

POSTER

INFLUENZA DEI POLIMORFISMI DELLE METALLOPROTEINASI MMP1 e MMP3 SULLA PLACCA CAROTIDEA

Cecchini F., Erario M., *Ghilardi G., *De Monti M., Biondi ML, Guagnellini E.

Laboratorio di Chimica Clinica e Microbiologia Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano

**Clinica Chirurgica Università degli Studi di Milano*

Le metalloproteinasi sono una famiglia di enzimi importanti nel processo di rimodellamento della matrice extracellulare e quindi coinvolte nell'eziologia aterosclerotica e in particolare nell'evoluzione delle placche.

Le placche aterosclerotiche sono costituite da due componenti principali: un tessuto ricco di lipidi e uno sclerotico ricco di collagene. Le placche sclerotiche sono da considerarsi meno a rischio in quanto sono le più stabili; al contrario la componente "molle" ateromatosa dà instabilità alla placca e la rende più friabile e quindi più a rischio d'eventi trombotici. In questi meccanismi è stato ampiamente dimostrato il ruolo delle Metalloproteinasi, in quanto enzimi deputati alla riorganizzazione delle placche stesse.

Recentemente nella zona del promotore di MMP1 e MMP3, sono stati individuati due polimorfismi che influenzano l'espressione delle proteine stesse.

Per valutare l'influenza di entrambi i polimorfismi sulla componente fibrotica e sull'instabilità della placca li abbiamo studiati in 91 soggetti operati per stenosi carotidea e in 133 controlli normali. La frequenza dell'allele 6A presente sul promotore della MMP3 (allele che induce una ridotta espressione dell'enzima), è significativamente più aumentata nei pazienti rispetto ai controlli ($p=0.017$) e all'interno dei pazienti è significativamente più frequente in quelli che presentano un grado di stenosi maggiore (OR 2.72; 95% CI 1.07-6.87; $p=0.033$) per stenosi maggiori del 70%. I pazienti che mostrano il genotipo associato 6A/6A e 2G/2G (polimorfismo sul promotore della MMP1 che induce ad una sintesi proteica maggiore) hanno un rischio di patologia carotidea aumentato (OR 2.66; 95% CI 1.23-5.72; $p=0.016$). I risultati suggeriscono un effetto sinergico tra il potere proteolitico diminuito nei soggetti 6A/6A (effetto stenosante) e quello aumentato dovuto al 2G/2G (degradazione più spiccata del "core" della placca aterosclerotica), che porta un aumento di instabilità dell'intera lesione. L'effetto complessivo potrebbe quindi essere un aumento della velocità di crescita della placca nei soggetti omozigoti per 6A/6A e 2G/2G.

PRESENTAZIONI I SESSIONE
ore 11.45
Premio "GIOVANI RICERCATORI"

LA DISSOCIAZIONE DEL COMPLESSO RECETTORE/COATTIVATORI DETERMINA L'EFFETTO INIBITORIO DEGLI ACIDI BILIARI SULLA TRASCRIZIONE DEL GENE DELLA COLESTEROLO 7 α -IDROSSILASI (CYP7A1)

N. Mitro, E. De Fabiani, A. Pinelli, D. Caruso, M. Crestani e G.Galli

Pag. 3

"GENE TARGETING REPLACEMENT" APPLICATO ALLO STUDIO DI MUTAZIONI APOLIPOPROTEICHE: VALUTAZIONE DELL'EFFETTO ANTIATEROGENO

C. Parolini, S. Caligari, M. M. Cortese, E. Gong, C. R. Sirtori, E. M. Rubin, e G. Chiesa.

Pag. 4

LIPOPROTEINE RICCHE IN TRIGLICERIDI ED ENDOTELIO. ANALISI DELL'ESPRESSIONE GENICA.

Norata GD, Pirillo A, Callegari E, Hamsten A, Eriksson P, A. L. Catapano.

Pag. 5

ANALISI MORFOMETRICA E ULTRASTRUTTURALE DI LESIONI CAROTIDEE INDOTTE DA COLLARINO IN CONIGLI IPERCOLESTEROLEMICI: EFFETTO DI ATORVASTATINA

R. Baetta, C. Comparato, A. Cerini, F. Silva, C. Longoni, E. Boschini, I. Barajon, A. Corsini, E. Donetti.

Pag. 6

ESPRESSIONE DI COX-2 NEL CORSO DELLA DIFFERENZIAZIONE MONOCITA/MACROFAGO: RUOLO DEI RADICALI DELL'OSSIGENO (ROS) E DELL'ENZIMA NADPH OSSIDASI.

S. S. Barbieri, S. Eligini, M. Brambilla, E. Tremoli, S. Colli

Pag. 7

LA SOMMINISTRAZIONE CRONICA A LUNGO TERMINE DI ANGIOTENSINA II INDUCE L'ESPRESSIONE DELL' INIBITORE TISSUTALE DELLE METALLOPROTEINASI-1 (TIMP-1) NELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE DELL' AORTA DI RATTO *in vivo*.

G. Castoldi, C.R.T. di Gioia, F. Pieruzzi, G. Busca, W. van de Greef, A. Stella

Pag. 8

LIPEMIA POSTPRANDIALE E SENSIBILITA' ALL'INSULINA

C. Berra, E. Colombo, A. Torri, D. Sommariva, A. Branchi

Pag. 9

EFFETTI DELLA SIMVASTATINA SULLA PRESSIONE ARTERIOSA IN PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI

E. Colombo, A. M. Fiorenza, A. Torri, C. Berra, A. Novellini, D. Sommariva, A. Branchi

Pag. 10

LA DISSOCIAZIONE DEL COMPLESSO RECETTORE/COATTIVATORI DETERMINA L'EFFETTO INIBITORIO DEGLI ACIDI BILIARI SULLA TRASCRIZIONE DEL GENE DELLA COLESTEROLO 7 α -IDROSSILASI (*CYP7A1*)

