Libro degli abstract

Presentazioni Giovani Ricercatori

SOCIETA' ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

Sezione Regionale Lombarda

Congresso Regionale SISA Sezione Lombarda
con la partecipazione di AMD e SID Sezioni Lombarde

**IL SOGGETTO AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE:
UN APPROCCIO INTEGRATO**

Milano, 15-16 Aprile 2011

Sede congressuale: ATAHOTEL EXECUTIVE

PROGRAMMA

VENERDÌ, 15 APRILE 2011

09.00	Apertura del Congresso - Presidente SISA Lombardia	
09.30 - 11.30	LETTURE MAGISTRALI Moderatori: D. Sommariva, A. Branchi, A. Poli	
09.30 - 10.00	Immunità ed aterosclerosi	C. Garlanda
10.00 - 10.30	Farmaci ipolipemizzanti presente e futuro	A. Corsini
10.30 - 11.00	Un farmaco per il trattamento del diabete di tipo 2: metformina vizi e virtù	PM. Piatti
11.00 - 11.30	Terapia orale per il diabete di tipo 2: un triennio di conferme dagli inibitori della DPP-4	G. Derosa
11.30 - 13.00	PRESENTAZIONI GIOVANI RICERCATORI Moderatori: A. Corsini, PM. Piatti, A. Branchi, D. Sommariva	
13.00 – 14.00	**Sessioni Poster** durante Colazione a buffet	
14.00 –16.00	SIMPOSIO AMD SID DIABETE E CANCRO: UNA CONNESSIONE PREVEDIBILE E AFFRONTABILE? Moderatori: A. C. Bossi, S. Barni, P. Rampini	
	Interrelazioni fra diabete e cancro	S. Barni
	Il buon controllo e autocontrollo della glicemia può aiutare nella prevenzione della patologia tumorale dei soggetti portatori di diabete mellito? Aspetti fisiopatologici	A. C. Bossi
	Diabete mellito e tumore della mammella: recenti trial clinici e prospettive future	A. Gennari
	Diabete mellito e altri tumori solidi: metanalisi e prospettive cliniche	F. Petrelli
16.00 - 17.30	PRESENTAZIONI GIOVANI RICERCATORI Moderatori: A. L. Catapano, M. Crestani, L. Calabresi, L. Colombo	
17.30	Chiusura giornata	

PROGRAMMA

SABATO, 16 APRILE 2011

09.00 - 12.00 **X GIORNATA STUDIO SISA LOMBARDIA**
Ricerca clinica e di base nell'area cardiovascolare

09.00 - 10.30 **PRESENTAZIONI GIOVANI RICERCATORI**
Moderatori: D. Sommariva, A. Corsini, L. Colombo, A. Poli, A. L. Catapano

10.30 - 11.00 **Lettura: Subsets linfocitari e malattia cardiovascolare** E. Ammirati
Moderatore: M. Crestani

11.00 - 11.30 **Coffee break**

11.30 - 12.00 **Lettura: I microRNA e malattie cardiache** G. Condorelli
Moderatore: L. Calabresi

12.00 - 12.30 **Premio G.Galli - Presentazione attività di ricerca**
Presiedono: M. Galli Kienle, L. C. Galli

12.30 - 13.00 **Premiazioni migliori presentazioni GIOVANI RICERCATORI**
Presiedono: A. L. Catapano, D. Sommariva, A. Branchi, A. Corsini, PM. Piatti, M. Crestani, L. Calabresi, L. Colombo, A. Poli

13.00 **Chiusura congresso**

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Alberico L. Catapano
Presidente SISA - Sezione Lombarda

COMITATO SCIENTIFICO

Adriana Branchi
Laura Calabresi
Alberico L. Catapano
Luigi Colombo
Alberto Corsini
Maurizio Crestani
PierMarco Piatti
Andrea Poli
Domenico Sommariva

RELATORI/MODERATORI

E. Ammirati
S. Barni
A. C. Bossi
A. Branchi
L. Calabresi
A. L. Catapano
L. Colombo
G. Condorelli
A. Corsini
M. Crestani
G. Derosa
L. C. Galli
M. Galli Kienle
C. Garlanda
A. Gennari
F. Petrelli
PM. Piatti
A. Poli
P. Rampini
D. Sommariva

Comunicazioni orali

Presentazione di lavori scientifici clinico-sperimentali in seduta plenaria. Il tempo a disposizione per le presentazioni è di 10 min più 3 min di discussione

Venerdì, 15 aprile 2011

11.30-13.00 Presentazioni Giovani Ricercatori - I Sessione
Moderatori: A. Corsini, PM. Piatti, A. Branchi, D. Sommariva

1 Ossoli Alice Federica
2 Cermenati Gaia
3 Greco Carolina M
4 Galmozzi Andrea
5 Zocchi Luca
6 Lombardi Rosa
7 Vaghi Fabrizio

16.00-17.30 Presentazioni Giovani Ricercatori - II Sessione
Moderatori: A.L. Catapano, M. Crestani, L. Calabresi, L. Colombo

1 Cinquanta Paola
2 Cutuli Lucia
3 Amadio Patrizia
4 Gianellini Sara
5 Casula Manuela
6 Simonelli Sara
7 Tramontana Simona

Sabato, 16 aprile 2011

09.00-10.30 Presentazioni Giovani Ricercatori - III Sessione
Moderatori: D. Sommariva, A. Corsini, L. Colombo, A. Poli, A. L. Catapano

1 Multineddu Chiara
2 Giudici Marco
3 Baetta Roberta
4 Porzio Marianna
5 Gorla Riccardo
6 Rosa Isabella
7 Cappiello Emanuele

Sessione Poster

Venerdì, 15 aprile 2011

13.00-14.00 Sessione Poster

Moderatori: A. Branchi, L. Calabresi, A. L. Catapano, L. Colombo, A. Corsini, M. Crestani, PM. Piatti, A. Poli, D. Sommariva

1 Boggio Anna
2 Coronelli Ilaria
3 Garlaschelli Katia
4 Garlaschelli Katia
5 Maffioli Pamela
6 Maffioli Pamela
7 Pirillo Angela
8 Pulcina Anna
9 Tibolla Gianpaolo
10 Tidone Cristina
11 Tramontana Simona

Abstract - I Sessione

1) EFFETTI DI UN OLIGONUCLEOTIDE ANTISENSO INIBITORE DI ACAT2 SUL PROFILO LIPIDICO E LIPOPROTEICO NEL TOPO

Alice Ossoli[1], Matteo Pedrelli[2], Monica Gomaraschi[1], Laura Calabresi[1], Paolo Parini[2]
[1]Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano
[2]Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

pag. 1

2) RUOLO DEGLI ACIDI GRASSI NELLA PROTEZIONE DALLA NEUROPATIA INDOTTA DA DIABETE

Cermenati G.*, Abbiati F.*, Brioschi E.*, Cermenati S.[#], Giatti S.°, Garcia-Segura L.M.[§], Melcangi R.C.°, De Fabiani E.*, Crestani M.*, Caruso D.*, Mitro N.*
*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.
°Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano.
[#]Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.
[§]Instituto Cajal, C.S.I.C.

pag. 2

3) LA PRORENINA INDUCE LA MIGRAZIONE DI CELLULE MUSCOLARI LISCE UMANE IN COLTURA MEDIANTE L'INTERAZIONE CON IL RECETTORE DELLA PRORENINA

Carolina M. Greco[1], Alberto Corsini[1], Laura Facchinetti[2], Marta Brambilla[2], Marina Camera[2] e Nicola Ferri[1]
[1]Dipartimento di Scienze Farmacologiche.
[2]Centro Cardiologico Monzino IRCCS.

pag. 3

4) EFFETTO INSULINO-SENSIBILIZZANTE DEGLI INIBITORI DELLE ISTONE DEACETILASI IN UN MODELLO GENETICO DI OBESITÀ E DIABETE

A. Galmozzi[1], A. Ferrari[1], N. Mitro[1,2], E. Gers[1], F. Gilardi[1], A. Mai[3], E. Saez[4], D. Caruso[1], E. De Fabiani[1] e M. Crestani[1]
[1]Università degli Studi di Milano, [2]Giovanni Armenise Harward Foundation, [3]Università di Roma, [4]TRSI, La jolla.

pag. 4

Abstract - I Sessione

5) SINDROME METABOLICA E DANNO D'ORGANO SUBCLINICO IN UNA POPOLAZIONE ASINTOMATICA CLASSIFICATA A RISCHIO CARDIOVASCOLARE INTERMEDIO
Luca Zocchi, Francesca Perego, Francesco Casella, Massimo Arquati, Elio Renesto, Giovanni Casazza, Michele Cortellaro
Department of Internal Medicine, “Luigi Sacco” Hospital, University of Milan, Milan; Medical Statistics and Biometry Unit, Clinical Science Department “Luigi Sacco” Hospital, Milan University, Milan.
pag. 5

6) SPESSORE GRASSO EPICARDICO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA NELLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD): POSSIBILE MARCATORE DI SINDROME METABOLICA E DANNO VASCOLARE PRECOCE
Lombardi R[1], Tonella T[2], Massari F[2], Valenti L[1], Bertelli C[1], Burdick L[1], Bignamini D[1], Fargion S[1], Fracanzani AL[1]
[1]Dipartmento di Medicina Interna, [2]Dipartimento di Toracopolmonare e Cardiocircolatorio, Fondazione Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Universita di Milano
pag. 6

7) STUDIO PILOTA RANDOMIZZATO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO OSSIDATIVO E INFIAMMATORIO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CARDIO TAC CON STENOSI CORONARICHE NON CRITICHE, TRATTATI CON PROGRAMMA DIETETICO ARTICOLATO ED INTEGRAZIONE IN OMEGA 3 VS GRUPPO DI CONTROLLO (CTOX omega3 - diet)
Vaghi Fabrizio
Cardiocentro Ticino Lugano - CH
pag. 7

Abstract - II Sessione

1) IMPATTO DELLA LECITINA: COLESTEROLO ACILTRANSFERASI SULLA FUNZIONALITÀ ENDOTELIALE: STUDIO IN UN MODELLO MURINO GENETICAMENTE MODIFICATO
P. Cinquanta, C. Pinna, E. Rigamonti, L. Calabresi, G. Chiesa, G. Franceschini
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano
pag. 8

2) LA DELEZIONE DI PTX_3 AUMENTA LA PROPENSIONE ALL'EVENTO TROMBOTICO
Lucia Cutuli[1], Silvia S. Barbieri[4], Graziella Porfirio[1], Cecilia Garlanda[2], Alberto Mantovani[2], Elena Tremoli[1,4], G. Danilo Norata[1,3], Alberico L. Catapano[1,3]
[1]Universita' degli Studi di Milano; [2]Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; [3]Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo; [4]Centro Cardiologico Monzino, Milano
pag. 9

3) LA PROSTACICLINA (PGI2) REGOLA LA TROMBOGENICITÀ IN TOPI KNOCKOUT PER LA CICLOOSSIGENASI-2 (COX-2KO) ATTRAVERSO UNA VIA FATTORE TESSUTALE (TF) DIPENDENTE
Amadio P*, Barbieri SS°, Gianellini S*, Zacchi E*, Howe LR[#], Weksler BB[$], Mussoni L*, Tremoli E*°
*DSF, Università degli Studi di Milano; [#]DCDB, Weill Cornell Medical College, New York; [$]DM/E-O, Weill Cornell Medical College, New York; °Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano.
pag. 10

4) VALUTAZIONE DEL SISTEMA EMOSTATICO IN TOPI KNOCKOUT PER LA CICLOOSSIGENASI-2 (COX-2KO)
Sara Gianellini*, Silvia S. Barbieri°, Patrizia Amadio*, Luciana Mussoni°[#], Elena Tremoli*°[#]
*Dipartimento di Scienze Farmacologiche,Università degli Studi di Milano, Milano; °Centro Cardiologico Monzino I.R.C.C.S., Milano.
[#]gli autori hanno egualmente contribuito allo studio
pag. 11

5) CARATTERIZZAZIONE DEI SOGGETTI A BASSO RISCHIO CV IN UN CAMPIONE RAPPRESENTATIVO DELLA POPOLAZIONE ITALIANA ADULTA

Manuela Casula[1], Elena Tragni[1], Andrea Poli[1,2], Alessandro Filippi[3], Alberico L Catapano[1]
1-SEFAP (Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva), Università degli Studi di Milano
2-NFI (Nutrition Foundation of Italy), Milano
3-SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

pag. 12

6) LCAT E SPESSORE MEDIO INTIMALE CAROTIDEO IN INDIVIDUI EUROPEI AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

[1]Sara Simonelli, [1]Laura Calabresi, [2]Damiano Baldassarre, [1]Monica Gomaraschi, [3]Mauro Amato, [1]Samuela Castelnuovo, [3]Beatrice Frigerio, [3]Alessio Ravani, [3]Daniela Sansaro, [4]Elmo Mannarino, [3]Fabrizio Veglia, [1]Cesare R. Sirtori, [1]Guido Franceschini, [2]Elena Tremoli on behalf of the IMPROVE study
[1]Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; [2]Istituto Cardiologico Monzino, IRCCS, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; [3]Istituto Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia; [4]Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,Università di Perugia, Italia.

pag. 13

7) LA PRESENZA DI XANTOMA TENDINEO NEI PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE SI ASSOCIA A MAGGIORE DANNO CARDIOVASCOLARE

Simona Tramontana, Fabio Pellegatta, Liliana Grigore, Katia Garlaschelli, Alberico L.Catapano.
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Centro ATR, ospedale Bassini, Cinisello Balsamo.

pag. 14

Abstract - III Sessione

1) RUOLO DELLE ISTONE DEACETILASI NELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI: EFFETTO DI INIBITORI SELETTIVI SULLA REGOLAZIONE DEL GENE DELLA COLESTEROLO 7 IDROSSILASI

C. Multineddu*,#, E. Fiorino*,#, F. Gilardi*§, M. Giudici*, A. Galmozzi*, N. Mitro*, E. De Fabiani*, D. Caruso*, M. Crestani*
*Lab "G. Galli", Biochim Biol Mol-Spet Massa, Dpt Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.
§Center for Investigative Genomics, Genopode Building, University of Lousanne,
#gli autori hanno egualmente contribuito allo studio

pag. 15

2) LT175, AGONISTA MISTO PPARα/γ, MIGLIORA IL PROFILO METABOLICO E LA SENSIBILITÀ ALL'INSULINA

M Giudici, F Gilardi[1], N Mitro, F Loiodice[2], G. Fracchiolla[2], A. Laghezza[2], G Pochetti[3], A Lavecchia[4], U Guerrini, A Maggi, E De Fabiani, D Caruso, M Crestani
Laboratorio "Giovanni Galli" di Biochimica e Biologia Molecolare dei lipidi – Spettrometria di Massa Dipartimento di Scienze Farmacologiche Università degli Studi di Milano;
[1]Università di Losanna Center for Integrative Genomics;
[2]Università di Bari; 3CNR Roma; 4Università di Napoli

pag. 16

3) LE NITROSTATINE RIDUCONO L'INFIAMMAZIONE VASCOLARE ACUTA MEDIATA DA LEUCOCITI POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI IN CONIGLI NORMOCOLESTEROLEMICI

Roberta Baetta[1], Agnese Granata[1], Daniela Miglietta[2], Donatella Dellavecchia[2], Lorenzo Arnaboldi[1], Pascal Pfister[3], Alberto Corsini[1].
[1]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; [2]Nicox Research Institute, Bresso, Italia; [3]NicOx SA, Sophia Antipolis, Francia

pag. 17

4) RISCHIO DI DANNO ATEROSCLEROTICO PRECOCE VALUTATO MEDIANTE MISURAZIONE DELLO SPESSORE MEDIO-INTIMALE (IMT) CAROTIDE COMUNE NEI PAZIENTI CON STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA E RIDOTTA OBESITÀ VISCERALE

Porzio M., Burdick L., Valenti L., Bertelli C., Fatta E., Masetti C., Fargion S, Fracanzani AL.
Dipartimento Medicina Interna, Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Università di Milano, Milano

pag. 18

5) ESISTE UNA CORRELAZIONE TRA ATEROSCLEROSI CORONARICA E DENSITÀ DI MASSA OSSEA NEI PAZIENTI CON ANGINA CRONICA STABILE E INFARTO MIOCARDICO ACUTO?

