia Risé¹, Alberico L. Catapano¹, e Claudio Galli¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, e ²Nutrition Foundation of Italy, Milano, Italia

pag. 6

7) Effetti di due diete a diversa composizione in macronutrienti sul calo ponderale e sul profilo di rischio cardiovascolare in pazienti obesi

Boggio A., Muzio F., Fiscella M., Passaro E., Nalini C., Sommariva D., Branchi A.*

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

pag. 7

8) Aggregazione familiare dell'ispessimento medio intimale della carotide: uno studio trigerazionale

A Ravani¹, M Amato¹, S. Castelnuovo, B. Frigerio, O. Guardamagna, F. Abello, E Tremoli^{1,2} JP Werba¹, D Baldassarre^{1,2}

¹Centro Cardiologico "Monzino" IRCCS, Milano, Italia. ²Dipartimento di scienze farmacologiche, Università di Milano, Italia ³Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino

pag. 8

9) Varianti comuni del gene PCSK9 influenzano lo spessore medio intimale carotideo nella popolazione generale. Relazione con i polimorfismi del gene apolipoproteina E

Giuseppe Danilo Norata^{1,2}, Katia Garlaschelli¹, Liliana Grigore¹, Sara Raselli¹, Simona Tramontana¹, Gherardo Bucciatti³, Alberico Luigi Catapano^{1,2}

¹Centro per lo Studio della Aterosclerosi, SISA, H.Bassini, Cinisello Balsamo, Milano.

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano. ³Società Italiana per la Prevenzione delle Malattie Renali, ASPREMARE, Milano.

pag. 9

10) Effetto dell'abitudine al fumo sulla relazione tra fattori di rischio aterosclerotico ed IMT carotideo

S. Castelnuovo,¹ B. Frigerio,¹ M. Amato,² A. Ravani,² E. Tremoli,^{1,2} C.R. Sirtori,¹ D. Baldassarre.^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, ²Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

pag. 10

11) Effetti di un carico lipidico orale sui marcatori di infiammazione e stress endoteliale nei soggetti sani

Sibilla A.T. Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Pamela Maffioli¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo ²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

pag. 11

12) Effetto del collagene fibrillare sulla trascrizione ed attività della HMG-CoA riduttasi in miociti vasali umani

Nicola Ferri, Elisa Roncalli, Lorenzo Arnaboldi e Alberto Corsini

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

pag. 12

13) Effetto antiproliferativo sinergico dell'associazione everolimus-fluvastatina: studio dei meccanismi molecolari

Francesca Torti, Agnese Granata, Nicola Ferri e Alberto Corsini.

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

pag. 13

14) Modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare dopo terapia con exenatide in pazienti diabetici tipo 2 con obesità viscerale: osservazioni di follow-up iniziale

Cremonesi B., Balini A., Berzi D., Filippini B., Meregalli G., Bossi A.C.

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia. A.O. Treviglio – Caravaggio (BG).

pag. 14

15) Il derivato androgenico 5 α -androstano-3 β -17 β -diolo modula la risposta infiammatoria indotta da tumor necrosis factor α e da lipopolisaccaride in vitro e in vivo

Paola Cattaneo¹, Giuseppe Danilo Norata^{1,2}, Angelo Poletti³, Alberico Luigi Catapano^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia ²Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia ³Istituto di Endocrinologia, Centro d'Eccellenza Malattie Neurodegenerative, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

pag. 15

16) Infezione e aterosclerosi: il trattamento con simvastatina riduce l'infezione da parte di Coxsackievirus B e l'espressione di marcatori pro-infiammatori in cellule endoteliali umane

Elena Ferioli*, PierGiulio Conaldi**, Giuseppe Armocida*

*Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università dell'Insubria, Varese;

**ISMETT, Palermo.

pag. 16

1) Deficit di LCAT ed efflusso di colesterolo cellulare

Paola Conca^{*}, Laura Calabresi^{*}, Elda Favari[°], Maria Pia Adorni[°], Franco Bernini[°], Guido Franceschini^{*}

^{*}Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano;

[°]Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biologiche e Chimica Applicata, Università di Parma

pag. 17

2) Ruolo delle HDL₃ native e modificate con 15L-lipossigenasi nell'espressione di caveolina-1 del recettore SR-BI e eNOS nelle cellule endoteliali

Lucia Cutuli, Angela Pirillo, Alberico L. Catapano

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

pag. 18

3) Caratteristiche strutturali e funzionali delle varianti comuni Q360H e T347S dell'apolipoproteina A-IV

Silvia Pozzi¹, Monica Gomaraschi¹, Wendy Putt³, Stefania Iametti², Elda Favari⁴, Franco Bernini⁴, Guido Franceschini¹, Philippa Talmud³ e Laura Calabresi¹

¹Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e ²Dipartimento di Scienze Molecolari e Agroalimentari, Università di Milano; ³Department of Medicine, University College London, London (UK); ⁴Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biologiche e Chimica Applicata, Università di Parma.

pag. 19

4) ABCA1 modula la migrazione cellulare e il ruffling di membrana indotto dal colesterolo libero in macrofagi foam cells

Adorni M.P.¹, Favari E.¹, Costa S.¹, Granata A.², Corsini A.², Ronda N.³, Gatti R.⁴, Bernini F.¹

¹Dip. di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche Applicate, Università di Parma; ²Dip. di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; ³Dip. di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma; ⁴Dip. di Medicina Sperimentale, Università di Parma.

pag. 20

5) Analisi dell'attività di un nuovo ligando dei peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)

Federica Gilardi¹, Elena Scotti¹, Cristina Godio¹, Giorgio Pochetti², Roberta Montanari², Fulvio Loiodice³, Giuseppe Fracchiolla³, Paolo Tortorella³, Antonio Laghezza³, Antonio Lavecchia⁴, Ettore Novellino⁴, Fernando Mazza⁵, Maurizio Crestani¹

¹Laboratorio "Giovanni Galli", Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; ²CNR, Montelibretti, Roma; ³Università degli Studi di Bari; ⁴Università degli Studi di Napoli; ⁵Università degli Studi dell'Aquila

pag. 21

6) La concentrazione plasmatica di particelle LpA-I:A-II predice l'entità della risposta infiammatoria in pazienti con infarto acuto del miocardio

Monica Gomaraschi¹, Gianfranco Sinagra², Laura Vitali Serdoz², Cristina Pitzorno², Maurizio Fonda³, Luigi Cattin³, Laura Calabresi¹ e Guido Franceschini¹

¹Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; ²Dipartimento Cardiovascolare e ³di Medicina Interna, Università di Trieste.

pag. 22

7) Valutazione dei livelli di metalloproteasi 2 e 9 e dei loro inibitori nei soggetti con dislipidemia combinata

Roberto Mereu¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Pamela Maffioli¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo ²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

pag. 23

8) Interazione protrombotica tra piastrine e leucociti: una causa possibile del rischio di eventi trombotici nei pazienti con arterite temporale?

Mattia Baldini, Norma Maugeri, Luisa Praderio, Enrica Bozzolo, Stefano Franchini, Barbara Guglielmi, Chiara Salmaggi, Patrizia Rovere-Querini, Domenico Cianflone, Angelo A Manfredi, Maria Grazia Sabbadini.

Istituto Scientifico San Raffaele & Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

pag. 24

9) La dieta nei pazienti affetti da sindrome metabolica. Effetto del consumo moderato di vino

M. Fiscella, F. Muzio, A. Boggio, C. Nalini, E. Passaro, D. Sommariva, A. Branchi*

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

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

pag. 25

10) Effetti di un carico lipidico orale sui marcatori di rimodellamento vascolare nei soggetti sani

Ilaria Palumbo¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Pamela Maffioli¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo ²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

pag. 26

11) Adiponectina plasmatica in pazienti con malattia renale cronica: relazione con il profilo molecolare infiammatorio e lo stato metabolico

Liliana Grigore*, Giuseppe Danilo Norata*[§], Ivano Baragetti[°], Sara Raselli*, Andrea Stucchi[°], Katia Garlaschelli*, Simone Vettoretti[°], Gaia Piloni[§], Gherardo Buccianti[#], Alberico Luigi Catapano*[§]

[§]Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Milan, Italy.

*Center for the Study of Atherosclerosis, SISA Sez Reg Lomb, Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy. [°]U.O. Nefrologia e Dialisi – Ospedale “E. Bassini”- Cinisello Balsamo, Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, Italy. [#]ASPREMARE-Associazione Prevenzione e Terapie Malattie Renali, Milan, Italy

pag. 27

12) Determinanti della Sindrome Metabolica in pazienti dislipidemici: differente distribuzione della circonferenza addominale vs BMI in maschi e femmine

G. Mombelli¹, A.M. Zanaboni³, S. Gaito³, C.R. Sirtori¹⁻²

¹Centro Universitario Dislipidemie, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda Milano

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano ³Dipartimento di Scienze dell' Informazione, Università di Milano

pag. 28

13) Può un consumo moderato di sigarette essere considerato una valida alternativa alla cessazione del fumo?

B. Frigerio,¹ S. Castelnuovo,¹ M. Amato,² A. Ravani,² E. Tremoli,^{1,2} C.R. Sirtori,¹ D. Baldassarre.^{1,2}

¹Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, ²Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

pag. 29

14) La diagnosi di sindrome metabolica non è un determinante di aterosclerosi carotidea migliore della somma dei singoli fattori di rischio che la compongono

M. Amato,¹ J.P.Werba,¹ S. Castelnuovo,² B. Frigerio,² A. Ravani,¹ F. Veglia,¹ C.R. Sirtori,² E. Tremoli^{1,2} and D. Baldassarre.^{1,2}

¹Centro Cardiologico “Monzino”, IRCCS, Milano. ²Centro E. Grossi Paoletti, Dip. di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.

pag. 30

15) Il trattamento con farmaci inibitori del TNF- α non controlla l'attivazione di leucociti e piastrine nei pazienti con artrite reumatoide

Mattia Baldini, Norma Maugeri, Elena Baldissera, Stefania Girlanda, Patrizia Aiello, Domenico Cianflone, Attilio Maseri, Maria Grazia Sabbadini, Angelo A. Manfredi.

Istituto Scientifico San Raffaele & Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

pag. 31

16) Trend di utilizzo delle statine nella ASL di Bergamo, 2004-2006

Manuela Casula¹, Alessandro Filippi³, Rossana Piccinelli², Rossana Diotti¹, Luisa De Fendi², Alberico L Catapano¹, Elena Tragni¹

¹SEFAP (Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva), Università degli Studi di Milano, ²ASL di Bergamo, ³SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

pag. 32

17) Valutazione dei livelli delle metalloproteasi 2 e 9 e dei loro inibitori nella dislipidemia combinata durante terapia con acidi grassi polinsaturi

Pamela Maffioli¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo ²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

pag. 33

18) Co-somministrazione di simvastatina e farmaci potenzialmente interagenti: pattern prescrittivo in due regioni italiane

Albrecht M¹, Casula M¹, Favato GP², Pieri V¹, Marcobelli A³, Trotta MG⁴, Catapano AL¹, Tragni E¹

¹SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano, IT, ²School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, UK, ³ASSR Marche, IT, ⁴ASSR Basilicata, IT

pag. 34

19) "igeaSAT": valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare nell'ambito del progetto pilota di telemedicina per pazienti diabetici

Berzi D., Brembati F., Cremonesi B., Cornelli S.°, Poli A.", Marella L.*, Fellin A.*, Borghi G.°, Tridico C.°, Colitta L.°, Cianflone D.°, Bossi A.C.

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, ^Sistemi Informativi – A.O.Treviglio-Caravaggio (BG); °OPIS, Desio (MI), *ASL Bergamo; °CEFRIEL, Regione Lombardia; §TELBIOS Italia S.p.A; °Ist. Scient. S. Raffaele Milano.

pag. 35

20) Modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare dopo terapia con inibitori dell'enzima DPP IV in pazienti diabetici tipo 2 con obesità viscerale: osservazioni di follow-up iniziale

Cremonesi B., Balini A., Berzi D., Filippini B., Meregalli G., Bossi A.C.

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia. A.O. Treviglio – Caravaggio (BG).

pag. 36

Ruolo della fosfatidilinositolo 3-chinasi 2 β nella migrazione e nella morfogenesi endoteliale indotta da HDL₃

Tibolla G^{1,2}, Norata GD^{1,2}, Piñeiro R³, Maffucci T³, Falasca M³, Catapano AL^{1,2}

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

²Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia.

³Institute of Cell and Molecular Science, Centre for Diabetes and Metabolic Medicine, Bart's and The London, Queen Mary's school of medicine and dentistry, London, UK

Introduzione: Le lipoproteine ad alta densità HDL svolgono un ruolo ateroprotettivo oltre che promuovendo il trasporto inverso del colesterolo modulando la funzionalità endoteliale. Nelle cellule endoteliali le vie coinvolte nella trasduzione del segnale generato dalle HDL e dal loro principale componente lisosfingolipidico, la sfingosina monofosfato (S1P) convergono verso l'attivazione dell'asse fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K)/AKT. Scopo di questo lavoro è stato quello di investigare il ruolo dei diversi membri della famiglia delle PI3K nella trasduzione del segnale generato dalle HDL e da S1P.

Risultati: HDL₃ (200 μ g/mL) ed S1P (1 μ M) sono in grado di indurre la chemiotassi, misurata utilizzando camere transwell, di cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) con 3,6 e 2,7 volte di induzione rispettivamente. L'utilizzo di pan-inibitori delle PI3Ks come LY294002 e wortmannina insieme ad inibitori specifici delle PI3Ks di classe I ha suggerito il coinvolgimento della fosfatidilinositolo 3-chinasi 2 β (PI3KC2 β), osservazione confermata tramite silenziamento specifico delle due isoforme di PI3K di classe II espresse a livello endoteliale PI3KC2 α ; e PI3KC2 β . HDL₃ ed S1P hanno stimolato inoltre la morfogenesi endoteliale, valutata tramite saggio di tubulogenesi utilizzando HUVEC piastrate su matrigel, con 3,5 e 2,5 volte di induzione rispettivamente, mostrando anche qui una significativa dipendenza dall'attività oltre che degli enzimi di classe I di PI3KC2 β . S1P (1 μ M) è stato inoltre in grado di indurre la sintesi di un pool di fosfatidilinositolo 3-fosfato (Pi-3P), principale prodotto delle PI3K di classe II, localizzato a livello della membrana plasmatica. Studi di espressione genica tramite PCR quantitativa suggeriscono un ruolo di PI3KC2 β nella modulazione dell'espressione della ossido nitrico sintetasi endoteliale HDL₃ dipendente mentre l'analisi dell'attivazione di AKT, ERK1/2 e p38 MAPK tramite western blotting esclude il coinvolgimento di queste chinasi come effettrici a valle di PI3KC2 β .

