

# Libro degli abstract

## Presentazioni Giovani Ricercatori



SOCIETA' ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'ARTERIOSCLEROSI

---

*Sezione Regionale Lombardia*

---

Convegno Regionale SISA Lombardia  
XII GIORNATA STUDIO

**IL SOGGETTO AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLAR**  
Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi

Milano, 4-5 ottobre 2013

ATAHOTEL EXECUTIVE Viale Don Luigi Sturzo 45



## PROGRAMMA

**VENERDÌ, 4 OTTOBRE 2013**

**09.15 - 09.30 APERTURA CONVEGNO**

A.L. Catapano

### I SESSIONE

**09.30 - 10.30 Terapia farmacologica ipolipidemizzante: presente e futuro**

Relatore: C. Sirtori

Moderatori: A.L. Catapano, L. Colombo

**10.30 - 11.00 COFFEE BREAK**

**11.00 - 13.00 PRESENTAZIONI ORALI GIOVANI RICERCATORI**

Moderatori: G. Chiesa, N. Ferri

**Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi**

Presentazione abstract valutati dalla Commissione giudicatrice premi:

Direttivo SISA Lombardia

**13.00 - 14.00 PAUSA PRANZO**

### II SESSIONE

**14.00 - 15.00 TESSUTO ADIPOSO: UNO SGUARDO SULLE NUOVE OPPORTUNITÀ  
DALLA RICERCA PRECLINICA**

Relatore: M. Crestani

Moderatori: A. Branchi, D. Sommariva

**15.00 - 17.00 PRESENTAZIONI ORALI GIOVANI RICERCATORI**

Moderatori: M. Gomaraschi, G.D. Norata

**Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi**

Presentazione abstract valutati dalla Commissione giudicatrice premi:

Direttivo SISA Lombardia

**17.00 - 17.30 LETTURA PREMIO ALLA CARRIERA "G. GALLI"**

Presiedono: C. Galli, M.G. Kienle

**17.30 ASSEMBLEA SOCI SISA LOMBARDIA**

## PROGRAMMA

**SABATO, 5 OTTOBRE 2013**

**9.30 – 13.30 SIMPOSIO CONGIUNTO AMD – SID – SISA**

Moderatori: A.C. Bossi, L. Guasti, P. Ruggeri

**I valori dei lipidi plasmatici secondo i dati degli “Annali AMD”**

A. Rocca

**Potenziale ruolo dei GLP1-RA nella riduzione**

**del rischio CV globale nei soggetti portatori di diabete mellito**

E. Orsi

**Terapia ipocolesterolemizzante nel paziente diabetico**

A. Corsini

**Confronto tra esperti e partecipanti**

**QUESTIONARIO APPRENDIMENTO ECM**

**13.30 PREMIAZIONI E APERITIVO DI SALUTO**

### **PRESIDENTE DEL CONGRESSO**

Alberico L. Catapano  
Presidente SISA - Sezione Lombarda

### **VICE PRESIDENTE**

Domenico Sommariva

### **CONSIGLIERI**

Adriana Branchi  
Laura Calabresi  
Luigi Colombo  
Alberto Corsini  
Maurizio Crestani  
PierMarco Piatti

### **SEGRETARIO**

Andrea Poli

### **RELATORI/MODERATORI**

Antonio C. Bossi  
Adriana Branchi  
Alberico L. Catapano  
Giulia Chiesa  
Luigi Colombo  
Alberto Corsini  
Maurizio Crestani  
Nicola Ferri  
Corrado Galli  
Marzia Galli Kienle  
Monica Gomaschi  
Luigina Guasti  
Giuseppe Danilo Norata  
Emanuela Orsi  
Alberto Rocca  
Patrizia Ruggeri  
Cesare Sirtori  
Domenico Sommariva

## COMUNICAZIONI ORALI

### Venerdì, 4 Ottobre 2013

11.00-13.00

#### **Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi**

*Moderatori: Giulia Chiesa, Nicola Ferri*

#### **Presentazioni Giovani Ricercatori**

Presentazione di lavori scientifici clinico-sperimentali in seduta plenaria

Il tempo a disposizione per le presentazioni è di 10 min più 2 min di discussione

- 1 Anna Pulcina
- 2 Marco Giudici
- 3 Cecilia Vitali
- 4 Sergio Bernini
- 5 Beatrice Frigerio
- 6 Ashish Dhyani
- 7 Chiara Pavanello
- 8 Erika Fiorino
- 9 Davide Soranna
- 10 Andrea Baragetti
- 11 Manuela Casula

15.00-17.00

#### **Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi**

*Moderatori: Monica Gomaschi, Danilo G. Norata*

#### **Presentazioni Giovani Ricercatori**

Presentazione di lavori scientifici clinico-sperimentali in seduta plenaria

Il tempo a disposizione per le presentazioni è di 10 min più 2 min di discussione

- 1 Federica Dellerà
- 2 Sergey Bondarenko
- 3 Alessandra Ferrari
- 4 Buthaina Ibrahim
- 5 Giulia Ganzetti
- 6 Daniela Sansaro
- 7 Silvia Lupini
- 8 Lorenzo Arnaboldi
- 9 Alessio Ravani
- 10 Maurizio Coronelli
- 11 Pamela Maffioli

Con il patrocinio delle Società Scientifiche:



**SISF** Società Italiana  
di Scienze Farmaceutiche

**S.I.Te.C.S.**  
SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA CLINICA E SPERIMENTALE



Società Italiana  
per lo studio  
dei Nutraceutici e degli  
Integratori Alimentari



**Società Italiana di Diabetologia**

#### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**SISA - Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi**

**Sezione Regionale Lombardia**

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano - Tel. +39 02 49635289 Fax +39 02 49633384

e-mail: [segreteria@sisalombardia.it](mailto:segreteria@sisalombardia.it) - [www.sisalombardia.it](http://www.sisalombardia.it)

#### ECM - FORMAZIONE

**Provider N. 200 accreditamento del 12/04/2011**

**SITeCS - Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale**

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano - Tel. +39 02 49636373 Fax +39 02 49633384

e-mail: [ecm@sitecs.it](mailto:ecm@sitecs.it) - [www.sitecs.it](http://www.sitecs.it) - P.I. 05117790963 - C.F. 97377460155

**Evento RES N. 200-70742 Ed 1 crediti: 6 - Piano formativo 2013**

Figura di Farmacista tutte le professioni, Medico Chirurgo tutte le professioni, Biologo, Chimico

L'assegnazione dei crediti formativi sarà subordinata alla partecipazione effettiva all'intero programma formativo, alla verifica di apprendimento e al rilevamento delle presenze.

L'attestato di partecipazione riportante il numero di crediti formativi verrà inviato al domicilio del partecipante dopo aver effettuato tali verifiche.

# Grazie al contributo di:

Aegerion®  
Pharmaceuticals

**AMGEN® Dompé**

AstraZeneca 

 **MSD**

PRIMARY CARE 

 **NEOPHARMED  
GENTILI**

 **RECORDATI**



SPA - Società Prodotti Antibiotici S. p. A.

**1) PROGETTO PILOTA PER LA DIAGNOSI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MEDIATE TEST LIPOCHIP**

Anna Pulcina<sup>1</sup>, Katia Garlaschelli<sup>2</sup>, Denise Berzi<sup>1</sup>, Annalisa Balini<sup>1</sup>, Laura Gritti<sup>1</sup>, Giancarla Meregalli<sup>1</sup>, Alberico L. Catapano<sup>2,3</sup>, Antonio C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, A.O. Treviglio (Bg); <sup>2</sup>Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (Mi), <sup>3</sup>Università degli Studi di Milano

**pag. 1**

**2) LT175, NUOVO LIGANDO DUALE PPAR $\alpha/\gamma$ , MIGLIORA L'OMEOSTASI ENERGETICA E MOSTRA UN MIGLIOR PROFILO TERAPEUTICO RISPETTO A ROSIGLITAZIONE IN UN MODELLO MURINO DI OBESITÀ ED INSULINO RESISTENZA**

M Giudici<sup>1</sup>, F Gilardi<sup>1,2</sup>, N Mitro<sup>1</sup>, O Maschi<sup>1</sup>, U Guerrini<sup>1</sup>, G Rando<sup>1,2</sup>, A Maggi<sup>1</sup>, G Cermenati<sup>1</sup>, A Laghezza<sup>3</sup>, F Loiodice<sup>3</sup>, G Pochetti<sup>4</sup>, A Lavecchia<sup>5</sup>, D Caruso<sup>1</sup>, E De Fabiani<sup>1</sup>, M Crestani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Center for Integrative Genomics University of Lausanne; <sup>3</sup>Università degli Studi di Bari; <sup>4</sup>CNR, Montelibretti, Roma; <sup>5</sup>Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**pag. 2**

**3) CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI CETP E SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO (IMT) IN INDIVIDUI EUROPEI AD ALTO Rischio CARDIOVASCOLARE**

C. Vitali, <sup>2</sup>D. Baldassarre, <sup>3</sup>K. Gertow, <sup>1</sup>S. Simonelli, <sup>2</sup>M. Amato, <sup>1</sup>S. Castelnuovo, <sup>2</sup>Frigerio, <sup>2</sup>A. Ravani, <sup>2</sup>D. Sansaro, <sup>2</sup>F. Veglia, <sup>1</sup>G. Franceschini, <sup>2</sup>E. Tremoli, <sup>1</sup>L. Calabresi on behalf of the IMPROVE study Investigators.