*R. Gorla, *I. Rosa, *A. Macchi, *I. Franzoni, *F. Buzzetti, *M.C. Pedrigi, *G.V. Gaudio, **I. Villa, **M. Sirtori, **A. Rubinacci, *A. Margonato.
*Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia
**Laboratorio del metabolismo osseo, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

pag. 19

6) RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN SOGGETTI CON PRESSIONE ARTERIOSA NORMALE-ALTA MEDIANTE SUPPLEMENTAZIONE CON ORTHOSIPHON STAMINEUS, POLICOSANOLO, LIEVITO ROSSO, BERBERINA, ACIDO FOLICO E COENZIMA Q10

*I. Rosa, *A. Macchi, *I. Franzoni, *F. Buzzetti, *R. Gorla, *M.C. Pedrigi, *A. Margonato, °C. Benvenuti, #G.V.Gaudio
*Dipartimento di cardiologia, Ospedale San Raffaele. Milano
°Rottapharm SpA, Monza
#S.O. Somma Lombardo Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Gallarate

pag. 20

7) PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE IN PREVENZIONE SECONDARIA FINALIZZATO AL RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI INDICATI DALLE LINEE GUIDA

Emanuele Cappiello, Domenico Sommariva, Alberico L. Catapano
SISA Sezione Regionale Lombarda, Milano

pag. 21

Abstract - Sessione Poster

1) RUOLO DELLA TIREOTROPINA COME FATTORE DI RISCHIO ATEROGENO IN DONNE EUTIROIDEE
Anna Boggio, Fulvio Muzio, Michela Fiscella, Domenico Sommariva*, Adriana Branchi*
Azienda Ospedaliera e Polo Universitario "L. Sacco" – Milano
*Centro per lo Studio e la Prevenzione dell'Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
pag. 22

2) LA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE NEL SOGGETTO AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE: ESPERIENZA PRESSO LO STUDIO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE
I.Coronelli[1], M.Framarin[2], M.Coronelli[3]
1-Psicologa ASL Città di Milano;
2-Specializzando in Medicina Generale;
3-Professore di Medicina del Territorio Università di Pavia e MMG ASL 312 Pavia
pag. 23

3) LIPOCHIP: UNA NUOVA TECNOLOGIA AD ALTA PROCESSIVITÀ PER LA DIAGNOSI GENETICA DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA
Garlaschelli K.*, Norata G.D.*[,§], Grigore L.*, Pellegatta F.*[,§], Calandra S.° e Catapano A.L.*[,§]
*Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo
[§]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano
°Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia
pag. 24

4) LA PRESENZA DI UNA MEDESIMA MUTAZIONE DEL RECETTORE DELLE LDL NON COMPORTA UNO STESSO QUADRO CLINICO E BIOCHIMICO IN QUATTRO PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE
Katia Garlaschelli[2], Fabio Pellegatta[2], Danilo G. Norata[1,2], Liliana Grigore[2], Simona Tramontana[2] e Alberico L.Catapano[1,2].
[1]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano,
[2]Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo.
pag. 25

5) VALUTAZIONE DI ALCUNI PARAMETRI ENDOCRINO-METABOLICI E INFIAMMATORI IN SOGGETTI OBESI E IN SOGGETTI SANI

Pamela Maffioli, Elena Fogari, Angela D'Angelo, Sabrina Randazzo, Aldo Bonaventura, Giuseppe Derosa.
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo

pag. 26

6) EFFETTI DI LOSARTAN E AMLODIPINA IN MONOTERAPIA O COMBINATI CON SIMVASTATINA SULLA STEATOSI EPATICA IN PAZIENTI IPERTESI CON STEATOEPATITE NON ALCOLICA

Pamela Maffioli, Roberto Fogari, Amedeo Mugellini, Annalisa Zoppi, Pierangelo Lazzari, Giuseppe Derosa.
Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

pag. 27

7) RUOLO DELL'ACIDO IPOCLOROSO NELLA MODIFICAZIONE DELLE HDL

Angela Pirillo[#]*, Patrizia Uboldi*, Alberico L. Catapano*[#]°
[#]Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo
*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
°IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni

pag. 28

8) EFFICACIA DI EXENATIDE SU ALCUNI PARAMETRI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE. ESPERIENZA MONOCENTRICA A MEDIO-LUNGO TERMINE

A. Pulcina*, G. Veronesi°, A. Balini *, D. Berzi*, G. Meregalli*, A. C. Bossi*
*Unità Operativa di Malattie Metaboliche e Diabetologia, A.O. Ospedale di Treviglio (BG)
°Università degli Studi dell'Insubria, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Varese

pag. 29

9) ALTERATA ATTIVAZIONE PIASTRINICA E TROMBOSI ARTERIOSA IN TOPI CON DEFICIT DI FOSFOFATIDILINOSITOLO 3-CHINASI DI CLASSE 2 BETA

G. Tibolla[1,2,3], S. S. Barbieri[1], S. Gianellini[1], L. Arnaboldi[1], A. Corsini[1], E. Tremoli[1,4], M. Falasca[3], G. D. Norata[1,2] and A. L. Catapano[1,2,5]
[1]Dipartmento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
[2]Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia
[3]Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Blizard Institute of Cell and Molecular Science, Centre for Diabetes, London E1 2AT, UK
[4]I.R.C.C.S. Centro Cardiologico Monzino, Milano, Italia
[5]I.R.C.C.S. MultiMedica Hospital, Milano, Italia

pag. 30

10) UTILIZZO DEL LUNAR DXA PER LA MISURAZIONE DELLA MASSA GRASSA NELLA POPOLAZIONE GENERALE: RISULTATI DELLO STUDIO PLIC

Tidone C.*, Norata G.D.*°, Garlaschelli K.* e Catapano A.L.*°
*Centro per lo Studio della Aterosclerosi-SISA, H.Bassini, Cinisello Balsamo, Milano
°Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

pag. 31

11) I PAZIENTI AFFETTI DA IPERLIPEMIA FAMILIARE COMBINATA MOSTRANO UN COINVOLGIMENTO VASCOLARE SISTEMICO MAGGIORE RISPETTO AI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Simona Tramontana, Fabio Pellegatta, Liliana Grigore, Katia Garlaschelli, Alberico L. Catapano
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Centro ATR, ospedale Bassini, Cinisello Balsamo

pag. 32

EFFETTI DI UN OLIGONUCLEOTIDE ANTISENSO INIBITORE DI ACAT2 SUL PROFILO LIPIDICO E LIPOPROTEICO NEL TOPO

Alice Ossoli[1], Matteo Pedrelli[2], Monica Gomaraschi[1], Laura Calabresi[1], Paolo Parini[2]

[1]Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano
[2]Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet at Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

L'acil-coenzima A:colesterolo aciltransferasi (ACAT) è l'enzima responsabile dell'esterificazione del colesterolo intracellulare con acidi grassi saturi. Da studi condotti su topi knock-out è emerso che l'isoforma 2 di ACAT (ACAT2), espressa solo nell'intestino e nel fegato, è coinvolta nella progressione dell'aterosclerosi. Obiettivo del presente studio è chiarire gli effetti dell'inibizione di ACAT2 sul metabolismo lipidico e lipoproteico del topo.
Topi C57Bl/6 sono stati trattati per 8 settimane con soluzione salina, con un oligonucleotide antisenso specifico per l'isoforma epatica di ACAT2 (ASO ACAT2) o con un oligonucleotide di controllo. Il trattamento con ASO ACAT2 è stato ben tollerato e ha efficientemente ridotto l'espressione e l'attività di ACAT2 nel fegato. Il trattamento con ASO ACAT2 ha significativamente modificato il profilo e la composizione delle lipoproteine plasmatiche: il contenuto di esteri del colesterolo (CE) in VLDL e LDL è diminuito e si è osservata la comparsa di HDL grandi, di forma discoidale, composte principalmente da colesterolo non esterificato, fosfolipidi e apolipoproteina E. Nel fegato, l'inibizione di ACAT2 ha causato una riduzione del contenuto epatico di CE ed un aumento della sintesi degli acidi biliari e dell'efflusso di colesterolo ABCA1-mediato.
In conclusione, l'inibizione di ACAT2 ha causato una riduzione del contenuto di esteri del colesterolo aterogeni in VLDL e LDL e un aumento della quantità di HDL discoidali, altamente efficienti nel rimuovere il colesterolo dai tessuti periferici; questi risultati supportano lo sviluppo di inibitori selettivi per ACAT2 basati sulla strategia degli oligonucleotidi antisenso come approccio alternativo per la prevenzione e il trattamento dell'aterosclerosi.

RUOLO DEGLI ACIDI GRASSI NELLA PROTEZIONE DALLA NEUROPATIA INDOTTA DA DIABETE

Cermenati G.*, Abbiati F.*, Brioschi E.*, Cermenati S.[#], Giatti S.°, Garcia-Segura L.M.[§], Melcangi R.C.°, De Fabiani E.*, Crestani M.*, Caruso D.*, Mitro N.*

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.
°Dipartimento di Endocrinologia, Università degli Studi di Milano.
[#]Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.
[§]Instituto Cajal, C.S.I.C.

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue ed è dovuta a un'alterata quantità o funzione dell'insulina. Soggetti affetti da questa patologia oltre ad un aumentato rischio cardio-vascolare, nel 60% dei casi manifestano l'insorgenza di neuropatia con conseguenti effetti sulla funzionalità nervosa. La guaina mielinica è una membrana biologica caratterizzata da un alto contenuto lipidico. L'integrità di questa membrana è fondamentale per la corretta propagazione dell'impulso nervoso. Studi recenti hanno evidenziato il ruolo dalla Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c) nella regolazione del metabolismo lipidico durante la fase di attiva mielinizzazione dei nervi periferici. I Liver X Receptors (LXRs) sono fattori di trascrizione attivati da ligando, che regolano direttamente i livelli di espressione di SREBP-1c. Basandoci sull'evidenza sperimentale che questo fattore di trascrizione è down-regolato in animali diabetici, abbiamo valutato se, mediante l'attivazione di LXRs, potessimo recuperare i livelli di espressione di SREBP-1c e quindi, i livelli di acidi grassi nel nervo periferico di animali diabetici. Il modello animale di diabete di tipo I utilizzato sviluppa neuropatia dopo tre mesi dall'induzione dell'iperglicemia e durante l'ultimo mese, gli animali diabetici, sono stati trattati con veicolo o con un ligando sintetico di LXRs (GW3965). Il trattamento con GW3965 ha migliorato i parametri fisiologici comunemente utilizzati nell'analisi della neuropatia diabetica come la sensibilità termica e la velocità di conduzione nervosa. Inoltre, ratti diabetici trattati con GW3965 mostrano un miglioramento della morfologia delle fibre mieliniche e un recupero dei livelli di espressione dei geni chiave nella biosintesi degli acidi grassi, parametri che risultavano fortemente compromessi nell'animale diabetico. Questi risultati suggeriscono che il recupero dei livelli di acidi grassi potrebbe essere un interessante approccio per il trattamento della neuropatia indotta da diabete.

LA PRORENINA INDUCE LA MIGRAZIONE DI CELLULE MUSCOLARI LISCE UMANE IN COLTURA MEDIANTE L'INTERAZIONE CON IL RECETTORE DELLA PRORENINA

Carolina M. Greco[1], Alberto Corsini[1], Laura Facchinetti[2], Marta Brambilla[2], Marina Camera[2] e Nicola Ferri[1]

[1]Dipartimento di Scienze Farmacologiche.
[2]Centro Cardiologico Monzino IRCCS.

L'identificazione del recettore della prorenina e della renina (PRR) ha portato ad una radicale rivisitazione del ruolo fisiopatologico di questa proteasi circolante. Scopo del nostro studio è stato quello di studiare l'effetto della prorenina sulla migrazione delle CML umane. Studi di immunocitochimica, di western blotting e di RT-PCR hanno confermato che il PRR è espresso in CML umane in coltura ed in arterie mammarie e vene safene. La prorenina (10^{-9} a 10^{-8}M) induce la migrazione delle CML umane, misurata mediante utilizzo della camera di Boyden, di circa 4 volte, effetto pari alla metà di quello osservato con PDGF-BB (20ng/ml), dato confermato anche mediante videomicroscopia. Questo effetto chemiotattico è associato ad un aumento dell'attività di RhoA (+27%) ed alla formazione di lamellipodi e riorganizzazione citoscheletrica. Per verificare che l'attività chemiotattica della prorenina dipendesse dall'interazione con il suo recettore, abbiamo utilizzato un peptide Decoy in grado di bloccare l'interazione della prorenina con il PRR, e soppresso l'espressione del PPR utilizzando tecniche di siRNA. Sia il peptide Decoy ($5 \cdot 10^{-6} \div 10^{-5}$M) sia la riduzione dei livelli di RNAm del PRR (-98%) mediante trasfezione con siRNA hanno significativamente ridotto l'effetto chemiotattico della prorenina. Inoltre, la stimolazione delle CML vasali con prorenina determina il processamento della proteina FAK con formazione di due frammenti del peso molecolare di 50 e 90 KDa. Infine, esperimenti condotti in presenza dell'inibitore delle calpaine (ALLN 10^{-4}M) hanno mostrato una riduzione della formazione del frammento di 50 KDa, ed il blocco dell'effetto chemiotattico della prorenina.
In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che il PRR è coinvolto nel processo di migrazione delle CML vasali in coltura, e che tale effetto è dipendente dall'interazione con il suo recettore e coinvolgerebbe un riarrangiamento del citoscheletro associato al taglio proteolitico di FAK ed all'attivazione di RhoA. Studi futuri saranno mirati a determinare l'effetto del recettore della prorenina sull'accumulo di CML nella placca aterosclerotica in modelli *in vivo*.