Conclusioni: I risultati ottenuti mostrano un'azione sinergica delle PI3K di classe I e II nella trasduzione del segnale pro-angiogenico mediato da HDL₃ ed S1P e rivelano in particolare un ruolo di primo piano dell'isoforma PI3KC2 β .

Regolazione del metabolismo lipidico e glucidico ad opera di Liver X Receptor (LXR)

N. Mitro^{1,2,3}, P.A. Mak³, L. Vargas³, C. Godio¹, V. Molteni³, A. Kreuzsch³ and E. Saez^{2,3}

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

²Chemical Physiology Department, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA.

³Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, San Diego, California, USA.

I recettori nucleari sono fattori di trascrizione attivati da ligandi che modulano l'espressione genica in risposta a stimoli endocrini ed ambientali. Alcuni membri di questa famiglia che eterodimerizzano con Retinoid X Receptor (RXR) sono stati descritti come sensori di diversi componenti della dieta come lipidi, acidi grassi, retinoidi, vitamine, acidi biliari, e xenobiotici.

Liver X Receptors (LXR alfa e beta) sono recettori nucleari che sono attivati da forme ossidate del colesterolo: gli ossisteroli. LXRs svolgono un ruolo di sensori del colesterolo intracellulare impedendo l'accumulo patologico di questa molecola favorendo l'espressione di geni coinvolti nell'efflusso di colesterolo. Oltre ad essere coinvolti nell'omeostasi del colesterolo, studi recenti hanno dimostrato che LXRs coordinano anche il metabolismo glucidico e lipidico a livello epatico regolando l'espressione di geni importanti in questi due metabolismi.

Il fegato gioca un ruolo centrale nell'omeostasi del glucosio, infatti, esso ha la capacità di produrre e consumare glucosio. Dopo un pasto, quando il glucosio entra nell'epatocita riduce l'espressione di geni chiave nella gluconeogenesi e allo stesso tempo favorisce il suo accumulo sotto forma di glicogeno oppure di acidi grassi da immagazzinare nel tessuto adiposo. Questi processi sono controllati dall'insulina. Oltre a stimolare il rilascio di insulina dal pancreas, il glucosio regola anche l'attività del Carbohydrate Responsive Element Binding Protein (ChREBP), un altro fattore di trascrizione che regola la lipogenesi.

I nostri recenti studi hanno dimostrato un nuovo meccanismo attraverso il quale il glucosio determina il suo destino finale: abbiamo dimostrato che il glucosio lega ed induce l'attività trascrizionale di LXRs. Il D-glucosio legando ed attivando entrambe le isoforme di LXR, a concentrazioni fisiologiche riscontrabili nel fegato, induce l'espressione dei classici geni regolati da LXRs con efficacia comparabile agli ossisteroli. I geni coinvolti nell'omeostasi del colesterolo che richiedono LXRs per una corretta espressione sono indotti nel fegato e nell'intestino di animali sottoposti a dieta arricchita in glucosio, suggerendo che il glucosio è un ligando endogeno di LXRs. I nostri risultati suggeriscono che LXRs sono fattori di trascrizione che integrano il metabolismo glucidico e lipidico epatico.

Risonanza magnetica cardiaca: valutazione della funzionalità ventricolare in modelli murini di ischemia

Laura Castiglioni[°], Matteo Franzosi^{°,*}, Uliano Guerrini[°], Elena Tremoli[°], Elena Nobili[°], Luigi Sironi[°], Enrico G. Caiani^{*}

[°]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

^{*}Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano

I modelli murini sono particolarmente indicati per lo studio di nuove terapie farmacologiche per l'infarto del miocardio. In clinica, la risonanza magnetica ad immagini (MRI) è la tecnica d'elezione per la determinazione della funzionalità cardiaca. Date le differenze fisiologiche non è però immediato trasferire le metodiche dall'uomo al roditore. In particolare è necessario sincronizzare l'acquisizione cine con il ciclo cardiaco (~600 bpm) durante una fase di stasi respiratoria (~100 rpm). Questo comporta lunghi tempi di acquisizione. In questo lavoro abbiamo ottimizzato l'acquisizione cine sfruttando la possibilità di effettuare *gating* retrospettivo (IntraGate) che permette di ridurre il tempo dell'analisi e di ottenere immagini con migliore rapporto segnale-rumore; inoltre abbiamo confrontato parametri di funzionalità globale e regionale tra topi sani e infartuati.

Metodi. Sono stati utilizzati 28 topi C57BL6 in 18 dei quali è stato indotto l'infarto mediante ligatura della coronaria sinistra. L'acquisizione MRI (Bruker 4.7T) è stata effettuata 9 giorni dopo l'intervento. Le immagini in asse corto relative alla cavità ventricolare sinistra sono state elaborate suddividendo tale cavità in 6 settori angolari. Per ogni settore è stata calcolata la Regional Fractional Area Change (RFAC) % e rappresentata graficamente mediante bulls'eye. Sono inoltre stati valutati parametri globali quali: volume fine diastole (EDV) e sistole (ESV), gittata pulsatoria (SV), frazione d'eiezione (EF), massima e minima velocità d'eiezione (PER, PFR).

Risultati. Le dimensioni del ventricolo sinistro aumentano negli animali infartuati rispetto ai controlli (EDV: 92 ± 25 vs 36 ± 4 , ESV: 66 ± 27 vs 10 ± 3 , $p < 0.05$), mentre si osserva una significativa riduzione di EF (31 ± 10 vs $72 \pm 7\%$), PFR (1.9 ± 5 vs 3.6 ± 4 a.u.) e PER (-1.8 ± 0.8 vs -3 ± 0.5 a.u.). Lo SV rimane invariato (26 ± 4 vs 26 ± 3). Nei controlli la RFAC% presenta valori massimi a livello laterale (84%) e minimi a livello settale (62%). Negli animali infartuati la RFAC% diminuisce progressivamente dalla base all'apice con un valore minimo del 26% a livello del segmento anteriore in accordo con il sito di occlusione della coronaria.

Conclusioni. Il *gating* retrospettivo ha fornito immagini di buona qualità in tempi brevi; la misura dei parametri funzionali permette di valutare quantitativamente l'effetto di eventuali modulazioni farmacologiche nei modelli murini di ischemia cardiaca.

Analisi lipidica del fegato di conigli alimentati con dieta ricca in colesterolo, un modello in vivo di fegato grasso

L. Arnaboldi, D. Sartirana, A. Balsamo, R. Baetta, A. Corsini.

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

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia di interesse sempre maggiore vista l'associazione con sindrome metabolica ed aterosclerosi. Vari modelli animali, tra i quali il coniglio alimentato con dieta ricca (0,5%) in colesterolo (HCD), sono in grado di riprodurre alcuni aspetti.

In questo studio caratterizziamo il profilo lipidico epatico di conigli New Zealand trattati con dieta HCD, i quali accumulano soprattutto colesterolo ma anche trigliceridi (TG), senza sviluppo di obesità e sindrome metabolica.

Mentre 5 conigli sono stati alimentati per 7 settimane con dieta standard, un gruppo di 5 animali è passato, dopo 2 settimane di dieta standard, a quella HCD per altre 5. Dopo il sacrificio, i campioni epatici sono stati omogeneizzati dopo perfusione ed i lipidi estratti secondo Folch. Il colesterolo totale (CT), quello libero (CL), i TG ed i fosfolipidi (FL) sono stati quantificati tramite TLC, GLC o saggio del fosforo.

La dieta HCD incrementa significativamente il CT (23 volte, $p < 0,001$), il CL (5 volte, $p < 0,001$), i TG (2 volte, $p < 0,05$), ed i FL (1,8 volte, $p < 0,01$), rispetto alla dieta standard. Mentre le concentrazioni di fosfatidil (F)-colina, F-serina, lisoFcolina, F-inositolo e degli altri FL minori non variano, alla diminuzione in F-etanolamina (-25%, $p < 0,001$) corrisponde un aumento in sfingomielina (+50%, $p = 0,01$). Inoltre, dallo studio della composizione in acidi grassi dei TG, si riscontrano una diminuzione nell'acido oleico (-21%, $p = 0,001$) ed un aumento in quello linoleico (+60%, $p = 0,01$). Riassumendo, la dieta HCD modifica in modo profondo il profilo lipidico epatico e rappresenta un valido modello per lo studio della NAFLD e della sua modulazione farmacologica.

Valutazione endocrino-metabolica di una popolazione di pazienti obesi e confronto con soggetti normopeso

Ilaria Ferrari¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Pamela Maffioli¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

Scopo: Scopo del nostro studio è stato valutare l'esistenza di un'alterazione delle adipocitochine e la correlazione delle stesse con le componenti della sindrome metabolica (SM) in soggetti obesi rispetto a soggetti normopeso.

Materiali e metodi: Abbiamo arruolato 81 soggetti obesi con SM e 165 soggetti normopeso sani e abbiamo valutato i seguenti parametri: indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita (CV), circonferenza addome (CA), circonferenza fianchi (CF), il controllo glicemico (glicemia a digiuno [FPG], insulinemia a digiuno [FPI], insulino-sensibilità [indice HOMA]), il controllo pressorio (pressione arteriosa sistolica [PAS], pressione arteriosa diastolica [PAD]), il profilo lipidico (colesterolo totale [TC], colesterolo HDL [HDL-C], trigliceridi [Tg], colesterolo LDL [LDL-C]), la lipoproteina (a) [Lp(a)], l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), leptina (Lep), adiponectina (Adn), resistina (r).

Risultati: Abbiamo rilevato un incremento di FPG, FPI, indice HOMA, PAS, PAD, TC, LDL-C e Tg e una diminuzione di HDL-C nei soggetti obesi rispetto ai soggetti normopeso. I livelli plasmatici di Lep, r e PAI-1 sono risultati più elevati e la concentrazione di Adn più bassa nei soggetti obesi rispetto al gruppo di controllo. Abbiamo osservato una correlazione positiva tra Lep e PAI-1 ed una correlazione positiva tra r e BMI e Adn ed età nei soggetti obesi ipertesi. Abbiamo riscontrato una correlazione positiva tra Adn ed età nei soggetti obesi con bassi valori di HDL-C. Non abbiamo osservato, invece, correlazioni significative tra le adipocitochine e i parametri valutati nei soggetti obesi con valori elevati di Tg. Abbiamo riscontrato una correlazione positiva tra Adn ed età ed una correlazione negativa tra Adn e PAS nei soggetti obesi con intolleranza agli idrati di carbonio (IGT).

Conclusioni: Dai risultati ottenuti si deduce che nei soggetti obesi esiste un'alterazione delle adipocitochine che correla significativamente con alcuni parametri della SM.

Acidi grassi ematici e fattori di rischio cardiovascolare: uno studio osservazionale italiano

Silvia Ghezzi¹, Franca Marangoni^{1,2}, Claudio Colombo¹, Andrea Poli², Elena Tragni¹, Patrizia Risé¹, Alberico L. Catapano¹, e Claudio Galli¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, e ²Nutrition Foundation of Italy, Milano, Italia

Introduzione. Il profilo degli acidi grassi nei lipidi circolanti riflette l'apporto alimentare, è influenzato dallo stile di vita ed è correlato con processi fisiologici, metabolici e patologici. Modificazioni della composizione plasmatica e cellulare e, pertanto, ematica degli acidi grassi sono ampiamente associate con abitudini alimentari non corrette e/o con un aumento del rischio di condizioni patologiche, soprattutto di natura cardiovascolare.

Scopo. Questo studio ha lo scopo di valutare la relazione tra il profilo degli acidi grassi presenti nel sangue intero e il rischio cardiovascolare nella popolazione italiana.

Metodo. Gli acidi grassi ottenuti da una goccia di sangue di 700 soggetti di età compresa tra i 40 e i 79 anni, selezionati da una coorte reclutata per lo Studio CHECK (Cholesterol and Health: Education, Control and Knowledge), e rappresentativi della popolazione italiana per quanto riguarda sesso, età e area geografica d'origine, sono stati confrontati con parametri antropometrici, stile di vita, pressione sanguigna, lipoproteine plasmatiche, presenza di sindrome metabolica e rischio cardiovascolare globale, stimato secondo le funzioni di rischio di Framingham e Progetto CUORE.

Risultati. Le osservazioni principali riguardano: livelli di DHA e di n-3 HUFA index più elevati sia negli uomini che nelle donne del sud Italia rispetto a quelli dei soggetti che vivono al nord; livelli più elevati di acido oleico negli uomini e di acido linoleico nelle donne; l'acido oleico correla positivamente con età, concentrazione di trigliceridi e con la presenza di tre o più componenti della sindrome metabolica; il punteggio di rischio cardiovascolare globale è direttamente associato con i livelli di acido oleico ed inversamente correlato con la concentrazione di acido linoleico.

Conclusioni. Questi dati confermano che gli acidi grassi presenti nel sangue intero sono correlati sia a fattori ambientali sia a parametri antropometrici e biochimici. Inoltre, suggeriscono che la valutazione di altri acidi grassi, oltre a quelli poliinsaturi e a lunga catena, potrebbe essere potenzialmente utile nella valutazione del rischio cardiovascolare globale. Ulteriori valutazioni riguardanti associazioni/correlazioni degli acidi grassi poliinsaturi con i parametri indicati sono in corso.

Effetti di due diete a diversa composizione in macronutrienti sul calo ponderale e sul profilo di rischio cardiovascolare in pazienti obesi

Boggio A., Muzio F., Fiscella M., Passaro E., Nalini C., Sommariva D., Branchi A.*

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

L'aumento drammatico dell'obesità nel mondo occidentale rende sempre di attualità la ricerca di una dieta ipocalorica efficace e perseguibile per lunghi periodi di tempo, se non per tutta la vita. Il sostanziale fallimento dei numerosi modelli dietetici è da ricercare soprattutto nella scarsa aderenza nel tempo alla dieta proposta che ha di fatto suggerito l'abbandono di diete fortemente penalizzanti e la ricerca di modelli dietetici meno ipocalorici. Controversa è la composizione in macronutrienti, dato che grassi, carboidrati e proteine potrebbero non essere influenti sull'efficacia dimagrante, come sostenuto da numerose ricerche, peraltro non conclusive. L'annosa questione sulla penalizzazione dei carboidrati piuttosto che dei grassi è tutt'altro che risolta e coinvolge non solo l'effetto sul peso corporeo, ma anche quello sul profilo metabolico, la cui importanza per l'obiettivo finale del trattamento dell'obesità è stabilita da tempo.