N. Mitro, E. De Fabiani, A. Pinelli, D. Caruso, M. Crestani e G. Galli

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

La rimozione del colesterolo dall'organismo avviene principalmente attraverso la sua conversione ad acidi biliari. Questa via biosintetica costituisce la tappa finale del "trasporto inverso del colesterolo" dai tessuti periferici al fegato e di conseguenza rappresenta un importante bersaglio farmacologico per lo sviluppo di nuove terapie per la prevenzione del rischio cardiovascolare in soggetti ipercolesterolemici. La colesterolo 7 α -idrossilasi (*CYP7A1*), un citocromo P450 localizzato nel reticolo endoplasmico liscio, è l'enzima limitante la via classica di biosintesi degli acidi biliari ed è regolata a livello trascrizionale. Abbiamo dimostrato che gli acidi biliari inibiscono la trascrizione di *CYP7A1* reprimendo la capacità di transattivazione del recettore nucleare Hepatocyte Nuclear Factor-4 (HNF-4, NR2A1) tramite la via di trasduzione del segnale SAPK/JNK attivata da fattori di stress. Per comprendere come gli acidi biliari inibiscono la trascrizione di *CYP7A1* abbiamo valutato il ruolo di Peroxisome Proliferator Activator Receptor γ Coactivator-1 (PGC-1) e CREB Binding Protein (CBP), due coattivatori che interagiscono fisicamente con HNF-4. In saggi di trasfezione transiente e mediante co-immunoprecipitazione abbiamo dimostrato che gli acidi biliari perturbano l'interazione fra HNF-4 ed i coattivatori considerati. Poiché il recettore HNF4 è anche un importante regolatore della trascrizione del gene codificante la fosfoenolpiruvato-carbossichinasi (PEPCK), l'enzima limitante nella gluconeogenesi, abbiamo inoltre valutato il ruolo degli acidi biliari sulla trascrizione di questo gene. Anche in questo caso gli acidi biliari inibiscono la trascrizione del gene della PEPCK e l'effetto inibitorio viene annullato con la sovraespressione dei coattivatori PGC-1 e CBP. L'espressione di PGC-1 è normalmente aumentata dalla cascata del cAMP innescata dal glucagone nel fegato che determina l'aumento della trascrizione della PEPCK. Per questo motivo abbiamo determinato i livelli di mRNA di *CYP7A1* in colture di cellule HepG2 trattate con un analogo stabile del cAMP osservando un aumento dell'mRNA di questo gene e parallelamente di PGC-1. Questi risultati mostrano che HNF-4 ricopre un ruolo fondamentale nella regolazione negativa degli acidi biliari sulla trascrizione della *CYP7A1* e della PEPCK. Tale effetto è imputabile alla dissociazione del complesso HNF-4/PGC-1/CBP. PGC-1 infine contribuisce all'aumento dei livelli di mRNA di *CYP7A1* e della PEPCK indotti dalla cascata del cAMP.

"GENE TARGETING REPLACEMENT" APPLICATO ALLO STUDIO DI MUTAZIONI APOLIPOPROTEICHE: VALUTAZIONE DELL'EFFETTO ANTIATEROGENO

C. Parolini¹, S. Caligari¹, M. M. Cortese¹, E. Gong², C. R. Sirtori¹, E. M. Rubin², e G. Chiesa¹.

¹*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano;* ²*Lawrence Berkeley National Laboratories, LSD, University of California at Berkeley, CA, USA.*

L'apolipoproteina A-IMilano (apoA-IM) (R173C) è stata la prima variante molecolare descritta dell'apoA-I umana. Individui eterozigoti per questa mutazione sono caratterizzati da una marcata ipofalipoproteinemia che non è però associata a un aumentato rischio di coronaropatia. Studi *in vitro* hanno suggerito una maggiore efficacia di questa mutante, rispetto all'apoA-I nativa, nel proteggere dall'insorgenza di aterosclerosi. Scopo di questo studio è stato quello di confrontare l'effetto ateroprotettivo dell'apoA-I con quello dell'apoA-IM in un modello transgenico murino suscettibile allo sviluppo di aterosclerosi, in seguito all'assunzione di una dieta a elevato contenuto di acidi grassi saturi e di colesterolo. In particolare, mediante la tecnica di "gene targeting replacement", il gene che codifica per l'apoA-I murina è stato sostituito con il gene umano per apoA-I o per apoA-IM; le due linee così ottenute sono state incrociate con topi transgenici per le apolipoproteine umane apoB e apoA-II, per aumentare la suscettibilità allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche. La linea che esprime apoA-IM è risultata caratterizzata da ridotti livelli di colesterolo HDL e da elevati livelli plasmatici di trigliceridi, rispetto alla linea che esprime apoA-I. Sono stati quindi selezionati 10 topi maschi di età compresa tra le 8 e le 10 settimane e mantenuti a dieta aterogena per 18 settimane. Al termine del trattamento, i topi sono stati sacrificati e il cuore e l'arco aortico prelevati per la successiva analisi istologica. In queste condizioni sperimentali l'area media delle lesioni aterosclerotiche misurata nella linea che esprime apoA-I è risultata paragonabile a quella misurata nei topi che esprimono la variante molecolare.

LIPOPROTEINE RICCHE IN TRIGLICERIDI ED ENDOTELIO. ANALISI DELL'ESPRESSIONE GENICA.

Norata GD*, Pirillo A*, Callegari E*, Hamsten A§, Eriksson PS, A. L. Catapano*

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

§King Gustaf V Research Institute, Department of Medicine, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden

L'endotelio vascolare è il primo sito di disfunzione in numerose patologie, ed in particolare in quelle cardiovascolari. Le lipoproteine ricche in trigliceridi, comprese le VLDL, i chilomicroni e i loro remnants sono noti come fattori di rischio cardiovascolare e sono stati dimostrati essere in grado di alterare il vasorelaxamento. Sino ad oggi solo alcuni geni coinvolti nella disfunzione endoteliale sono stati investigati, tuttavia lo sviluppo recente delle tecnologie di gene array offre la possibilità di identificare pattern di espressione genica, favorendo una migliore comprensione degli eventi alla base della disfunzione endoteliale osservata con le lipoproteine ricche in trigliceridi. L'RNA totale di cellule controllo, incubate con VLDL o Ox-VLDL è stato ibridizzato in parallelo su identici cDNA microarray. Gli RNA messaggeri di 1620 dei 8411 geni presenti sull'array sono espressi nelle cellule endoteliali in condizioni basali. I geni con una ratio superiore a 2 sono stati considerati positivamente regolati, i geni con una ratio inferiore a 0,5 sono stati considerati negativamente regolati. Utilizzando questi criteri 115 geni sono risultati up-regolati con le VLDL, 206 up-regolati con le Ox-VLDL, 81 down-regolati con le VLDL e 106 down-regolati con le Ox-VLDL. L'espressione genica nelle cellule trattate con VLDL o con Ox-VLDL è risultata essere altamente correlata con l'espressione dei geni nelle cellule controllo ($R^2 = 0,85$ for VLDL and $R^2 = 0,87$ for Ox-VLDL). I profili di risposta genica sono stati identificati mediante un'analisi agglomerativa per cluster. Per validare i pattern e le soglie di espressione è stata analizzata l'espressione di MMP-2, IL-15 e MMP-7 attraverso real time RT PCR quantitativa. L'espressione di MMP-2 è risultata incrementata dopo incubazione sia con VLDL che con Ox-VLDL mentre l'espressione dell'IL-15 è risultata upregolata solo con le Ox-VLDL; nessun cambiamento è stato osservato per l'espressione della MMP-7, queste osservazioni hanno confermato i dati del cDNA microarray. Numerosi geni implicati nell'attivazione o nei processi proliferativi/citotossici delle cellule endoteliali sono stati identificati, confermando l'endotelio come un possibile target per la disfunzione osservata in vivo con le lipoproteine ricche in trigliceridi.