EFFETTO INSULINO-SENSIBILIZZANTE DEGLI INIBITORI DELLE ISTONE DEACETILASI IN UN MODELLO GENETICO DI OBESITÀ E DIABETE

A. Galmozzi[1], A. Ferrari[1], N. Mitro[1,2], E. Gers[1], F. Gilardi[1], A. Mai[3], E. Saez[4], D. Caruso[1], E. De Fabiani[1] e M. Crestani[1]

[1]Università degli Studi di Milano, [2]Giovanni Armenise Harward Foundation, [3]Università di Roma, [4]TRSI, La jolla.

Numerosi studi hanno evidenziato come il controllo trascrizionale, attraverso meccanismi di acetilazione della cromatina, sia alla base della regolazione dei processi metabolici. Recentemente è stato dimostrato che la somministrazione di sodio butirrato, noto inibitore aspecifico delle istone deacetilasi (HDACs), in animali nutriti con dieta iperlipidica, è in grado di migliorare l'insulino-resistenza. Tuttavia i meccanismi attraverso cui questi effetti si esplicano rimangono ancora poco chiari.
Al fine di comprendere quale classe delle istone deacetilasi sia maggiormente coinvolta nella modulazione di questi processi, abbiamo condotto diversi studi utilizzando tre inibitori delle istone deacetilasi; il SAHA, inibitore non selettivo delle HDACs, l'MS275 inibitore selettivo della classe I delle HDACs, e l'MC1568, inibitore selettivo della classe II.
Studi in vivo condotti su un modello di diabete e obesità hanno evidenziato come l'inibizione selettiva delle HDACs di classe I migliori il profilo diabetico degli animali trattati. Infatti, dopo trattamento con SAHA e MS275 si osserva una netta diminuzione della glicemia, dell'insulina circolante e del profilo glicemico (GTT, ITT e HOMA-IR). Il trattamento con MC1568 non sembra invece influenzare i parametri in esame. L'analisi istologica e il profilo di espressione genica nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo mostrano una complessiva induzione della biogenesi mitocondriale e del metabolismo ossidativo; in accordo con queste osservazioni, il trattamento con MS275 promuove il consumo di ossigeno e un'aumentata produzione di calore. L'analisi del trascrittoma condotta nel tessuto adiposo bianco viscerale mostra inoltre una diminuzione di markers di infiammazione e un aumento dei geni associati al differenziamento del tessuto adiposo bruno, suggerendo un fenotipo del tessuto adiposo bianco molto più ossidativo.
In conclusione questi risultati mostrano per la prima volta un ruolo centrale delle HDACs di classe I nella regolazione del metabolismo energetico in diversi distretti dell'organismo, evidenziando questi enzimi come nuovi possibili targets per la terapia del diabete di tipo 2.
(Ricerche finanziate dalla Comunità Europea LSHM-CT2006-037498, Fondazione Cariplo 2008.2511 e PRIN ZTN724)

SINDROME METABOLICA E DANNO D'ORGANO SUBCLINICO IN UNA POPOLAZIONE ASINTOMATICA CLASSIFICATA A RISCHIO CARDIOVASCOLARE INTERMEDIO

Luca Zocchi, Francesca Perego, Francesco Casella, Massimo Arquati, Elio Renesto, Giovanni Casazza, Michele Cortellaro

Department of Internal Medicine, “Luigi Sacco” Hospital, University of Milan, Milan; Medical Statistics and Biometry Unit, Clinical Science Department “Luigi Sacco” Hospital, Milan University, Milan.

Background: La Sindrome Metabolica (SMet) è una patologia ad alto rischio cardiovascolare (RCV) costituita dalla presenza contemporanea di fattori di rischio (FdR) convenzionali quali ipertensione, dislipidemia, obesità ed intolleranza glucidica. Tuttavia è dibattuto se la SMet predica i futuri eventi cardiovascolari meglio dei singoli FdR che la compongono e se esista una correlazione tra SMet e danno d’organo subclinico (DOS), considerato particolarmente associato a tali eventi. Obiettivi: valutare in una popolazione a RCV intermedio l’associazione tra SMet e DOS a livello carotideo, renale, cardiaco e vascolare periferico. Metodi: inclusi 979 soggetti di età 40-69 anni, classificati a RCV intermedio secondo l'algoritmo "Progetto Cuore" e sensibilizzati per la presenza di almeno 1 FdR aggiuntivo: familiarità per cardiovasculopatia, tabagismo rilevante (>10 sigarette/die) o sovrappeso/obesità. Pazienti affetti da diabete, ipertensione o dislipidemia secondarie, sono stati esclusi. La presenza di DOS è stata rilevata utilizzando rapporto albuminuria/creatininuria (>22 mg/g per l'uomo, >31 mg/g per la donna), misurazione dello spessore medio-intimale carotideo (>0.9 mm o placca), valutazione ecocardiografica dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS; >102 g/m2 per l'uomo e >88 g/m2 per la donna) e misurazione dell'indice pressorio braccio-caviglia (ABI; <0.9). La presenza di SMet è stata valutata utilizzando i criteri NCEP. Risultati: l'85.6% dei soggetti risultavano ipertesi o in trattamento specifico, 85.8% sovrappeso/obesi, 56% dei soggetti rispettavano i criteri NCEP per SMet. Nei soggetti SMet+ (75% maschi, 61% di età tra i 60 ed i 70 anni) era presente almeno 1 DOS nel 66% dei casi Vs 61% nei soggetti SMet- (p=0.06); in particolare: carotideo 50% Vs 45% (p=0.06); microalbuminuria 15% Vs 13% (p=0.31), IVS 13% Vs 11% (p=0.26), ABI patologico 9% Vs 9% (p=0.98). L'analisi multivariata aggiustata per età e sesso non mostrava correlazioni statisticamente significative tra SMet e DOS in nessun distretto. Conclusioni: nel nostro campione non è stata dimostrata una correlazione tra la diagnosi di SMet e presenza di DOS. In questo scenario ricercare la SMet non risulta utile per stratificare ulteriormente soggetti a RCV intermedio sensibilizzati per FdR aggiuntivi.

SPESSORE GRASSO EPICARDICO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA NELLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD): POSSIBILE MARCATORE DI SINDROME METABOLICA E DANNO VASCOLARE PRECOCE

Lombardi R[1] , Tonella T[2] Massari F[2], Valenti L[1], Bertelli C[1], Burdick L[1], Bignamini D[1], Fargion S[1], Fracanzani AL[1]

[1]Dipartmento di Medicina Interna, [2]Dipartimento di Toracopolmonare e Cardiocircolatorio, Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Universita di Milano

L'obesità viscerale è l'elemento caratteristico della Sindrome Metabolica (SM), condizione clinica predisponente a un aumentato rischio cardiovascolare, e di cui la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è la manifestazione epatica. Il tessuto adiposo epicardico è implicato nella patogenesi dell'aterosclerosi coronarica e la sua misura ecocardiografica è stata recentemente proposta come indice di adiposità viscerale e cardiaca. Scopo: Valutare in pazienti con NAFLD lo spessore del grasso epicardio e la sua associazione con a) parametri clinici, biochimici e antropometrici, b) danno vascolare aterosclerotico precoce definito dallo spessore medio intimale della carotide comune (IMT), c) danno epatico. Metodi: Misurazione spessore grasso epicardico (spazio ecoprivo tra parete miocardica esterna e pericardio viscerale del ventricolo destro in telesistole) mediante ecocardiografia transtoracica, IMT mediante ecodoppler in 91 pazienti consecutivi con NAFLD (F/M 29/62 età media 52.5±10.8 anni) e in 28 controlli (F/M 8/20, età media 48.7±9.7 anni). Risultati: pazienti con NAFLD avevano uno spessore di grasso epicardico maggiore rispetto ai controlli (5.02±0.2 vs 3.6±2.0 mm, p=0.02). Considerando come aumentato il valore di grasso epicardico > 3.6 mm (mediana dei controlli), abbiamo diviso l'intera serie in due gruppi (A grasso epicardico > 3.6, B < 3.6 mm). Età (53.2±9.6 vs 47.1±11.4, p=0.007), BMI
(28±3.8 vs 26±3.9, p=0.01), circonferenza addominale (101.3±9.7 vs 96.3±9.9,p=0.02), glicemia (101.9±17.5 vs 89.9±12.5, p=0.007), IMT (0.8±0.2 vs 0.7±0.2, p=0.02), ipertensione (64% vs 43%, 0.03), SM (50 % vs 20%, p=0.002), indice ecocardiografico di disfunzione diastolica, early/atrial peak flow (E/A) (0.9±0.2 vs 1.1±0.3, p=0.02) erano significativamente differenti nei due gruppi. All'analisi multivariata SM è rimasta l'unica variabile indipendente associata all'aumentato grasso epicardico (p=0.03, OR 2.4, 95%C.I. 1.16-6.1). Dei 23 pazienti sottoposti a biopsia epatica 12 (51%) avevano steatosi semplice e 11 (49%) NASH, senza differenze nella prevalenza di aumentato spessore del grasso epicardico. In conclusione, lo spessore del grasso epicardico è risultato significativamente maggiore nei pazienti con NAFLD rispetto ai controlli, e tale aumento associato ad alterazioni metaboliche e al danno vascolare precoce. I nostri risultati, sebbene preliminari, indicano che la misurazione del grasso epicardio potrebbe rappresentare un semplice strumento diagnostico per definire l'adiposità viscerale e cardiaca e potrebbe quindi esser proposto nella valutazione del rischio cardiovascolare.

STUDIO PILOTA RANDOMIZZATO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO OSSIDATIVO E INFIAMMATORIO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CARDIO TAC CON STENOSI CORONARICHE NON CRITICHE, TRATTATI CON PROGRAMMA DIETETICO ARTICOLATO ED INTEGRAZIONE IN OMEGA 3 VS GRUPPO DI CONTROLLO (CTOX omega3 - diet)

Vaghi Fabrizio

Cardiocentro Ticino Lugano - CH

Il progetto CTOX Omega3-diet è incentrato sul ruolo dell'alimentazione e dell'integrazione in soggetti che presentano stenosi non critiche e quindi non suscettibili di trattamento chirurgico all'esame CardioTac.
I 46 soggetti coinvolti sono stati randomizzati in due gruppi di ricerca: al gruppo attivo, coinvolto in incontri nutrizionali individuali mensili, è stata aggiunta un'integrazione con 1,13 grammi di omega 3; al gruppo di controllo è stato fornito un libretto informativo riguardante una corretta alimentazione.
Tutti i pazienti sono stati sottoposti a controllo dei parametri antropometrici ed esami ematochimici alla randomizzazione ed a 6 mesi di distanza.
Nel gruppo attivo la terapia dietetica articolata ricca in antiossidanti, nonostante l'assenza di una restrizione calorica, permette una riduzione significativa della circonferenza addominale e del 42,12% dei centimetri in eccesso rispetto ai parametri di riferimento (94 cm per l'uomo, 80 cm per la donna), incrementando nell'arco di sei mesi la percentuale di soggetti normopeso rispetto ai sovrappeso.
L'abbinamento tra dieta ed integrazione permette riduzioni significative di pressione diastolica e sistolica, frequenza cardiaca a riposo, colesterolo LDL ossidato, PCR.
Inoltre, la riduzione del valore dei trigliceridi (- 21,7%) ed il mantenimento dei valori di colesterolo HDL ha portato ad un miglioramento del loro rapporto ed una conseguente minor aterogenicità delle particelle LDL.
I due trattamenti abbinati e l'assistenza mensile ai soggetti coinvolti nel gruppo attivo, permette una riduzione significativa degli indicatori di rischio cardiovascolare, quali la percentuale di pazienti affetti da sindrome metabolica (ridottasi dal 45% al 20%) ed il rischio di evento cardiovascolare a 10 anni secondo le linee guida ATPIII.
Inoltre il rischio di evento cardiovascolare decennale calcolato secondo il "Reynolds Risk Score", che oltre ai parametri compresi nelle linee guida ATPIII contempla familiarità e PCRultrasensibile, si è ridotto del 32,3%
Questo dato fornisce alla terapia nutrizionale ricca in antiossidanti abbinata ad un'integrazione con omega 3 un importante ruolo cooperativo dal valore farmacologico in prevenzione primaria.