Scopo di questo studio è stato la valutazione degli effetti di 2 diete moderatamente ipocaloriche sul calo ponderale e sull'assetto metabolico di un gruppo di pazienti obesi non diabetici. Sono stati arruolati 230 pazienti (57 uomini e 173 donne), di età compresa tra 18 e 78 anni (media 52.5 ± 13.0). I pazienti sono stati casualmente assegnati ad uno di due programmi dietetici. Il primo prevedeva una dieta basso contenuto di grassi (LF), costituita per il 65% da carboidrati, il 13% da proteine ed il 22% da grassi, il secondo da una dieta a basso contenuto di carboidrati (LC) costituita per il 48% da carboidrati, il 19% da proteine ed il 33% da grassi. Entrambe le diete erano moderatamente ipocaloriche, avendo un quantitativo calorico di circa 500 kcal inferiore rispetto al fabbisogno energetico giornaliero stimato di ciascun paziente.

Dopo 5 mesi, entrambe le diete hanno ridotto, in modo statisticamente significativo il peso corporeo (LF -10.2%, LC -10.9%, P=NS), la circonferenza vita (LF -8.4% e LC -10.0%, P<0.05), la massa grassa (LF -7.2%, LC -9.1%, P=NS), la pressione arteriosa sistolica (LF -6.8%, LC -7.8%, P=NS), la pressione arteriosa diastolica (LF -7.8%, LC -9.5%, P=NS), il colesterolo totale (LF -7.2%, LC -4.6%, P=NS), la glicemia (LF -4.5%, LC 3.6%, P=NS), l'insulinemia (LF -30.5%, LC -32.9%, P=NS), e l'indice HOMA (LF -39.2%, LC -36.6%, P=NS). La frequenza cardiaca ed i trigliceridi si sono ridotti in modo statisticamente significativo solo con la dieta LC (-6.7% e -22.1%, rispettivamente), mentre il colesterolo LDL si è ridotto solo con la dieta LF (-7.7%).

In conclusione, le due diete moderatamente ipocaloriche sono risultate egualmente efficaci nel determinare un calo ponderale in 5 mesi di circa il 10%. I diversi effetti sul quadro lipidico potrebbero fare preferire una dieta ipolipidica in caso di livelli di colesterolo elevato o una dieta ipoglicidica in caso di trigliceridemia alta.

Aggregazione familiare dell'ispessimento medio intinale della carotide: uno studio trigenerazionale

A Ravani¹, M Amato¹, S. Castelnuovo, B. Frigerio, O. Guardamagna, F. Abello, E Tremoli^{1,2} JP Werba¹, D Baldassarre^{1,2}

¹Centro Cardiologico "Monzino" IRCCS, Milano, Italia.

²Dipartimento di scienze farmacologiche, Università di Milano, Italia

³Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino

La storia familiare di eventi cardiovascolari prematuri è un fattore di rischio indipendente per aterosclerosi e per eventi cardiovascolari, spiegabile, almeno in parte, da fattori di rischio genetici e/o ambientali. Utilizzando lo spessore medio-intimale carotideo (IMT) quale marker subclinico di aterosclerosi, precedenti studi hanno valutato la potenza di questo fattore di rischio, calcolando la quantità di "variabilità dell'IMT del discendente" spiegata da quella del genitore. Questi studi hanno generato risultati alquanto discordanti con quantità di variabilità comprese tra il 21 e il 64%. Nel presente studio abbiamo ipotizzato che tali risultati contrastanti possano essere spiegati dall'età delle coppie generazionali in cui questo aspetto è stato studiato. Per verificare tale ipotesi, nel presente studio l'aggregazione familiare è stata studiata in coppie generazionali relativamente giovani ed in coppie generazionali relativamente anziane. Nello studio sono stati arruolati 24 nuclei familiari, per un totale di 201 soggetti. 67 di questi soggetti sono stati classificati come "figlio" (33 uomini e 34 donne), 67 come "genitore" (37 uomini e 30 donne) e 67 come "nonno" (18 uomini e 49 donne). Ogni soggetto è stato sottoposto ad una valutazione dell'IMT delle carotidi extracraniche mediante ultrasonografia quantitativa. In particolare è stato valutato il valore medio dell'IMT della carotide comune (CC- IMT_{medio}), della biforcazione (Bif- IMT_{medio}), della carotide interna (ICA- IMT_{media}) e dell'intero albero carotideo (IMT_{medio}). La quantità di variabilità dell'IMT del figlio spiegata dall'IMT del genitore è stata valutata calcolando il quadrato del coefficiente di correlazione (r^2). Gli r^2 delle coppie generazionali giovani (nipoti vs genitori) sono stati poi confrontati con quelli delle coppie generazionali anziane (genitori vs nonni). L'età media ($\pm SD$) dei nonni, genitori e figli era rispettivamente di 70 ± 8.3 , 44 ± 9.1 e 14 ± 8.7 . L' IMT_{medio} degli stessi era rispettivamente 1.11 ± 0.35 mm, 1.06 ± 0.28 mm e 1.17 ± 0.19 mm. L'IMT carotideo dei figli correlava con quello dei genitori solo nelle coppie generazionali giovani ((IMT_{medio} : $r^2 = 0.34$ $p < 0.0001$; IMT_{max} : $r^2 = 0.21$, $p = 0.001$) mentre nelle coppie generazionali anziane non correlava affatto. In conclusione, l'aggregazione familiare dell'IMT delle carotidi extracraniche è meglio apprezzabile se valutata in coppie generazionali giovani, un risultato forse spiegabile dalla presenza nelle coppie generazionali anziane di fattori ambientali potenzialmente confondenti che tendono a mascherare l'effetto della familiarità.

Varianti comuni del gene PCSK9 influenzano lo spessore medio intimale carotideo nella popolazione generale. Relazione con i polimorfismi del gene apolipoproteina E

Giuseppe Danilo Norata^{1,2}, Katia Garlaschelli¹, Liliana Grigore¹, Sara Raselli¹, Simona Tramontana¹, Gherardo Bucciatti³, Alberico Luigi Catapano^{1,2}

¹Centro per lo Studio della Aterosclerosi, SISA, H.Bassini, Cinisello Balsamo, Milano.

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.

³Società Italiana per la Prevenzione delle Malattie Renali, ASPREMARE, Milano.

Introduzione. PCSK9 gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo del colesterolo, contribuendo alla regolazione dell'espressione dei recettori LDL. Mutazioni di PCSK9 con guadagno di funzione riducono i livelli di espressione dei recettori LDL negli epatociti con conseguente aumento dei livelli di colesterolo LDL mentre, mutazioni con perdita di funzione portano ad un'aumentata espressione dei recettori LDL e quindi ad una diminuzione dei livelli di colesterolo LDL. Scopo della nostra ricerca è stato quindi quello di valutare gli effetti dei due polimorfismi comuni del gene PCSK9, E670G e I474V, sullo spessore medio intimale della arteria carotide comune (IMT) e le possibili interazioni con i polimorfismi dell'apolipoproteina E

Soggetti e metodi. La presenza di entrambi i polimorfismi è stata determinata mediante real time PCR su 1541 soggetti sani arruolati nello studio PLIC. I risultati sono stati quindi correlati al profilo cardiometabolico e allo spessore medio intimale carotideo (IMT).

Risultati. I portatori dell'allele 670G di PCSK9 mostrano un aumento significativo dei livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL e ApoB (+4.5%, +6.9% e 7.0% rispettivamente, $p < 0.05$), mentre non sono state osservate differenze significative tra i portatori dello SNP I474V. I soggetti portatori dell'allele raro 670G, rispetto ai soggetti E670 mostrano un IMT significativamente aumentato (0.640 ± 0.102 vs 0.652 ± 0.092 mm, $p < 0.05$). Il ruolo di E670G SNP sulla progressione di IMT è stata valutata in 475 soggetti che hanno effettuato la visita di follow-up dopo due e sette anni. La presenza dell'allele 670G è significativamente associata ad una maggior progressione di IMT rispetto ai portatori dell'allele E670. I portatori di ApoE4-PCSK9-670G mostrano livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL e ApoB significativamente più elevati rispetto ai portatori di ApoE2-PCSK9-670EE mentre non sono state osservate differenze significative quando la presenza degli alleli ApoE sono stati combinati con PCSK9 I474V SNP.

Conclusioni: Il polimorfismo E670G del gene PCSK9 è associato ad un aumento della progressione di IMT nella popolazione generale. Quando la presenza dell'allele 670G viene stratificata in base agli alleli del gene ApoE, i portatori di ApoE2-PCSK9-670EE mostrano un profilo lipidico plasmatico nettamente migliore e una diminuzione di IMT rispetto ai portatori di ApoE4-PCSK9-670G.

Effetto dell'abitudine al fumo sulla relazione tra fattori di rischio aterosclerotico ed IMT carotideo

S. Castelnuovo,¹ B. Frigerio,¹ M. Amato,² A. Ravani,² E. Tremoli,^{1,2} C.R. Sirtori,¹ D. Baldassarre.^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano, ²Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano.

Il fumo di sigaretta spesso agisce “*on-top*” ad altri fattori di rischio cardiovascolare. Scopo del presente studio è stato valutare in un gruppo di pazienti dislipidemici ad elevato rischio cardiovascolare l'esistenza di eventuali interazioni tra fumo di sigaretta ed altri fattori di rischio aterosclerotico convenzionali (ipercolesterolemia, ipertensione, ipertrigliceridemia, ipoalfalipoproteinemia e diabete) nel determinare i livelli di aterosclerosi carotidea. Sono stati analizzati i dati originati da 1113 soggetti mai-fumatori (961 ipercolesterolemici, 564 ipertesi, 226 ipertrigliceridemici, 159 ipoalfalipoproteinemici e 34 diabetici), 377 soggetti ex-fumatori (301 ipercolesterolemici, 208 ipertesi, 110 ipertrigliceridemici, 109 ipoalfalipoproteinemici e 24 diabetici) e 315 soggetti fumatori (272 ipercolesterolemici, 126 ipertesi, 115 ipertrigliceridemici, 102 ipoalfalipoproteinemici e 13 diabetici). Tra i 692 soggetti fumatori ed ex-fumatori raggruppati insieme, 435 erano (o erano stati) fumatori moderati (packyears<30) e 257 erano (o erano stati) forti fumatori (packyears≥30). Indipendentemente dalla presenza/assenza degli altri fattori di rischio aterosclerotico considerati, l'IMT carotideo era sempre più elevato nei fumatori (1.07±0.25 mm) rispetto agli ex-fumatori (1.05±0.34 mm) ed ai mai-fumatori (0.93±0.27 mm) (p<0.01). L'IMT carotideo era anche sempre più elevato nei forti fumatori (1.13±0.35 mm) rispetto ai fumatori moderati (1.01±0.26 mm) (p<0.01). Interazioni significative sono state rilevate solo tra fumo ed ipertensione (p=0.033) e tra fumo e diabete (p=0.039). In conclusione, l'abitudine al fumo agisce come determinante indipendente di aterosclerosi carotidea sia in presenza che in assenza di ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e ipoalfalipoproteinemia. In virtù dell'esistenza di un'interazione significativa tra fumo di sigaretta ed ipertensione e tra fumo di sigaretta e diabete, la cessazione dell'abitudine al fumo è da considerarsi particolarmente auspicabile in questo tipo di pazienti.

Effetti di un carico lipidico orale sui marcatori di infiammazione e stress endoteliale nei soggetti sani

Sibilla A.T. Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Pamela Maffioli¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

Scopo: Il nostro studio ha valutato gli effetti di un carico lipidico orale (OFL) standardizzato sui diversi parametri di infiammazione in soggetti giovani e sani.

Metodi: Abbiamo arruolato 286 soggetti sani di razza caucasica di età pari o superiore ai 18 anni. Abbiamo somministrato ai soggetti in studio un carico lipidico orale standardizzato tra le 8:00 e le 9:00 dopo 12 ore di digiuno. I parametri in studio sono stati determinati a 3, 6, 9 e 12 ore dal carico lipidico orale. Per ogni paziente abbiamo valutato l'indice di massa corporea (BMI), il controllo pressorio (SBP e DBP), il controllo glicemico (FPG), il profilo lipidico (TC, LDL-C, HDL-C, Tg), e gli indici infiammatori (sICAM-1, IL-6, Hs-CRP, sVCAM-1, sE-selectin e TNF- α).

Risultati: Durante il carico lipidico orale non abbiamo osservato variazioni significative della FPG nei soggetti in esame mentre abbiamo rilevato una significativa riduzione del valore di HDL-C dopo 6 ore (-4.17%; $p < 0.05$ vs 0). Abbiamo riscontrato un aumento significativo del valore di Tg dopo 6 (+70.37%; $p < 0.01$ vs 0) e dopo 9 ore (+58.33%; $p < 0.05$ vs 0) dal carico lipidico orale. Abbiamo osservato un aumento del valore di TC di +0.52% dopo 3 ore, di +1.04% dopo 6 ore, non c'è stata alcuna variazione dopo 9 ore, mentre c'è stata una riduzione del valore di -0.52% dopo 12 ore dal carico lipidico orale. La concentrazione di LDL-C, invariata dopo 3 ore, è aumentata a 6 ore e ha subito una riduzione dopo 9 e 12 ore rispetto al basale. Abbiamo riscontrato una variazione significativa di sICAM-1, Hs-CRP, sE-selectina dopo 6 e 9 ore e una variazione significativa di sVCAM-1 dopo 3, 6, e 9 ore dal carico lipidico orale. L'incremento di IL-6 e di TNF- α è stato significativo per tutte le determinazioni.

Conclusioni: I dati dimostrano che il carico lipidico orale induce una risposta infiammatoria sistemica complessa e massiva che include IL-6, TNF- α , Hs-CRP e le molecole di adesione cellulare; questa risposta insorge ancora prima di un incremento significativo dei trigliceridi.