ANALISI MORFOMETRICA E ULTRAISTRUTTURALE DI LESIONI CAROTIDEE INDOTTE DA COLLARINO IN CONIGLI IPERCOLESTEROLEMICI: EFFETTO DI ATORVASTATINA

R. Baetta¹, C. Comparato¹, A. Cerini², F. Silva¹, C. Longoni¹, E. Boschini², I. Barajon², A. Corsini¹, E. Donetti².

¹Dip. di Scienze Farmacologiche e ²Dip. di Anatomia Umana, Università degli Studi di Milano.

In questo studio abbiamo esaminato dal punto di vista morfometrico ed ultrastrutturale:

1) l'evoluzione temporale di lesioni carotidEE indotte in conigli ipercolesterolemici dal posizionamento perivascolare di un collarino in silicone, e 2) gli effetti di atorvastatina osservabili a 2 settimane dalla manipolazione vasale. Conigli NZW hanno ricevuto dieta arricchita in colesterolo (1%) dal ventesimo giorno prima dell'operazione fino al sacrificio. Una prima serie di animali trattati con sola dieta aterogena sono stati sacrificati a 24 o 72 ore dalla manipolazione. A 24 ore si sono osservati leucociti mononucleati infiltrati nello spazio sottoendoteliale, leucociti polimorfonucleati distribuiti in tutto lo spessore vasale, depositi vescicolari di lipidi amorfi e strutture aghiformi elettroni-lucenti riconducibili a cristalli di colesterolo. A 72 ore si sono osservate cellule muscolari lisce (CML) nello spazio sottoendoteliale e cellule schiumose (FC) derivanti sia da macrofagi (M ϕ) sia da CML. Una seconda serie di animali sono stati suddivisi, a partire dal giorno del posizionamento del collarino, nei seguenti gruppi: HC, trattati con sola dieta aterogena, HC+A2.5, dieta + 2,5 mg/kg/die ATORVA e HC+A10, dieta + 10 mg/kg/die ATORVA. Nel gruppo HC i livelli plasmatici di colesterolo al sacrificio sono risultati aumentati rispetto all'inizio dello studio (1129 \pm 114 vs. 56 \pm 11 mg/dl); il trattamento con ATORVA non ha modificato tale parametro (HC+A2.5: 1006 \pm 171 mg/dl, HC+A10: 973 \pm 222 mg/dl). A livello carotideo si sono osservate iperplasia intimale, elevato contenuto di M ϕ e FC, depositi lipidici extracellulari. Nei conigli trattati con ATORVA l'iperplasia intimale è risultata inferiore (-75% vs. HC per entrambe le dosi; p<0.05), così come il contenuto di M \square (HC+A2.5: -45%*, HC+A10: -84%) (p<0.05 vs. HC; p<0.05 vs. HC+A2.5); le CML e le FC di origine muscolare sono risultate essere la principale popolazione cellulare dell'intima. Questi risultati dimostrano che, nel modello del collarino, l'ipercolesterolemia induce una precoce deposizione di lipidi extra e intracellulari e che ATORVA modula favorevolmente l'evoluzione della lesione indipendentemente dall'effetto ipocolesterolemico.

ESPRESSIONE DI COX-2 NEL CORSO DELLA DIFFERENZIAZIONE MONOCITA/MACROFAGO: RUOLO DEI RADICALI DELL'OSSIGENO (ROS) E DELL'ENZIMA NADPH OSSIDASI.

Silvia S. Barbieri, Sonia Eligini, Marta Brambilla, Elena Tremoli, Susanna Colli

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

PREMESSA. L'aumento dei livelli di COX-2 che si riscontra a livello di placche aterosclerotiche è stato posto in relazione allo stato infiammatorio associato al rischio di rottura di placca. La COX-2 è localizzata prevalentemente a livello della componente macrofagica. I macrofagi, sia come tali che arricchiti in lipidi, derivano dal processo di differenziazione di monociti che consegue la loro infiltrazione nello spazio intinale.

SCOPO. Questo studio ha valutato i meccanismi coinvolti nell'espressione di COX-2 nel corso della differenziazione monocita/macrofago, impiegando sia monociti umani adesi che la linea **monocitaria U937**.

RISULTATI E CONCLUSIONI. La differenziazione di monociti a macrofagi, indotta da PMA, è associata ad espressione di COX-2, ad aumento della sintesi di trombossano B₂ e prostaglandina E₂ ed alla produzione intracellulare di ROS, valutata mediante analisi citofluorimetrica. L'induzione di COX-2 è conseguente alla attivazione dei fattori di trascrizione NF- κ B e PPAR γ ed è mediata dalle vie di trasduzione che coinvolgono proteinchinasi C, tirosinochinasi e MAP-kinasi. Il ruolo dei ROS nella induzione di COX-2 è stato circostanziato mediante impiego di donatori di ROS (DMNQ e PMS) e di composti ad attività antiossidante (NAC). In particolare è stato evidenziato in questo contesto il ruolo fondamentale della attivazione dell'enzima NADPH ossidasi. Al contrario, altre possibili fonti di ROS (via mitocondriale, via della lipoossigenasi) non sono coinvolte nella induzione di COX-2 che accompagna il processo di differenziazione monocita/macrofago. Il ruolo della NADPH ossidasi è stato ulteriormente circostanziato tramite valutazione, mediante analisi di Western, dei livelli delle sue subunità p47^{phox} e gp91^{phox}, unitamente al ruolo della GTPasi Rac2. Da questo studio emerge un ruolo critico dei ROS, prodotti dall'enzima NADPH ossidasi, nella espressione di COX-2 che accompagna la differenziazione monocita/macrofago. Alterazioni dello stato ossidoriduttivo presenti a livello di placca possono pertanto incrementare, attraverso l'espressione di COX-2, il potenziale infiammatorio dei macrofagi presenti nella placca stessa.

LA SOMMINISTRAZIONE CRONICA A LUNGO TERMINE DI ANGIOTENSINA II INDUCE L' ESPRESSIONE DELL' INIBITORE TISSUTALE DELLE METALLOPROTEINASI-1 (TIMP-1) NELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE DELL' AORTA DI RATTO *in vivo*.