IMPATTO DELLA LECITINA: COLESTEROLO ACILTRANSFERASI SULLA FUNZIONALITÀ ENDOTELIALE: STUDIO IN UN MODELLO MURINO GENETICAMENTE MODIFICATO

P. Cinquanta, C. Pinna, E. Rigamonti, L. Calabresi, G. Chiesa, G. Franceschini

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

Il deficit di lecitina:colesterolo aciltransferasi (LCAT) di tipo familiare e la malattia a "occhi di pesce" (Fish eye disease) sono due patologie rare a trasmissione autosomica recessiva, dovute a mutazioni, di cui circa 60 fino ad oggi identificate, nel gene codificante l'enzima LCAT. I pazienti con deficit di LCAT sono caratterizzati da una marcata ipoalfalipoproteinemia, uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di patologie cardiovascolari. Scopo dello studio è stato la valutazione del tono vascolare in un modello animale di deficit di LCAT, poichè una ridotta capacità contrattile dei vasi ed alterazioni a carico dell'endotelio vascolare sono fattori predisponenti alle patologie cardiovascolari. Lo studio è stato condotto su 5 topi C57Bl/6 utilizzati come controllo, 5 topi LCAT knock-out (KO) eterozigoti e 5 topi LCAT KO omozigoti. I topi sono stati sacrificati all'età di 6 mesi; da ciascun topo è stata rimossa l'aorta toracica e ciascun vaso è stato ripulito dal tessuto adiposo e connettivo, quindi tagliato in anelli di circa 3 mm i quali sono stati immersi in un bagnetto per organi isolati contenente tampone di Krebs. Gli anelli sono stati collegati ad un trasduttore isometrico di tensione accoppiato ad un sistema di rilevazione digitale, in grado di registrare l'entità della contrazione o dilatazione del vaso. Al bagnetto sono state aggiunte dosi crescenti di diversi stimoli, come noradrenalina, acetilcolina, L-arginina metil estere (L-NAME) e sodio nitroprussiato, così da ottenere curve cumulative concentrazione-risposta. Le aorte isolate da animali LCAT KO omozigoti ed eterozigoti hanno mostrato una significativa riduzione della risposta contrattile alla noradrenalina e una ridotta dilatazione in risposta all'acetilcolina ($p<0,01$) rispetto alle aorte ottenute da topi controllo. I tre gruppi non hanno mostrato differenze in risposta al sodio nitroprussiato, mentre le aorte di topi LCAT KO omozigoti ed eterozigoti hanno mostrato una contrazione in risposta all'L-NAME inferiore rispetto alle aorte dei topi controllo. In conclusione i dati ottenuti dimostrano che questo modello murino di deficit di LCAT è caratterizzato da un'alterata capacità dei vasi di rispondere ai principali stimoli contrattili e vasodilatanti. Sono attualmente in corso ulteriori esperimenti mirati a elucidare i meccanismi responsabili dei risultati osservati.

LA DELEZIONE DI PTX_3 AUMENTA LA PROPENSIONE ALL'EVENTO TROMBOTICO

Lucia Cutuli[1], Silvia S. Barbieri[4], Graziella Porfirio[1], Cecilia Garlanda[2], Alberto Mantovani[2], Elena Tremoli[1,4], G. Danilo Norata[1,3], Alberico L. Catapano[1,3]

[1]Universita' degli Studi di Milano; [2]Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; [3]Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo; [4]Centro Cardiologico Monzino, Milano

Le Pentraxine sono una superfamiglia di proteine coinvolte nella fase infiammatoria acuta. Si dividono principalmente in pentraxine corte come la proteina C-reattiva e pentraxine lunghe come PTX_3. I livelli di quest'ultima aumentano in seguito ad infarto miocardico e rappresentano un marker di malattia cardiovascolare. Topi privi di PTX_3 ed Apolipoproteina E sottoposti a dieta aterogena sviluppano lesioni aterosclerotiche più estese rispetto ai controlli, e maggiore infiammazione vasale. Recentemente è stato dimostrato che PTX_3 lega P-selectina inibendo, nei neutrofili l'interazione con il suo recettore, un evento che determina un ridotto richiamo di neutrofili nel sito di danno e conseguentemente diminuita risposta infiammatoria. Poiché P-selectina possiede un ruolo chiave nella risposta aterotrombotica, scopo dello studio è stato valutare il ruolo di PTX_3 nella trombosi arteriosa e nell'attività piastrinica.
Topi PTX_3 knockout in cui è stata indotta lesione chimica a livello carotideo mediante applicazione topica di $FeCl_3$, hanno evidenziato una più rapida occlusione del vaso rispetto ad animali controllo. E' interessante osservare che la somministrazione di PTX_3 ricombinante riduce in modo marcato la formazione del trombo indotta da $FeCl_3$, sia in animali PTX_3 knockout che controllo. Questa differenza è stata valutata mediante analisi doppler del flusso sanguigno carotideo e analisi istochimica dei trombi.
Esperimenti di trombo-embolismo polmonare, indotto mediante iniezione endovenosa di collagene ed epinefrina, non hanno evidenziato differenze tra i due genotipi esaminati, limitando il ruolo delle piastrine negli effetti osservati. In accordo con questa ipotesi, sia l'espressione di molecole di adesione come la P-selectina e l'integrina α2β3 indotta da collagene, trombina o U46619 (analogo del trombossano) che l'aggregazione piastrinica non risultano significativamente diverse tra i topi Knockout e gli animali controllo.
Questi dati suggeriscono che PTX_3 potrebbe avere un ruolo protettivo nell'aterotrombosi, effetto che non sembra essere direttamente legato con l'attivazione piastrinica; perciò resta ancora da verificare un possibile coinvolgimento di PTX_3 in ulteriori meccanismi correlati agli eventici trombotici e il modo con cui possa determinare il suo ruolo protettivo.

LA PROSTACICLINA (PGI2) REGOLA LA TROMBOGENICITÀ IN TOPI KNOCKOUT PER LA CICLOOSSIGENASI-2 (COX-2KO) ATTRAVERSO UNA VIA FATTORE TESSUTALE (TF) DIPENDENTE

Amadio P*, Barbieri SS°, Gianellini S*, Zacchi E*, Howe LR[#], Weksler BB[$], Mussoni L*, Tremoli E*°

*DSF, Università degli Studi di Milano; [#]DCDB, Weill Cornell Medical College, New York; [$]DM/E-O, Weill Cornell Medical College, New York; °Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano.

In questo studio è stato indagato il ruolo della COX-2 nella trombosi arteriosa. A tale scopo è stata indotta in topi COX-2KO e wild-type (WT) una lesione mediante applicazione topica di FeCl3 a livello carotideo. I topi COX-2KO avevano un maggiore suscettibilità alla trombosi sia in termini di tempo di induzione del trombo che di percentuale di animali con trombo occlusivo rispetto a topi WT. Sono stati quindi valutati il contributo delle componenti del sangue e del vaso arterioso alla formazione del trombo in questo modello.
L'escrezione urinaria di prostaciclina era ridotta nei topi COX-2KO rispetto ai topi WT, per contro, i livelli di trombossano serico, indice di attivazione piastrinica, erano aumentati nei topi COX-2KO, così come l'aggregazione piastrinica in risposta a collagene. Studi di cross-trasfusione piastrinica hanno permesso di escludere un ruolo delle piastrine nella generazione del trombo in questo modello sperimentale.
L'attività e l'espressione di mRNA per il fattore tessutale (TF), principale iniziatore della coagulazione, erano significativamente aumentate in microparticelle plasmatiche, leucociti e carotidi di topi COX-2KO rispetto a topi WT. Tale aumento correlava con la riduzione dei livelli di mRNA per la prostaciclina sintetasi (PGIS) e con una ridotta produzione di prostaciclina da parte dei vasi arteriosi di topi COX-2KO.
Il trattamento in vivo con CAY10441, antagonista del recettore della prostaciclina, determinava un aumento di TF nelle microparticelle, nei leucociti e nelle carotidi di topi WT. Al contrario, la somministrazione di carbaprostaciclina, analogo stabile della prostaciclina, riduceva il TF nei topi COX-2KO.
In cellule endoteliali l'inibizione della deacetilasi SIRT1, regolatore della funzionalità vascolare, mediante SIRT1 siRNA o sirtinolo, aumentava il TF, mentre la riduzione dell'attività della prostaciclina, mediante incubazione con CAY10441 o con PGIS siRNA, determinava una riduzione di SIRT1. In topi COX-2KO, che mostravano ridotti livelli di SIRT1 rispetto a topi WT, la somministrazione di resveratrolo, attivatore di SIRT1, determinava una riduzione del TF. Mentre il trattamento con sirtinolo aumentava il TF nei topi WT.
Questi risultati suggeriscono che bassi livelli di prostaciclina, osservati nei topi COX-2KO, deattivando SIRT1 aumentano il TF, meccanismi che possono spiegare la maggiore suscettibilità alla trombosi osservata in questo modello sperimentale.

VALUTAZIONE DEL SISTEMA EMOSTATICO IN TOPI KNOCKOUT PER LA CICLOOSSIGENASI-2 (COX-2KO).

Sara Gianellini*, Silvia S. Barbieri°, Patrizia Amadio*, Luciana Mussoni°#, Elena Tremoli*°#

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche,Università degli Studi di Milano, Milano; °Centro Cardiologico Monzino I.R.C.C.S., Milano.
#gli autori hanno egualmente contribuito allo studio

Lo studio è stato condotto al fine di meglio comprendere il ruolo della delezione del gene della cicloossigenasi-2 (COX-2) nell'emostasi e nella trombosi.
Il significativo aumento della mortalità osservata in topi COX-2KO rispetto a topi wild type (WT), utilizzando un modello di trombosi disseminata indotto dall'infusione di una soluzione di collagene/epinefrina, ha permesso di evidenziare uno stato di ipercoagulabilità in questi topi.
Saggi di ricalcificazione condotti sia su sangue intero, mediante tromboelastografia (NATEM, ROTEM®), che su plasma povero in piastrine (PPP), mostrano rispettivamente un significativo aumento della consistenza del coagulo e una riduzione significativa del tempo di coagulazione in topi COX-2KO rispetto a topi WT.
L'aggiunta di attivatori della via estrinseca o intrinseca (EXTEM e INTEM), nel test tromboelastografico, suggerisce che topi COX-2KO presentano alterazioni a livello dei fattori della coagulazione, del fibrinogeno e delle piastrine.
A conferma di questi risultati sono stati effettuati ulteriori saggi in vitro.
L'attività procoagulante del fattore tessutale (TF), un importante attivatore della coagulazione, aumenta sia nelle microparticelle che nei leucociti dei topi COX-2KO rispetto ai topi controllo.
Il test di retrazione del coagulo condotto su plasma ricco in piastrine (PRP) conferma una maggiore interazione tra piastrine e fibrinogeno nei topi COX-2KO rispetto ai topi WT. Infatti, in topi COX-2KO sono stati osservati elevati livelli di fibrinogeno procoagulante, e una maggiore capacità delle loro piastrine di aderire a matrici differenti.
Le piastrine ottenute da topi COX-2KO mostrano un'aumentata risposta a diversi stimoli (trombina, collagene e ADP), sia in termini di aggregazione e di espressione di p-selectina che di capacità di produrre trombossano (TXB2). Inoltre hanno dimensioni maggiori e livelli di cicloossigenasi 1 (COX-1) più elevati rispetto alle piastrine di topi WT.
In conclusione, la delezione del gene COX-2 determina una maggiore attivazione del sistema emostatico dovuto ad una incrementata attività del fattore tessutale e del fibrinogeno unitamente ad un'aumentata funzionalità piastrinica.

CARATTERIZZAZIONE DEI SOGGETTI A BASSO RISCHIO CV IN UN CAMPIONE RAPPRESENTATIVO DELLA POPOLAZIONE ITALIANA ADULTA

Manuela Casula[1], Elena Tragni[1], Andrea Poli[1,2], Alessandro Filippi[3], Alberico L Catapano[1]

1-SEFAP (Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva), Università degli Studi di Milano
2-NFI (Nutrition Foundation of Italy), Milano
3-SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

Questa analisi ha voluto caratterizzare soggetti non diabetici in prevenzione primaria e a rischio cardiovascolare basso-moderato, stimato con la funzione italiana CUORE, valutando la distribuzione dei fattori di rischio non contemplati nell'algoritmo.
METODI Lo studio CHECK è uno studio osservazionale con base di popolazione, che ha coinvolto 5458 soggetti sani, di entrambi i sessi e di 40-79 anni. Dalla presente analisi sono stati esclusi i soggetti in prevenzione secondaria (8,6%) e i pazienti diabetici (13,0%). Considerando solo i soggetti con CUORE <20%, sono stati rilevati BMI, CRP, trigliceridi e apoB, alterata glicemia a digiuno, indicatori di danni d'organo, inattività fisica, familiarità CV.
RISULTATI I soggetti analizzati (N 3696; 46% uomini; età media 54 anni) si collocavano principalmente nelle classi con CUORE <5% (70,6%) e 5-9% (20,2%). I livelli medi±DS di trigliceridi* erano 112,7±70,6 mg/dL per i soggetti con CUORE <5%, 146,1±94,5 mg/dL per CUORE 5-9%, 152,0±99,6 mg/dL per CUORE 10-14% e 171,5±109,2 mg/dL per CUORE 15-19%. Le percentuali di soggetti con trigliceridi >=150 mg/dL* nelle quattro classi erano 19,4%, 34,1%, 33,5% e 47,7%. Nelle stesse classi, le concentrazioni di apoB* erano 108,1±23,9 mg/dL, 118,4±23,9 mg/dL, 117,8±24,3 mg/dL e 129,3±25,7 mg/dL. Le percentuali di soggetti nel quartile superiore di apoB* erano 20,8%, 35,3%, 32,7% e 54,4%. I livelli medi di BMI erano 25,78±4,36 kg/m2, 27,01±4,00 kg/m2, 26,96±3,53 kg/m2 e 27,12±4,91 kg/m2. Le percentuali di soggetti obesi (BMI>=30) erano 14,3%, 17,5%, 17,9% e 15,9%. I soggetti (N 1298) con CRP >=3 mg/L* erano il 15,0%, 22,7%, 25,0% e 44,0%. I soggetti (N 1351) con clearance della creatinina (MRDR) <60mL/min* erano il 4,6%, 8,9%, 7,5% e 14,8%. Le percentuali di soggetti con familiarità cardiovascolare erano 17,9%, 16,4%, 15,8% e 14,8%. Le proporzioni di soggetti con alterata glicemia a digiuno* erano 4,8%, 9,2%, 12,4% e 13,6%.
(*= p<0,001 nel confronto tra le classi CUORE)
CONCLUSIONI Tra i soggetti a basso rischio è evidente la presenza di più fattori di rischio, oltre a quelli inclusi nel CUORE. Ciò evidenzia il limite intrinseco degli algoritmi di calcolo del rischio CV e ribadisce la necessità di un approccio individuale e comprensivo nella valutazione clinica del rischio anche in tali soggetti.

LCAT E SPESSORE MEDIO INTIMALE CAROTIDEO IN INDIVIDUI EUROPEI AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

[1]Sara Simonelli, [1]Laura Calabresi, [2]Damiano Baldassarre, [1]Monica Gomaraschi, [3]Mauro Amato, [1]Samuela Castelnuovo, [3]Beatrice Frigerio, [3]Alessio Ravani, [3]Daniela Sansaro, [4]Elmo Mannarino, [3]Fabrizio Veglia, [1]Cesare R. Sirtori, [1]Guido Franceschini, [2]Elena Tremoli on behalf of the IMPROVE study

1Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia; 2Istituto Cardiologico Monzino, IRCCS, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Italia ; 3Istituto Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia; 4Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,Università di Perugia, Italia.