Effetto del collagene fibrillare sulla trascrizione ed attività della HMG-CoA riduttasi in miociti vasali umani

Nicola Ferri, Elisa Roncalli, Lorenzo Arnaboldi e Alberto Corsini

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

Numerosi studi hanno dimostrato che l'interazione delle cellule muscolari lisce (CML) vasali alla matrice extracellulare attraverso specifici recettori di membrana, quali l'integrina $\alpha1\beta1$ e $\alpha2\beta1$, regola l'espressione genica e proteica delle CML. Tuttavia l'effetto di questa interazione sul metabolismo lipidico non è ancora stato studiato. Nel presente lavoro abbiamo esaminato l'effetto di due forme strutturalmente differenti di collagene di tipo I, monomerica verso fibrillare, sulla biosintesi di colesterolo in CML umane. Dopo 48 ore di incubazione con un terreno di coltura privo di fattori di crescita, si è osservata una riduzione del $72.9\pm2.6\%$ dell'incorporazione di [^{14}C]-acetato nel colesterolo intracellulare in CML piastrate sul collagene fibrillare rispetto al collagene monomerico. Questo effetto non ha portato ad alcun significativo cambiamento nel contenuto intracellulare di colesterolo, misurato tramite gas-cromatografia. Insieme all'inibizione della biosintesi di colesterolo si è osservata una riduzione dei seguenti parametri della HMG-CoA riduttasi: attività del promotore ($-72.6\pm7.3\%$), livelli di RNAm ($-58.7\pm6.4\%$), livelli di proteina ($-35.5\pm8.5\%$) ed attività enzimatica ($-37.7\pm2.2\%$). Visto l'effetto sul promotore della HMG-CoA riduttasi, abbiamo valutato l'espressione dei fattori di trascrizione coinvolti nella sua espressione, il SREBP1a e il SREBP2. Mediante analisi di western blotting si è osservata una diminuzione dell'espressione della forma attiva del fattore di trascrizione SREBP1a ($-25.9\pm9.2\%$) in CML in risposta al collagene fibrillare, mentre i livelli di SREBP2 erano paragonabili tra collagene monomerico e fibrillare. A conferma della diminuita attività trascrizionale di SREBP1a i livelli di espressione del RNAm della HMG-CoA sintetasi e della sintetasi degli acidi grassi erano ridotti rispettivamente del $46.2\pm6.4\%$ e del $67.3\pm16.0\%$. L'incubazione con un anticorpo bloccante il principale recettore del collagene espresso in CML, ovvero l'integrina $\alpha2\beta1$, ha significativamente annullato l'effetto del collagene fibrillare sui livelli di espressione del RNAm della HMG-CoA riduttasi, mentre anticorpi diretti verso l'integrina $\alpha1\beta1$ non hanno portato ad alcun effetto. Infine, in CML piastrate su collagene fibrillare si è osservato un accumulo significativo di Ras non farnesilata ($+192.9\%$). In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che l'interazione del collagene fibrillare con le CML mediata dall'integrina $\alpha2\beta1$ porta alla riduzione dell'espressione e dell'attività della HMG-CoA riduttasi e conseguentemente l'inibizione della biosintesi di colesterolo e della prenilazione di Ras.

Effetto antiproliferativo sinergico dell'associazione everolimus-fluvastatina: studio dei meccanismi molecolari

Francesca Torti, Agnese Granata, Nicola Ferri e Alberto Corsini.

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

Numerose vie di traduzione del segnale stimolano l'uscita di cellule in quiescenza dalla fase G0 e il conseguente ingresso nel ciclo cellulare. Quindi, la combinazione di due farmaci con distinto meccanismo d'azione può rappresentare un utile approccio ai fini di inibire la proliferazione incontrollata di cellule muscolari lisce (CML) a seguito di applicazione di stent coronarici. In questo studio abbiamo valutato l'effetto sulla proliferazione di CML di aorta di ratto dell'everolimus, un inibitore di mTOR (mammalian target of rapamycin) in associazione con la fluvastatina, inibitore della HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A) riduttasi.

L'effetto antiproliferativo dell'associazione everolimus fluvastatina è stato valutato in CML sincronizzate in fase G0 del ciclo cellulare e successivamente stimulate per 16 ore in presenza del 10% di FCS. In queste condizioni sperimentali l'effetto antiproliferativo dell'everolimus, misurato mediante valutazione dell'incorporazione di [³H]-timidina, è potenziato di 34,2 volte dalla presenza di concentrazioni subliminali fluvastatina (5×10^{-7} M). Ne risulta che il valore di IC₅₀ varia da $6,5 \times 10^{-9}$ M ad un valore di $1,9 \times 10^{-10}$ M. Questo effetto non si osserva in cellule co-incubate con mevalonato, farnesolo, o geranilgeraniolo, suggerendo il coinvolgimento delle proteine preilate nel meccanismo sinergico antiproliferativo. L'analisi del ciclo cellulare ed il saggio dell'incorporazione di [³H]-timidina dimostrano che l'effetto sinergico dell'associazione si esplica in fase G1 del ciclo cellulare. L'aggiunta di fluvastatina incrementa in maniera significativa (+47,0%) i livelli di p27^{kip1} e diminuisce l'espressione di ciclina E (-43,0%), portando complessivamente a una riduzione della iperfosforilazione del retinoblastoma (-79,0%). La sovraespressione di ciclina E, mediante infezione retrovirale, è in grado di conferire alle CML una parziale resistenza all'attività antiproliferativa dell'associazione everolimus-fluvastatina, con conseguente aumento dello stato di iperfosforilazione del retinoblastoma. In conclusione questi risultati dimostrano che l'everolimus e la fluvastatina agiscono in maniera sinergica nell'inibire la proliferazione di CML di aorta di ratto alterando i livelli di espressione di p27^{kip1} e ciclina E, meccanismo che altera lo stato di fosforilazione del retinoblastoma e causa arresto del ciclo cellulare in fase G1.

Modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare dopo terapia con exenatide in pazienti diabetici tipo 2 con obesità viscerale: osservazioni di follow-up iniziale

Cremonesi B., Balini A., Berzi D., Filippini B., Meregalli G., Bossi A.C.

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia. A.O. Treviglio – Caravaggio (BG).

Introduzione: Exenatide (Ex) è stato recentemente introdotto in Italia per la terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) non sufficientemente controllato con la terapia convenzionale (dieta, attività fisica, sulfoniluree, metformina). L'evidenza (dalla letteratura) di una riduzione del peso corporeo, intrinseca al meccanismo d'azione del farmaco, pone Ex come farmaco ideale nel paziente diabetico con adiposità viscerale.

Pazienti e metodi: sono stati trattati 30 pazienti (15F; 15M) affetti da DMT2 e obesità viscerale: BMI medio 39,7; range 28,0-65,7; Circonferenza Vita (CV) media 121,6 cm; range 98-143 secondo le indicazioni AIFA, associando alla terapia già in atto Ex 5 mcg b.i.d., con aumento del dosaggio (se opportuno) dopo un mese (10 mcg b.i.d.). Sono stati valutati parametri antropometrici, metabolici e valori pressori (quali fattori di rischio di malattia cardiovascolare).

Risultati: dopo un follow-up iniziale (range 1-7 mesi), si osserva discreto calo ponderale (Peso Iniziale medio 110,8 Kg; range 74-199; Peso Finale medio 108,7 Kg; range 71-195), con conseguente riduzione del BMI (39,2 medio; range 28,0-64,4) per diminuzione prevalente dell'adiposità viscerale: CV Finale 118,9 cm; range 98-137. La glicemia basale dimostra un andamento soddisfacente (valore iniziale medio 206,6 mg/dl; range 115-318; valore finale medio 158,0 mg/dl; range 83-239), così come l'HbA1c (valore medio iniziale 9,45%; range 7,3-12,5; finale 8,80%, con range 6,6-11,1). Anche i valori pressori si riducono (PAS iniziale media 143,5 mmHg; range 110-200; PAS finale media 128,0 mmHg; range 70-100; PAD iniziale media 81,5 mmHg; range 70-100; PAD finale media 76,8 mmHg; range 70-85).

Conclusioni: pur con la limitazione di un periodo estremamente ridotto di follow-up, la soddisfacente evoluzione iniziale dei parametri clinici e metabolici indica che il trattamento combinato con Ex favorisce il miglioramento dei fattori di rischio per malattia cardiovascolare. La riduzione della componente adiposa viscerale permette una diminuzione della glicemia basale e dell'HbA1c, con buona stabilizzazione dei valori pressori. La sostanziale assenza di effetti indesiderati "maggiori" (si conferma la comparsa di sensazione di nausea in circa 1/3 dei soggetti, ma nessun paziente ha dovuto sospendere il trattamento) consente di considerare Ex farmaco proponibile a pazienti affetti da DMT2 e adiposità addominale. Solo la prosecuzione del periodo di osservazione potrà portare a conclusioni più definitive.

Il derivato androgenico 5 α -androstano-3 β -17 β -diolo modula la risposta infiammatoria indotta da tumor necrosis factor α e da lipopolisaccaride in vitro e in vivo

Paola Cattaneo¹, Giuseppe Danilo Norata^{1,2}, Angelo Poletti³, Alberico Luigi Catapano^{1,2}

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

²Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia

³Istituto di Endocrinologia, Centro d'Eccellenza Malattie Neurodegenerative, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia.

Numerosi sono i fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi, della disfunzione endoteliale e della risposta infiammatoria a livello vasale, tra questi sono compresi quelli che coinvolgono gli ormoni sessuali. Tuttavia i meccanismi attraverso cui tali molecole agiscono per dare questi effetti non sono ancora chiari; diverse evidenze sperimentali suggeriscono che il testosterone possa svolgere sia azioni pro-aterogene che anti-aterogene. Questi effetti tuttavia potrebbero essere il risultato di un bilancio tra molecole androgeniche ed estrogeniche originate dal metabolismo del testosterone. Infatti, oltre ad agire direttamente tramite il recettore AR, esso può essere aromatizzato ad estradiolo ed agire su ER oppure convertito irreversibilmente a DHT, metabolita attivo non aromatizzabile che può agire direttamente su AR. Recentemente tuttavia è stato osservato che DHT può essere convertito reversibilmente nei derivati 5 α -androstano-3 α -17 β -diolo (3 α -diolo) e 5 α -androstano-3 β -17 β -diolo (3 β -diolo) incapaci di legare il recettore degli androgeni ma con alta affinità per il recettore degli estrogeni.

Scopo della nostra ricerca è stato quello di studiare gli effetti del 3 β -diolo sulla risposta pro-infiammatoria osservata in vitro, su cellule endoteliali umane e su una linea di monociti/macrofagi, e in modelli in vivo.

Un'analisi di cDNA microarray ha dimostrato che l'incubazione con 3 β -diolo annulla l'induzione dell'espressione di geni pro-infiammatori dovuta a TNF α in HUVECs, risultato confermato con realtime PCR quantitativa e con protein array sulle citochine rilasciate nel sovrinatante cellulare. Gli effetti del 3 β -diolo sono stati neutralizzati da ICI182780 un antagonista del recettore estrogenico isoforma beta, e parzialmente da Bicalutamide, antagonista recettoriale androgenico. Simili effetti del 3 β -diolo sono stati osservati anche in macrofagi.

Infine in topi maschi castrati, il 3 β -diolo ha annullato significativamente l'induzione, dovuta a LPS, dell'espressione di mRNA di IL-6, ELAM-1 e PECAM-1 a livello dell'aorta.

In conclusione, il 3 β -diolo revoca l'attivazione pro-infiammatoria di cellule endoteliali e di macrofagi dovuta a TNF α e LPS e in vivo modula la risposta infiammatoria e pro-aterosclerotica osservata nella parete arteriosa vasale.

Infezione e aterosclerosi: il trattamento con simvastatina riduce l'infezione da parte di Cocksackievirus B e l'espressione di marcatori pro-infiammatori in cellule endoteliali umane

Elena Ferioli*, PierGiulio Conaldi**, Giuseppe Armocida*

*Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università dell'Insubria, Varese;

**ISMETT, Palermo.

I processi infiammatori svolgono un ruolo di rilievo nella genesi e nella progressione delle lesioni croniche cardiovascolari di natura sia aterosclerotica sia trombotica ed è noto che le alterazioni endoteliali giocano un ruolo centrale in tali processi patologici. In tale ottica deve essere rivalutato il coinvolgimento da tempo ipotizzato degli agenti microbici nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Recentemente è stata evidenziata una possibile correlazione tra aterosclerosi, infarto del miocardio e Cocksackievirus B (CVBs), agenti virali appartenenti alla famiglia dei Picornaviridae, coinvolti nella eziologia di processi patologici di tipo cronico degenerativo e di cui abbiamo da tempo dimostrato la capacità di infettare le cellule endoteliali (ECs). Lo studio è stato effettuato su un modello di infezione in vitro di cellule endoteliali vascolari umane immortalizzate (HUVEC e HAEC) il cui fenotipo è stato caratterizzato sulla base dell'espressione di antigeni endotelio-specifici.

Gli effetti dell'infezione sono stati indagati mediante DNA microarray specifici per pathways funzionali endoteliali e confermati mediante RT-PCR semiquantitative, test immunoenzimatici e citofluorimetria.

I risultati dimostrano che il ceppo cardiotropico CVB3 stimola nelle ECs un'aumentata espressione delle citochine pro-infiammatorie IL-1 β , IL-6 e IL-8. L'incremento è maggiore nelle ECs arteriose, nelle quali si osserva inoltre up regolazione di IL-18, IFN- γ , INF- β 1, MCP-1 e in particolare di CRP e COX-2, un enzima chiave nelle fasi precoci del processo infiammatorio.

Abbiamo investigato se la simvastatina potesse avere effetti sul tasso di infezione delle ECs e in particolare se questa statina potesse interferire con l'attivazione pro-infiammatoria indotta da CVB3.

I nostri risultati dimostrano che il trattamento delle ECs con simvastatina (0,2-0,5 μ M) riduce del 70% la produzione di particelle virali e down regola la produzione dei marcatori pro-infiammatori (IL-6, IL-1 β , INF- γ , INF-b1 e CRP) in infezioni sia di tipo croniche che acute.

Questi risultati, oltre a confermare le proprietà anti infiammatorie delle statine, identificano un nuovo target farmacologico nel trattamento della progressione aterosclerotica durante processi infettivi.