G. Castoldi¹, C.R.T. di Gioia², F. Pieruzzi¹, G. Busca¹, W. van de Greef¹, A. Stella¹

¹UDA Nefrocardiovascolare, Università di Milano-Bicocca, Az.Osp. San Gerardo, Monza; ²Istituto di Anatomia Patologica, Università La Sapienza, Roma.

Obbiettivo: L' angiotensina II (Ang II) svolge un ruolo importante nei processi di rimodellamento vascolare. Abbiamo in precedenza dimostrato che la somministrazione cronica a breve termine (6 giorni) di Ang II nel ratto aumenta l'espressione di TIMP-1, il principale inibitore endogeno delle metalloproteinasi, nelle cellule muscolari lisce dell'aorta. Dato che i processi di rimodellamento richiedono tempi lunghi perche' possano instaurarsi, lo scopo di questo lavoro e' stato valutare se: 1) la somministrazione cronica a lungo termine di Ang II nel ratto induce l'espressione di TIMP-1 a livello delle cellule muscolari lisce di aorta; 2) l'induzione di TIMP-1 e' mediata dai recettori AT1.

Metodi: a Ratti Sprague Dawley e' stata misurata la pressione arteriosa sistolica (PAS,mmHg; tail cuff) ogni tre giorni per 5 settimane. Dopo la prima settimana di controllo ai ratti si somministrava, tramite una minipompa osmotica impiantata sottocute, Ang II (200 ng/kg/min, n=8) o soluzione fisiologica (n=6) per 25 giorni. Al termine del periodo sperimentale, si prelevava un campione di plasma per misurare l'attivita' plasmatica della renina (metodo RIA), e si espantava l' aorta. Sul vaso si effettuavano prelievi lungo l'asse trasversale che venivano montati in OCT e congelati in azoto liquido, previo passaggio in isopentano. Una sezione di aorta veniva fissata in formalina per l'analisi istologica e una valutazione morfometrica. La tonaca media dell'aorta rimanente veniva separata dall'endotelio e dall'avventizia e direttamente congelata in azoto liquido. Sulla tonaca media dell'aorta l' espressione genica di TIMP-1 e' stata misurata con il Northern blotting, mentre l'espressione proteica di TIMP-1 e' stata valutata sulle sezioni aortiche con metodiche di immunistoichimica. La presenza di collagene (colorazione Sirius Red) nella tonaca media dell'aorta e' stata quantificata con un sistema computerizzato di analisi (IAS 2000, Delta Sistemi).

Per indagare il ruolo dei recettori AT1 nell'induzione di TIMP-1 da parte dell' Ang II, a cellule muscolari lisce di aorta di ratto in coltura e' stata aggiunta Ang II (5×10^{-8} M) o veicolo, e Ang II + losartan (1×10^{-6} M) (n=3). Dopo tre ore di trattamento su queste cellule e' stata valutata l' espressione dell' mRNA di TIMP-1 con il Northern Blotting.

Risultati: l' Ang II provocava un aumento della PAS nei ratti trattati ($p < 0.001$) rispetto ai ratti di controllo, mentre l'attivita' plasmatica della renina risultava soppressa ($p = 0.001$). L'Ang II aumentava l'espressione dell'mRNA di TIMP-1 ($p < 0.05$) e l' immunistoichimica ha dimostrato una maggior espressione di TIMP-1 nelle cellule muscolari lisce di aorta nei ratti trattati con Ang II rispetto ai ratti di controllo. Non vi erano invece differenze tra i due gruppi nel contenuto di collagene nella tonaca media ($p = NS$). *In vitro*, l'Ang II aumentava l'espressione dell'mRNA di TIMP-1 ($p < 0.01$), e tale induzione veniva bloccata dal trattamento con losartan ($p < 0.01$).

Conclusioni: la somministrazione cronica a lungo termine di Ang II induce l'espressione di TIMP-1 a livello delle cellule muscolari lisce dell'aorta di ratto, in assenza di alterazioni morfologiche del vaso. L'effetto dell' Ang II su TIMP-1 e' mediato dai recettori AT1.

LIPEMIA POSTPRANDIALE E SENSIBILITA' ALL'INSULINA

Cristina Berra, Emanuela Colombo, Adriana Torri, Domenico Sommariva, Adriana Branchi*

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

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

La lipemia postprandiale è considerata un importante indice di rischio cardiovascolare. Lo studio della lipemia postprandiale si avvale in genere di un pasto di prova a relativamente alto contenuto in grassi. Il pasto standardizzato, sebbene di grande utilità nelle prove sperimentali, non rispecchia tuttavia l'effettiva assunzione abituale di nutrienti. Scopo di questo studio è stato quello di valutare le modificazioni postprandiali del quadro lipidico in condizioni vicine a quelle usuali di vita. Nello studio sono inclusi 76 soggetti, 37 di sesso maschile e 39 di sesso femminile. In tutti è stato eseguito un prelievo di sangue il mattino a digiuno, dopo 2 e dopo 4.30 ore dal pasto principale (14:30 e 17:00) per la determinazione dei parametri biochimici. Per ogni soggetto è stata eseguita un'accurata analisi alimentare che ha permesso di ricostruire la quantità ed il tipo dei nutrienti assunti a colazione ed a pranzo. Per i maschi l'apporto calorico totale è risultato essere in media di 1183 Kcal ripartito in carboidrati 52%, grassi 30% e proteine 18%. Per le donne, l'apporto calorico era di 1049 Kcal con il 50% di carboidrati, il 31% di grassi ed il 19% di proteine. Le fibre alimentari erano 17 g per gli uomini e 13 g per le donne. In media, i trigliceridi basali e l'Apo B erano più alti ed il colesterolo HDL e l'Apo A1 più bassi negli uomini che nelle donne. Non si sono riscontrate altre differenze significative tra i due gruppi. I trigliceridi hanno raggiunto il loro massimo dopo 4.30 ore dal pasto principale (+44% negli uomini e +27% nelle donne). L'area della curva della trigliceridemia è risultata significativamente maggiore negli uomini che nelle donne. Sia negli uomini che nelle donne, il colesterolo LDL (formula di Friedewald) ed il colesterolo HDL sono significativamente diminuiti dopo 2 e 4.30 ore dal pasto principale. La sensibilità all'insulina, valutata mediante HOMA è risultata bassa in 15 uomini e 14 donne. Gli uomini con bassa sensibilità all'insulina avevano il BMI, la circonferenza della vita e quella dei fianchi maggiore di quelli con normale sensibilità all'insulina. Le donne insulino-resistenti differivano da quelle non insulino resistenti solo per la circonferenza della vita. L'area della curva della trigliceridemia è risultata essere 1944 ± 261 negli uomini e 1641 ± 192 nelle donne con insulino-resistenza. La differenza tra i due gruppi non è risultata significativa. Negli uomini non insulino-resistenti l'area della curva era di 1580 ± 127 (non significativamente diversa da quella degli uomini con insulino-resistenza) e nelle donne non insulino-resistenti era di 1111 ± 98 , cioè significativamente minore di quella delle donne insulino-resistenti e degli uomini sia insulino-resistenti che non insulino-resistenti. In conclusione gli uomini hanno in media una trigliceridemia basale e postprandiale più elevata che le donne. La presenza di insulino-resistenza, che è associata ad obesità addominale sia negli uomini che nelle donne, aumenta i valori basali e postprandiali dei trigliceridi più nelle donne che negli uomini.