La lecitina: colesterolo aciltransferasi (LCAT) è l'enzima responsabile dell'esterificazione del colesterolo nel plasma. L'LCAT è il fattore principale nel metabolismo e nel rimodellamento delle HDL e a lungo si è pensato che tale enzima svolgesse un ruolo chiave nel trasporto inverso del colesterolo a livello macrofagico, processo metabolico mediante il quale il colesterolo in eccesso viene veicolato dalle cellule periferiche fino al fegato, unico organo in grado di eliminarlo attraverso al bile.
L'effetto dell'LCAT sull'aterogenesi è ancora controverso. Nel presente studio è stata misurata la concentrazione plasmatica dell'LCAT in un sottogruppo (n=540) di soggetti arruolati nello studio multicentrico, longitudinale e osservazionale denominato IMPROVE che ha coinvolto 7 Centri appartenenti a 5 Paesi Europei ed arruolato oltre 3.500 pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari, con l'obiettivo di valutare la relazione tra i diversi fattori di rischio, l'aterosclerosi preclinica e la comparsa di eventi cardiovascolari. Per lo studio qui descritto sono stati selezionati solo i soggetti che non assumevano farmaci. Lo spessore medio e massimo del complesso medio intimale (IMT) dell'intero albero carotideo è stato misurato in tutti i soggetti attraverso l'ultrasonografia B-mode, una tecnica diagnostica non invasiva che viene ormai considerata il metodo di riferimento per lo studio dell'aterosclerosi preclinica dei principali distretti vascolari periferici. Nell'intero gruppo i quartili di LCAT non erano associati con l'IMT medio e massimo (P per trend 0.83 e 0.75, rispettivamente), anche dopo aggiustamento per età, sesso, HDL-C e trigliceridi. Non si è osservata alcuna associazione tra gli IMT carotidei e i quartili di LCAT negli uomini (P=0.48 e P=0.84 per l'IMT medio e massimo, rispettivamente), mentre gli IMT carotidei aumentavano con i quartili di LCAT nelle donne (P per trend 0.08 e 0.016 per IMT medio e massimo, rispettivamente). I risultati qui descritti supportano il concetto che ridotta attività e concentrazione plasmatica dell'LCAT non sono associate ad un aumento dell'aterosclerosi, mettendo in dubbio la teoria che l'aumento delle concentrazioni di LCAT sarebbe verosimilmente utile nel ridurre le patologie cardiovascolari.

LA PRESENZA DI XANTOMA TENDINEO NEI PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE SI ASSOCIA A MAGGIORE DANNO CARDIOVASCOLARE

Simona Tramontana, Fabio Pellegatta, Liliana Grigore, Katia Garlaschelli, Alberico L.Catapano.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Centro ATR, ospedale Bassini, Cinisello Balsamo.

Background: Alcuni studi internazionali hanno mostrato la presenza di un maggior rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (FH) che presentano xantomi tendinei. Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare tale relazione nella nostra popolazione milanese.
Metodi: In 156 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (classificazione MED-PED) è stata valutata la correlazione tra la presenza/assenza di xantomatosi tendinea (individuata ecograficamente quando lo spessore tendineo > 5 mm) e i seguenti parametri: colesterolemia totale, colesterolo LDL, trigliceridemia, colesterolo HDL, Intima Media Thickness (IMT), Flow Mediated Dilatation (FMD), presenza di placche carotidee e di malattia cardiovascolare.
Risultati: I pazienti con xantoma tendineo (n=25, 16%) mostrano livelli di colesterolemia totale e LDL statisticamente superiori ai pazienti senza xantomi (423,5 ± 71 vs 359,7 ± 58,2 P<0.001 e 333,2 ± 61,5 vs 276,12 ± 58 P< 0.001), e hanno IMT più alto (0,74 ± 0,17 vs 0,68 ± 0,14 P=0,035). Il 44% dei pazienti con xantoma presenta placche alle carotidi mentre sono presenti solo nel 26% dei pazienti senza xantoma tendineo (P=0,062). Anche se in maniera non significativa, i pazienti con xantoma tendineo presentano un numero di eventi cardiovascolari superiore ai pazienti senza xantoma (12% vs 8%). Non sono state rilevate differenze significative nei valori di trigliceridi, HDL e FMD tra pazienti con/senza xantoma (140,5 ± 81,34 vs 128,15 ± 52,2, 52,7 ± 13,8 vs 55,8 ± 13,9, 22,9 ± 9,1% vs 22,93 ± 8,8%).
Conclusioni: Anche nella popolazione di pazienti FH analizzata, la presenza di xantomatosi tendinea si associa a maggior danno cardiovascolare.

RUOLO DELLE ISTONE DEACETILASI NELLA SINTESI DEGLI ACIDI BILIARI: EFFETTO DI INIBITORI SELETTIVI SULLA REGOLAZIONE DEL GENE DELLA COLESTEROLO 7 IDROSSILASI.

C. Multineddu*,#, E. Fiorino*,#, F. Gilardi*§, M. Giudici*, A. Galmozzi*, N. Mitro*, E. De Fabiani*, D. Caruso*, M. Crestani*

*Lab "G. Galli", Biochim Biol Mol-Spet Massa, Dpt Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.
§Center for Investigative Genomics, Genopode Building, University of Lousanne,
#gli autori hanno egualmente contribuito allo studio

La colesterolo 7 idrossilasi (*Cyp7a1*) catalizza la prima reazione nella conversione del colesterolo in acidi biliari. Gli acidi biliari che ritornano al fegato, attraverso la via entero-epatica, reprimono la trascrizione di *Cyp7a1* inducendo, nell'epatocita, un aumento della concentrazione nucleare di HDAC7 e promuovendo l'assemblaggio di un complesso repressivo sul promotore di *Cyp7a1*. Inibitori non selettivi delle HDAC (HDACi), prevenendo l'azione degli acidi biliari, stimolano l'espressione di *Cyp7a1*, riducendo i livelli di colesterolo.
L'obiettivo del nostro studio è chiarire il ruolo delle HDAC nella regolazione trascrizionale di *Cyp7a1*.
A tale scopo sono state trattate con acido chenodesossicolico (CDCA) e HDACi classe selettivi (SAHA pan inibitore, MS275 inibitore di classe I e MC1568 di classe II) linee cellulari epatiche. I risultati dimostrano che MS275 previene l'effetto inibitorio degli acidi biliari sull'espressione di *Cyp7a1*, mentre SAHA e MC1568 inducono un recupero parziale, indicando un ruolo predominante delle HDAC di classe I nella formazione del complesso repressivo che agisce sul promotore di Cyp7a1.
Sono stati condotti, inoltre, esperimenti preliminari su topi C57Bl/6J sottoposti a trattamento con HDACi selettivi. L'analisi dell'espressione genica ha mostrato che il trattamento con HDACi di classe I induce una parziale de-repressione dell'espressione di *Cyp7a1*, suggerendo un maggior coinvolgimento delle HDAC di classe I nella regolazione genica di *Cyp7a1 in vivo*.
In conclusione, i nostri risultati evidenziano che la modulazione dell'attività delle HDAC di classe I consente di prevenire l'inibizione degli acidi biliari sulla trascrizione di Cyp7a1. Il silenziamento di specifiche HDAC in vitro ed in vivo mediante RNAi con vettori virali consentirà di individuare quale HDAC gioca un ruolo predominante nella regolazione della sintesi degli acidi biliari.
Progetto finanziato da Fondazione CARIPLO 2008.2511 to MC

LT175, AGONISTA MISTO PPARα/γ, MIGLIORA IL PROFILO METABOLICO E LA SENSIBILITÀ ALL'INSULINA

M Giudici, F Gilardi[1], N Mitro, F Loiodice[2], G. Fracchiolla[2], A. Laghezza[2], G Pochetti[3], A Lavecchia[4], U Guerrini, A Maggi, E De Fabiani, D Caruso, M Crestani

Laboratorio "Giovanni Galli" di Biochimica e Biologia Molecolare dei lipidi – Spettrometria di Massa Dipartimento di Scienze Farmacologiche Università degli Studi di Milano;
1Università di Losanna Center for Integrative Genomics;
2Università di Bari; 3CNR Roma; 4Università di Napoli

I PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) sono fattori di trascrizione ligando dipendenti aventi un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo lipidico e glucidico. Al fine di identificare nuovi ligandi con ridotti effetti collaterali rispetto ai farmaci antidiabetici tiazolidinedioni, abbiamo esaminato i meccanismi molecolari di regolazione del metabolismo lipidico e glucidico da parte di un nuovo composto, LT175, che attiva PPARα e PPARγ, come dimostrato tramite saggio di transattivazione. Il complesso recettore-ligando mostra peculiari proprietà strutturali, e lo studio del reclutamento dei coregolatori dimostra che LT175 è agonista pieno di PPARα e parziale di PPARγ. Il trattamento di adipociti murini con LT175 provoca un diminuito accumulo lipidico rispetto al trattamento con rosiglitazone, effetto correlato con una diminuita espressione di geni coinvolti nell'assorbimento degli acidi grassi (CD36) e nella formazione di glicerolo-3-fosfato (PEPCK,GYK) necessario per l'accumulo di trigliceridi. Con il modello murino reporter PPRE-LUC abbiamo dimostrato come LT175 attivi il programma di trascrizione PPAR dipendente nel fegato e nel tessuto adiposo. La somministrazione di LT175 in un modello animale di obesità indotta dalla dieta produce una diminuzione dei livelli plasmatici di glucosio, insulina, acidi grassi non esterificati, trigliceridi e colesterolo ed un aumento dei livelli di adiponectina ed FGF21, migliorando il profilo metabolico e la sensibilità all'insulina. Al contrario di rosiglitazone, LT175 non induce un aumento di espressione di ENACγ, trasportatore del sodio renale, coinvolto nella ritenzione dei fluidi. Questi risultati indicano come LT175 abbia effetti favorevoli sul metabolismo lipidico e glucidico, con una riduzione di alcuni dei più importanti effetti collaterali dei tiazolidinedioni, evidenziando in ultima analisi un migliore profilo di azione.
Progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo 2009.2727

LE NITROSTATINE RIDUCONO L'INFIAMMAZIONE VASCOLARE ACUTA MEDIATA DA LEUCOCITI POLIMORFONUCLEATI NEUTROFILI IN CONIGLI NORMOCOLESTEROLEMICI

Roberta Baetta[1], Agnese Granata[1], Daniela Miglietta[2], Donatella Dellavecchia[2], Lorenzo Arnaboldi[1], Pascal Pfister[3], Alberto Corsini[1].

[1]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; [2]Nicox Research Institute, Bresso, Italia; [3]NicOx SA, Sophia Antipolis, Francia

Premessa - Evidenze recenti suggeriscono come i leucociti polimorfonucleati neutrofili (PMN) svolgano un ruolo importante nei processi infiammatori che concorrono all'aterogenesi, rappresentando nuovi possibili bersagli per terapie antiaterosclerotiche.
Le statine, in aggiunta all'effetto ipocolesterolemico, possiedono proprietà ateroprotettive dirette alle quali concorrono meccanismi antiinfiammatori. Le nitrostatine sono una classe di nuove molecole in cui una statina è unita ad una porzione donatrice di ossido nitrico (NO), allo scopo di combinare le proprietà farmacologiche delle statine con gli effetti cardioprotettivi di NO.
Scopo - Valutare gli effetti di un trattamento a breve termine con nitroderivati di atorvastatina in confronto ad atorvastatina, sull'infiltrazione di PMN in carotidi di conigli normocolesterolemici sottoposte a posizionamento di collarino perivascolare, un modello di aterogenesi caratterizzato da infiammazione acuta di natura neutrofilica.
I composti studiati, NCX 6560 e NCX 616, possiedono attività inibitoria su HMG-CoA riduttasi paragonabile ad atorvastatina (IC50 in vitro = 7.7 e 8.7 nM, rispettivamente, vs. 6.5 nM di atorvastatina) e rilasciano NO in forma biologicamente attiva (EC50 per vasodilatazione in aorta di coniglio isolata = 53.5 e 10.4 µM rispettivamente).
Metodi e Risultati - Quaranta conigli NZW sono stati trattati per via orale con NCX 6560, NCX 616 o atorvastatina in dose corrispondente a 5 mg/kg/die di statina per 6 giorni (N=10/gruppo). Un'ora dopo l'ultima somministrazione gli animali sono stati sottoposti a prelievo ematico e a posizionamento di collarino. Dopo 24 ore, in corrispondenza del picco di infiltrazione di PMN, si è proceduto al sacrificio e al prelievo delle carotidi.
La concentrazione plasmatica totale di atorvastatina e dei metaboliti attivi 2-OH-atorvastatina e 4-OH-atorvastatina è risultata simile nei 3 gruppi di trattamento (5.6, 4.2, e 4.5 nM per atorvastatina, NCX 6560 e NCX 616 rispettivamente; UPLC-MS/MS) e non si sono osservate differenze di colesterolemia rispetto al gruppo controllo. Il trattamento con nitrostatine ha ridotto l'infiltrazione di PMN (NCX 616: -39%, $p<0.05$ vs controllo; NCX 6560: -26%), mentre atorvastatina non ha mostrato attività anti-PMN.
Conclusioni - Le nitroatorvastatine sono in grado di ridurre l'infiammazione vascolare acuta mediata da neutrofili nel modello del collarino pericarotideo, verosimilmente attraverso meccanismi NO-dipendenti.

RISCHIO DI DANNO ATEROSCLEROTICO PRECOCE VALUTATO MEDIANTE MISURAZIONE DELLO SPESSORE MEDIO-INTIMALE (IMT) CAROTIDE COMUNE NEI PAZIENTI CON STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA E RIDOTTA OBESITÀ VISCERALE

Porzio M., Burdick L., Valenti L., Bertelli C., Fatta E., Masetti C., Fargion S, Fracanzani AL.