<sup>1</sup>Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; <sup>2</sup>Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; <sup>3</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia;

**pag. 3**

**4) IDENTIFICAZIONE DI NUOVE ENTITÀ CHIMICHE CON ATTIVITÀ INIBITORIA SULLA PROTEINA G MONOMERICA RAC: STUDI FARMACOLOGICI "in vitro" E "in vivo".**

Sergio Kevin Bernini<sup>1</sup>, Alessandro Contini<sup>2</sup>, Alberto Corsini<sup>1</sup>, Angelo Sala<sup>1</sup>, Paolo Mangano<sup>1</sup>, Angela Amoroso<sup>3</sup>, Sandra Brunelleschi<sup>3</sup> and Nicola Ferri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

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

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale

**pag. 4**

**5) CONSUMO DI SIGARETTE LEGGERE O PESANTI: EFFETTI SULLA FUNZIONALITA' ENDOTELIALE**

B. Frigerio,<sup>1</sup> M. Amato,<sup>1</sup> A. Ravani,<sup>1</sup> D. Sansaro,<sup>1</sup> S. Castelnuovo,<sup>2</sup> E. Tremoli,<sup>1,3</sup> F. Veglia,<sup>1</sup> C.R. Sirtori,<sup>2</sup> J.P. Werba,<sup>1</sup> D. Baldassarre<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

<sup>2</sup>Centro Dislipidemie E. Grossi Paoletti, Ospedale Ca' Granda di Niguarda, Milano

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

**pag. 5**

**6) PLASMA PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN TYPE 9 (PCSK9) AND LIPIDS METABOLISM IN THE GENERAL POPULATION: RESULTS FROM THE PLIC STUDY**

Ashish Dhyani<sup>1</sup>, Gianpaolo Tibolla<sup>1,2</sup>, Andrea Baragetti<sup>3</sup>, Katia Garlaschelli<sup>3</sup>, Liliana Grigore<sup>3</sup>, Giuseppe Danilo Norata<sup>1,3</sup> and Alberico Luigi Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Italy

<sup>2</sup>I.R.C.C.S MultiMedica, Milan, Italy

<sup>3</sup>SISA center for the study of atherosclerosis, Bassini Hospital, Cinisello B., Italy

**pag. 6**

**7) APPROCCIO NUTRACEUTICO MULTITARGET IN PAZIENTI A MODERATO RISCHIO CARDIOMETABOLICO: RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO, CROSSOVER, IN DOPPIO CIECO CON ARMOLIPID PLUS**

Chiara Pavanello<sup>1</sup>, Massimiliano Ruscica<sup>1,2</sup>, Monica Gomaschi<sup>1,2</sup>, Giuliana Mombelli<sup>1</sup>, Chiara Macchi<sup>2</sup>, Raffaella Bosisio<sup>1</sup>, Franco Pazzucconi<sup>1,2</sup>, Laura Calabresi<sup>1,2</sup>, Anna Arnoldi<sup>1,3</sup>, Cesare R. Sirtori<sup>1,2</sup>, Paolo Magni<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Dislipidemie, A. O. Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

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

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano

**pag. 7**

**8) RUOLO DELLE ISTONE DEACETILASI NELLA REGOLAZIONE DELLA COLESTEROLO 7 $\alpha$ -IDROSSILASI E NEL METABOLISMO LIPIDICO EPATICO**

E. Fiorino, C. Multineddu, F. Gilardi, A. Ferrari, M. Giudici, N. Mitro, D. Caruso, E. De Fabiani, M. Crestani

Dip. Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.

**pag. 8**

**9) STATINE AD ALTA POTENZA E AUMENTO DEL RISCHIO DI DANNO RENALE ACUTO: EVIDENZE DA UN AMPIO STUDIO OSSERVAZIONALE**

Davide Soranna<sup>1</sup>, Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Manuela Casula<sup>2</sup>, Luca Merlinò<sup>3</sup>, Maria Gabriella Porcellini<sup>4</sup>, Alberico L. Catapano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Statistica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

<sup>2</sup>Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup>Unità Organizzativa Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano

<sup>4</sup>Divisione di Nefrologia Pediatrica, Ospedale "Regina Margherita", Torino

**pag. 9**

**10) L'ACCORCIAMENTO DEI TELOMERI LEUCOCITARI È ASSOCIATO CON UN AUMENTATO RISCHIO DI DANNO EXTRA-CARDIACO ED EVENTI CARDIOVASCOLARI NELLA POPOLAZIONE GENERALE**

Baragetti A.<sup>1,2</sup>, Palmen J.<sup>5</sup>, Garlaschelli K.<sup>2</sup>, Grigore L.<sup>2</sup>, Humphries S.E.<sup>5</sup>, Catapano A.L.<sup>1,3</sup>, Talmud P.J.<sup>5</sup>, Norata G.D.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Milan, Italy

<sup>2</sup> Center for the Study of Atherosclerosis – Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy

<sup>3</sup> IRCCS – Multimedica Hospital, Sesto San Giovanni, Italy

<sup>4</sup> The Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK

<sup>5</sup> Centre for Cardiovascular Disease, University College London, London, UK

**pag. 10**

**11) EFFETTO A LUNGO TERMINE DI ALTE DOSI DI ACIDI GRASSI OMEGA-3 PER LA PREVENZIONE SECONDARIA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI: UNA METANALISI DI TRIAL**

Manuela Casula<sup>1</sup>, Davide Soranna<sup>2</sup>, Alberico L. Catapano<sup>1</sup>, Giovanni Corrao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Statistica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

**pag. 11**

**1) LA SUPPLEMENTAZIONE DIETETICA CON ACIDO TETRADECILTIOACETICO RIDUCE LA PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI IN TOPI APOE-KO**

F. Dellerà<sup>1</sup>, M. Busnelli<sup>1</sup>, G.S. Ganzetti<sup>1</sup>, S. Manzini<sup>1</sup>, R. Vik<sup>2</sup>, B. Bjørndal<sup>2</sup>, C.R. Sirtori<sup>1</sup>, R.K. Berge<sup>2</sup>, C. Parolini<sup>1</sup> e G. Chiesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>2</sup>Institute of Medicine, University of Bergen, 5021 Bergen, Norway

**pag. 12**

**2) CHARACTERIZATION OF INVARIANT NATURAL KILLER T CELL SUBSETS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

Sergey Bondarenko<sup>1</sup>, Andrea Baragetti<sup>1,2</sup>, Fabio Pellegatta<sup>2</sup>, Liliana Grigore<sup>2</sup>, Alberico Luigi Catapano<sup>1,3</sup>, Giuseppe Danilo Norata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Università degli Studi di Milano, Italy.

<sup>2</sup>Center for the Study of Atherosclerosis, Società Italiana Studio Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italy.

<sup>3</sup>IRCCS Multimedica, Milan, Italy.

**pag. 13**

**3) ISTONE DEACETILASI DI CLASSE I: REGOLATORI EPIGENETICI DEL METABOLISMO ENERGETICO IN UN MODELLO ANIMALE DI OBESITÀ INDOTTA DALLA DIETA**

A. Ferrari, A. Galmozzi, N. Mitro, E. Fiorino, E. Gers, F. Gilardi, \*\*C. Godio, G. Cermenati, D. Caruso, U. Guerrini, E. Donetti, \*A. Mai, \*\*E. Saez, E. De Fabiani, M. Crestani.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari Università degli Studi di Milano, \*Dipartimento di Studi Farmaceutici Università degli Studi di Roma "La Sapienza", \*\*Department of Chemical Physiology The Scripps Research Institute La Jolla CA

**pag. 14**

**4) STATINE E RISCHIO DI DIABETE: EVIDENZE DA UN AMPIO STUDIO DI COORTE**

Buthaina Ibrahim<sup>1</sup>, Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Federica Nicotra<sup>1</sup>, Davide Soranna<sup>1</sup>, Luca Merlinò<sup>2</sup>, Alberico L. Catapano<sup>3,4</sup>, Elena Tragni<sup>3</sup>, Manuela Casula<sup>3</sup>, Guido Grassi<sup>4,5</sup>, Giuseppe Mancina<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Statistica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

<sup>2</sup>Unità Organizzativa Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano

<sup>3</sup>Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

<sup>4</sup>IRCSS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Naturali, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

<sup>6</sup>IRCSS Istituto Auxologico Italiano, Milano

**pag. 15**

**5) EFFETTO DELL'INFUSIONE DI HDL SINTETICHE CONTENENTI TETRANECTINA-APOA-I SULLA PROGRESSIONE/REGRESSIONE DI ATEROSCLEROSI IN CONIGLI IPERCOLESTEROLEMICI**

G.S. Ganzetti<sup>1</sup>, J. Fingerle<sup>2</sup>, J.L. Mary<sup>2</sup>, P. Lorenzon<sup>1</sup>, M. Busnelli<sup>1</sup>, S. Manzini<sup>1</sup>, F. Dellerà<sup>1</sup>, C.R. Sirtori<sup>1</sup>, C. Parolini<sup>1\*</sup> e G. Chiesa<sup>1\*</sup>

\*Gli autori hanno contribuito equamente allo studio

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli studi di Milano, Milano, Italia;

<sup>2</sup>Hoffmann-La Roche, Basel, Svizzera

**pag. 16**

**6) L'AGGREGAZIONE FAMILIARE DEL COMPLESSO MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO E' MEGLIO APPREZZABILE IN COPPIE GENERAZIONALI GIOVANI**

D. Sansaro,<sup>1</sup> M. Amato,<sup>1</sup> B. Frigerio,<sup>1</sup> A. Ravani,<sup>1</sup> E. Tremoli,<sup>1,2</sup> D. Baldassarre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano.

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

**pag. 17**

**7) INFLUENZA DELL'ISOFORME DELL'APOLIPOPROTEINA E SULLA POLARIZZAZIONE DEI LINFOCITI MEMORIA**

Lupini S.<sup>1,2</sup>, Garlaschelli K.<sup>1</sup>, Grigore L.<sup>1</sup>, Norata G.D.<sup>1,2,3</sup>, Catapano A.L.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi – U.O. Nefrologia e Dialisi – Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano, Italy; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Milano, Italy; <sup>3</sup>The Blizzard Institute, Barts and the London School of Medicine & Dentistry, London, UK; <sup>4</sup>IRCCS Multimedica, Cinisello Balsamo.