EFFETTI DELLA SIMVASTATINA SULLA PRESSIONE ARTERIOSA IN PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI

Emanuela Colombo, Anna Maria Fiorenza, Adriana Torri, Cristina Berra, Angelo Rovellini*, Domenico Sommariva, Adriana Branchi*

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

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

La simvastatina è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in pazienti ipercolesterolemici. E' probabile che l'effetto sia in gran parte sostenuto dalla sua capacità di ridurre le lipoproteine aterogene e di aumentare il colesterolo HDL. La simvastatina comunque possiede altri effetti che potrebbero avere un ruolo nella riduzione del rischio cardiovascolare, tra questi un'azione sulla funzione endoteliale che è tipicamente alterata nei pazienti ipercolesterolemici. Un miglioramento del rilassamento vascolare endotelio-dipendente dovrebbe ridurre il tono vascolare, aumentando la distensibilità dall'albero arterioso. L'effetto finale potrebbe essere una riduzione della pressione arteriosa.

Scopo di questo studio è stato quello di verificare se la simvastatina ad un dosaggio da 10 a 40 mg al giorno ha un effetto sulla pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD). Nello studio sono stati inclusi 139 pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva. Dopo 2 mesi di simvastatina 10 mg, la PAD si è ridotta del 2.2% e la PAS del 2.3%. Il colesterolo totale si è ridotto del 19.9%, il colesterolo LDL del 26.1%, i trigliceridi del 11.7%. In 130 pazienti, la dose di simvastatina è stata aumentata a 20 mg al giorno e dopo 2 mesi nei 54 pazienti che non avevano raggiunto l'obiettivo terapeutico, la dose è stata incrementata a 40 mg al giorno. Dopo 20 e 40 mg di simvastatina, i valori medi di PAD e PAS sono risultati più bassi rispetto al basale, ma non significativamente diversi da quelli osservati dopo 10 mg del farmaco. Ai due dosaggi di 20 e 40 mg si è invece osservato l'atteso maggiore effetto sul quadro lipidico. L'analisi della regressione multipla ha dimostrato che solo la PAD e la PAS basale erano associate alla diminuzione della pressione arteriosa. La dose di simvastatina, le variazioni dei lipidi sierici, del colesterolo lipoproteico e del peso corporeo non davano invece un contributo significativo alla diminuzione della pressione. L'analisi della regressione ha pertanto suggerito che l'azione ipotensiva fosse maggiore nei pazienti ipertesi rispetto ai normotesi. In effetti, nei primi la PAD si è ridotta di 2.7 mmHg e la PAS di 6.3 mmHg, dopo 10 mg, di 4.6 e di 8.2 mmHg dopo 20 mg e di 5.6 e di 9.2 mmHg dopo 40 mg, mentre nei secondi le variazioni rispetto al basale sono risultate non significative. Le variazioni del quadro lipidico sono risultate invece sovrapponibili nei pazienti ipertesi ed in quelli normotesi. Si può pertanto concludere che la simvastatina anche a basse dosi esercita un effetto antiipertensivo nei pazienti ipercolesterolemici con ipertensione arteriosa moderata e che tale effetto sembra essere indipendente dalle proprietà ipolipemizzanti del farmaco. E' possibile che l'azione ipotensiva della simvastatina possa essere mediata dall'interazione con alcuni meccanismi responsabili dell'ipertensione arteriosa e perciò non si evidenzia nei soggetti con valori pressori normali.

PRESENTAZIONI II SESSIONE
ore 14.30

STUDIO DI NUOVI LIGANDI ATTIVI SUI PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR) α E γ

A. Pinelli, M. Crestani, N. Mitro, F. Liodice, A. Sparatore, L. Villa, A. Lavecchia, G. Fracchiolla, J. -C. Fruchart, E. Novellino, V. Tortorella, R. Paoletti

Pag. 12

ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE: PROPOSTA DI STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 DI UNA PRECISA AREA GEOGRAFICA ITALIANA.

A.C. Bossi, A. E. Pontiroli, P. M. Piatti, G. Meregalli, A. Balini, D. Beni, B. Cremonesi e A.L. Catapano

Pag. 13

PREDITTIVITA' DELL'ANALISI PSICOMETRICA SULL'EFFICACIA DI UN TRATTAMENTO NON INTENSIVO DELL'OBESITA'

E. Dalla Valle, Fulvio Muzio, Domenico Sommariva

Pag. 14

TRATTAMENTO DI PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI CON INIBITORI DELL'HMG COA REDUTTASI: RIDUZIONE DELL'ISPESSIMENTO CAROTIDEO E DEI LIVELLI PLASMATICI DI MOLECOLE D'ADESIONE SOLUBILI

Fantappiè S., Garlaschelli K., Grigore L., Maggi F. M., Raselli S., Redaelli L., Catapano A.L..

Pag. 15

VERCAT: "VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ASSOLUTO NELLA POPOLAZIONE DELL'AREA DI TORTONA"

E. Tragni, C. Dossena, B. Traversa, A. Bertelli, F. Bennicelli, A. L. Catapano

Pag. 16

CARATTERISTICHE GENETICHE, BIOCHIMICHE E CLINICHE DEL DEFICIT DI LCAT IN ITALIA

L. Calabresi, A. Costantin, L. Pisciotta, S. Bertolini, G. Franceschini.

Pag. 17

STUDIO DI NUOVI LIGANDI ATTIVI SUI PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR) α E γ

A. Pinelli¹, M. Crestani¹, N. Mitro¹, F. Liodice², A. Sparatore³, L. Villa³, A. Lavecchia⁴, G. Fracchiolla², J.C. Fruchart⁵, E. Novellino⁴, V. Tortorella², R. Paoletti¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano; ² Dipartimento Farmaco-Chimico, Università degli Studi di Bari; ³ Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi di Milano; ⁴ Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università di Napoli "Federico II"; ⁵ Institut Pasteur de Lille, France

I Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) sono fattori di trascrizione che appartengono alla cosiddetta superfamiglia dei recettori ormonali nucleari attivati dagli acidi grassi e dai loro metaboliti. Sono stati isolati tre sottotipi recettoriali in varie specie animali, denominati PPAR α , PPAR β e PPAR γ , codificati da geni diversi e caratterizzati da una differente distribuzione tissutale; in particolare PPAR α è espresso in tessuti metabolicamente attivi quali fegato, cuore, reni e muscolo; PPAR γ è abbondantemente espresso nel tessuto adiposo, mentre PPAR β è praticamente ubiquitario.