Dipartimento Medicina Interna, Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico IRCCS, Università di Milano, Milano

L'obesità viscerale, valutata mediante la misurazione della circonferenza addominale (CA), è considerata la principale condizione associata alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Scopo: valutare la presentazione clinica, il danno vascolare precoce e il danno epatico nei pazienti con NAFLD in base alla circonferenza addominale. Metodi: 373 pazienti con NAFLD, suddivisi in 2 gruppi (gruppo A CA≥ 102 cm e ≥ 88 cm, gruppo B < 102 cm e < 88 cm, nell'uomo e nella donna rispettivamente). Il danno vascolare è stato valutato mediante misurazione dello spessore medio-intimale dell'arteria carotide comune (IMT) e dalla presenza di placche. Risultati: i pazienti del gruppo A erano significativamente più anziani (57±11 vs 50±12 anni, p=0.01), con una maggior prevalenza di sesso femminile (38% vs 13%, p=0.0001), diabete mellito/intolleranza glucidica (24% vs 9%, p=0.0001), ipertensione arteriosa (49% vs 25%, p=0.001), sindrome metabolica (53% vs 12%, p=0.001), più elevati valori di HOMA-IR (5.5±4 vs 3.0±1, p=0.0001) e di IMT (0.90±0.2 vs 0.78±0.2 mm, p<0.0001). Considerando come valore aumentato IMT > 0.64 mm (mediana di controlli senza NAFLD) i pazienti del gruppo A avevano una significativa maggior prevalenza di aumentato IMT (76% vs 56%, p=0.001) ma non di placche (35% vs 29%). I pazienti del gruppo A rispetto al B avevano una maggior prevalenza di NASH (69% vs 39%, p=0.002) ma non di fibrosi severa (44% vs 34%). All'analisi multivariata le variabili significativamente associate all'aumentato IMT in tutti i pazienti erano l'età (OR1.1, 95%C.I. 1.06-1.11), diabete mellito/intolleranza glucidica (OR 1.6, 95%C.I. 1.2-2.2), HOMA-IR (OR 1.22, 95%C.I. 1.1-1.4), fumo (OR1.54, 95%C.I. 1.09-2.23) e ferritina (OR 1.4, 95%C.I. 0.99-1.9). Considerando separatamente i 2 gruppi l'età e il diabete rimanevano significativamente associati nel gruppo A, mentre l'età e il fumo nel gruppo B. Le variabili significativamente associate alle placche erano l'età (OR1.07, 95%C.I. 1.04-1.1) e l'iperferritinemia (OR1.4, 95%C.I. 1.07-1.81) in tutti i pazienti; l'età, l'iperferritinemia, l'ipertensione e i valori di trigliceridi nei pazienti con aumentata CA mentre solo l'età nei pazienti con obesità viscerale assente. Conclusioni: i pazienti con NAFLD, anche in assenza di obesità viscerale, devono essere considerati ad alto rischio di sviluppo di aterosclerosi e di danno epatico.

ESISTE UNA CORRELAZIONE TRA ATEROSCLEROSI CORONARICA E DENSITÀ DI MASSA OSSEA NEI PAZIENTI CON ANGINA CRONICA STABILE E INFARTO MIOCARDICO ACUTO?

*R. Gorla, *I. Rosa, *A. Macchi, *I. Franzoni, *F. Buzzetti, *M.C. Pedrigi, *G.V. Gaudio, **I. Villa, **M. Sirtori, **A. Rubinacci, *A. Margonato.

*Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia
**Laboratorio del metabolismo osseo, Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

Introduzione. Studi recenti evidenziano una correlazione tra la riduzione della densità di massa ossea (BMD) e la malattia coronarica (CAD). Le calcificazioni delle pareti arteriose, secondarie ad un processo organizzato simile alla mineralizzazione ossea, esprimono numerose proteine della matrice ossea. L'infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (STEMI) è causato prevalentemente da rottura di placche non critiche complicate da trombosi mentre l'angina cronica stabile (SA) è in genere determinata da placche critiche. In questo studio abbiamo valutato la relazione tra BMD e severità di CAD in pazienti con SA o STEMI.
Metodi. Sono stati arruolati 28 pazienti (pz) con SA (63,6±10,03 anni) e 24 pz con STEMI (64,9±11,5 anni), escludendo pz con pregresso infarto miocardico, neoplasie, patologie renali, ossee o epatiche, e già sottoposti a rivascolarizzazione miocardica. BMD è stato misurato con mineralometria ossea vertebrale e femorale ed analizzato secondo i criteri della World Health Organization. Tutti i pz sono stati sottoposti a coronarografia. Il carico aterosclerotico e la severità della CAD è stata stimata utilizzando il Syntax Score (SS) (basso rischio≤22; intermedio rischio=23-32; alto rischio≥33).
Risultati. Abbiamo osservato una riduzione del BMD del 35,6% nei pz con SA (15 pz con BMD normale; 9 pz con osteopenia ed 1 pz con osteoporosi) e del 28% nei pz con STEMI (16 pz con BMD normale, 8 pz con osteopenia e nessuno con osteoporosi); mediante SS, 18 pz a basso rischio, 7 pz a rischio intermedio e 3 ad alto rischio in SA; 18 pz a basso rischio, 4 a rischio intermedio e nessuno ad alto rischio in STEMI. Abbiamo osservato una correlazione inversa significativa tra BMD e Syntax Score in SA (p=0,017), non presente in STEMI (p=0,82), confermata mediante analisi multivariata di BMD e Syntax Score (p=0,018).
Conclusioni. La riduzione del BMD è superiore al 25% in entrambi i gruppi di pz.. In pz con SA, abbiamo osservato una correlazione inversa tra severità di CAD (Syntax Score elevato) e BMD, verosimilmente giustificata dalla maggior prevalenza di placche calcifiche. Questa correlazione non è presente in pz con STEMI, dove la componente trombotica gioca un ruolo preponderante rispetto al carico aterosclerotico.

RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN SOGGETTI CON PRESSIONE ARTERIOSA NORMALE-ALTA MEDIANTE SUPPLEMENTAZIONE CON ORTHOSIPHON STAMINEUS, POLICOSANOLO, LIEVITO ROSSO, BERBERINA, ACIDO FOLICO E COENZIMA Q10

*I. Rosa, *A. Macchi, *I. Franzoni, *F. Buzzetti, *R. Gorla, *M.C. Pedrigi, *A. Margonato, °C. Benvenuti, #G.V.Gaudio

*Dipartimento di cardiologia, Ospedale San Raffaele. Milano
°Rottapharm SpA, Monza
#S.O. Somma Lombardo Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Gallarate

Scopo. Valori pressori sistolici (PAS) compresi tra 130 e 139 mmHg o diastolici (PAD) compresi tra 85 e 89 mmHg definiscono la pressione arteriosa normale-alta (HNP). HNP correla con i fattori classici di rischio cardiovascolare, il danno d'organo subclinico, lo sviluppo di ipertensione arteriosa con conseguente aumento del rischio cardiovascolare globale. Scopo di questo studio pilota è valutare l'efficacia e la tollerabilità della supplementazione nutraceutica, sui valori pressori, sul profilo lipidico ed indagare la presenza di danno d'organo subclinico e di altri fattori di rischio cardiovascolari in soggetti con HNP.
Metodi. 45 soggetti con HNP (38 maschi, 34±7.1 anni) sono stati trattati con orthosiphon stamineus (300mg), policosanolo (10 mg), lievito rosso (60mg), berberina (500 mg), acido folico (200 mcg) e coenzima Q10 (15 mg) per 6 settimane. Sono stati sottoposti a screening cardiovascolare mediante esame obiettivo, ecocardiogramma transtoracico, ecocolordoppler carotideo ed albuminuria. Al basale e dopo 6 settimane, abbiamo misurato PAS e PAD in ambulatorio e mediante monitoraggio delle 24 ore (MAP), colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, glicemia, uricemia e calcolato il rischio cardiovascolare secondo Framingham a 10 anni (FCVR).
Risultati. Il 62% dei soggetti era fumatore, il 41% sovrappeso (BMI 28.6 + 1.5 kg/m2, circonferenza addominale 91.7+4.1 cm), il 37% aveva ispessimento intimale bilaterale, il 12% placche carotidee, il 24% ipertrofia ventricolare e l'1% albuminuria. Dopo 6 settimane, abbiamo osservato una riduzione significativa di PAS (136±5,1 vs 122±1,6 mmHg; p<0,01) e PAD (86±4,5 vs 73,4±3,2 mmHg; p<0,01) in ambulatorio e durante MAP (PAS 138±3 vs 119±2,1 mmHg p<0,01; PAD 87±2,5 vs 71,1±1,3 mmHg p<0,01), del colesterolo totale (201±1.8 vs 186±2.1 mg/dl, p<0,01), LDL (133±3.7 vs 113±1.5 mg/dl, p<0.01), trigliceridi (162±1.6 vs 141±2.4, p<0.01), glicemia (108±3,2 vs 99±1,11 mg/dl; p<0,01), uricemia (8,6±2,1 vs 5,3±3,1; p<0,01) e FCVR (7±2,1 vs 2±1,8%; p<0,01) con aumento significativo delle HDL (36±3.1 vs 45±1.4 mg/dl, p<0.01). Non sono stati segnalati effetti collaterali.
Conclusioni. In soggetti con HNP la supplementazione con orthosiphon stamineus, policosanolo, lievito rosso, berberina, acido folico e coenzima Q10 riduce significativamente pressione sisto-diastolica, colesterolo totale, LDL, trigliceridi, FCVR ed aumenta le HDL, senza effetti collaterali.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE IN PREVENZIONE SECONDARIA FINALIZZATO AL RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI INDICATI DALLE LINEE GUIDA

Emanuele Cappiello, Domenico Sommariva, Alberico L. Catapano

SISA Sezione Regionale Lombarda, Milano

Razionale e scopo del lavoro - Sebbene siano disponibili numerosi studi o registri osservazionali, sia a livello europeo (EUROASPIRE I, II e III) che italiano (studio BLITZ 4 Qualità), dimostrati-vi di una progressiva implementazione dei trattamenti raccomandati dalle linee-guida nel tratta-mento dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) o malattia coronarica stabile (MCS) (anche se il tasso di raggiungimento degli obiettivi terapeutici desiderabili è tuttora troppo basso), pochi sono gli studi di intervento applicati alla realtà clinica. Scopo del lavoro è quello di verifi-care la possibilità di applicare un protocollo, plausibilmente condiviso da una società scientifica cardiologica attiva a livello nazionale, per il trattamento delle dislipidemie in prevenzione secon-daria, valutandone i risultati a 2, 6 e 12 mesi.
Materiale e metodi - A) Tipologia dei pazienti: pazienti con SCA (STEMI e NSTE-ACS) o con MCS (angina pectoris stabile, ischemia miocardica strumentale). B) Valutazione diagnostica me-diante:a) determinazione entro 24 dall'ingresso del profilo lipidico e analisi della relativa docu-mentazione clinica pregressa; b) inquadramento diagnostico mediante anamnesi familiare mirata, esclusione di forme secondarie e identificazione delle dislipidemie primitive familiari (utilizzan-do per l'ipercolesterolemia familiare lo score MEDPED). C) Identificazione degli obiettivi tera-peutici desiderabili: C-LDL <70 mg/dL (obiettivo primario), C-non HDL <100 mg/dL (se TG >200 mg/dL), C-HDL >40 (M) o >50 (F) mg/dL, TG <150mg/dL. D) Trattamento intraospedalie-ro mediante suggerimenti sulle modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica), calcolo della riduzione percentuale desiderabile dei livelli plasmatici di C-LDL e impiego della statina e della relativa dose maggiormente candidate a raggiungere l'obiettivo terapeutico predeterminato, associazione di statina con ezetimibe e/o colestiramina se indicato, impiego mirato di fibrato o di acido nicotinico associato a laropiprant, seduta di educazione sanitaria pre-dimissione. E) Tratta-mento post-dimissione mediante aggiustamento della terapia farmacologica e intensificazione dei messaggi sulle modificazioni dello stile di vita. F) Valutazione del tasso di raggiungimento degli obiettivi terapeutici desiderabili secondo linee-guida a 2, 6 e 12 mesi.
Conclusioni - La documentata aderenza a tale protocollo potrebbe rappresentare un punto di rife-rimento per estenderne l'applicazione con vantaggi in termini di rapporto costo-beneficio.

RUOLO DELLA TIREOTROPINA COME FATTORE DI RISCHIO ATEROGENO IN DONNE EUTIROIDEE

Anna Boggio, Fulvio Muzio, Michela Fiscella, Domenico Sommariva*, Adriana Branchi*

Azienda Ospedaliera e Polo Universitario "L. Sacco" – Milano
*Centro per lo Studio e la Prevenzione dell'Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione: L'associazione tra ipotiroidismo conclamato e rischio cardiovascolare è ben documentata. In letteratura, nell'ambito di studi effettuati su popolazioni di entrambi i sessi, esistono anche alcune evidenze di una relazione diretta tra valori di TSH che rientrano nel range di normalità e rischio cardiovascolare.
Scopo del nostro studio è stato quello di indagare, in una ampia coorte di donne eutiroidee, l'associazione tra valori di TSH e componenti della sindrome metabolica.
Metodi: sono state arruolate 806 donne con funzione tiroidea normale (0,3-4,9 µU/mL) e BMI compreso tra 18 e 49. Sono state escluse donne con anamnesi positiva per disfunzione tiroidea, diabete mellito, insufficienza epatica e renale, gravi malattie croniche e l'assunzione di farmaci in grado di produrre modificazioni metaboliche. Hanno portato a termine lo studio 744 pazienti.
Risultati: i risultati hanno evidenziato che le pazienti con TSH sopra la mediana (≥2.01 µU/mL), rispetto alle pazienti con TSH inferiore presentavano valori più elevati di: BMI, circonferenza vita (CV), pressione arteriosa (PA), colesterolo totale (TC), trigliceridi (TG), glicemia basale (BG) e valori minori di colesterolo HDL (HDL-C).
L'analisi di regressione multipla che ha considerato età, CV e TSH come variabili indipendenti ha mostrato che il TSH è risultato significativamente associato con: CV, TG, HDL-C, BG e PA ma non con il TC che è risultato correlato solo con l'età.
Conclusioni: la relazione diretta tra TSH e CV, TG, BG ed ipertensione e la relazione inversa con HDL-C suggeriscono la presenza di una associazione tra TSH e rischio cardiovascolare.
Valori di TSH < 2 µU/mL sembrano pertanto associarsi ad un profilo metabolico più favorevole con conseguente minor rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

LA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE NEL SOGGETTO AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE: ESPERIENZA PRESSO LO STUDIO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE.