**pag. 18**

**8) I FUROSSANI: NO-DONATORI ALLA BASE DI NUOVE MOLECOLE ANTIATEROSCLEROTICHE. STUDIO DELL'EFFETTO ANTIPROLIFERATIVO IN CELLULE MUSCOLARI LISCE**

Lorenzo Arnaboldi<sup>\*</sup>, Matteo Sinelli<sup>\*</sup>, Laura Sommariva<sup>\*</sup>, Agnese Granata<sup>\*</sup>, Barbara Rolando<sup>§</sup>, Loretta Lazzarato<sup>§</sup>, Roberta Fruttero<sup>§</sup>, Alberto Gasco<sup>§</sup>, Alberto Corsini<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>DisFeB UNIMI.

<sup>§</sup>Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco UNITO

**pag. 19**

**9) È POSSIBILE DISTINGUERE TRA INVECCHIAMENTO ARTERIOSO INTRINSECO E ATEROSCLEROSI MEDIANTE ULTRASONOGRAFIA B-MODE?**

A. Ravani,<sup>1</sup> B. Frigerio,<sup>1</sup> D. Sansaro,<sup>1</sup> F. Veglia,<sup>1</sup> M. Amato,<sup>1</sup> E. Tremoli,<sup>1,2</sup>  
D. Baldassarre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Milano.

**pag. 20**

**10) IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA DISLIPIDEMIA FAMILIARE**

Maurizio Coronelli<sup>1</sup>, Maurizio Framarin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professore di Medicina del Territorio Università di Pavia e Medico di Medicina Generale, Pavia

<sup>2</sup>Medico di Medicina Generale, Aosta

**pag. 21**

**11) EFFETTI DI UNA COMBINAZIONE DI UN ESTRATTO DI BERBERIS ARISTATA/SILYBUM MARIANUM SUL PROFILO LIPIDICO E LA SECREZIONE INSULINICA IN PAZIENTI DISLIPIDEMICI**

Pamela Maffioli, Aldo Bonaventura, Lucio Bianchi, Davide Romano, Angela D'Angelo, Giuseppe Derosa

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pavia

**pag. 22**

## PROGETTO PILOTA PER LA DIAGNOSI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MEDIANTE TEST LIPOCHIP

Anna Pulcina<sup>1</sup>, Katia Garlaschelli<sup>2</sup>, Denise Berzi<sup>1</sup>, Annalisa Balini<sup>1</sup>, Laura Gritti<sup>1</sup>, Giancarla Meregalli<sup>1</sup>, Alberico L. Catapano<sup>2,3</sup>, Antonio C. Bossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, A.O. Treviglio (Bg); <sup>2</sup>Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (Mi), <sup>3</sup>Università degli Studi di Milano

Scopo: l'utilità dello score MEDPED per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare (FH) è riconosciuta (1,2,3). Negli ultimi anni lo sviluppo delle tecnologie ad alta processività ha permesso la realizzazione di piattaforme microarray per l'analisi di mutazioni e/o polimorfismi presenti nel genoma. Per la diagnosi di FH è disponibile il test LIPOCHIP (4) che si avvale dell'amplificazione e sequenziamento delle regioni del DNA dei geni più frequentemente associati a FH. È stato quindi proposto un progetto pilota per la valutazione comparativa delle due metodiche, al fine di una eventuale implementazione di LIPOCHIP presso un Centro SISA nella provincia bergamasca.

Materiali e metodi: sono stati sottoposti a valutazione 61 soggetti (34 F, 27 M) di età media 49,9 anni (DS: 11,4; range 19-75 anni) giunti all'osservazione del Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi dell'Ospedale di Treviglio (BG) su richiesta del proprio Medico di Assistenza Primaria per valutazione clinica complessiva, impostazione o conferma di trattamento comportamentale e/o farmacologico, eventuale esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (ET025). I pazienti sono stati valutati per assegnazione di punteggio MEDPED (basato sulla valutazione della presenza di storia familiare, eventi cardiovascolari precoci, valori di colesterolo LDL elevati, presenza di xantomi e arco corneale), valutazione del loro rischio cardiovascolare (sec. Framingham) e sottoposti a prelievo ematico per test LIPOCHIP, grazie alla collaborazione con il Centro SISA per lo Studio dell'Aterosclerosi, operativo presso l'Ospedale Bassini di Cinisello Balsamo (MI).

Risultati: 42 soggetti (26F, 16M; età media  $53.1 \pm 8.9$  anni) sono risultati negativi al test LIPOCHIP. Essi presentavano una Colesterolemia totale media di  $275.3 \pm 35.0$  mg/dL, con LDL-C medio pari a  $173.7 \pm 45.8$  (in assenza di terapia ipolipemizzante). La media del loro score MEDPED risultava  $5.11 \pm 2.2$ , con rischio cardiovascolare sec. Framingham pari a  $7.62 \pm 6.0$ . Invece, 19 pazienti (8F, 11M; età media  $42.9 \pm 13.2$  anni) hanno mostrato positività al test LIPOCHIP. Essi presentavano una Colesterolemia totale media di  $305.7 \pm 66.8$  mg/dL, con LDL-C medio pari a  $219.6 \pm 75.2$  (in assenza di terapia ipolipemizzante). Il loro score MEDPED medio risultava  $8.29 \pm 4.7$ , con rischio cardiovascolare sec. Framingham pari a  $4.92 \pm 7.0$ . Dall'analisi con LIPOCHIP, le alterazioni genetiche in eterozigosi riscontrate sono state a carico di LDLR (n=13) e APO-B (n=5). È stata inoltre rilevata una mutazione in omozigosi per APO-B (n=1).

Discussione e conclusioni: lo score MEDPED si è confermato un indicatore affidabile per la diagnosi di FH, ma rimane incertezza per quei punteggi medi in cui il dubbio diagnostico potrebbe venire definitivamente confermato dalla positività al test LIPOCHIP. Il calcolo del rischio cardiovascolare sec. Framingham, invece, non permette di aggiungere definizione diagnostica alla presenza di FH, anche in considerazione della giovane età che frequentemente presentano i soggetti che giungono all'osservazione di ambulatori specialistici. In tal caso, il rischio stimato (peraltro calcolabile solo nelle fasce di età predefinite) risente proprio del "peso" dell'età anagrafica nell'algoritmo, non risultando un utile indicatore per la decisione terapeutica.

## **LT175, NUOVO LIGANDO DUALE PPAR $\alpha$ / $\gamma$ , MIGLIORA L'OMEOSTASI ENERGETICA E MOSTRA UN MIGLIOR PROFILO TERAPEUTICO RISPETTO A ROSIGLITAZIONE IN UN MODELLO MURINO DI OBESITÀ ED INSULINO RESISTENZA**

M Giudici<sup>1</sup>, F Gilardi<sup>1,2</sup>, N Mitro<sup>1</sup>, O Maschi<sup>1</sup>, U Guerrini<sup>1</sup>, G Rando<sup>1,2</sup>, A Maggi<sup>1</sup>, G Cermenati<sup>1</sup>, A Laghezza<sup>3</sup>, F Liodice<sup>3</sup>, G Pochetti<sup>4</sup>, A Lavecchia<sup>5</sup>, D Caruso<sup>1</sup>, E De Fabiani<sup>1</sup>, M Crestani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Center for Integrative Genomics University of Lausanne; <sup>3</sup>Università degli Studi di Bari; <sup>4</sup>CNR, Montelibretti, Roma; <sup>5</sup> Università degli Studi di Napoli "Federico II"

I PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) sono fattori di trascrizione ligando dipendenti aventi un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo energetico, la loro modulazione è dunque fondamentale per il trattamento dei disordini metabolici. I Tiazolidinedioni (TZD), classe di farmaci con attività agonista su PPAR $\gamma$ , sono attualmente utilizzati in clinica negli Stati Uniti per il trattamento di disordini metabolici quali il diabete di tipo 2, nonostante la loro somministrazione provochi l'insorgenza di diversi effetti collaterali tra cui: aumento del peso corporeo, ritenzione dei fluidi, eventi cardiovascolari e sul metabolismo osseo. Allo scopo di identificare nuovi ligandi che possano mostrare un miglior profilo terapeutico rispetto ai TZD per il trattamento dei disordini metabolici, abbiamo studiato i meccanismi molecolari di azione di un nuovo agonista duale PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$ , LT175, analizzandone gli effetti su insulino- sensibilità e metabolismo lipidico in modelli cellulari ed animali. Il composto mostra una peculiare interazione con PPAR $\gamma$ , inducendo un profilo di azione diverso rispetto a Rosiglitazone. In adipociti murini in coltura, LT175 induce minor accumulo lipidico rispetto a Rosiglitazone, dovuto ad una diminuita espressione di geni coinvolti nell'assorbimento degli acidi grassi e nella formazione di glicerolo-3-fosfato: Cd36, Pck1 e Gk. Tramite il modello murino reporter PPRE-Luc abbiamo dimostrato come LT175 attivi il programma trascrizionale PPAR-dipendente nel fegato, nel tessuto adiposo bianco e bruno. La somministrazione del composto in vivo a topi insulino- resistenti provoca un miglioramento dei parametri biochimici plasmatici (glucosio, insulina, acidi grassi non esterificati, trigliceridi, colesterolo, adiponectina ed FGF21) migliorando il profilo metabolico e l'insulino- sensibilità. Il composto inoltre provoca una riduzione del peso corporeo e non induce l'espressione di ENaC $\gamma$ , coinvolto nella ritenzione renale dei fluidi, mostrando in ultima analisi un miglior profilo terapeutico rispetto a Rosiglitazone e giustificandone il futuro utilizzo come modello per la sintesi di nuove molecole per il trattamento dei disordini metabolici quali il diabete di tipo 2.

Progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo 2009.2727, FP6 South LSHM-CT2006-037498, MIUR-PRIN2009K7R7NA and Giovanni Armenise-Harvard Foundation

## **CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI CETP E SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO (IMT) IN INDIVIDUI EUROPEI AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

<sup>1</sup>C. Vitali, <sup>2</sup>D. Baldassarre, <sup>3</sup>K. Gertow, <sup>1</sup>S. Simonelli, <sup>2</sup>M. Amato, <sup>1</sup>S. Castelnuovo, <sup>2</sup>Frigerio, <sup>2</sup>A. Ravani, <sup>2</sup>D. Sansaro, <sup>2</sup>F. Veglia, <sup>1</sup>G. Franceschini, <sup>2</sup>E. Tremoli, <sup>1</sup>L. Calabresi on behalf of the IMPROVE study Investigators.

<sup>1</sup>Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; <sup>2</sup>Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; <sup>3</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia;

Background e scopo: CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), è una glicoproteina plasmatica secreta principalmente da fegato, intestino tenue e tessuto adiposo, che si ritrova in circolo prevalentemente legata alle HDL. Essa promuove lo scambio di lipidi neutri tra HDL e lipoproteine contenenti ApoB (VLDL e LDL). L'inibizione di CETP è stata considerata un potenziale approccio al trattamento dell'aterosclerosi ma il ruolo di questa glicoproteina nel processo aterosclerotico è ancora controverso. In questo studio abbiamo valutato l'associazione tra concentrazione plasmatica di CETP, SNP della regione CETP e spessore medio intimale carotideo (IMT) in soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

Soggetti e metodi: La popolazione in studio è costituita da 555 soggetti non sottoposti ad alcun trattamento farmacologico, selezionati tra quelli arruolati nello studio IMPROVE, uno studio multicentrico, osservazionale longitudinale, finanziato dall'Unione Europea.

La concentrazione plasmatica di CETP è stata determinata tramite ELISA mentre IMT medio e massimo sono stati misurati con ultrasonografia B-mode. Gli SNP della regione CETP sono stati analizzati con Illumina CardioMetabo-Chip.

Risultati: Nell'intero gruppo di soggetti esaminati la concentrazione plasmatica di CETP correla positivamente con i livelli plasmatici di HDL-C ( $P < 0.0001$ ) mentre non si osserva alcuna associazione tra quartili di CETP e IMT carotideo medio e massimo ( $P$  trend 0.52 e 0.64, rispettivamente). Inoltre non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa tra SNP della regione CETP e IMT.

Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che in individui europei ad alto rischio cardiovascolare la concentrazione plasmatica di CETP non è uno dei determinanti principali dell'ispessimento medio-intimale carotideo.

## IDENTIFICAZIONE DI NUOVE ENTITÀ CHIMICHE CON ATTIVITÀ INIBITORIA SULLA PROTEINA G MONOMERICA RAC: STUDI FARMACOLOGICI “in vitro” E “in vivo”.

Sergio Kevin Bernini<sup>1</sup>, Alessandro Contini<sup>2</sup>, Alberto Corsini<sup>1</sup>, Angelo Sala<sup>1</sup>, Paolo Mangano<sup>1</sup>, Angela Amoruso<sup>3</sup>, Sandra Brunelleschi<sup>3</sup> and Nicola Ferri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

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

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale

Osservazioni sperimentali e cliniche hanno documentato il ruolo della proteina G monomerica Rac in numerosi eventi coinvolti nelle patologie cardiovascolari. L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare nuove classi d'inibitori di Rac come strumento farmacologico per studiare il ruolo di questa proteina in tali patologie.

Partendo da un nostro precedente lavoro in cui erano state identificate 5 nuove classi di inibitori di Rac, mediante un approccio computazionale, sono state selezionate 57 nuove entità chimiche caratterizzate da un nucleo 3-aril-1H-pirazol-5-carboxamide la cui capacità d' inibire l'attività di Rac è stata valutata mediante saggio G-LISA.

I composti 4, 5, 6, 11 e 21 sono risultati essere i più potenti nell' inibire selettivamente l'attivazione di Rac (IC<sub>50</sub> =4.4-29.1 μM). In questa prima fase il composto 4 è emerso il miglior

candidato in quanto possiede una buona IC<sub>50</sub>, e caratterizzato da una buona curva dose-risposta e selettività.

In cellule muscolari lisce (CML) trasfettate con plasmidi che esprimono 3 tipi di GEF quali Tiam1, TrioN, e VAV2 costitutivamente attivi, trattate con il composto 4 si è osservata una riduzione dei livelli di Rac1-GTP.

L'incubazione della linea cellulare monocitica umana THP-1 con tale composto (10μM) ha completamente abolito la loro adesione alle cellule endoteliali ombelicali umane in coltura (HUVEC), inoltre il composto 4 ha inibito la produzione di specie superossido dell'ossigeno in monociti umani freschi (IC<sub>50</sub>=1nM), questi due aspetti indicano come, inibendo Rac, si abbia una potente attività anti-infiammatoria e antiossidante.

Il composto 4 ha inoltre inibito la migrazione di CML stimulate con PDGF-BB (IC<sub>50</sub>=5,8 μM).

In studi di farmacocinetica e farmacodinamica del composto 4 in topi C57BL/6 al dosaggio di 50 e 100 mg/kg si è osservata una C<sub>max</sub> di 925 ng/ml dopo 1h dall'ultima somministrazione i.p. del composto al dosaggio di 50 mg/Kg con una riduzione del 35% dei livelli di Rac1-GTP in omogenati cardiaci, mentre al dosaggio di 100mg/kg si è osservata una C<sub>max</sub> di 2050 ng/ml dopo 3h con una riduzione del 98%.

In questo studio abbiamo quindi identificato un nuovo inibitore selettivo di Rac in grado di interferire con la migrazione cellulare e mostrando attività antinfiammatoria e antiossidante, caratteristiche importanti nell'aterogenesi.

## CONSUMO DI SIGARETTE LEGGERE O PESANTI: EFFETTI SULLA FUNZIONALITA' ENDOTELIALE

B. Frigerio,<sup>1</sup> M. Amato,<sup>1</sup> A. Ravani,<sup>1</sup> D. Sansaro,<sup>1</sup> S. Castelnuovo,<sup>2</sup> E. Tremoli,<sup>1,3</sup> F. Veglia,<sup>1</sup> C.R. Sirtori,<sup>2</sup> J.P. Werba,<sup>1</sup> D. Baldassarre<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano

<sup>2</sup>Centro Dislipidemie E. Grossi Paoletti, Ospedale Ca' Granda di Niguarda, Milano

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

**BACKGROUND E SCOPO:** Molti fumatori passano da sigarette pesanti a sigarette leggere, perché convinti di ridurre i rischi per la salute o come primo passo verso lo smettere di fumare. Poco si sa tuttavia, dell'effetto dei due tipi di sigaretta sull'aterosclerosi subclinica. In questo studio abbiamo confrontato l'effetto cronico e acuto di sigarette leggere o pesanti sulla vasodilatazione mediata da flusso (FMD) dell'arteria brachiale, marker precoce di disfunzione endoteliale.

**METODI:** I 206 soggetti (età 51.5±12.8 anni, 122 uomini) arruolati nello studio sono stati sottoposti alla valutazione di FMD mediante ultrasonografia B-mode. Le sigarette sono state classificate come leggere o pesanti in base al loro contenuto di catrame, nicotina e monossido di carbonio. L'effetto cronico è stato valutato nei fumatori correnti di sigarette leggere (n=53) o pesanti (n=85) e nei mai fumatori (n=68). L'effetto acuto è stato valutato solo nei fumatori, misurando l'FMD prima e 10 minuti dopo aver fumato una singola sigaretta, leggera (n=51) o pesante (n=29).

**RISULTATI:** L'FMD dei consumatori di sigarette leggere (5.59%, 95%CI 4.74, 6.45) o di sigarette pesanti (6.26%, 95%CI 5.58, 6.94) era significativamente inferiore rispetto a quella dei mai fumatori (8.68%, 95%CI 7.92, 9.44) (entrambi p<0.0001), ma nessuna differenza significativa è stata osservata tra fumatori di sigarette leggere e fumatori di sigarette pesanti (p=NS). Il fumo di una singola sigaretta, leggera o pesante, (-1,17% e -0,88%, rispettivamente), riduceva significativamente l'FMD (p<0.05), senza differenze significative tra tipo sigaretta. Sigarette leggere e pesanti producono lo stesso effetto cronico/acuto sia quando la FMD è calcolata rispetto al diametro basale che rispetto agli ultimi 60 secondi della fase ischemica.

**CONCLUSIONI:** Sigarette leggere e pesanti hanno lo stesso effetto negativo sulla funzionalità endoteliale. Il consumo di sigarette leggere non può essere pertanto considerato una valida alternativa allo smettere di fumare.

## PLASMA PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN TYPE 9 (PCSK9) AND LIPIDS METABOLISM IN THE GENERAL POPULATION: RESULTS FROM THE PLIC STUDY

Ashish Dhyani<sup>1</sup>, Gianpaolo Tibolla<sup>1,2</sup>, Andrea Baragetti<sup>3</sup>, Katia Garlaschelli<sup>3</sup>, Liliana Grigore<sup>3</sup>, Giuseppe Danilo Norata<sup>1,3</sup> and Alberico Luigi Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Italy

<sup>2</sup>I.R.C.C.S MultiMedica, Milan, Italy

<sup>3</sup>SISA center for the study of atherosclerosis, Bassini Hospital, Cinisello B., Italy

**Background:** Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is a protein convertase expressed in the liver, where it mediates the degradation of hepatic Low density lipoprotein receptor (LDLR), thus inhibiting the clearance of LDL cholesterol (LDL-C).