I PPARs sono coinvolti in diverse patologie di larga diffusione quali il diabete di tipo 2, aterosclerosi, cancro, infiammazione e disordini della cute.

Evidenze sperimentali hanno dimostrato a tale proposito che PPAR α è il recettore attraverso il quale i fibrati mediano i loro effetti sul metabolismo lipidico, mentre i glitazoni, farmaci in grado di migliorare il controllo della glicemia nel diabete di tipo 2, devono la propria efficacia terapeutica ad una azione selettiva su PPAR γ .

Pertanto il profilo combinato di un agonista misto PPAR α/γ appare quanto mai opportuno per la prevenzione di complicanze cardiovascolari e per il trattamento dell'iperglicemia.

Sono stati quindi sintetizzati degli isomeri ottici degli analoghi chirali dell'acido clofibrico analizzati poi mediante saggio di cotrasfezione di cellule di mammifero utilizzando la proteina di fusione tra il *DNA binding Domain* (DBD) del fattore di trascrizione di lievito GAL4 e il *Ligand Binding Domain* (LBD) di PPAR α o PPAR γ .

Inoltre sono stati effettuati saggi di *protease protection assay* per valutare variazioni della conformazione del recettore in seguito a trattamento con tali molecole e a saggio biologico mediante differenziamento di preadipociti ad adipociti maturi per confermare l'attivazione di PPAR γ .

I risultati ottenuti mostrano un'attività mista PPAR α/γ per un composto denominato MS39, con un centro chirale in configurazione (S) che, agendo da agonista parziale, risulta terapeuticamente utile per aumentare la sensibilità all'insulina senza determinare un effetto adipogenico, tipico degli agonisti puri di PPAR γ , che si riscontra invece in pazienti trattati con i glitazoni.

MS39 può pertanto rappresentare il *leader compound* di nuovi farmaci da impiegare nel controllare disordini metabolici che precludono a malattie come il diabete di tipo II, l'aterosclerosi, l'obesità.

ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE: PROPOSTA DI STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 DI UNA PRECISA AREA GEOGRAFICA ITALIANA.

A.C. Bossi, A. E. Pontiroli^o, P. M. Piatti*, G. Meregalli, A. Balini, D. Beni, B. Cremonesi e A.L. Catapano[^]

*U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia - Ospedali Riuniti di Treviglio (BG), ^oClinica Medica – Univ. Studi Milano, Osp. S. Paolo, *Div. Medicina Interna-Univ. Vita Salute, 1st. Scient. S. Raffaele (MI) e [^]Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Univ. Studi Milano*

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) rappresenta un fattore di rischio indipendente per le patologie vascolari cardiache e periferiche. Obiettivi dello studio: gli Autori si propongono di rilevare la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e minori in pazienti ambulatoriali con DMT2 afferenti ai Centri partecipanti al "Progetto RCVA-Net (ubicati in Lombardia e Piemonte), al fine di valutare le correlazione con Fattori di Rischio CFR) mediante appropriata analisi multivariata. Metodi: rilevazione annuale dei dati clinici e laboratoristici, con specifica attenzione agli eventi vascolari maggiori e minori, mediante registrazione su apposita scheda informativa o su supporto informatico. Criteri di inclusione: pazienti DMT2, F e M, età 35-75 anni. Per coloro senza macroangiopatia si valuteranno i FR per primo evento coronarico e/o cerebrale e/o vascolare periferico, di tipo maggiore o minore. Per coloro con macroangiopatia si valuteranno i FR per successivo evento vascolare, di tipo maggiore o minore. Criteri di esclusione: DMT2 di età <35 aMi o >75 anni t pz. con BMI <25, Diabetici di tipo I o altro diabete autoimmune, Diabete secondario (metasteroideo da pancreatopatie, da epatopatie), Poliendocrinopatie, IRC di grado medio o grave (creatinina >2mg/dL), Transaminasi >3 volte, etilismo, neoplasie. Dati: inizialmente si registrerà la presenza di familiarità per patologie metaboliche e vascolari, l'epoca d'insorgenza del DMT2 e di altre eventuali patologie; verranno poi riportati annualmente le abitudini al fumo, l'uso di alcool, l'attività fisica, il BMI, la circonferenza addominale; si registreranno i parametri biochimici (HbA1c, glicemia basate e post-prandiale, microalbuminuria, quadro lipidico...), la P.A.O. e la F.C., l'uso abituale di farmaci e la presenza o la comparsa di complicanze micro e macro vascolari; si codificherà un eventuale avvenuto decesso mediante classificazione ICD, avendo cura di consultare i registri di reparto o le SD Ospedaliere; in alternativa si contatterà il MMG.

PREDITTIVITA' DELL'ANALISI PSICOMETRICA SULL'EFFICACIA DI UN TRATTAMENTO NON INTENSIVO DELL'OBESITA'

Elena Dalla Valle, Fulvio Muzio, Domenico Sommariva

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

L'obesità è considerata un fattore di rischio per l'arteriosclerosi e la sua correzione rientra nei programmi di prevenzione della malattia. I risultati della terapia dell'obesità sono tuttavia alquanto deludenti e a tutt'oggi è in corso la ricerca di un modello terapeutico che possa garantire un successo duraturo. La valutazione delle condizioni psicopatologiche può essere importante per la costruzione di un adeguato piano di trattamento dell'obesità. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se indicatori psicometrici sono in grado di predire il risultato di un programma terapeutico di gruppo, di tipo dietetico e cognitivo-comportamentale, nel paziente obeso. Sono stati arruolati e hanno completato il programma psico-educazionale 102 pazienti (77 donne e 25 uomini) affetti da obesità primitiva ($BMI=35,4\pm 5,69$ nelle donne e $35,4\pm 3,91$ negli uomini). I pazienti nel corso della visita di arruolamento e dell'ultimo incontro di gruppo (5 mesi dopo) sono stati sottoposti ad un test per la valutazione della presenza di disturbi psicopatologici (Test SCL-90). Dopo un periodo di dieta libera di una settimana (controllata con analisi alimentare retrospettiva), i pazienti iniziavano una dieta ipocalorica equilibrata (grassi 28%, carboidrati 58% e proteine 14% delle calorie totali). Nei 5 mesi successivi i pazienti venivano sottoposti a visite di gruppo a cadenza mensile consistenti in educazione alimentare e terapia cognitivo-comportamentale. Al termine dei 5 mesi, il calo ponderale medio è risultato di 6,2 Kg (7,1%) nelle donne e 9,1 Kg (8,8%) negli uomini. Dei 102 pazienti, 43 (37 donne e 6 uomini) sono risultati positivi al test psicometrico somministrato, mentre 59 pazienti (40 donne e 19 uomini) sono risultati negativi. Il calo ponderale medio nei pazienti con test negativo è risultato significativamente maggiore che nei pazienti con test positivo (nelle donne 8,2% verso 5,8% e negli uomini 9,4% verso 7,4%). Trentun pazienti (23 donne e 8 uomini) hanno proseguito la dieta per altri 7 mesi con controlli individuali trimestrali. Rispetto ai valori basali, le donne con test negativo hanno avuto un calo ponderale medio di 11,6% e le donne con test positivo di 7,9%. Negli uomini le variazioni sono risultate essere 16,1% e 2,6%. Negli uomini, le differenze non sono comunque significative per la scarsa numerosità del campione (5 con test negativo e 3 con test positivo).