Deficit di LCAT ed efflusso di colesterolo cellulare

Paola Conca*, Laura Calabresi*, Elda Favari°, Maria Pia Adorni°, Franco Bernini°, Guido Franceschini*

*Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano;

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

L'efflusso di colesterolo non esterificato dalle cellule periferiche può avvenire per diffusione semplice o facilitata, mediata da SR-BI, o tramite un processo ATP-dipendente mediato da trasportatori transmembrana della famiglia "ATP-binding cassette" come ABCA1 e ABCG1. Lo scopo del presente studio è quello di valutare la capacità del plasma di soggetti portatori di mutazioni nel gene della lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT) nel promuovere efflusso di colesterolo cellulare mediato da ABCA1, ABCG1 e SR-BI. A tal fine sono stati raccolti campioni di plasma di 41 portatori di deficit di LCAT (14 portatori di due mutazioni e 27 eterozigoti) e 10 campioni di familiari non portatori (controlli), dei quali è stata testata la capacità di promuovere efflusso di colesterolo utilizzando specifici modelli cellulari. I campioni di plasma ottenuti dai portatori risultano essere significativamente più efficienti nel promuovere efflusso di colesterolo attraverso il trasportatore ABCA1 ($3.1 \pm 0.3\%$ per i portatori di due alleli mutati e $2.6 \pm 0.2\%$ per gli eterozigoti vs. $1.5 \pm 0.4\%$ dei controlli) e meno efficienti nel promuovere efflusso di colesterolo ABCG1- e SR-BI-mediato. L'aumentata capacità del plasma dei portatori di mutazioni nel gene dell'LCAT di promuovere efflusso ABCA1-mediato è riconducibile all'aumentata concentrazione plasmatica di pre β -HDL, come dimostrato dalla correlazione positiva esistente tra l'efflusso mediato da ABCA1 e la concentrazione plasmatica di pre β -HDL ($R=0.468$, $P<0.001$). Inoltre, trattando il plasma dei portatori con la chimasi, enzima in grado di degradare selettivamente le pre β -HDL, si osserva l'abolizione dell'efflusso ABCA1-mediato. Nonostante la bassa concentrazione plasmatica di HDL, il plasma dei portatori di mutazioni nel gene dell'LCAT è efficace quanto quello dei controlli nel rimuovere il colesterolo da macrofagi caricati con colesterolo. Concludendo si può affermare che il plasma dei portatori di mutazioni nel gene dell'LCAT abbia la stessa abilità del plasma dei controlli nel ridurre il contenuto di colesterolo dei macrofagi caricati grazie ad una maggiore capacità di promuovere efflusso di colesterolo ABCA1-mediato.

Ruolo delle HDL₃ native e modificate con 15L-lipossigenasi nell'espressione di caveolina-1 del recettore SR-BI e eNOS nelle cellule endoteliali

Lucia Cutuli, Angela Pirillo, Alberico L. Catapano

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

Esiste una correlazione inversa tra le concentrazioni plasmatiche di colesterolo HDL e il rischio di sviluppare aterosclerosi. E' stato ampiamente dimostrato che le HDL inducono la produzione di molecole atero-protettivo quali l'ossido nitrico (NO) mediante aumento dell'espressione dell'eNOS, mantenendo integro l'ambiente lipidico delle caveole, strutture di membrana in cui l'eNOS è localizzata, attraverso l'interazione con il proprio recettore SR-BI, anch'esso localizzato nelle caveole. Modificazioni a carico delle HDL alterano l'attività anti-aterogena.

La 15-lipossigenasi (15-LO) enzima che, sembra avere un ruolo fisiopatologico nell'aterosclerosi, modifica le HDL riducendo la loro efficienza come accettori del colesterolo e l'attività antinfiammatoria.

Scopo di questo lavoro è quello di valutare l'effetto di HDL₃ native e modificate con la 15-lipossigenasi(15LO-HDL₃) sulle caveole in particolare su caveolina-1, SR-BI (proteina strutturale delle caveole che interagisce con eNOS e ne regola l'attività) ed eNOS in cellule endoteliali.

L'espressione di caveolina-1 diminuisce in cellule endoteliali incubate con HDL₃ native (100/200 µg/ml) mentre l'incubazione con 15LO-HDL₃ ne aumentano la sua espressione. L'espressione di SR-BI presenta un andamento opposto a quello della caveolina-1: le HDL₃ inducono un aumento dell'espressione del recettore, mentre 15LO-HDL₃ ne riducono l'espressione. L'isolamento delle caveole mediante gradiente di saccarosio conferma la presenza di SR-BI a livello di queste strutture di membrana; in cellule incubate con HDL₃ modificate le quantità di SR-BI presente in caveola sembra essere ridotta, confermando i dati ottenuti sui lisati cellulari. Sono stati condotti in seguito gli esperimenti per valutare l'espressione genica della caveolina-1, di SR-BI e dell'eNOS, in cellule endoteliali stimulate con HDL₃ native e modificate. Risultati preliminari sembrano suggerire che, l'espressione della caveolina-1 non sia regolata a livello trascrizionale, al contrario eNOS e SR-BI sembra essere ridotta in seguito a stimolazione con HDL₃ modificate.

Questi dati preliminari confermano che la modificazione delle HDL₃ con 15-LO conferisce alle lipoproteine un carattere pro-aterogeno. Infatti, l'effetto combinato delle 15LO-HDL₃ su cav-1, SR-BI ed eNOS potrebbe avere come conseguenza un decremento della produzione di NO da parte delle cellule endoteliali, contribuendo così a determinare una disfunzione endoteliale che rappresenta uno degli eventi più precoci nello sviluppo dell'aterosclerosi.

Caratteristiche strutturali e funzionali delle varianti comuni Q360H e T347S dell'apolipoproteina A-IV

Silvia Pozzi¹, Monica Gomaschi¹, Wendy Putt³, Stefania Iametti², Elda Favari⁴, Franco Bernini⁴, Guido Franceschini¹, Philippa Talmud³ e Laura Calabresi¹

¹Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e ²Dipartimento di Scienze Molecolari e Agroalimentari, Università di Milano; ³Department of Medicine, University College London, London (UK); ⁴Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biologiche e Chimica Applicata, Università di Parma.

Obiettivo – L'apolipoproteina A-IV (apoA-IV) è una glicoproteina ad attività anti-aterogena che presenta numerose varianti, le più comuni sono Q360H e T347S. L'allele S in 347 si associa ad un aumentato rischio cardiovascolare, mentre l'impatto della variante Q360H è controverso. Scopo del presente lavoro è valutare alcune caratteristiche strutturali e funzionali delle due varianti rispetto alla proteina wild-type (WT), sia in forma libera che associate ai lipidi, per implementare la comprensione dell'impatto di tali varianti sull'attività della proteina e, quindi, sul rischio cardiovascolare.

Metodi e Risultati – ApoA-I e apoA-IV sono state purificate dal plasma di volontari sani. Le forme ricombinanti dell'apoA-IV WT e delle varianti Q360H e T347S sono state prodotte in E. Coli. Gli studi spettroscopici hanno evidenziato che la variante T347S presenta un contenuto di α -elica inferiore e si associa ai lipidi più rapidamente rispetto all'apoA-IV WT. Gli studi condotti su macrofagi J774 hanno evidenziato che la variante Q360H è moderatamente più efficace dell'apoA-IV WT nel promuovere efflusso di colesterolo per interazione con il trasportatore ABCA1. Tutte le proteine si associano ai lipidi formando particelle stabili di forma discoidale (sHDL) e diametro di 12 nm circa, contenenti 2 molecole di proteina per particella. L'attività anti-infiammatoria di tali particelle è stata valutata in cellule HUVEC stimulate con TNF α . Il pre-trattamento con sHDL ha ridotto in modo concentrazione-dipendente l'espressione indotta da TNF α di molecole di adesione cellulare e citochine pro-infiammatorie; le sHDL contenenti apoA-I o le diverse forme dell'apoA-IV hanno mostrato attività anti-infiammatoria simile.

Conclusioni – Nel complesso, la presenza di una serina in posizione 347 o di una istidina in posizione 360 non altera in modo significativo le caratteristiche strutturali e funzionali dell'apoA-IV.

ABCA1 modula la migrazione cellulare e il ruffling di membrana indotto dal colesterolo libero in macrofagi foam cells

Adorni M.P.¹, Favari E.¹, Costa S.¹, Granata A.², Corsini A.², Ronda N.³, Gatti R.⁴, Bernini F.¹

¹Dip. di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche Applicate, Università di Parma; ²Dip. di Scienze Farmacologiche, Università di Milano; ³Dip. di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma; ⁴Dip. di Medicina Sperimentale, Università di Parma.

E' stato dimostrato che nei macrofagi l'aumento del colesterolo libero intracellulare promuove il ruffling di membrana e riduce la capacità di migrazione delle cellule. Dato il ruolo della proteina ABCA1 nel modulare la distribuzione di colesterolo nel pool della membrana plasmatica, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto dell'espressione di ABCA1 sui processi di ruffling di membrana cellulare e sulla migrazione di macrofagi carichi di colesterolo libero. Macrofagi peritoneali murini (MPM) ottenuti da topi wildtype (WT) e knock-out (KO) per ABCA1 sono stati incubati con AcLDL e con un inibitore dell'enzima ACAT in presenza o in assenza di probucolo, uno specifico inibitore di ABCA1. Successivamente è stato valutato il ruffling di membrana al microscopio confocale e la migrazione cellulare indotta dal fattore chemiotattico C5a. I risultati dimostrano che nei macrofagi WT l'aumento del colesterolo libero cellulare induce il ruffling di membrana e riduce la migrazione cellulare in modo più marcato rispetto ai macrofagi KO. Il probucolo contrasta gli effetti osservati nelle cellule WT ma non nelle cellule KO per ABCA1. In macrofagi J774 controllo e stabilmente silenziati per ABCA1 (J774-ABCA1-KD), il carico di colesterolo causa una riduzione della migrazione rispettivamente del 79.3% e del 42.3%. Inoltre, nelle cellule controllo la capacità di migrazione viene ripristinata dall'apoA-I, accettore specifico per l'efflusso ABCA1-mediato, e dal probucolo ma non dalle HDL₂ che non promuovono l'efflusso ABCA1. In conclusione in assenza di uno specifico accettore extracellulare, ABCA1 incrementa il ruffling di membrana indotto dal colesterolo libero e riduce la migrazione nei macrofagi foam cells, un effetto antagonizzato dal probucolo.

Questi risultati suggeriscono un ruolo della proteina ABCA1 nella modulazione delle funzioni cellulari in macrofagi foam cells.

Analisi dell'attività di un nuovo ligando dei peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)

Federica Gilardi¹, Elena Scotti¹, Cristina Godio¹, Giorgio Pochetti², Roberta Montanari², Fulvio Loiodice³, Giuseppe Fracchiolla³, Paolo Tortorella³, Antonio Laghezza³, Antonio Lavecchia⁴, Ettore Novellino⁴, Fernando Mazza⁵, Maurizio Crestani¹

¹Laboratorio "Giovanni Galli", Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; ²CNR, Montelibretti, Roma; ³Università degli Studi di Bari; ⁴Università degli Studi di Napoli; ⁵Università degli Studi dell'Aquila

I peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) sono fattori di trascrizione che regolano il metabolismo lipidico e glucidico e sono il bersaglio farmacologico di agenti ipolipidemizzanti e antidiabetici. Recentemente sono state sviluppate molecole che agiscono sia sull'isoforma α che sull'isoforma γ dei PPARs, per combinarne gli effetti benefici, ma studi di fase clinica hanno evidenziato una maggiore incidenza di effetti collaterali legati alla loro somministrazione. Allo scopo di ridurre gli effetti avversi, è auspicabile lo sviluppo di nuove molecole che agiscano come modulatori selettivi dei PPARs. Usando saggi cellulari e di reclutamento di coattivatori trascrizionali abbiamo studiato le proprietà di un composto derivato dall'acido clofibrico, LT175. Questa molecola influenza specificamente l'attività trascrizionale di PPAR γ e di PPAR α . La potenza di attivazione di PPAR γ da parte di LT175 è minore di quella dell'agonista rosiglitazone (EC_{50} LT175 0.48 μ M vs. EC_{50} rosiglitazone 0.04 μ M). Inoltre, LT175, ha un'efficacia massima di attivazione del 35% rispetto all'agonista rosiglitazone, indicando che la molecola è un agonista parziale di PPAR γ . Dall'analisi della struttura cristallografica del complesso PPAR γ -LT175 si evince che il ligando occupa una regione mai descritta prima nell'interazione recettore-ligando, che diventa accessibile grazie ad un cambiamento conformazionale indotto a livello dell'amminoacido F282. L'analisi dell'attività biologica di LT175 in colture di cellule epatiche ha confermato che la molecola regola i livelli di mRNA di tipici geni bersaglio di PPAR α . Inoltre il composto è in grado di attivare il programma genico di differenziamento dipendente da PPAR γ in colture di adipociti, ma induce un minor accumulo di lipidi rispetto al rosiglitazone. In conclusione, i nostri risultati evidenziano nuove possibili strategie per il disegno di ligandi dei PPARs in grado di modulare farmacologicamente il metabolismo lipidico e glucidico.

La concentrazione plasmatica di particelle LpA-I:A-II predice l'entità della risposta infiammatoria in pazienti con infarto acuto del miocardio

Monica Gomaraschi¹, Gianfranco Sinagra², Laura Vitali Serdoz², Cristina Pitzorno², Maurizio Fonda³, Luigi Cattin³, Laura Calabresi¹ e Guido Franceschini¹

¹Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano;

²Dipartimento Cardiovascolare e ³di Medicina Interna, Università di Trieste.

Obiettivo – Valutare la relazione tra la concentrazione di HDL all'ammissione e l'entità della risposta infiammatoria durante un infarto acuto del miocardio (IMA) ed analizzare le modificazioni strutturali delle HDL durante l'infarto in relazione all'entità della risposta infiammatoria stessa.