**Objective and Methods:** In this study, we characterised plasma PCSK9 levels and distribution in the Italian population enrolled in the PLIC study (Progression of Lesions in the Intima of the Carotid, (n= 1518)). Plasma PCSK9 levels were determined by  $\alpha$ -ELISA (Perkin Elmer) and statistical analysis were performed by SPSS software.

**Results:** Plasma PCSK9 levels are not normally distributed and vary in a wide range from 20.2 ng/mL to 1495 ng/ml and a mean value of 319 $\pm$ 202 ng/mL. PCSK9 plasma levels are significantly higher in women (n=906; 328 $\pm$ 204 ng/mL) than in men (n=612; 305 $\pm$ 198ng/mL) and in subjects (n=369) under lipid lowering drugs treatment (404.7 $\pm$ 236 ng/mL and 446 $\pm$ 272 ng/mL for statins and fibrates respectively) compared to non-treated subjects (n=1071; 288 $\pm$ 177 ng/mL). Univariate analysis performed excluding subjects under statins and fibrates treatment shows that PCSK9 plasma levels are positively correlated to lipid parameters such as LDL-C ( $\rho$ =0.061,  $p$ =0.048), ApoB ( $\rho$ =0.138,  $p$ <0.001), total cholesterol ( $\rho$ =0.130,  $p$ <0.001), HDL ( $\rho$ =0.140,  $p$ <0.001), triglyceride ( $\rho$ =0.111,  $p$ < 0.001) and Apo-A1 ( $\rho$ =0.142,  $p$ <0.001). In the total population (n=1416) PCSK9 levels positively correlate to the right and left maximum carotid Intima media thickness (maxcIMTdx  $\rho$ =0.056,  $p$ =0.034 and maxcIMTsx  $\rho$ =0.081,  $p$ <0.01) but not to the mean cIMT (cIMTdx  $\rho$ =0.026,  $p$ =0.331). In multivariable regression modelling ApoA1 ( $\beta$ = 0.223,  $p$ <0.001) and triglycerides ( $\beta$ = 0.189,  $p$ <0.001) were the strongest PCSK9 determinants.

**Conclusion:** In a free living Italian population PCSK9 plasma levels are associated with several lipid parameters such as LDL-C, triglycerides and HDL and positively correlate to maximum value of cIMT

## **APPROCCIO NUTRACEUTICO MULTITARGET IN PAZIENTI A MODERATO RISCHIO CARDIOMETABOLICO: RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO, CROSSOVER, IN DOPPIO CIECO CON ARMOLIPID PLUS**

Chiara Pavanello<sup>1</sup>, Massimiliano Ruscica<sup>1,2</sup>, Monica Gomaraschi<sup>1,2</sup>, Giuliana Mombelli<sup>1</sup>, Chiara Macchi<sup>2</sup>, Raffaella Bosisio<sup>1</sup>, Franco Pazzucconi<sup>1,2</sup>, Laura Calabresi<sup>1,2</sup>, Anna Arnoldi<sup>1,3</sup>, Cesare R. Sirtori<sup>1,2</sup>, Paolo Magni<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Dislipidemie, A. O. Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

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

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano

**Razionale:** La prevenzione cardiovascolare primaria può essere ottenuta mediante modifiche dello stile di vita, interventi nutrizionali e specifici farmaci, che consentano la correzione dei fattori di rischio. Negli ultimi anni maggior rilevanza stanno ottenendo, invece, i nutraceutici, sostanze alimentari con attività medicinale.

**Scopo:** Valutare l'efficacia di una miscela di molecole ad attività nutraceutica (ARMOLIPID PLUS(R) - AP) comprendenti: monacolina K da riso rosso fermentato (3 mg/die, come inibitore di HMGCoA reduttasi), berberina (500 mg/die, stimolatore dell'espressione dei recettori delle LDL ed insulino-sensibilizzante), policosanoli (10 mg/die), acido folico (0.2 mg/die), coenzima Q10 (2 mg/die) e astaxantina (0.5 mg/die) (tutti con proprietà antiossidanti).

**Metodi:** E' stato condotto uno studio monocentrico, randomizzato, in doppio cieco con disegno crossover, per confrontare l'effetto di 8 settimane di AP rispetto a placebo e rispetto ad un trattamento ipolipemizzante standard (pravastatina 10 mg/die). Tra un trattamento e l'altro è stata predisposta una fase di wash-out di 4 settimane. Nel corso dello studio sono stati valutati oltre ai parametri biochimici clinici, come il profilo lipidico e glicometabolico, anche parametri sperimentali associati all'espressione della sindrome metabolica (adipochine, citochine pro-infiammatorie).

**Risultati:** Sono stati arruolati 30 pazienti di entrambi i sessi, con dislipidemia di grado moderato e portatori di almeno 3 dei 5 criteri di sindrome metabolica secondo NCEP ATP III. L'intervento nutraceutico ha portato ad una riduzione, rispetto al placebo, del colesterolo totale (-12.8%, p=0.0001) e del colesterolo LDL (-21.1%, p=0.0001), comparabilmente a quanto ottenuto con pravastatina (rispettivamente -16% e 22.6%) e ad un aumento del 4.8% del colesterolo HDL. Al contrario i livelli circolanti di adiponectina, un'adipochina protettiva dal punto di vista cardiometabolico, non sono stati modificati significativamente dal trattamento nutraceutico, mentre invece sono stati ridotti del 10.3% da pravastatina (p=0.008), con conseguente aumento del rapporto leptina/adiponectina (+12.1% p=0.036), un importante predittore di eventi cardiovascolari. AP ha ridotto la leptina plasmatica (-9.8%, p = 0.048), seppur in modo non significativo rispetto a placebo, mentre gli altri parametri (insulina, resistina, IL-6, sVCAM-1, sICAM-1) non sono stati modificati.

**Conclusioni:** I risultati di questo studio indicano come questo trattamento nutraceutico multitarget possa essere uno strumento di prevenzione utile, specialmente in condizioni di moderato rischio cardiovascolare e nei casi in cui l'intervento farmacologico non sia indicato.

## **RUOLO DELLE ISTONE DEACETILASI NELLA REGOLAZIONE DELLA COLESTEROLO 7 $\alpha$ -IDROSSILASI E NEL METABOLISMO LIPIDICO EPATICO**

E. Fiorino, C. Multineddu, F. Gilardi, A. Ferrari, M. Giudici, N. Mitro, D. Caruso, E. De Fabiani, M. Crestani

Dip. Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.

La colesterolo 7 $\alpha$ -idrossilasi (CYP7A1) è l'enzima limitante nella biosintesi degli acidi biliari, quantitativamente la via più importante per l'omeostasi del colesterolo nei mammiferi. Gli acidi biliari che ritornano al fegato reprimono la trascrizione di CYP7A1. Precedentemente abbiamo dimostrato che gli acidi biliari inducono il reclutamento sequenziale di HDAC7, 3, 1 e del corepressore SMRT $\alpha$  sul promotore di CYP7A1 e che gli inibitori non selettivi delle HDAC, prevenendo l'effetto inibitorio degli acidi biliari, aumentano l'espressione di CYP7A1 in vitro ed in vivo e riducono i livelli di colesterolo plasmatico nei topi. Il nostro scopo è stato quindi definire il ruolo di specifiche HDAC e corepressori nella regolazione di CYP7A1 e nel metabolismo del colesterolo. A tal fine utilizzando inibitori classe selettivi delle HDAC in vitro su una linea cellulare reporter umana contenente il promotore di CYP7A1 a valle del gene codificante la luciferasi, abbiamo dimostrato che l'inibitore selettivo delle HDAC di classe I, MS275, preveniva l'effetto repressivo degli acidi biliari su CYP7A1. Per chiarire il ruolo di specifiche HDAC e corepressori abbiamo silenziato Hdac1, 3, 4, 5, 7 e Smrt mediante l'uso di vettori adenovirali, analizzandone gli effetti in epatociti primari murini. Il silenziamento di Hdac1, 7 e Smrt aumentava significativamente la trascrizione di Cyp7a1. Per studiare il ruolo di Hdac7 in vivo abbiamo generato un modello murino in cui HDAC7 è deleta solo a livello epatico (H7LivKO). I topi H7LivKO sottoposti ad una dieta arricchita di colesterolo hanno mostrato riduzione del peso corporeo e del colesterolo LDL, aumentata concentrazione di acidi biliari nel fegato accompagnata da aumentata espressione genica di Cyp7A1, mostrando inoltre un minor accumulo lipidico a livello epatico. Complessivamente, i nostri risultati dimostrano che specifiche HDAC influenzano la trascrizione di CYP7A1 e sottolineano il loro ruolo nella regolazione dell'omeostasi lipidica e degli acidi biliari. Finanziato da EU FP6 LSHM-CT2006-037498, Fondazione Cariplo 2008.2511

## **STATINE AD ALTA POTENZA E AUMENTO DEL RISCHIO DI DANNO RENALE ACUTO: EVIDENZE DA UN AMPIO STUDIO OSSERVAZIONALE**

Davide Soranna<sup>1</sup>, Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Manuela Casula<sup>2</sup>, Luca Merlinò<sup>3</sup>, Maria Gabriella Porcellini<sup>4</sup>, Alberico L. Catapano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Statistica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

<sup>2</sup>Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup>Unità Organizzativa Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano

<sup>4</sup>Divisione di Nefrologia Pediatrica, Ospedale "Regina Margherita", Torino

**OBIETTIVO** Valutare l'associazione tra danno renale acuto ed esposizione alle statine ad alta potenza (in base all'entità della riduzione del colesterolo LDL) rispetto alle statine a bassa potenza.