In conclusione, i risultati di questo studio evidenziano nei pazienti obesi con test di screening negativo, una buona risposta ad una terapia di gruppo non-intensiva. Anche i pazienti obesi con test di screening positivo hanno avuto un discreto calo ponderale che è tuttavia risultato significativamente minore di quello dei pazienti con test negativo. Questo suggerisce che i disturbi comportamentali svolgono un ruolo rilevante nella risposta alla terapia dietetica e, probabilmente, hanno anche una responsabilità nella genesi dell'obesità stessa. L'impostazione della terapia dimagrante non può dunque non tenere conto dei risultati preliminari dell'analisi comportamentale, onde predisporre un piano dietetico e psico-educazionale adattato alla personalità del paziente.

TRATTAMENTO DI PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI CON INIBITORI DELL'HMG CoA REDUTTASI: RIDUZIONE DELL'ISPESSIMENTO CAROTIDEO E DEI LIVELLI PLASMATICI DI MOLECOLE D'ADESIONE SOLUBILI

Fantappiè Simona, Garlaschelli Katia, Grigore Liliana, Maggi Franco M., Raselli Sara, Redaelli Laura e Catapano Alberico Luigi.

Università di Milano, Dipart. Di Scienze Farmacologiche, Centro per lo studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Milano, Italia

La terapia ipolipemizzante con inibitori dell'HMG-CoA (HMG-CoA) reduttasi riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari correlati alla patologia aterosclerotica.

La misurazione dello spessore della tonaca intima-media della carotide comune costituisce un indice della progressione della aterosclerosi.

Le molecole di adesione cellulare (CAMs) , espresse sulla superficie endoteliale giocano un ruolo-chiave nel processo infiammatorio aterosclerotico, ed una aumentata espressione di queste molecole è stata dimostrata in pazienti ipercolesterolemici.

Scopo della ricerca è stato quello di verificare l'effetto dei trattamenti con pravastatina (20 mg/die, n=38) e fluvastatina (40 mg/die, n=38) dopo 6 e 12 mesi di trattamento sia sull' IMT che sui livelli plasmatici di CAMs (P-selectina, VCAM, ICAM) e sui parametri di attività infiammatoria (CRP e fibrinogeno).

I pazienti selezionati (n=76) erano di entrambi i sessi, non presentavano patologia cardiovascolare, diabete, ipertensione né obesità. In Tab. 1 sono riportati i profili lipidici del gruppo di pazienti.

Tot Chol. mg/dl	HDL chol. mg/dl	Ldl Chol mg/dl	TG mg/dl	Apo B mg/dl	ApoAI mg/dl
280 ± 36	57± 12	196 ± 37	133 ± 54	140 ± 22	156 ± 23

Come previsto i trattamenti hanno ridotto in misura significativa il colesterolo totale, il colesterolo LDL ed i livelli di ApoB ($p < 0.0001$ a 6 e 12 mesi senza differenze tra i due gruppi di trattamento) nonché i valori di ispessimento della carotide comune misurati mediante ultrasonografia B-mode (Tab. 2). I valori di P-selectina si sono ridotti in misura significativa già dopo 6 mesi di trattamento, e si sono mantenuti a 12 mesi, mentre gli altri parametri ICAM e VCAM non hanno subito variazioni significative.

	P-selectina ng/ml	IMT mm	h-sICAM-1 ng/ml	h-sVCAM-1 ng/ml	CRP mg/l	Fibrinogeno mg/dl
Tempo 0	118.8 ± 76.2	0.93 ± 0.19	305.5 ± 103.1	392.2 ± 97.4	1.54 ± 1.03	327 ± 79
6 mesi	65.6 ± 52.8*	0.90 ± 0.18	287.6 ± 91.8	408.9 ± 90.4	1.42 ± 0.87	347 ± 77
12 mesi	58.6 ± 33.2^	0.83 ± 0.16*	298.2 ± 111.7	431.2 ± 80.2	1.70 ± 1.57	357 ± 80

Test t di Student confrontato col tempo 0: * $p < 0.001$, ^ $p < 0.0001$.

In **conclusione** il trattamento di pazienti ipercolesterolemici con inibitori dell'HMG-CoA redattasi antagonizza la progressione del processo aterosclerotico, riducendo i livelli plasmatici di colesterolo e presumibilmente riducendo l'attivazione piastrinica poiché solo la P-selectina risulta ridotta.

VERCAT: "VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ASSOLUTO NELLA POPOLAZIONE DELL'AREA DI TORTONA"

Elena Tragni, Cesare Dossena*, Barbara Traversa*, Alessandra Bertelli, Federico Bennicelli*, Alberico L. Catapano

SERVIZIO DI EPIDEMIOLOGIA E FARMACOLOGIA PREVENTIVA (SEFAP), DIPARTIMENTO DI SCIENZE FARMACOLOGICHE, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO; *OSPEDALE DI TORTONA, REPARTO DI MEDICINA INTERNA
Studio svolto nell'ambito del Progetto RCVAnet della SISA, Sezione Regionale Lombarda

Obiettivi dello studio.

1. Valutare la distribuzione del RCVA in un campione della popolazione dell'area di Tortona.
2. Valutare nei soggetti a medio-basso rischio l'andamento nel tempo del RCVA.
3. Valutare in soggetti ad alto rischio l'effetto di interventi mirati alla riduzione del RCVA.