I.Coronelli[1], M.Framarin[2], M.Coronelli[3]

1-Psicologa ASL Città di Milano;
2-Specializzando in Medicina Generale;
3-Professore di Medicina del Territorio Università di Pavia e MMG ASL 312 Pavia

Background: Il medico di medicina generale è tra i principali attori della medicina preventiva in quanto rappresenta, per la maggior parte della popolazione, il primo accesso al SSN e riveste, inoltre, un ruolo fondamentale nel management delle patologie croniche evolutive quali il diabete e le patologie cardiovascolari in virtù del particolare rapporto fiduciario che si instaura nel tempo con i propri assistiti.
E' opinione diffusa che i pazienti più complessi,con rischio cardiovascolare maggiore,siano appannaggio esclusivo dei medici specialisti ospedalieri;benchè sia indubbio il ruolo di questi ultimi nel farsi carico della diagnostica e terapia più raffinata,non si può dimenticare che la gestione del paziente nella sua globalità è fondamentale,a maggior ragione nei soggetti più problematici. Il medico di medicina generale "moderno" ha l'opportunità e il dovere di interagire con altre figure professionali al fine di creare una rete assistenziale per i propri pazienti (a maggior ragione quelli più fragili).Lo stile di vita si è dimostrato un fattore determinante nella genesi e nell'evoluzione delle patologie cardiovascolari ed è,inoltre,irrinunciabile bersaglio terapeutico;modificarlo rappresenta,insieme con il miglioramento della compliance alla terapia farmacologica,una delle sfide più difficili per un medico.Nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare queste considerazioni non vengono meno,anzi sono amplificate (si pensi per esempio alla difficoltà della politerapia) ed appare pertanto utile l'integrazione nella pratica clinica di competenze psicologiche: il modello cognitivo comportamentale è la forma di trattamento più ampiamente studiata e la sua efficacia è stata largamente documentata sia a breve che a medio termine.
La nostra esperienza: L'ambulatorio di cure primarie di Bereguardo (PV) sperimenta con successo già da qualche anno l'integrazione tra diverse figure professionali (MMG,Psicologi,Infermiere,Studenti,Specialisti, ecc...).Dal primo gennaio 2011 abbiamo incominciato ad arruolare in questo progetto tutti i pazienti con diabete, dislipidemia ed ipertensione (che sono da considerare indubbiamente ad alto rischio). A tali pazienti è stata offerta la possibilità di partecipare a colloqui di gruppo o personalizzati con la psicologa che collabora con il nostro studio. Tecniche quali la psicoeducazione,l'automonitoraggio,il supporto sociale,il controllo degli stimoli e la ristrutturazione cognitiva vengono incluse nel programma di trattamento; a tutti viene somministrato il Test di Morisky sull'aderenza terapeutica. Ad ogni controllo successivo vengono valutati gli obiettivi raggiunti. I dati emersi dai primi tre mesi di sperimentazione appaiono confortanti e suggeriscono pertanto di continuare con questo percorso.

LIPOCHIP: UNA NUOVA TECNOLOGIA AD ALTA PROCESSIVITÀ PER LA DIAGNOSI GENETICA DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

Garlaschelli K.*, Norata G.D.*,§, Grigore L.*, Pellegatta F.*,§, Calandra S.° e Catapano A.L.*,§

*Centro Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo
§Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano
°Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una patologia a base genetica relativamente frequente, trasmessa con carattere autosomico dominante e caratterizzata da alti livelli di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C) e da eventi cardiovascolari precoci. La malattia è principalmente determinata da un difetto del gene che codifica per il recettore delle LDL (LDL-R) che si associa ad un'alterazione del legame tra il recettore e le LDL. Più raramente l'ipercolesterolemia familiare è associata a difetti del gene che codifica per l'Apolipoproteina B (APOB) e per la proteina convertasi subtilisina/kexina, tipo 9 (PCSK9).
Nella pratica clinica, l'identificazione del paziente FH, avviene mediante l'utilizzo di uno score di diagnosi (MEDPED) basato sulla valutazione della presenza di storia familiare, eventi cardiovascolari precoci, valori di colesterolo LDL elevati, presenza di xantomi e arco corneale. Tuttavia, soprattutto per i pazienti eterozigoti, la certezza assoluta di diagnosi FH deriva dall'analisi genetica. Attualmente quasta viene effettuata mediante amplificazione e sequenziamento delle regioni del DNA dei geni associati a FH. Questa metodica, pur essendo sicura ed affidabile, necessita, tuttavia, di un lungo lavoro che la rende poco utilizzabile nella pratica clinica. Negli ultimi anni lo sviluppo delle tecnologia ad alta processività ha permesso la realizzazione di piattaforme microarray per l'analisi di mutazioni e/o polimorfismi presenti nel genoma. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di testare e validare tale strumentazione che è in grado di valutare in contemporanea circa 300 tra le principali mutazioni note per essere associate ad FH nella popolazione caucasica. Il lavoro è stato eseguito su una coorte di 101 soggetti, definiti FH secondo la valutazione clinica, provenienti dai vari centri specializzati dislocati su tutto il territorio nazionale. L'analisi ha permesso l'identificazione di mutazioni associate al recettore LDL in trentotto pazienti. In dettaglio, sono state riscontrate mutazioni frequenti nella popolazione come la E207K, la D200G maggiormente ricorrenti nel Italia settentrionale, la G528D e la V502M hanno una frequenza più elevata nel Italia meridionale. E' stata inoltre evidenziata una mutazione, la S156L, identificata per la prima volta a Puerto Rico, ma mai riscontrata in Italia fino a questo momento. Con questa metodica è altresì possibile valutare la presenza di deleziono/inserzioni all'interno del gene mediante la valutazione della variazione del numero di copie (CNV), come la del ex 13 e la Del prom/ ex1, tra le più frequenti. Per i pazienti in cui non è stata riscontrata la presenza di mutazione, vi è l'ipotesi che vi sia una mutazione nota, ma non ancora presente sul microarray oppure siano portatori di una mutazione non ancora identificata. In entrambi i casi, l'identificazione della mutazione permetterà di integrare queste informazioni nei successivi microarray. In conclusione è possibile dire che tale strumentazione, opportunamente aggiornata, consente una rapida e sicura alternativa per l'identificazione di mutazioni associate ad FH presenti in Italia.

LA PRESENZA DI UNA MEDESIMA MUTAZIONE DEL RECETTORE DELLE LDL NON COMPORTA UNO STESSO QUADRO CLINICO E BIOCHIMICO IN QUATTRO PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Katia Garlaschelli[2], Fabio Pellegatta[2], Danilo G. Norata[1,2], Liliana Grigore[2], Simona Tramontana[2] e Alberico L.Catapano[1,2]

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

Background. L'Ipercolesterolemia Familiare (FH) è una dislipidemia caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL e da alto rischio cardiovascolare specialmente a livello coronarico. Tale patologia è determinata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni del gene che codifica per il recettore delle LDL (LDLR). Sono descritte più di mille mutazioni genetiche in tutto il mondo che possono condizionare in maniera differente l'espressione e la funzione del LDLR, e di conseguenza i differenti quadri clinici.
Scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare il quadro clinico e biochimico di quattro pazienti FH in cui è stata riscontrata la medesima mutazione del LDLR (aa change 682 G>A).
Metodi: Nei quattro pazienti (1/3 M/F) portatori di tale mutazione genetica valutata mediante DNA microarray (LIPOchip, Progenika) sono stati valutati parametri clinici quali IMT, placche carotidee, eventi cardiovascolari, xantomatosi tendinea e biochimici come colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi, ApoB100 e ApoAI.
Risultati. Confrontando la colesterolemia totale e LDL è possibile notare che in due pazienti risultano valori più elevati (colesterolo totale: 496, 453 mg/dL vs 361, 323 mg/dL; colesetrolo LDL: 433, 386 mg/dL vs 292, 250 mg/dL); mentre i valori di trigliceridi e colesterolo HDL sono risultati simili e nella norma per tutti e quattro i pazienti. Un solo soggetto mostra xantomatosi tendinea (spessore maggiore di 20 mm) mentre i tendini degli altri tre pazienti in studio risultano normali (<5 mm). Inoltre, il soggetto con xantomatosi tendinea presenta un ispessimento dell'IMT (1,044mm vs 0,51, 0,62, 0,60mm). Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari, tra i quattro, soltanto un paziente ha avuto infarto miocardico.
Conclusioni. I quattro soggetti FH, pur essendo portatori della medesima mutazione del LDLR, mostrano un differente quadro clinico e di laboratorio indicando quindi il coinvolgimento di altri fattori nella determinazione di alcuni parametri importanti per la diagnosi di FH come la colesterolemia e la presenza di xantomatosi tendinea.

VALUTAZIONE DI ALCUNI PARAMETRI ENDOCRINO-METABOLICI E INFIAMMATORI IN SOGGETTI OBESI E IN SOGGETTI SANI

Pamela Maffioli, Elena Fogari, Angela D'Angelo, Sabrina Randazzo, Aldo Bonaventura, Giuseppe Derosa.

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

Scopo: valutare i livelli plasmatici di alcuni parametri endocrino-metabolici e infiammatori in un gruppo di pazienti obesi confrontandoli con un gruppo di controllo di soggetti sani normopeso. Materiali e metodi: abbiamo arruolato 163 pazienti obesi di entrambi i sessi, 82 maschi e 81 femmine, con indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 Kg/m2 e 165 soggetti sani normopeso, 82 maschi e 83 femmine, appaiati per età ai soggetti obesi, come gruppo di controllo. Sono stati valutati i seguenti parametri: BMI, circonferenza vita (WC), glicemia a digiuno (FPG), insulinemia a digiuno (FPI), indice HOMA, pressione sistolica e diastolica (SBP e DBP), profilo lipidico, lipoproteina(a) [Lp(a)], metalloproteasi 2 e 9 (MMP-2 e -9), proteina 4 legante il retinolo (RBP-4), vaspina, omentina-1, leptina, interleuchina-6 (IL-6), visfatina, resistina, adiponectina (ADN), adipsina, fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa), proteina C-reattiva ad alta sensibilità (Hs-CRP).
Risultati: abbiamo osservato, come prevedibile, valori significativamente più elevati di BMI e WC nei soggetti obesi ($p< 0.0001$ vs sani). Non abbiamo rilevato nessuna differenza significativa di FPG o della pressione arteriosa tra i due gruppi, mentre abbiamo riscontrato livelli più elevati di FPI ($p< 0.0001$) e indice HOMA ($p< 0.0001$ vs sani) nei soggetti obesi. I valori di colesterolo totale ($p< 0.05$), trigliceridi ($p< 0.05$) e Lp(a) ($p< 0.0001$) sono risultati più elevati nei soggetti obesi, mentre non ci sono state variazioni statisticamente significative dei livelli di colesterolo LDL e colesterolo HDL tra i due gruppi. I livelli di MMP-2 e -9 sono risultati più elevati ($p< 0.0001$) nel gruppo degli obesi rispetto ai sani. Abbiamo, inoltre, osservato un aumento di RBP-4 ($p< 0.0001$), vaspina ($p< 0.05$), leptina ($p< 0.0001$), IL-6 ($p< 0.0001$), resistina ($p< 0.05$), adipsina ($p< 0.0001$), TNF-alfa ($p< 0.05$), Hs-CRP ($p< 0.0001$) e una riduzione di visfatina ($p< 0.0001$) e ADN ($p< 0.0001$) nel gruppo degli obesi rispetto ai sani, mentre non abbiamo osservato nessuna differenza per quanto riguarda i livelli di omentina-1.
Conclusioni: i dati riportati confermano che nei soggetti obesi esiste una disfunzione endocrina adipocitaria.

EFFETTI DI LOSARTAN E AMLODIPINA IN MONOTERAPIA O COMBINATI CON SIMVASTATINA SULLA STEATOSI EPATICA IN PAZIENTI IPERTESI CON STEATOEPATITE NON ALCOLICA

Pamela Maffioli, Roberto Fogari, Amedeo Mugellini, Annalisa Zoppi, Pierangelo Lazzari, Giuseppe Derosa.

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

Scopo: valutare gli effetti di losartan o amlodipina in monoterapia e dopo l'aggiunta di simvastatina sui parametri ultrasonografici in pazienti con steatosi epatica.
Metodi: centocinquanta pazienti con ipertensione moderata (> 140/90 mmHg), normocolesterolemici, sovrappeso o obesi con steatosi epatica sono stati randomizzati ad assumere losartan 100 mg/die o amlodipina, 10 mg/die per 6 mesi, dopodichè è stata aggiunta simvastatina, 20 mg/die, per altri 6 mesi. I pazienti sono stati sottoposti al basale e dopo 6 e 12 mesi, ad un esame ecografico per valutare il grado di steatosi, il diametro di tessuto adiposo sottocutaneo (SAT) e viscerale (VAT), e al clamp euglicemico iperinsulinemico per valutare la velocità di infusione di glucosio (GIR). Sono stati, inoltre, valutati: pressione sistolica e diastolica (SBP e DBP), profilo lipidico, leptina, adiponectina (ADN), fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa), interleuchina-6 (IL-6), proteina C- reattiva ad alta sensibilità (Hs-CRP).
Risultati: losartan e amlodipina hanno ridotto in modo similare SBP e DBP (-18.2/-9.3 mmHg e -18.8 /-10.9 mmHg, $p< 0.001$ vs basale), mentre non hanno influenzato il profilo lipidico, migliorato dopo l'aggiunta di simvastatina.
Losartan, ma non amlodipina, ha portato ad un aumento di ADN e ad una riduzione di leptina, TNF-alfa, IL-6, e Hs-CRP; l'aggiunta di simvastatina ha fatto migliorare questi parametri, ad eccezione di leptina, anche nel gruppo trattato con amlodipina.
Losartan, ma non amlodipina, ha aumentato i livelli di GIR (+0.4 mg/min/Kg, $p< 0.05$ vs basale), ulteriormente migliorato dopo l'aggiunta di simvastatina (+1.3 mg/min/Kg, $p< 0.01$ vs basale, e $p< 0.05$ vs amlodipina+simvastatina). Losartan, ma non amlodipina, ha ridotto il grado di steatosi epatica (-0.18, $p< 0.05$ vs basale), il diametro di SAT (-0.64 cm, $p< 0.05$ vs basale) e VAT (-0.43 cm, $p< 0.05$ vs basale). L'aggiunta di simvastatina a losartan ha ulteriormente migliorato questi parametri (-0.39, $p< 0.001$ vs basale per la steatosi epatica, -1.02 cm, $p< 0.01$ vs basale e $p< 0.05$ vs amlodipina+simvastatina per SAT e -1.52 cm, $p< 0.001$ vs basale e $p< 0.01$ vs amlodipina+simvastatina per VAT).
Conclusioni: la combinazione losartan+simvastatina è stata più efficace nel migliorare il grado di steatosi epatica rispetto alla combinazione amlodipina+simvastatina.