**DISEGNO** E' stato condotto uno studio caso-controllo innestato in una coorte con base di popolazione, includendo 316.449 pazienti afferenti alla regione Lombardia, di almeno 40 anni, che avevano ricevuto la prima prescrizione di statine nel periodo 2007-2010. I casi erano 458 pazienti che avevano sviluppato l'esito in studio (ospedalizzazione per insufficienza renale acuta) entro sei mesi dalla prescrizione iniziale di statina. Sono stati selezionati casualmente fino a quattro controlli per ogni caso, appaiati per sesso, età e data della prima prescrizione. E' stato utilizzato un modello di regressione logistica per valutare il rischio di insufficienza renale acuta associato a statine ad alta potenza rispetto a statine a bassa potenza dispensate all'inizio del trattamento o poco prima dell'evento renale.

**RISULTATI** I pazienti a cui erano state inizialmente dispensate le statine ad alta potenza avevano il 54% in più di probabilità di essere ricoverati in ospedale per insufficienza renale acuta entro sei mesi dall'inizio del trattamento, rispetto a quelli che avevano iniziato la terapia con statine a bassa potenza (IC 95% 1,25-1,91). I pazienti a cui erano state dispensate statine ad alta potenza entro tre settimane prima della comparsa dell'esito mostravano un significativo aumento del rischio, del 45%, rispetto a coloro che non avevano ricevuto statine durante la stessa finestra temporale (IC 95% 1,04-2,03). Non c'erano evidenze di un ruolo delle statine nel definire il rischio di malattia renale acuta entro dodici mesi dall'inizio della terapia, né di danno renale cronico.

**CONCLUSIONI** Questo ampio studio conferma le osservazioni precedenti di un aumento del rischio di insufficienza renale acuta con statine ad alta potenza rispetto alle statine a bassa potenza. Considerando l'immenso beneficio delle statine nella riduzione degli eventi cardiovascolari, la pratica clinica della terapia con statine non necessita di sostanziali modifiche. Tuttavia, il potenziale di nefrotossicità delle statine ad alta potenza dovrebbe essere tenuto in considerazione, soprattutto tra i pazienti ad alto rischio di danno renale acuto, come quelli affetti da insufficienza cardiaca congestizia.

## L'ACCORCIAMENTO DEI TELOMERI LEUCOCITARI È ASSOCIATO CON UN AUMENTATO RISCHIO DI DANNO EXTRA-CARDIACO ED EVENTI CARDIOVASCOLARI NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Baragetti A.<sup>1,2</sup>, Palmen J.<sup>5</sup>, Garlaschelli K.<sup>2</sup>, Grigore L.<sup>2</sup>, Humphries S.E.<sup>5</sup>, Catapano A.L.<sup>1,3</sup>, Talmud P.J.<sup>5</sup>, Norata G.D.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Milan, Italy

<sup>2</sup> Center for the Study of Atherosclerosis – Bassini Hospital, Cinisello Balsamo, Italy

<sup>3</sup> IRCCS – Multimedica Hospital, Sesto San Giovanni, Italy

<sup>4</sup> The Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK

<sup>5</sup> Centre for Cardiovascular Disease, University College London, London, UK

**INTRODUZIONE:** La lunghezza dei telomeri leucocitari (LTL) determina la funzione telomerica e la capacità replicativa cellulare. E' stata di recente dimostrata l'associazione tra LTL, l'invecchiamento cellulare e l'insorgenza di patologie, tra le quali anche la cardiopatia coronarica ischemica (CHD). L'associazione tra l'accorciamento prospettico dei telomeri (TS) e la progressione dello spessore medio-intimale carotideo (CCA-IMT), marcatore surrogato di aterosclerosi subclinica è al momento ancora ignota.

**MATERIALI E METODI:** Al fine di verificare tale associazione, abbiamo misurato la LTL in 768 soggetti (462 donne e 306 uomini) alla randomizzazione e dopo un follow-up di 6 anni. Il CCA-IMT è stato determinato con ultrasonografia e l'incidenza di danno extra-cardiaco è stata definita come l'ispessimento oltre il 75mo percentile dell'IMT medio per una popolazione generale Caucasica. Sono state raccolte informazioni sull'incidenza di eventi cardiovascolari (CVE). E' stato inoltre determinato il genotipo su due loci determinati LTL in seguito a GWAS: TERT A>C (Telomerase Reverse Transcriptase) e ACYP2 C>A (Acylphosphatase 2).

**RISULTATI:** L'LTL medio alla randomizzazione era  $1.25 + 0.92$  (mediana, 1.14) e dopo il follow-up era  $0.70 + 0.37$  (mediana, 0.70). Il TS annuale mediano era 0.078 e 0.46 dopo 6 anni. Le terapie non hanno inciso sul TS.

Aggiustando per tutti i classici fattori di rischio cardiovascolare, il TS era direttamente associato con un più alto rischio di incidente danno extra-cardiaco (beta= 1.48; p= 0.05 per il TS annuale e beta= 0.25 p= 0.05 per il TS complessivo nei 6 anni). I portatori dell'allele raro per TERT rs2736100 hanno mostrato un maggiore TS (beta= 0.111, p=0.003), mentre i portatori dell'allele raro per ACYP2 rs11125529 hanno mostrato un minor numero di CVE (HR= 0.506 [0.272-0.941, 95% C.I.], p= 0.031).

**CONCLUSIONI:** questo è il primo studio di interesse cardiovascolare che dimostra l'associazione diretta tra il TS e una maggiore incidenza di danno extra-cardiaco in un'ampia coorte della popolazione generale. Inoltre, l'analisi genetica suggerisce che la relazione tra il TS e la prognosi cardiovascolare potrebbe essere causale.

## **EFFETTO A LUNGO TERMINE DI ALTE DOSI DI ACIDI GRASSI OMEGA-3 PER LA PREVENZIONE SECONDARIA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI: UNA METANALISI DI TRIAL**

Manuela Casula<sup>1</sup>, Davide Soranna<sup>2</sup>, Alberico L Catapano<sup>1</sup>, Giovanni Corrao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Dipartimento di Statistica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

**BACKGROUND** Anche se le proprietà di riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (CV) degli acidi grassi omega-3 sono ben documentate, l'evidenza da studi randomizzati e controllati (RCT) rimane inconcludente. E' stata condotta una metanalisi degli RCT disponibili per indagare l'effetto di prevenzione cardiovascolare della somministrazione di almeno 1 g/die di omega-3 come supplemento per almeno 1 anno in pazienti con malattia CV pregressa.

**METODI** Sono stati ricercati RCT pubblicati fino a marzo 2013 in PubMed, EMBASE e Cochrane Library. Due autori hanno rivisto e selezionato gli studi ammissibili in modo indipendente.

**RISULTATI** Di 360 articoli identificati, sono stati considerati nell'analisi 11 trial randomizzati e controllati con placebo che soddisfacevano i criteri di inclusione, coinvolgendo complessivamente 15.348 pazienti con storia di malattia cardiovascolare. Non è stata osservata nessuna associazione statisticamente significativa tra l'assunzione di omega-3 e la mortalità per tutte le cause (risk ratio [RR] 0,89; IC 95% 0,78-1,02) o l'ictus (RR 1,31; 0,90-1,90). Al contrario, sono stati osservati effetti protettivi statisticamente significativi per la morte per cause cardiache (RR 0,68; 0,56-0,83), la morte cardiaca improvvisa (RR 0,67, IC 95%, 0,52-0,87) e l'infarto miocardico (RR 0,75; 0,63-0,88).

**CONCLUSIONE** Nel complesso, i risultati supportano l'ipotesi che l'effetto a lungo termine di alte dosi di omega-3 possa essere utile per prevenire l'insorgenza di morte cardiaca, morte improvvisa e infarto miocardico tra i pazienti con una storia di malattia cardiovascolare.

## **LA SUPPLEMENTAZIONE DIETETICA CON ACIDO TETRADECILTIOACETICO RIDUCE LA PROGRESSIONE DELL'ATEROSCLEROSI IN TOPI APOE-KO**

F. Deller<sup>1</sup>, M. Busnelli<sup>1</sup>, G.S. Ganzetti<sup>1</sup>, S. Manzini<sup>1</sup>, R. Vik<sup>2</sup>, B. Bjørndal<sup>2</sup>, C.R. Sirtori<sup>1</sup>, R.K. Berge<sup>2</sup>, C. Parolini<sup>1</sup> e G. Chiesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>2</sup>Institute of Medicine, University of Bergen, 5021 Bergen, Norway

L'acido tetradeciltioacetico (TTA) è un acido grasso sintetico che presenta proprietà ipolipemizzanti e anti-infiammatorie. La potenziale attività anti-aterogena di questa molecola non è stata ancora studiata.

Scopo del presente studio è stato quello di investigare gli effetti del TTA sulla progressione dell'aterosclerosi in topi apoE-KO, valutando anche il suo effetto sui lipidi plasmatici e su marcatori di infiammazione.

Topi apoE-KO di 8 settimane di età sono stati suddivisi in due gruppi e alimentati, per 12 settimane, con una dieta iperlipidica, come tale (controllo) o addizionata di TTA allo 0.3% (g/100g di dieta).

Al sacrificio, gli animali sono stati sottoposti a un prelievo di sangue per la valutazione dei livelli lipidici plasmatici e delle citochine circolanti. Cuore e arco aortico sono stati inoltre prelevati e processati per l'analisi istologica.

Rispetto al gruppo controllo, la supplementazione con TTA ha significativamente ridotto lo sviluppo di placche aterosclerotiche nell'arco aortico (-77.7% vs. control;  $p < 0.05$ ) e ha mostrato una tendenza verso un minore sviluppo di placche nel seno aortico (-25.9% vs. control;  $p = 0.068$ ).