Disegno dello studio. Lo studio coinvolge circa 30 Medici di Medicina Generale (MMG) che arruolano, secondo una lista di randomizzazione, un numero minimo di 30 soggetti dalle loro liste (ambosessi; età 45-75 anni). Il MMG effettua una visita standardizzata con il rilevamento di dati anamnestici, dei principali parametri antropometrici e vitali e fa compilare ai soggetti un questionario sulle abitudini alimentari e uno sullo stato di salute. Il MMG invia i soggetti al Reparto di Medicina Interna dell'Ospedale di Tortona (Centro) per l'esecuzione di un prelievo ematico, di una visita obiettiva e di esami diagnostici non invasivi (ECG ed ECO-TSA). Sulla base dei dati raccolti viene calcolato il rischio coronarico assoluto (RCA) inteso come probabilità percentuale di avere eventi cardiovascolari nei prossimi 10 anni, utilizzando l'algoritmo di Framingham. I soggetti che risultano avere un $RCA \geq 20\%$ (RA) vengono indirizzati ad un intervento mirato alla riduzione dello stesso e rivisti dal MMG ed dal Centro a 2, 6 e 12 mesi dalla prima visita per verificare l'efficacia della strategia adottata. A 12 mesi dall'arruolamento anche i soggetti con $RCA < 20\%$ (RB) tornano dal MMG ed al Centro per una visita di controllo. Lo studio prevede che vengano arruolati almeno 720 soggetti con RB ed almeno 180 soggetti RA. Lo studio verrà chiuso quando saranno raggiunti gli obiettivi di numerosità indicati. Risultati. Ad oggi sono operativi nell'ambito dello studio 16 MMG, che hanno arruolato complessivamente 275 pazienti, di cui 233 a basso rischio (RB) e 42 ad alto rischio (RA). 84 hanno terminato lo studio (62 RB; 15 RA), i rimanenti si trovano in una fase intermedia. I fattori di rischio principali, rilevati all'arruolamento, sono così distribuiti:

	TOTALE	RB	RA
età	59,4±8,3	58,9±8,1	62,5±8,4 *
IMC	26,4±4,3	26,3±4,4	27,0±3,6
PAS (mm Hg)	137,0±14,6	135,7±13,9	144,5±16,4 **
PAD (mm Hg)	82,5±7,1	82±6,8	85,2±8,1 *
CT (mg/dL)	219,3±42,2	216,2±38,6	234,6±55,9 *
C-LDL (mg/dL)	135,7±38,2	133,1±33,8	150,2± 55,0 *
C-HDL (mg/dL)	58,4±16,1	60,3±15,8	47,6±13,0 **
TG (mg/dL)	126,1±78,8	114,0±60,2	193,6±124,5 **
GLU (mg/dL)	99,8±21,5	97,3±17,4	113,6±33,7 **
RCA (% in 10 anni)	11,4±7,7	9,0±4,8	24,6±6,9 **

(*) p<0,01 (**) p<0,001

Il 53% dei soggetti arruolati è di sesso maschile (RB 46%; RA 93%); l'82% non fuma (RB 86%; RA 61%); il 63% svolge attività fisica saltuaria o regolare (RB 63%; RA 73%); il 40% non assume alcolici (RB 43%; RA 24%). Le principali patologie che concorrono a determinare un livello elevato di rischio coronarico sono così distribuite: obesità nel 23% dei soggetti (RB 22%; RA 29%); ipertensione nel 42% (RB 41%; RA 44%); diabete nel 9% (RB 7%; RA 19%); dislipidemie nel 33% (RB 30%; RA 54%). Nel 40% dei soggetti l'esame ecocardiografico dei tronchi sovra-aortici ha rilevato la presenza di placche aterosclerotiche e/o stenosi carotidea. Durante i 12 mesi di follow up i livelli di tutti i fattori di rischio cardiovascolare sono risultati significativamente diminuiti nei soggetti RA, con una riduzione del RCA del 21% a 2 mesi, del 13,4% a 6 mesi e del 18,3% ad 1 anno, rispetto al valore basale.

Conclusioni. 42 RA (16% dei soggetti finora arruolati) sono stati avviati ad una terapia mirata alla riduzione del rischio coronarico assoluto. La strategia di intervento adottata ha portato ad un abbassamento del rischio coronarico assoluto di 4,5 unità, fino a raggiungere un valore medio del 20,1%, al termine del follow-up.

CARATTERISTICHE GENETICHE, BIOCHIMICHE E CLINICHE DEL DEFICIT DI LCAT IN ITALIA

L. Calabresi, A. Costantin, L. Pisciotto*, S. Bertolini*, G. Franceschini.

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

Mutazioni nel gene dell'LCAT causano due rare malattie: il deficit familiare di LCAT (FLD) e il "fish-eye disease" (FED). Nei soggetti FLD omozigoti l'LCAT è assente o inattivo, con conseguente assenza di colesterolo esterificato nel plasma. Nei soggetti FED omozigoti, l'LCAT non è in grado di esterificare il colesterolo contenuto nelle HDL ma può esterificare il colesterolo in VLDL e LDL. Clinicamente gli omozigoti FLD presentano opacità corneale, anemia, proteinuria e insufficienza renale che può richiedere dialisi o trapianto, mentre i soggetti FED presentano solo opacità corneale. Il rischio cardiovascolare associato a queste due patologie è ancora sconosciuto. Recentemente abbiamo identificato 7 probandi, originari da diverse regioni italiane, con deficit di LCAT. L'analisi genetica ha identificato 10 mutazioni, di cui 8 nuove e 2 già descritte. Quattro probandi risultano affetti da deficit familiare di LCAT. In questi soggetti le concentrazioni plasmatiche di HDL-C sono drammaticamente ridotte (9.0 ± 2.7 mg/dl) così come le concentrazioni plasmatiche di apoA-I e apoA-II (39.4 ± 3.4 e 10.0 ± 1.8 mg/dl). L'attività dell'LCAT e la velocità di esterificazione del colesterolo (CER) sono uguali a zero e le concentrazioni plasmatiche di LCAT sono significativamente ridotte (0.65 ± 0.21 μ g/ml, valori normali: 3.1-6.7 μ g/ml). Gli altri 3 soggetti sono affetti da FED; anch'essi presentano concentrazioni plasmatiche di HDL-C significativamente ridotte (12.5 ± 4.9 mg/dl); le concentrazioni plasmatiche di apoA-I e apoA-II risultano rispettivamente di 51.3 ± 10.4 e 12.8 ± 1.8 mg/dl. L'esterificazione substrato-dipendente (CER) è normale (38.8 ± 6.7 nmol/ml/h, valori normali: 30-60 nmol/ml/h) mentre l'attività dell'LCAT è quasi zero. Le concentrazioni plasmatiche di LCAT risultano ridotte (1.50 ± 1.20 μ g/ml). Tre probandi FLD e 2 probandi FED presentano insufficienza renale, che in un caso ha richiesto il trapianto di rene; nessuno dei soggetti analizzati ha avuto eventi cardiovascolari.

Progetto Telethon: GP0264Y02