Metodi e Risultati – Su 45 pazienti con IMA sono stati effettuati prelievi seriali di sangue dall'ammissione in Unità Coronaria fino alla dimissione. La risposta infiammatoria indotta dall'infarto è stata valutata monitorando le concentrazioni plasmatiche di proteina C-reattiva (CRP) e di interleuchina 6 (IL-6). Le concentrazioni plasmatiche di apoA-II e di particelle LpA-I:A-II all'ammissione, ma non di HDL colesterolo o altri parametri legati alle HDL, sono risultate associate all'entità della risposta infiammatoria durante l'infarto, come dimostrato dalle correlazioni positive con i valori di "area sotto la curva" (AUC) di CRP (apoA-II: $F=7.44$, $p=0.009$; LpA-I:A-II: $F=14.29$, $p<0.001$) e di IL-6 (apoA-II: $F=6.98$, $p=0.012$; LpA-I:A-II: $F=6.67$, $p=0.013$). L'analisi multivariata dei dati ottenuti ha evidenziato che la concentrazione plasmatica di particelle LpA-I:A-II all'ammissione è un predittore potente e indipendente dell'entità della risposta infiammatoria, valutata come CRP AUC ($F=22.30$, $p<0.001$) o IL-6 AUC ($F=6.92$, $p=0.012$). Durante la fase acuta dell'infarto, la concentrazione plasmatica di LpA-I:A-II, ma non delle particelle LpA-I, è diminuita in modo progressivo, le HDL sono aumentate di dimensioni e progressivamente arricchite in SAA; queste alterazioni sono state evidenziate solo nei pazienti con una risposta infiammatoria marcata.

Conclusioni – Una concentrazione elevata di particelle LpA-I:A-II nel plasma è un predittore indipendente della severità della risposta infiammatoria durante un infarto acuto del miocardio, suggerendo una minore attività anti-infiammatoria delle particelle LpA-I:A-II nelle sindromi coronariche acute.

Valutazione dei livelli di metalloproteasi 2 e 9 e dei loro inibitori nei soggetti con dislipidemia combinata

Roberto Mereu¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Pamela Maffioli¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

Scopo: Scopo del nostro studio è stato valutare la distribuzione di MMP-2, MMP-9 e dei loro inibitori specifici (TIMP-1 e TIMP-2) in pazienti affetti da moderata dislipidemia non ancora trattati con farmaci ipolipidizzanti.

Metodi: Abbiamo arruolato 168 soggetti di età superiore a 18 anni affetti da dislipidemia combinata e che non avevano mai assunto terapia ipolipidizzante e 179 soggetti sani come gruppo di controllo. Abbiamo valutato al basale e dopo 3 e 6 mesi l'indice di massa corporea (BMI), il compenso glicemico (glicemia a digiuno [FPG], insulinemia basale [FPI] e indice HOMA), il controllo pressorio, il profilo lipidico (colesterolo totale [TC], trigliceridi [Tg], colesterolo LDL [LDL-C], colesterolo HDL [HDL-C], lipoproteina (a) [Lp(a)]), gli indici di coagulazione, fibrinolisi e infiammazione (inibitore dell'attivatore del plasminogeno [PAI-1], omocisteina [Hct], fibrinogeno [Fg], Proteina C- reattiva [Hs-CRP] e adiponectina [ADP]), le metalloproteasi (MMP-2, MMP-9) e i loro inibitori (TIMP-1 e TIMP-2).

Risultati: Non abbiamo osservato variazioni significative di BMI, del compenso glicemico o del controllo pressorio tra i due gruppi. Abbiamo riscontrato valori di TC, Tg e di LDL-C più alti ($p<0.05$, $p<0.01$ e $p<0.05$, rispettivamente) nel gruppo di dislipidemici rispetto al gruppo di controllo.

I livelli di HDL-C sono risultati significativamente più bassi ($p<0.01$) nei dislipidemici. Non abbiamo osservato variazioni significative di Lp(a). Abbiamo rilevato un significativo aumento di PAI-1, Hct, Fg e Hs-CRP ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$ e $p<0.05$, rispettivamente) nel gruppo di dislipidemici e una riduzione del valore di ADP ($p<0.01$) rispetto al gruppo di controllo. I livelli di MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 sono risultati significativamente più alti ($p<0,0001$) nei soggetti dislipidemici.

Conclusioni: Sulla base dei nostri dati si intuisce che i soggetti affetti da dislipidemia combinata hanno indici protrombotici e infiammatori più elevati rispetto ai soggetti sani. I soggetti dislipidemici, inoltre, hanno livelli più alti di metalloproteasi e dei loro inibitori.

Interazione protrombotica tra piastrine e leucociti: una causa possibile del rischio di eventi trombotici nei pazienti con arterite temporale?

Mattia Baldini, Norma Maugeri, Luisa Praderio, Enrica Bozzolo, Stefano Franchini, Barbara Guglielmi, Chiara Salmaggi, Patrizia Rovere-Querini, Domenico Cianflone, Angelo A Manfredi, Maria Grazia Sabbadini.

Istituto Scientifico San Raffaele & Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'aorta e le coronarie sono direttamente colpite nel 15% dei casi di Arterite Temporale (AT), che più comunemente interessa i vasi arteriosi della circolazione extracranica. Il danno ischemico è abitualmente attribuito ad un processo di iperplasia intimale. Ciononostante, il trattamento con aspirina a basso dosaggio riduce la frequenza di amaurosi ed eventi cerebrovascolari. Poco si sa a proposito del contributo dei leucociti circolanti nell'infiammazione vascolare che si verifica nell'AT. Tali cellule sono reclutate precocemente nell'avventizia dei vasi coinvolti, forse come conseguenza dell'attivazione endoteliale. Lo scopo del presente studio pilota è quello di determinare lo stato di attivazione di piastrine e leucociti (neutrofilo e monociti) e di valutarne le interazioni reciproche. Abbiamo studiato 12 pazienti consecutivi affetti da AT trattati con corticosteroidi nei 9 mesi precedenti. I risultati sono stati paragonati con quelli ottenuti in 20 soggetti sani. Gli indici di attivazione di piastrine, neutrofilo e monociti sono stati misurati tramite citofluorimetria in campioni di sangue intero per prevenire l'attivazione cellulare durante la manipolazione del campione. I nostri risultati dimostrano un'attivazione delle cellule circolanti, misurata attraverso parametri diversi, che è sostanzialmente e significativamente maggiore nei pazienti con arterite rispetto ai controlli. Le cellule circolanti nei pazienti esprimono in particolare quantità maggiori di fattore tissutale e CD40L; tali alterazioni potrebbero contribuire alla patogenesi degli eventi trombotici nei pazienti affetti da AT.

	Arterite Temporale (n=12)	Donatori Sani (n=20)
Piastrine		
Espressione di P-selectina (%)	10,4 ± 3,8	4,9 ± 0,9
Espressione di fattore tissutale(%)	5,3 ± 1,4	3,8 ± 1,3
Monociti		
Contenuto di PTX3 (IFM)	52,2 ± 7,2	5,5 ± 0,6
Espressione di CD40L (%)	5,3 ± 1,9	0,5 ± 0,3
Legame di fibrinogeno (%)	19,7 ± 5,2	1,6 ± 0,5
Espressione di fattore tissutale(%)	10,6 ± 4,9	2,1 ± 0,4
Neutrofilo		
Contenuto di MPO (IFM)	84,4 ± 18,6	141,3 ± 5
Contenuto di PTX3 (IFM)	43,3 ± 14,3	85,5 ± 3,5
Espressione di CD40L (%)	8,1 ± 3,3	2,2 ± 1,1
Legame di fibrinogeno (%)	16,8 ± 2,8	5,3 ± 1,3
Espressione di fattore tissutale(%)	9,6 ± 2,9	2,5 ± 0,1

La dieta nei pazienti affetti da sindrome metabolica. Effetto del consumo moderato di vino

M. Fiscella, F. Muzio, A. Boggio, C. Nalini, E. Passaro, D. Sommariva, A. Branchi*

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

Gli studi condotti finora mostrano che l'assunzione continuativa di bevande alcoliche può comportare alterazioni del quadro metabolico, tra cui l'incremento dei trigliceridi e del colesterolo HDL, che sono elementi costitutivi della sindrome metabolica.

In un gruppo di pazienti obesi non-diabetici affetti da sindrome metabolica, definita secondo i criteri dell'International Diabetes Federation, è stata valutata l'influenza di un moderato consumo di alcol sulla regressione della sindrome.

Sono stati arruolati 82 pazienti (44 donne e 38 uomini) che assumevano come unica fonte di alcol, prima dell'arruolamento, una moderata quantità di vino (mediamente 150 mL/die pari a 13 grammi di alcol). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, le cui caratteristiche di base non erano statisticamente differenti. Al gruppo A (22 donne e 19 uomini) è stato chiesto di sospendere del tutto l'assunzione di vino, mentre ai restanti pazienti (gruppo B) è stato consentito di proseguire ad assumere vino nelle quantità abituali. Entrambi i gruppi hanno seguito una dieta ipocalorica compatibile con le linee guida del National Cholesterol Education Program per il trattamento della sindrome metabolica. Per i pazienti del gruppo A, la dieta era stata calcolata con un deficit tra fabbisogno energetico stimato e apporto calorico pari a 500 calorie, mentre per il gruppo B la dieta era stata calcolata con un deficit calorico di 650 calorie in modo da compensare le calorie fornite dall'assunzione di vino.

Dopo 5 mesi di trattamento nei due gruppi si è osservata una riduzione statisticamente significativa dei parametri della sindrome metabolica (circonferenza vita, glicemia, pressione arteriosa, trigliceridemia) ad eccezione del colesterolo HDL, che non si è modificato significativamente. Peso corporeo, BMI e colesterolo totale sono diminuiti significativamente in ambedue i gruppi.

Nel confronto tra i gruppi non si sono evidenziate differenze significative nella variazione dei parametri considerati; tuttavia vi è stata una più frequente regressione della sindrome metabolica nel gruppo A ($P < 0.05$), dovuta ad un maggior numero di remissioni nelle donne. Negli uomini del gruppo A si è osservata solo una tendenza non significativa verso una maggiore remissione della sindrome metabolica.

In conclusione, la cessazione totale dell'assunzione di vino è raccomandabile nei pazienti affetti da sindrome metabolica.

Effetti di un carico lipidico orale sui marcatori di rimodellamento vascolare nei soggetti sani

Ilaria Palumbo¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Pamela Maffioli¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

Scopo: Il modo più adeguato per riprodurre in modo sperimentale la condizione di lipemia post-prandiale sembra essere la somministrazione di un carico lipidico orale standardizzato (OFL) a pazienti a digiuno. Con il nostro studio abbiamo voluto studiare gli effetti di un carico lipidico orale standardizzato sui marcatori di rimodellamento vascolare nei soggetti sani.

Metodi: Abbiamo arruolato 286 soggetti caucasici di età superiore ai 18 anni di entrambi i sessi e abbiamo somministrato un carico lipidico orale dopo 12 ore di digiuno. Abbiamo valutato i seguenti parametri: indice di massa corporea (BMI), controllo pressorio (pressione arteriosa sistolica [SBP], pressione arteriosa diastolica [DBP]), glicemia a digiuno (FPG), profilo lipidico (colesterolo totale [TC], trigliceridi [Tg], colesterolo LDL [LDL-C], colesterolo HDL [HDL-C]), nitriti/nitrati, adiponectina, metalloproteasi 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9). Abbiamo valutato questi parametri prima del carico e dopo 3, 6, 9 e 12 ore dal carico.

Risultati: Abbiamo osservato una significativa riduzione di HDL-C e una significativa variazione di Tg dopo 6 ore dal carico lipidico orale. Abbiamo riscontrato una significativa riduzione dei valori di nitriti/nitrati e del valore di adiponectina dopo 6 e 9 ore dal carico lipidico orale rispetto al basale e un aumento dei livelli di MMP-2 e di MMP-9 dopo 6 ore dall'assunzione del carico lipidico orale.

Conclusioni: Dai risultati emersi emerge che i nitriti/nitrati e l'adiponectina subiscono una riduzione significativa mentre le MMP-2 e MMP-9 aumentano in maniera significativa dopo un carico lipidico orale. Tali dati confermano la presenza di un danno vascolare indotto dalla lipemia post-prandiale, anche in assenza di un coesistente disordine metabolico.

Adiponectina plasmatica in pazienti con malattia renale cronica: relazione con il profilo molecolare infiammatorio e lo stato metabolico

Liliana Grigore*, Giuseppe Danilo Norata*[§], Ivano Baragetti[°], Sara Raselli*, Andrea Stucchi[°], Katia Garlaschelli*, Simone Vettoretti[°], Gaia Piloni[§], Gherardo Bucciatti[#], Alberico Luigi Catapano*[§]

[§]Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Milan, Italy.

*Center for the Study of Atherosclerosis, SISA Sez Reg Lomb, Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy.

[°]U.O. Nefrologia e Dialisi – Ospedale “E. Bassini”- Cinisello Balsamo, Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza, Italy.

[#]ASPAREMARE-Associazione Prevenzione e Terapie Malattie Renali, Milan, Italy

Background: L'Adiponectina (ADPN) è una proteina dalle proprietà antinfiammatorie e cardioprotettive ed è associata ad un basso rischio cardiovascolare, anche se il suo ruolo, nei pazienti nefropatici non è ancora molto chiaro.

Metodi: scopo della nostra ricerca è stato quello di valutare la correlazione tra l'ADPN plasmatica, la progressione della malattia cardiovascolare (CVD) e renale (CKD) ed il profilo di espressione genica di processi infiammatori nelle cellule mononucleate periferiche del sangue (PBMC) in pazienti nefropatici dello studio NephroPLIC (un studio prospettico che ha l'obiettivo di osservare la progressione del danno cardiovascolare in relazione alla disfunzione renale).

Risultati: I livelli di adiponectina plasmatica (ADPN) correlano in modo diretto con l'età, HDL-C e creatinina plasmatica ed inversamente con BMI, trigliceridi e filtrato glomerulare (GFR).

L'analisi di regressione multipla ha evidenziato la creatinina plasmatica e HDL-C come fattori indipendenti associati ai livelli di adiponectina plasmatica. Nell' mRNA delle PBMC, l'espressione di alcune citochine pro infiammatorie quali MCP-1, CD40, Cox-2, TLR4, PAI-1, TNF α , resistina e RAGE risulta up-regolata nel gruppo con maggior GFR ed alti livelli di adiponectina plasmatica rispetto al gruppo con basso GFR e bassi livelli di adiponectina plasmatici.