Il trattamento con TTA ha inoltre determinato, inaspettatamente, un aumento della colesterolemia totale, mentre ha ridotto significativamente le concentrazioni plasmatiche di trigliceridi e di diverse citochine (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-17, GM-CSF, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ).

In conclusione, lo studio ha dimostrato che una supplementazione dietetica con TTA allo 0.3% è in grado di ridurre lo sviluppo di placche aterosclerotiche in topi apoE-KO sottoposti a dieta iperlipidica. Questi effetti appaiono indipendenti da una modulazione della colesterolemia e prevalentemente associati alle proprietà anti-infiammatorie del TTA.

## CHARACTERIZATION OF INVARIANT NATURAL KILLER T CELL SUBSETS IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Sergey Bondarenko<sup>1</sup>, Andrea Baragetti<sup>1,2</sup>, Fabio Pellegatta<sup>2</sup>, Liliana Grigore<sup>2</sup>, Alberico Luigi Catapano<sup>1,3</sup>, Giuseppe Danilo Norata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Università degli Studi di Milano, Italy.

<sup>2</sup>Center for the Study of Atherosclerosis, Società Italiana Studio Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Italy.

<sup>3</sup>IRCCS Multimedica, Milan, Italy.

Natural killer T cells (NKT) are T lymphocytes with a reactivity directed against glycolipid antigens presented by MHC-like CD1d molecules expressed by antigen presenting cells (APC). A large proportion of these cells (defined invariant NKT cells (iNKT)) possess semi-invariant T cell receptors (TCR), allowing for their relatively easy identification. Data from animal models on the role of NKT cells in atherogenesis are unclear, with both pro-atherogenic and atheroprotective effects reported.

The aim of this study is to characterize the presence of iNKT cells and of the CD4+ iNKT subset in the context of familial hypercholesterolemia (FH). The percentages of circulating invariant NKT (iNKT) cells (out of CD3+ cells) were investigated in 30 FH patients and 30 age/sex matched control individuals by FACS analysis. iNKT cells were detected by 6B11 (which mark the invariant chain of the iNKT TCR) and CD3 antibodies. CD4+ iNKT and CD4- iNKT subsets were further analyzed. We report that FH patients exhibit a significant decreased percentage of CD4 positive iNKT ( $17.64 \pm 3.366$  % versus  $43.69 \pm 3.876$  %,  $\pm$ SEM,  $p < 0.01$ , power  $> 0.9$ , student t-test) compared to age and sex matched controls, while the total numbers of iNKT cells are similar between FH patients and controls. Preliminary data indicate that iNKT function measured as the ability of NKT cells to proliferate on alpha galactosylceramide stimulation of peripheral blood mononuclear cells is impaired in FH patients compared to controls, suggesting that defective iNKT could play a role in the immunoinflammatory response observed in FH patients. Studies are on going to address the potential role of the CD4+ iNKT subset in the context of atherogenesis.

## **ISTONE DEACETILASI DI CLASSE I: REGOLATORI EPIGENETICI DEL METABOLISMO ENERGETICO IN UN MODELLO ANIMALE DI OBESITÀ INDOTTA DALLA DIETA**

A. Ferrari, A. Galmozzi, N. Mitro, E. Fiorino, E. Gers, F. Gilardi, \*\*C. Godio, G. Cermenati, D. Caruso, U. Guerrini, E. Donetti, \*A. Mai, \*\*E. Saez, E. De Fabiani, M. Crestani.

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari Università degli Studi di Milano, \*Dipartimento di Studi Farmaceutici Università degli Studi di Roma "La Sapienza", \*\*Department of Chemical Physiology The Scripps Research Institute La Jolla CA

Le istone deacetilasi (Hdac) sono regolatori epigenetici coinvolti nella regolazione metabolica. Uno studio condotto nel nostro laboratorio ha dimostrato che l'inibizione delle Hdac di classe I migliora il fenotipo obeso/diabetico di topi geneticamente obesi (topi db/db). Alla luce di questi risultati, l'obiettivo degli studi successivi è stato la caratterizzazione dell'effetto dell'inibizione delle Hdac di classe I in un modello di obesità indotta da dieta ad alto contenuto di grassi (topi diet induced obese, DIO). Topi C57Bl/6J dopo 16 settimane di dieta sono stati trattati con MS275, inibitore delle Hdac di classe I. Il trattamento ha determinato una riduzione del peso corporeo (10%) ed un aumento della sensibilità all'insulina, confermato dal test di tolleranza al glucosio. MS275 ha indotto una migliore capacità di mantenere la temperatura corporea durante acuta esposizione al freddo, risultato dell'incrementata attività termogenica del tessuto adiposo bruno, nel quale è stato osservato un aumento nell'espressione genica di tipici markers di funzionalità del tessuto (Dio2, Elovl3). Nel tessuto adiposo bianco (WAT) di topi trattati con MS275 è stata osservata una riduzione del 30% della dimensione delle cellule adipose, e un aumento nell'espressione di markers di funzionalità adipocitaria (Glut4, Pparg, Fabp4), catabolismo lipidico (Cpt1b, Lcad) e biogenesi mitocondriale (Tfam, CytC). Il WAT viscerale di topi trattati con MS275 ha mostrato un fenotipo più ossidativo (brown-like), come suggerito dall'aumento del 70% dell'espressione del gene codificante per la proteina disaccoppiante Ucp1. Il trattamento con MS275 riduce inoltre la steatosi epatica associata all'obesità.

L'inibizione delle Hdac di classe I stimola la funzionalità e il potenziale ossidativo del tessuto adiposo, inducendo effetti insulino-sensibilizzanti e migliorando il profilo metabolico in topi DIO.

## STATINE E RISCHIO DI DIABETE: EVIDENZE DA UN AMPIO STUDIO DI COORTE

Buthaina Ibrahim<sup>1</sup>, Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Federica Nicotra<sup>1</sup>, Davide Soranna<sup>1</sup>, Luca Merlino<sup>2</sup>, Alberico L. Catapano<sup>3,4</sup>, Elena Tragni<sup>3</sup>, Manuela Casula<sup>3</sup>, Guido Grassi<sup>4,5</sup>, Giuseppe Mancia<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Statistica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

<sup>2</sup>Unità Organizzativa Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano

<sup>3</sup>Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

<sup>4</sup>IRCSS Multimedica, Sesto San Giovanni, Milano

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Naturali, Università degli Studi Milano-Bicocca, Milano

<sup>6</sup>IRCSS Istituto Auxologico Italiano, Milano

**BACKGROUND** Sono stati riportati risultati contrastanti sull'entità dell'associazione tra l'uso di statine e il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2. Si è voluto indagare il rapporto tra aderenza alla terapia con statine e rischio di sviluppare diabete.

**METODI** La coorte dei 115.709 residenti nella regione Lombardia che sono stati trattati per la prima volta con statine nel periodo 2003-2004 è stata seguita dalla prescrizione indice fino al 2010. Durante questo periodo, sono stati identificati i pazienti che iniziavano la terapia con un farmaco antidiabetico o che venivano ricoverati con diagnosi principale di diabete di tipo 2 (esito). L'aderenza alle statine è stata misurata come la percentuale di giorni di follow-up coperti dal farmaco prescritto (proportion of days covered, PDC). È stato utilizzato un modello a rischi proporzionali per stimare gli hazard ratio (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% per l'associazione tra le categorie di PDC e il tempo di insorgenza del diabete, dopo aggiustamento per diverse covariate. Sono state effettuate alcune analisi di sensibilità al fine di valutare fonti di incertezza sistematica.

**RISULTATI.** Durante il follow-up, 11.154 membri della coorte hanno sperimentato l'esito. Più della metà dei pazienti inclusi (57,3%) mostrava un'aderenza molto bassa o bassa alla terapia statine. Rispetto ai pazienti con aderenza molto bassa (PDC <25%), quelli con bassa (26%-50%), intermedia (51%-75%) e alta (>=75%) aderenza alla terapia con statine avevano HR (IC 95%) di 1,12 (1,06-1,18), 1,22 (1,14-1,27) e 1,32 (1,26-1,39), rispettivamente. La relazione non cambiava sostanzialmente variando i criteri per la categorizzazione dell'aderenza o considerando un criterio più restrittivo per la diagnosi di diabete. Nell'analisi di sensibilità, l'associazione tra aderenza al trattamento con statine e rischio di diabete di nuova insorgenza veniva annullata dalla correzione per un fattore di confondimento non misurato di grande importanza per lo sviluppo del diabete, come l'obesità.

**CONCLUSIONI** Nella pratica clinica quotidiana, il rischio di nuova insorgenza di diabete aumenta all'aumentare dell'aderenza alla terapia con statine. Tale evidenza deve essere presa in considerazione dai medici, possibilmente monitorando la glicemia nei pazienti in trattamento con statine.