RUOLO DELL'ACIDO IPOCLOROSO NELLA MODIFICAZIONE DELLE HDL

Angela Pirillo[#]*, Patrizia Uboldi*, Alberico L. Catapano*[#]°

[#]Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo
*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
°IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni

I livelli di colesterolo-HDL sono inversamente correlati al rischio cardiovascolare. Recentemente, ha assunto notevole rilevanza il concetto che non solo la quantità, ma anche la qualità delle HDL è essenziale per il loro ruolo protettivo. Numerosi studi hanno mostrato che, in particolari condizioni patologiche, le HDL possono essere modificate e cambiano le loro proprietà da anti-aterogeniche a pro-aterogeniche. Tuttavia, non tutti i tipi di modificazioni sono deleteri per le HDL. Per esempio, la tirosilazione aumenta la capacità delle HDL di rimuovere colesterolo da cellule in coltura e inibisce la formazione della lesione aterosclerotica nei topi; l'ossidazione delle HDL_3 con 15-lipossigenasi o con ioni rame per tempi brevi induce la formazione di particelle con mobilità elettroforetica pre-ß, conferendo una migliore capacità di agire come accettore di colesterolo. La mieloperossidasi, un enzima presente nelle lesioni aterosclerotiche, modifica le HDL e l'apoA-I e riduce la capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo ABCA1-mediata. In questo studio si è dimostrato che la modificazione delle HDL con basse concentrazioni di HOCl (5 µM), un prodotto dell'attività della mieloperossidasi, induce la formazione di particelle con mobilità elettroforetica pre-ß, migliorando significativamente la funzione delle HDL nell'efflusso di colesterolo ABCA1-mediato (3,48±1,16% per HDL_3, 6,32±0,76% per HOCl-HDL_3, $p<0.001$), senza influenzare la capacità di inibire, in cellule endoteliali, l'espressione di molecole d'adesione indotta da TNFα. In presenza di elevate concentrazioni di HOCl (250 µM), le particelle con mobilità pre-ß non vengono formate, l'efflusso di colesterolo ABCA1-mediato rimane inalterato, mentre l'efflusso di colesterolo SR-BI-mediato risulta ridotto in modo significativo (22,56±0,39% per HDL_3, 18,43±0,36% per HOCl-HDL3, $p<0.0005$); inoltre, viene ridotta significativamente l'attività anti-infiammatoria delle HDL. Questi risultati suggeriscono che nelle fasi precoci dell'infiammazione, quando vengono prodotte basse concentrazioni di HOCl, queste possono indurre variazioni nelle HDL in grado di aumentare la loro capacità di rimuovere colesterolo; in seguito, durante la fase di infiammazione acuta, più elevate concentrazioni di HOCl possono indurre modificazioni nelle HDL che riducono la loro capacità di rimuovere colesterolo dai macrofagi e di proteggere le cellule endoteliali da stimoli pro-infiammatori.

EFFICACIA DI EXENATIDE SU ALCUNI PARAMETRI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE. ESPERIENZA MONOCENTRICA A MEDIO-LUNGO TERMINE

A. Pulcina*, G. Veronesi°, A. Balini *, D. Berzi*, G. Meregalli*, A. C. Bossi*

*Unità Operativa di Malattie Metaboliche e Diabetologia, A.O. Ospedale di Treviglio (BG)
°Università degli Studi dell'Insubria, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Varese

SCOPO DELLO STUDIO: Exenatide (Exe), agonista recettoriale del GLP-1, aumenta la secrezione β-cellulare di insulina in risposta al glucosio e sopprime la secrezione di glucagone, inappropriatamente elevata nel diabete tipo 2 senza peraltro inibirne la risposta all'ipoglicemia; inoltre Exe rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce il senso di sazietà. Disponibile in Italia dal febbraio 2008, è somministrabile s.c. (5 mcg b.i.d. da incrementare a 10 mcg b.i.d. se ben tollerato). Questo lavoro ha lo scopo di valutare l'efficacia di Exe su pazienti diabetici di tipo 2 (con HbA1c>7,5% secondo protocollo AIFA) in cui la terapia ipoglicemizzante orale non aveva permesso il raggiungimento di un adeguato compenso glicometabolico.
MATERIALI E METODI: sono stati studiati 69 pazienti (34 M; 35 F); età media: 52,6 anni (±10,3 DS); durata media di malattia: 9,4 anni (±1,3 DS); 36 pazienti hanno dati disponibili a 24 mesi. E' stata condotta un'analisi statistica descrittiva sull'evoluzione dei principali parametri antropometrici e metabolici (peso, BMI, circonferenza vita, HbA1c, glicemia basale, PAS e PAD).
RISULTATI: HbA1c si riduce di 1,7% (p=0,0001) già 4 mesi dopo l'inizio della terapia con Exe; questo valore si mantiene stabile fino a 24 mesi. Analogamente possono essere lette le altre variabili. PAS e PAD non cambiano significativamente.
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: abbiamo riscontrato un'uniforme riduzione di HbA1c e glicemia basale. Il peso e la circonferenza vita diminuiscono nelle donne molto più che negli uomini. In questi ultimi abbiamo rilevato una riduzione del 3,7% del peso rispetto a un calo ponderale dell'8,7% nelle donne. Già a 12 mesi le donne riducono del 6,5% la circonferenza vita rispetto al 2,6% degli uomini. Quanto osservato conferma i dati di efficacia di Exe già presenti in letteratura relativamente alla miglioramento glico-metabolico e alla riduzione del peso corporeo, indicando peraltro una tendenza ad una maggiore risposta nel genere femminile.

ALTERATA ATTIVAZIONE PIASTRINICA E TROMBOSI ARTERIOSA IN TOPI CON DEFICIT DI FOSFOFATIDILINOSITOLO 3-CHINASI DI CLASSE 2 BETA

G. Tibolla[1,2,3], S. S. Barbieri[1], S. Gianellini[1], L. Arnaboldi[1], A. Corsini[1], E. Tremoli[1,4], M. Falasca[3], G. D. Norata[1,2] and A. L. Catapano[1,2,5]

[1]Dipartmento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
[2]Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italia
[3]Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Blizard Institute of Cell and Molecular Science, Centre for Diabetes, London E1 2AT, UK
[4]I.R.C.C.S. Centro Cardiologico Monzino, Milano, Italia
[5]I.R.C.C.S. MultiMedica Hospital, Milano, Italia

L'attività delle fosfofatidilinositolo 3-chinasi (PI3Ks) è un fattore chiave nella regolazione della funzione piastrinica, in particolare le isoforme di classe I p110β e p110γ modulano l'attivazione dell'integrina piastrinica $\alpha_{IIb}\beta_3$ e la seguente fase di "outside-in" signalling. Poco caratterizzato è invece il ruolo delle PI3Ks di classe II, nonostante la produzione di fosfatidilinositolo 3-fosfato, principale prodotto lipidico di questi enzimi, e l'attivazione della PI3K di classe 2β (PI3K C2β) in seguito al legame dell'integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ con il fibrinogeno ne suggeriscano il coinvolgimento nell'attivazione piastrinica. Utilizzando un modello murino PI3K C2β knockout abbiamo dimostrato come l'attività della PI3K C2β sia necessaria per l'aggregazione piastrinica in seguito a stimolazione con trombina e collagene (68,8% vs 31,8% con collagene 1μg/mL e 42,4% vs 2,7% con trombina 0,2 U.I/mL in piastrine rispettivamente wild type e PI3K C2β knockout, $p<0,05$). L'attivazione delle principali chinasi intracellulari come PKB/Akt, ERK1/2 e p38MAPK e dell'integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$ risulta simile in piastrine prelevate da topi wild type e topi PI3K C2β knockout, mentre l'analisi della sintesi di trombossano A2(TxA2) mostra come l'assenza di PI3K C2β comporti una significativa riduzione della produzione di questo prostanoide in seguito a stimolazione con collagene (-31%, $p=0,03$). Il simile contenuto e distribuzione all'interno dei fosfolipidi dell'acido arachidonico (AA) oltre all'inalterata aggregazione indotta da AA e da U46619, analogo sintetico del TxA2, suggeriscono un'alterata attivazione della fosfolipasi A2 e conseguente mobilizzazione di AA a valle dell'attivazione dell'integrina $\alpha_{IIb}\beta_3$. Studi in vivo di bleeding dalla vena caudale mostrano come l'emostasi non sia compromessa in topi PI3K C2β knockout, la formazione del trombo arterioso a livello carotideo in seguito a danno ossidativo indotto da $FeCl_3$ risulta però essere significativamente rallentata. L'enzima PI3K C2β riveste quindi un ruolo importante nella regolazione dell'attività piastrinica e potrebbe rappresentare un target per lo sviluppo di nuovi farmaci antitrombotici.

UTILIZZO DEL LUNAR DXA PER LA MISURAZIONE DELLA MASSA GRASSA NELLA POPOLAZIONE GENERALE: RISULTATI DELLO STUDIO PLIC

Tidone C.*, Norata G.D.*°, Garlaschelli K.* e Catapano A.L.*°

*Centro per lo Studio della Aterosclerosi-SISA, H.Bassini, Cinisello Balsamo, Milano
°Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

La relazione tra tessuto adiposo, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare è ormai ampiamente documentata.
La misurazione della composizione corporea mediante l'assorbimetria a raggi-x a doppia energia(DXA) è in grado di visualizzare la distribuzione della massa grassa, massa magra e ossea nei diversi distretti dell'organismo.
Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'utilizzo del Lunar Dxa per le caratterizzazioni della massa grassa, massa magra e ossea sulla popolazione generale in rapporto ai parametri della sindrome metabolica.
Sono stati analizzati 950 soggetti selezionati dallo Studio PLIC, 391 donne e 559 uomini.
Nello specifico si sono riscontrati per le donne valori medi di 56 anni per l'età, BMI 25.5, massa grassa 40.1%, grasso androide 44.7%, grasso ginoide 48.9%, con una colesterolemia di 223.5 mg/dl e di 97.6 mg/dl per quanto riguarda i trigliceridi.
Per gli uomini abbiamo un'età media di 55 anni, BMI 26.7, massa grassa 31.3%, grasso androide 41.2%, mentre la colesterolemia è di 217mg/l e i trigliceridi 123.9 mg/dl.
L'analisi statistica ha mostrato una stretta correlazione tra la percentuale di massa grassa e l'indice di massa corporea (IMC o BMI). Differenze significative sono state evidenziate nella distribuzione della massa grassa androide e ginoide tra uomini e donne.
Tali dati verranno successivamente sottoposti ad ulteriori analisi statistiche.
Alla luce di questi risultati è possibile concludere che l'utilizzo del Lunar Dxa consente, in modo non invasivo, di valutare la distribuzione della massa grassa nei diversi distretti dell'organismo, permettendo così una dettagliata.e migliore valutazione di tale parametro, importante nella diagnosi della sindrome metabolica e del rischio cardiometabolico.

I PAZIENTI AFFETTI DA IPERLIPEMIA FAMILIARE COMBINATA MOSTRANO UN COINVOLGIMENTO VASCOLARE SISTEMICO MAGGIORE RISPETTO AI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Simona Tramontana, Fabio Pellegatta, Liliana Grigore, Katia Garlaschelli, Alberico L. Catapano

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, Centro ATR, ospedale Bassini, Cinisello Balsamo

Background: L'ipercolesterolemia familiare (FH) e la Dislipidemia Familiare Combinata (FCH) rappresentano due dislipidemie che più frequentemente si associano a danno cardiovascolare attraverso meccanismi fisiopatologici differenti. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare, in queste due popolazioni di pazienti, due indici di danno e di funzione vascolare come l' Intima Media Thickness (IMT) e la Flow Mediated Dilatation (FMD) e di compararli a pazienti affetti da ipercolesterolemia poligenica e ad una popolazione di controllo.
Metodi: In 150 pazienti FH, 60 FCH, 30 controlli e 30 pazienti affetti da ipercolesterolemia poligenica, è stato valutato l'IMT e la FMD. Ad eccezione dei controlli, la FMD è stata valutata anche dopo terapia ipocolesterolemizzante con statine.
Risultati: I valori di IMT nei pazienti con FCH sono risultati superiori a quelli riscontrati nei pazienti FH (0.74 ± 0,15 vs 0,68 ± 0,16, P<0,05). I valori di IMT relativi ad entrambe le dislipidemie sono risultati maggiori rispetto ai valori riscontrati sia nei pazienti con ipercolesterolemia poligenica (0,62 ± 0,09, P<0,01, P<0,05) che nei controlli (0,61 ± 0,09, P<0,01, P<0,01). Pur non raggiungendo una significatività statistica, i pazienti FCH e FH hanno mostrato valori di FMD più bassi (rispettivamente: 21,9 ± 9,07 e 20,28 ± 9,01) rispetto ai pazienti con ipercolesterolemia poligenica (24,07 ± 9,71) e i controlli (24,7 ± 7,5). Dopo terapia con statine i valori di FMD incrementano significativamente nei pazienti FCH (24,38 ± 6,5 P<0,05) ma non nei pazienti FH (22,93 ± 8,85) e in quelli con ipercolesterolemia poligenica (24,8 ± 9,7).
Conclusioni: I pazienti affetti da FCH presentano un maggior livello di danno e sofferenza vascolare sistemica rispetto sia ai pazienti FH che verso le ipercolesterolemia poligenica e i controlli. Dopo terapia con statine i pazienti con FCH sono quelli che mostrano un incremento della funzione vascolare analizzata come FMD. Il fatto che il coinvolgimento vascolare sistemico dei pazienti con FCH risulti maggiore rispetto ai pazienti FH è in accordo col fatto che i pazienti con FH hanno nella sede coronarica il maggior coinvolgimento vascolare, mentre è noto un coinvolgimento sistemico per i pazienti FCH.

CON IL PATROCINIO DI:

RegioneLombardia
Sanità

OMCeO Milano

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI BRESCIA - COMO - LECCO - MILANO

Società Scientifiche

SISF Società Italiana di Scienze Farmaceutiche

S.I.Te.C.S.

Sinia Società Italiana per lo studio dei Nutraceutici e degli Integratori Alimentari

AMD Associazione Medici Diabetologi
Sezione Regionale Lombarda

SID
Sezione Regionale Lombarda

Grazie al contributo incondizionato di:

AstraZeneca

ISTITUTO GENTILI

MSD

Merck Serono
Living science, transforming lives

MERCK

Roche

ACCU-CHEK®

sanofi aventis
La salute, la cosa più importante

sigma-tau