I pazienti con valori comparabili di GFR non mostrano differenze nel profilo di espressione genica in PBMC, nonostante i livelli di ADPN risultano essere associati a bassi valori di CRP, IL-6, spessore medio intimale carotideo (IMT) e massa ventricolare sinistra (LVM).

Conclusioni: Nei pazienti non dializzati con CKD, l'adiponectina plasmatica risulta essere associata a ridotta funzione escretoria renale mentre, correla inversamente con i parametri biochimici e clinici che caratterizzano la sindrome metabolica come glicemia, trigliceridi e BMI e direttamente con HDL-C. Nei pazienti con il medesimo stadio di danno renale, l'ADPN plasmatica è associata ad un miglior profilo cardiometabolico, nonostante non sia stata osservata alcuna differenza significativa nel pattern di espressione genica delle PBMC.

Determinanti della Sindrome Metabolica in pazienti dislipidemici: differente distribuzione della circonferenza addominale vs BMI in maschi e femmine

G. Mombelli¹, A.M. Zanaboni³, S. Gaito³, C.R. Sirtori¹⁻²

¹Centro Universitario Dislipidemie, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda Milano

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

³Dipartimento di Scienze dell' Informazione, Università di Milano

Obbiettivo: I fattori di rischio della Sindrome Metabolica (SM) possono variare nelle differenti popolazioni, in particolare quelli riguardanti la struttura corporea. Misure quali il BMI e la circonferenza addominale (CA) possono presentare valori e predittività diversi nelle singole popolazioni.

Metodi: 1,104 soggetti di entrambi i sessi, afferenti al Centro Universitario Dislipidemie sono stati esaminati per accertare la predominanza di tali fattori. Sono stati valutati maschi e femmine dell'intero campione e del gruppo con SM. Utilizzando le linee guida dell' AHA/NHLBI, 387 pazienti sono risultati essere portatori della SM.

Risultati:La variabile con maggior prevalenza in entrambi i sessi con SM è stata l'ipertensione (94%), seguita da bassi valori di C-HDL (88%) e dall'ipertrigliceridemia (75%) quest'ultima predominante nei maschi, rispetto a una elevata CA più frequente nelle femmine (81% vs 40% nei maschi).L'intera popolazione è stata valutata attraverso l'analisi della regressione logistica. Questa ha dato il punteggio più alto alla CA (189 vs 158 per la glicemia, 139 per il C-HDL, 115 per i trigliceridi e 63 per la pressione arteriosa). Le pendenze delle rette di regressione per tutte le variabili sono state statisticamente significative ($p < 0.001$), dando ancora una volta il più elevato valore di B (0.071) per la CA. Esaminando ogni variabile della SM in relazione al sesso, la glicemia ha registrato il più elevato valore predittivo positivo nelle femmine (87%) vs CA (80%) nei maschi. Negli uomini in sovrappeso con ($BMI \geq 25$), la CA elevata era frequente (20%), mentre era molto rara (1%) in quelli con BMI normale ($p < 0.001$). Questa variabile era anche presente con elevata frequenza nelle donne con BMI normale (27%) contro il 75% in quelle con $BMI \geq 25$ ($p < 0.001$).

Conclusioni: Nei pazienti dislipidemici, l'elevata CA rappresenta non solo il determinante più fortemente associato alla SM ma è anche il più elevato valore predittivo nei maschi, con interessanti differenze nella distribuzione della CA vs BMI nei due sessi.

Può un consumo moderato di sigarette essere considerato una valida alternativa alla cessazione del fumo?

B. Frigerio,¹ S. Castelnuovo,¹ M. Amato,² A. Ravani,² E. Tremoli,^{1,2} C.R. Sirtori,¹ D. Baldassarre.^{1,2}

¹Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano,

²Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

Gli algoritmi di calcolo del rischio cardiovascolare globale considerano il fattore di rischio “fumo” solo in termini di presenza/assenza di tale abitudine, ma non tengono conto della quantità totale di sigarette fumate. Nel presente studio è stato valutato se la quantità di sigarette fumate, espressa in termini di packyears (numero di pacchetti di sigarette fumate al giorno x numero di anni di esposizione), aggiunge o meno informazione nella valutazione del profilo di rischio del paziente rispetto a quanto ottenibile considerando l’abitudine al fumo solo in termini di presenza/assenza. A tal fine l’IMT carotideo di 72 soggetti mai fumatori è stato confrontato con quello di 72 fumatori moderati (packyears<30) e di 72 forti fumatori (packyears≥30). I tre gruppi erano perfettamente paragonabili in termini di sesso, età e rischio cardiovascolare globale, calcolato mediante l’algoritmo di Framingham (FRS). I fumatori moderati ed i forti fumatori erano perfettamente comparabili per tutti i fattori di rischio inclusi nell’algoritmo. Al contrario, come conseguenza del match per FRS, i mai fumatori avevano livelli significativamente più elevati di colesterolo totale, colesterolo LDL, pressione sistolica e diastolica e glicemia ($p<0.05$). A parità di FRS, l’IMT medio sia dei forti fumatori (1.05 ± 0.31 mm) che dei fumatori moderati (1.02 ± 0.27 mm) era significativamente aumentato rispetto a quello dei mai fumatori (0.92 ± 0.28 mm), ($p=0.01$ e $p=0.003$, rispettivamente). Al contrario, non si osservava alcuna differenza tra fumatori moderati e forti fumatori ($p>0.05$). In conclusione, l’abitudine al fumo incide sul quadro aterosclerotico dei pazienti a prescindere dalla quantità di sigarette fumate. Dal confronto tra fumatori moderati e forti fumatori si evince, infatti, che a parità di sesso, età e rischio cardiovascolare globale, la quantità totale di sigarette fumate nel corso della vita non incide sul quadro aterosclerotico del paziente in modo significativo. Un consumo moderato di sigarette non può, pertanto, essere considerato una valida alternativa alla cessazione del fumo.

La diagnosi di sindrome metabolica non è un determinante di aterosclerosi carotidea migliore della somma dei singoli fattori di rischio che la compongono

M. Amato,¹ J.P.Werba,¹ S. Castelnuovo,² B. Frigerio,² A. Ravani,¹ F. Veglia,¹ C.R. Sirtori,² E. Tremoli^{1,2} and D. Baldassarre.^{1,2}

¹Centro Cardiologico “Monzino”, IRCCS, Milano.

²Centro E. Grossi Paoletti, Dip. di Scienze Farmacologiche, Università di Milano.

La diagnosi di sindrome metabolica (SM) si associa ad un aumentato rischio di aterosclerosi clinica/subclinica a livello sia coronarico che carotideo. Non è stato tuttavia ancora dimostrato se l'aumentato rischio sia determinato da una reale interazione tra le diverse componenti della SM o se, invece, sia semplicemente il risultato del fatto che, per definizione, i pazienti con SM hanno come minimo 3 fattori di rischio (FR). L'argomento ha notevole rilevanza clinica poiché l'esistenza di un reale sinergismo tra i FR supporterebbe l'importanza di una diagnosi specifica, mentre la mancanza di sinergismo sposterebbe l'attenzione soprattutto verso azioni di controllo dei singoli FR. Per rispondere al quesito, nel presente studio è stato valutato se la diagnosi di SM predica il grado di aterosclerosi subclinica meglio di quanto non faccia l'effetto della somma dei singoli fattori di rischio che la compongono. 1840 pazienti (56±13 anni; 52% donne) afferenti al Centro universitario per lo Studio dei Disordini Lipidici “E. Grossi Paoletti” sono stati arruolati nello studio. Lo spessore del complesso medio intimale carotideo (C-IMT), utilizzato quale indice di aterosclerosi subclinica, è stato misurato mediante ultrasonografia B-Mode. I pazienti con SM (n=362) mostravano valori di C-IMT aumentati rispetto ai pazienti privi di tale diagnosi (p<0.0001). Tali differenze, tuttavia, perdevano significatività, o addirittura si invertivano, quando i valori di C-IMT erano aggiustati per le singole componenti della SM. In una analisi “matched per età, sesso e numero di FR” i pazienti con SM erano praticamente identici, in termini di C-IMT, ai soggetti senza SM. In conclusione, la diagnosi di “sindrome metabolica” non sembra essere un determinante di C-IMT più efficace di quanto non sia la semplice somma delle sue componenti o l'effetto del numero totale di fattori di rischio.

Il trattamento con farmaci inibitori del TNF- α non controlla l'attivazione di leucociti e piastrine nei pazienti con artrite reumatoide

Mattia Baldini, Norma Maugeri, Elena Baldissera, Stefania Girlanda, Patrizia Aiello, Domenico Cianflone, Attilio Maseri, Maria Grazia Sabbadini, Angelo A. Manfredi.

Istituto Scientifico San Raffaele & Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

I pazienti affetti di artrite reumatoide (AR) hanno un rischio di infarto miocardico acuto superiore del 60% rispetto alla popolazione generale. In lavori precedenti abbiamo osservato che le piastrine e leucociti di pazienti con AR, rispetto a una coorte di soggetti sani, sono attivati ed esprimono un fenotipo protrombotico in associazione a un quadro di flogosi vascolare. L'obiettivo di questo lavoro è determinare come i trattamenti farmacologici possano modificare lo stato d'attivazione e l'espressione di fattore tissutale da parte di piastrine e leucociti. Abbiamo studiato 28 pazienti consecutivi con AR (5 non trattati, 13 trattati con methotrexate e prednisone, 10 trattati con anti-TNF) ed abbiamo paragonato i valori ottenuti con quelli di un gruppo paragonabile di controlli sani. Per ogni paziente sono state misurate: espressione piastrinica di P-selectina, presenza in circolo di aggregati piastrine-neutrofili e piastrine-monociti, presenza di antigeni piastrinici all'interno dei leucociti, contenuto di mieloperossidasi (MPO) e pentraxina3 (PTX3) all'interno dei neutrofili, legame di fibrinogeno sulla superficie dei leucociti ed espressione leucocitaria di Fattore Tissutale (TF). Tutte le determinazioni sono state effettuate in cieco. I leucociti circolanti nei pazienti con AR esprimono numerosi marcatori di un fenotipo attivato, tra cui il rilascio del contenuto dei granuli e lo shift conformazionale delle beta-2 integrine. L'espressione piastrinica di P-selectina correla con quella leucocitaria di TF, il quale innescando la cascata della coagulazione in prossimità del leucocita contribuirebbe al fenotipo pro-trombotico dei pazienti con AR. Non è stata riscontrata correlazione tra l'attività di malattia (DAS28) ed il livello di attivazione di piastrine e leucociti. Sia il trattamento convenzionale, sia in particolare gli agenti bloccanti il TNF- α sono efficaci per ridurre l'attività di malattia valutata utilizzando strumenti validati e condivisi, quali il Disease Activity Score 28 (DAS28). Tuttavia non abbiamo osservato alcun effetto sull'attivazione cellulare. Considerati nel loro insieme, questi dati rivelano nelle cellule circolanti dei pazienti con AR un fenotipo pro-trombotico che non è corretto dalla terapia. Questo aspetto potrebbe essere importante per spiegare i rischi aumentati di sviluppare sindromi coronariche acute e aterosclerosi e facilitare la progettazione di approcci terapeutici nei pazienti affetti da AR.

Trend di utilizzo delle statine nella ASL di Bergamo, 2004-2006

Manuela Casula¹, Alessandro Filippi³, Rossana Piccinelli², Rossana Diotti¹, Luisa De Fendi², Alberico L Catapano¹, Elena Tragni¹

¹SEFAP (Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva), Università degli Studi di Milano, ²ASL di Bergamo, ³SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

CONTESTO L'ipercolesterolemia è un fattore di rischio riconosciuto per le malattie cardiovascolari e l'efficacia del trattamento con farmaci ipolipemizzanti è uno dei maggiori traguardi della prevenzione. L'utilizzo delle statine è progressivamente aumentato in tutto il mondo, supportato dalle evidenze della loro efficacia clinica.

OBIETTIVO Valutare i trend di prescrizione delle statine nella ASL di Bergamo, utilizzando come fonte di dati un database amministrativo, nell'ambito di un progetto più ampio (Progetto IFI) teso al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva.

METODI È stata effettuata un'analisi retrospettiva delle prescrizioni spedite in regime SSN nella ASL della provincia di Bergamo. Sono stati inclusi i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione di statine negli anni 2004 e 2006; le informazioni relative all'anno 2005 non sono state considerate in quanto potenzialmente soggette ad errori nell'attribuzione al paziente per il passaggio dal codice sanitario al codice fiscale. I dati riguardanti le prescrizioni sono stati integrati con l'anagrafica degli assistiti. Per la valutazione dei consumi è stato utilizzato il sistema ATC/DDD; i consumi sono espressi sia in termini di DDD/1000 ab/die, che in termini di prevalenza percentuale. L'aderenza terapeutica è stata calcolata, per ogni paziente, come la percentuale di giorni coperti dalla terapia in un anno (= numero di compresse totali prescritte/365 giorni x 100), assumendo un regime terapeutico individuale corrispondente ad una compressa giornaliera.

RISULTATI Il campione è composto da 52.701 soggetti (298.294 prescrizioni) nel 2004 e 53.073 soggetti (234.395 prescrizioni) nel 2006, rappresentanti il 5,25% e il 5,13% del totale assistiti; il 18,9% e il 15,0% rispettivamente hanno ricevuto una sola prescrizione. Nel 2004 i pazienti in statine erano prevalentemente donne (51,7%), nel 2006 il rapporto si è invertito (uomini 51,6%); l'età media passava da 63,3±12,1 a 65,4±10,7 anni, con un aumento della percentuale di pazienti tra 70 e 89 anni.

Le statine maggiormente prescritte erano in entrambi gli anni simvastatina (35,3% poi 30,8%; DDD/1000 ab/die 14,0 poi 14,5) e atorvastatina (30,2% poi 31,1%; DDD/1000 ab/die 14,8 poi 16,0); era evidente una crescente percentuale di rosuvastatina, introdotta in commercio nel marzo 2004 (da 9,3% a 18,2%; DDD/1000 ab/die da 1,8 a 5,5) e principale beneficiaria dei cambi di principio attivo (interessanti il 10,1% dei pazienti nel 2004 e il 5,9% nel 2006), mentre lovastatina (1,9%, in commercio da luglio 2005) e la combinazione simvastatina+ezetimibe (0,7%, in commercio da ottobre 2005) erano presenti solo nel 2006. I dosaggi medi aumentavano per pravastatina (da 29,4±10,0 a 30,1±1,0 mg; p<0,001) e diminuivano per simvastatina (da 24,3±8,2 a 23,4±7,5 mg, p<0,001); per gli altri farmaci le differenze non erano statisticamente significative. Dal 2004 al 2006 l'aderenza media aumentava dal 51,5%±34,4% al 58,8%±32,9% e la percentuale dei soggetti con aderenza ≥80% cresceva dal 23,7% al 30,8%.

CONCLUSIONI Nonostante il trend crescente di utilizzo delle statine dalla loro immissione in commercio, i dati relativi alla ASL di Bergamo non mostrano un rilevante aumento dei consumi, né un incremento nella percentuale dei soggetti trattati nel periodo osservato. Tuttavia, lo spostamento verso statine più efficaci e le variazioni di dosaggio potrebbero riflettere la tendenza da parte dei medici ad ottimizzare la terapia adattandola alle condizioni del paziente.

Valutazione dei livelli delle metalloproteasi 2 e 9 e dei loro inibitori nella dislipidemia combinata durante terapia con acidi grassi polinsaturi

Pamela Maffioli¹, Sibilla A.T Salvadeo¹, Ilaria Ferrari¹, Elena Fogari¹, Alessia Gravina¹, Roberto Mereu¹, Ilaria Palumbo¹, Sabrina Randazzo¹, Angela D'Angelo¹, Arrigo F.G. Cicero², Giuseppe Derosa¹

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

²"G. Descovich" Centro per lo studio dell'aterosclerosi, "D. Campanacci", Dipartimento di Medicina clinica e Biotecnologia Applicata, Università di Bologna, BOLOGNA, Italia

Scopo: Scopo del nostro studio è stato valutare l'effetto di una supplementazione con acidi grassi polinsaturi (PUFAs) in una dieta standardizzata sui livelli di alcuni marcatori di rimodellamento vascolare come le metalloproteasi 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9) e i loro inibitori tissutali (TIMP-1 e TIMP-2) nei pazienti affetti da dislipidemia combinata nella prevenzione primaria del rischio cardiovascolare.

Metodi: Abbiamo arruolato 168 soggetti di età superiore ai 18 anni con dislipidemia combinata e che non avevano mai assunto precedentemente terapia ipolipidemizzante. Questi pazienti hanno assunto durante i pasti 1 g di PUFAs tre volte al giorno per sei mesi. Abbiamo valutato al basale e dopo 3 e 6 mesi l'indice di massa corporea (BMI), il compenso glicemico (glicemia a digiuno [FPG], insulinemia basale [FPI] e indice HOMA), il controllo pressorio, il profilo lipidico (colesterolo totale [TC], trigliceridi [Tg], colesterolo LDL [LDL-C], colesterolo HDL [HDL-C], lipoproteina a [Lp(a)]), gli indici di coagulazione, fibrinolisi e infiammazione (inibitore dell'attivatore del plasminogeno [PAI-1], omocisteina [Hct], fibrinogeno [Fg], Proteina C- reattiva [Hs-CRP] e adiponectina [ADP]), le metalloproteasi (MMP-2, MMP-9) e i loro inibitori (TIMP-1 e TIMP-2).

Risultati: Non abbiamo rilevato significative variazioni del BMI, del compenso glicemico o del controllo pressorio dopo 3 e 6 mesi di supplementazione con PUFAs. Non abbiamo osservato significative variazioni di TC, LDL-C e di Lp(a) mentre abbiamo riscontrato un significativo aumento di HDL-C e una significativa riduzione di Tg dopo 3 e 6 mesi di terapia ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, rispettivamente). Abbiamo rilevato una significativa riduzione di PAI-1, Fg e Hs-CRP e un significativo aumento di ADP dopo 3 e 6 mesi di terapia ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, rispettivamente), mentre non c'è stata alcuna variazione di Hct. Abbiamo osservato una significativa riduzione di MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 dopo 6 mesi di supplementazione con PUFAs ($p < 0,001$) rispetto al valore basale.

Conclusioni: Abbiamo osservato che una supplementazione al massimo dosaggio di PUFAs è in grado di modulare in modo significativo il livello di MMP-2, MMP-9 e dei loro inibitori tissutali in pazienti affetti da dislipidemia combinata.

Co-somministrazione di simvastatina e farmaci potenzialmente interagenti: pattern prescrittivo in due regioni italiane

Albrecht M¹, Casula M¹, Favato GP², Pieri V¹, Marcobelli A³, Trotta MG⁴, Catapano AL¹, Tragni E¹

¹SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università degli Studi di Milano, IT, ²School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, UK, ³ASSR Marche, IT, ⁴ASSR Basilicata, IT

PREMESSA Le statine sono gli agenti ipolipemizzanti più efficaci e il cui uso in terapia è più largamente diffuso. La tollerabilità è generalmente buona ma il rischio di reazioni avverse (ADR), in particolare a carico dei tessuti muscolare ed epatico, aumenta considerevolmente in caso di assunzione contemporanea di farmaci potenzialmente interagenti. Le interazioni tra farmaci rappresentano, più in generale, uno dei principali fattori di rischio per le ADR.

OBIETTIVO Stimare la prevalenza dell'esposizione a potenziali interazioni (pDDI: potential Drug-Drug Interaction) tra gli assistiti del SSN in trattamento con simvastatina.

METODI Sono state estratte dai database delle ASSR Marche e Basilicata tutte le prescrizioni di farmaci di fascia A, relative all'anno 2004, di pazienti per i quali risultava il rimborso di almeno una confezione di simvastatina, nel periodo di studio. È stata condotta una revisione della letteratura, allo scopo di compilare un elenco di tutte le potenziali interazioni di simvastatina con altri farmaci, classificate sulla base della rilevanza clinica attribuita alla combinazione (Maggiore/Moderata/Minore) e della qualità delle evidenze a supporto (Stabilità/Probabile/Teorica). Le prescrizioni dei farmaci così identificati sono state selezionate e classificate sulla base della relazione temporale con le prescrizioni di statina (Coprescrizioni/Prescrizioni concomitanti/Possibile concorrenza dei due farmaci). Tutte le analisi statistiche sono state condotte con il supporto del software SPSS (13.0).

RISULTATI Tra i 2.047.636 assistiti delle due ASSR sono stati identificati 37.148 pazienti a cui, nel 2004, è stata prescritta simvastatina almeno una volta. Tra questi, 12.765 (34,4%) hanno ricevuto, nel periodo di studio, almeno una prescrizione di un farmaco potenzialmente interagente (possibile concorrenza dei due farmaci). L'esposizione alla prescrizione concomitante o simultanea (coprescrizione) di statina e interagente ha riguardato, rispettivamente, 10.362 (27,9%) e 7.341 (19,7%) pazienti. I principi attivi interagenti più frequentemente coinvolti sono risultati diltiazem, claritromicina, nifedipina, digossina e warfarin. Polifarmacoterapia (n farmaci prescritti ≥ 5), età ≥ 65 anni e sesso maschile sono emersi quali fattori di rischio per le pDDI.

CONCLUSIONE La prescrizione di farmaci potenzialmente interagenti a soggetti trattati con simvastatina è un evento relativamente frequente, con conseguente aumento, per i pazienti coinvolti, del rischio di eventi avversi. È pertanto opportuno che i medici acquisiscano dimestichezza con le pDDI più frequentemente osservate e sugli interventi di gestione da esse richiesti. Inoltre, poiché le pDDI costituiscono un problema non solo di salute pubblica ma anche di economia sanitaria, in quanto foci di eventi che comportano un consumo supplementare delle risorse a disposizione della sanità pubblica, è necessario che tale consapevolezza si estenda anche alle autorità competenti, affinché adottino strategie di intervento mirate alla prevenzione.

“igeaSAT”: valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare nell'ambito del progetto pilota di telemedicina per pazienti diabetici

Berzi D., Brembati F., Cremonesi B., Cornelli S.[^], Poli A.", Marella L.* , Fellin A.* , Borghi G.°, Tridico C.°, Colitta L.[§], Cianflone D.°, Bossi A.C.

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, [^]Sistemi Informativi – A.O.Treviglio-Caravaggio (BG); [°]OPIS, Desio (MI), ^{*}ASL Bergamo; [°]CEFRIEL, Regione Lombardia; [§]TELBIO Italia S.p.A; [°]Ist. Scient. S. Raffaele Milano.

Introduzione: la telemedicina può favorire il decentramento territoriale delle competenze specialistiche (Legge 833/78). Il progetto “igeaSAT”, servizio di telemedicina residenziale basato sulla TV interattiva via satellite, prevede la partecipazione di: Ist. Scient. San Raffaele MI; MMG dell'Isola d'Elba; ASL BG e A.O. Treviglio-Caravaggio (BG). I pazienti reclutati sono stati dotati di apparati di telecomunicazione (Set Top Box da collegare al televisore + telecomando interattivo; Videocamera miniaturizzata e microfoni; Router Wi-Fi, connessione ADSL terrestre o satellitare per zone non raggiunte dall'ADSL) e sensori per la rilevazione di parametri vitali in grado di trasmettere direttamente ed automaticamente i dati rilevati.

Pazienti e Metodi: sono stati arruolati 35 diabetici residenti nel territorio dell'ASL BG, afferenti all'U.O. Malattie Metaboliche Diabetologia A.O. Treviglio-Caravaggio (BG): 22 con DM tipo 1, 4 con DM tipo 2, senza complicanze, 9 con complicanze croniche; 19 hanno completato lo studio pilota di 6 mesi (12 DM tipo 1; 3 DM tipo 2 senza complicanze; 4 DM tipo 2 con complicanze croniche). I parametri valutati a domicilio sono stati monitorati da uno specialista diabetologo mediante connessione al sito dedicato ETWeb (login e PW personale).

Risultati: si rileva HbA1c iniziale 7,9% (Deviazione Standard: DS 1,25); finale 7,7% (DS 1,38); PA Sistolica iniziale 127mmHg (DS 13.8); finale 121 (DS 16.0); PA Diastolica iniziale 71 (DS 9.2); finale 70 (DS 9.5); Peso Corporeo iniziale 79,0Kg (DS 13,9); finale 77,4 (DS14.6).

Conclusioni: i pazienti hanno dimostrato soddisfacente adesione al protocollo proposto, con tendenza al miglioramento dei parametri clinico/metabolici considerati fattori di rischio per malattia cardiovascolare; vi è stata una valutazione positiva della qualità di vita raggiunta (rilevata mediante questionario EQ-5D). E' presumibile che un programma di telemedicina possa favorire l'adesione dei pazienti ai trattamenti proposti, permettendo una riduzione di alcuni fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Peraltro, la brevità del periodo di osservazione e il disegno di “studio pilota” non consentono valutazioni statistiche definitive, per cui è auspicabile una estensione del progetto stesso. Risulta importante una adeguata selezione iniziale dei pazienti per l'utilizzo di tali devices tecnologici, in considerazione di un corretto rapporto costo-beneficio.

Modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare dopo terapia con inibitori dell'enzima DPP IV in pazienti diabetici tipo 2 con obesità viscerale: osservazioni di follow-up iniziale

Cremonesi B., Balini A., Berzi D., Filippini B., Meregalli G., Bossi A.C.

U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia. A.O. Treviglio – Caravaggio (BG).

Introduzione: Sitagliptin (S) e Vildagliptin (V) sono stati recentemente introdotti in Italia per la terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) non sufficientemente controllato con la terapia convenzionale (dieta, attività fisica, sulfoniluree, metformina, tiazolidinedione). L'evidenza (dalla letteratura) di un un miglioramento dei parametri metabolici e di una riduzione della Pressione Arteriosa (PA) ne suggeriscono l'utilizzo in pazienti diabetici con aggiuntivi fattori di rischio cardiovascolare.

Pazienti e metodi: sono stati trattati 18 pazienti (5 F; 13 M) affetti da DMT2 e aggiuntivi fattori di rischio cardiovascolare, quale l'adiposità viscerale espressa dalla Circonferenza Vita (CV) media 108,4 cm; range 85-130. Secondo le indicazioni AIFA sono stati associati alla terapia già in atto S 100mg die (15 pazienti) oppure V 50mg b.i.d. (3 pazienti). Sono stati valutati parametri antropometrici, metabolici e valori pressori (quali fattori aggiuntivi di rischio cardiovascolare).

Risultati: dopo un follow-up iniziale (range 1-6 mesi), si osserva Peso corporeo iniziale medio 92,9 Kg; range 68,8-108; Peso corporeo finale medio 94,4 Kg, con BMI iniziale medio 33,3; range 24,7-44,4 BMI finale medio sostanzialmente invariato (33,4); anche la misurazione dell'adiposità viscerale non mostra miglioramento (CV finale 110 cm). La glicemia basale evidenzia un valore iniziale medio 181,7 mg/dl; range 129-261; glicemia basale finale media 173 mg/dl, come confermato dalla stabilità dell'HbA1c (valore medio iniziale 8,37%; range 7,5-10,5; finale 8,30%). Anche i valori pressori mostrano sostanziale stabilità (PAS iniziale media 132,2 mmHg; range 110-160; PAS finale media 129,5 mmHg; PAD iniziale media 73,3 mmHg; range 60-85; PAD finale media 74,5 mmHg).

Conclusioni: pur con la limitazione di un periodo estremamente ridotto di follow-up, l'evoluzione iniziale dei parametri clinici e metabolici indica che il trattamento con inibitori dell'enzima DPP IV non interferisce con alcuni dei fattori di rischio per malattia cardiovascolare. Due pazienti, peraltro, hanno dovuto sospendere il trattamento per riscontrata inefficacia clinica, mentre non si sono rilevati effetti farmacologici indesiderati. Appare comunque opportuno riconsiderare le attuali indicazioni AIFA (che consentono la prescrizione degli inibitori DPP-IV a pazienti con HbA1c>7,5%) proponendo S e V più precocemente, quali farmaci utili a pazienti affetti da DMT2 in non soddisfacente compenso metabolico in un periodo della malattia diabetica in cui è ancora presente una sufficiente riserva funzionale della beta-cellula pancreatica, al fine di limitare l'utilizzo di farmaci secretagoghi. Solo una adeguata prosecuzione del periodo di osservazione ed il confronto con le esperienze nazionali potranno portare a conclusioni più definitive, compresa una valutazione del rapporto costo-beneficio.