## **EFFETTO DELL'INFUSIONE DI HDL SINTETICHE CONTENENTI TETRANECTINA-APOA-I SULLA PROGRESSIONE/REGRESSIONE DI ATEROSCLEROSI IN CONIGLI IPERCOLESTEROLEMICI**

G.S. Ganzetti<sup>1</sup>, J. Fingerle<sup>2</sup>, J.L. Mary<sup>2</sup>, P. Lorenzon<sup>1</sup>, M. Busnelli<sup>1</sup>, S. Manzini<sup>1</sup>, F. Dellerà<sup>1</sup>, C.R. Sirtori<sup>1</sup>, C. Parolini<sup>1\*</sup> e G. Chiesa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli studi di Milano, Milano, Italia;

<sup>2</sup>Hoffmann-La Roche, Basel, Svizzera

\*Gli autori hanno contribuito equamente allo studio

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che la somministrazione per via endovenosa di HDL sintetiche contenenti l'apolipoproteina A-I umana (apoA-I), causa una regressione significativa dell'aterosclerosi. La Tetranectina-apoA-I, un trimero dell'apoA-I umana, mantiene le proprietà antiaterogene dell'apoA-I, ma è caratterizzata da una maggiore emivita e potenzialmente da una maggiore efficacia. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'effetto dell'infusione di Tetranectina-apoA-I sulla regressione dell'aterosclerosi nel coniglio. Per questo studio 36 conigli New Zealand sono stati sottoposti a una lesione perivascolare ad entrambe le carotidi e dopo l'operazione sono stati alimentati con una dieta contenente 1,5% di colesterolo. Novanta giorni dopo l'intervento chirurgico, i conigli sono stati suddivisi in 4 gruppi e trattati per via endovenosa per cinque volte, una volta ogni tre giorni, con differenti dosi di Tetranectina-apoA-I complessata con fosfolipidi (8, 40, 100 mg/kg) o con placebo. Possibili variazioni dell'entità delle placche sono state valutate in vivo tramite ultrasonografia intravascolare (IVUS), eseguita prima e alla fine del trattamento. Il volume totale dell'ateroma nel gruppo trattato con placebo è risultato aumentato nel tempo intercorso tra la prima e la seconda valutazione IVUS (+11.7±4.5%). Una modesta progressione o una lieve regressione sono state invece osservate, rispetto alla condizione pre-trattamento, nei gruppi che hanno ricevuto la Tetranectina-apoA-I (+1.3±1.9%; -0.03±4.80%; -1.6±4.3% nei conigli trattati con 8, 40, 100 mg/kg rispettivamente). Le variazioni del volume totale di ateroma in ogni gruppo trattato con Tetranectina-apoA-I sono risultate significativamente differenti da quelle riscontrate nel gruppo placebo (p<0.005). In conclusione, cinque somministrazioni di Tetranectina-apoA-I complessata con fosfolipidi si sono dimostrate efficaci nel ridurre la progressione o nell'indurre la regressione di placche aterosclerotiche in conigli ipercolesterolemici.

## L'AGGREGAZIONE FAMILIARE DEL COMPLESSO MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO E' MEGLIO APPREZZABILE IN COPPIE GENERAZIONALI GIOVANI

D. Sansaro,<sup>1</sup> M. Amato,<sup>1</sup> B. Frigerio,<sup>1</sup> A. Ravani,<sup>1</sup> E. Tremoli,<sup>1,2</sup> D. Baldassarre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano.

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

**BACKGROUND E SCOPO:** Lo spessore del complesso medio-intimale carotideo (IMT) aggrega a livello familiare. Alcuni studi hanno riportato che la quantità di "variabilità dell'IMT del discendente" che può essere spiegata da quella del genitore varia in un intervallo compreso tra il 20% ed il 65%. Per valutare se l'entità di tale aggregazione sia influenzata dall'età della coppia generazionale considerata, abbiamo confrontato la quantità di variabilità dell'IMT del figlio spiegata dalla variabilità dell'IMT del genitore rilevata in coppie generazionali giovani (figlio in età pediatrica) con quella rilevata in coppie generazionali anziane (genitore in età geriatrica).

**METODI:** Sono stati reclutati 201 soggetti appartenenti a 67 nuclei familiari. In ciascun soggetto è stato misurato l'IMTmedio e l'IMTmassimo. La quantità di variabilità dell'IMT del figlio spiegata dalla variabilità dell'IMT del genitore è stata espressa in termini di  $r^2$  (coefficiente di correlazione al quadrato). Gli  $r^2$  delle coppie generazionali giovani e anziane sono stati poi confrontati.

**RISULTATI:** L'età media (anni $\pm$ DS) dei nonni, genitori e figli era rispettivamente 70 $\pm$ 8.3, 44 $\pm$ 9.1 e 14 $\pm$ 8.7. I valori di IMTmedio aggiustati per età erano rispettivamente 1.17 $\pm$ 0.19, 1.11 $\pm$ 0.35 e 1.06 $\pm$ 0.28 mm. I valori di IMT dei genitori correlavano con i valori di IMT dei propri figli soltanto nelle coppie generazionali giovani (IMTmedio:  $r^2=0.34$   $p<0.0001$ ; IMTmassimo:  $r^2=0.21$ ,  $p=0.001$ ) mentre non si osservava alcuna correlazione nelle coppie generazionali anziane. Risultati analoghi sono stati osservati anche quando le analisi sono state ripetute per gruppi omogenei per sesso (padre Vs. figlio, madre Vs. figlia, etc).

**CONCLUSIONI:** L'aggregazione familiare dell'aterosclerosi subclinica è meglio apprezzabile quando valutata in coppie generazionali giovani. Questo risultato potrebbe essere spiegato da una maggior prevalenza di fattori ambientali potenzialmente confondenti nelle coppie generazionali anziane che potrebbe mascherare l'effetto dell'aggregazione familiare.

## INFLUENZA DELL'ISOFORME DELL'APOLIPOPROTEINA E SULLA POLARIZZAZIONE DEI LINFOCITI MEMORIA

Lupini S.<sup>1,2</sup>, Garlaschelli K.<sup>1</sup>, Grigore L.<sup>1</sup>, Norata G.D.<sup>1,2,3</sup>, Catapano A.L.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi – U.O. Nefrologia e Dialisi – Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo, Milano, Italy; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Milano, Italy; <sup>3</sup>The Blizzard Institute, Barts and the London School of Medicine & Dentistry, London, UK; <sup>4</sup>IRCCS Multimedica, Cinisello Balsamo.

L'apolipoproteina E (ApoE) è una glicoproteina plasmatica sintetizzata da diverse cellule tra le quali quelle di origine mieloide ed epatociti che svolge sia funzioni nella risposta immunitaria sia nella regolazione del metabolismo lipidico. In letteratura è stato dimostrato che modelli murini privi di ApoE presentano elevati livelli di linfociti con fenotipo memoria.

SCOPO: Lo scopo della nostra ricerca è stato quello di valutare l'influenza delle diverse isoforme dell'ApoE (E2, E3 ed E4) sulla polarizzazione dei linfociti T naïve (Tn) in cellule con fenotipo memoria: T Effector Memory (TEM) e T Central Memory (TCM) sia a livello circolante sia in vitro in seguito a Mixed Lymphocyte Reaction (MLR).

MATERIALI e METODI: Le percentuali di Tn (CD4+CD45RO-CCR7+), TEM (CD4+CD45RO+CCR7-) e TCM (CD4+CD45RO+CCR7-) a livello circolante in pazienti portatori delle differenti isoforme dell'ApoE sono state valutate mediante incubazione di sangue intero con anticorpi CD4, CD45RO e CCR7 e successiva analisi citofluorimetrica. Per gli esperimenti in vitro sono stati isolati monociti dei medesimi pazienti ai quali sono state aggiunte due citochine, IL-4 e GM-CSF, per la loro differenziazione in cellule dendritiche immature. Successivamente sono stati aggiunti stimoli antigenici, come LDL native (LDL-N) o LDL ossidate (LDL-OX) per la loro maturazione. Quindi sono stati isolati i linfociti Tn autologhi impiegati per l'esecuzione della tecnica MLR. Infine, sempre tramite analisi citofluorimetrica è stato possibile ottenere ed analizzare le diverse percentuali di linfociti Tn, TEM e TCM.

RISULTATI: Nei pazienti selezionati, i livelli circolanti ottenuti sono riportati nella tabella seguente:

	APOE2 (%)	APOE3 (%)	APOE4 (%)
TNAIVE	38,94	31,49	33,28
TCM	42,87	50,17	45,86
TEM	10,20	11,05	13,69

In seguito a MLR è possibile notare differenti percentuali nelle tre isoforme. In dettaglio soggetti E2 presentano maggiori livelli di Tn (69,03%) rispetto ai soggetti E4 (39,16%) ed E3 (49,27%). E' inoltre possibile evidenziare una maggior concentrazione di TEM in pazienti portatori dell'isoforma E4 (24,95%) rispetto ad E3 (13,3%) ed E2 (3,5%).

CONCLUSIONI: In conclusione è stato dimostrato che soggetti portatori dell'isoforma E4 presentano maggior percentuale di TEM rispetto a pazienti portatori dell'isoforma E2 ed E3. Alla luce di questi risultati, l'ApoE potrebbe essere in grado di modulare la risposta immunitaria.

## **I FUROSSANI: NO-DONATORI ALLA BASE DI NUOVE MOLECOLE ANTIATEROSCLEROTICHE. STUDIO DELL'EFFETTO ANTIPROLIFERATIVO IN CELLULE MUSCOLARI LISCE**

Lorenzo Arnaboldi<sup>\*</sup>, Matteo Sinelli<sup>\*</sup>, Laura Sommariva<sup>\*</sup>, Agnese Granata<sup>\*</sup>, Barbara Rolando<sup>§</sup>, Loretta Lazzarato<sup>§</sup>, Roberta Fruttero<sup>§</sup>, Alberto Gasco<sup>§</sup>, Alberto Corsini<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>DisFeB UNIMI.

<sup>§</sup>Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco UNITO

L'aterosclerosi è una patologia in cui ossidazione, alterata produzione di NO e proliferazione delle cellule muscolari lisce (CML) svolgono un ruolo essenziale. Pertanto abbiamo sintetizzato molecole NO-donatrici (furossani) in grado di rilasciare il tessuto aortico in modo NO-dipendente e di inibire la proliferazione di CML. Per comprendere le basi molecolari dell'effetto, dopo aver bloccato con un fenile la posizione 4 dell'anello furossanico, abbiamo dimostrato come l'inibizione della proliferazione correli con le proprietà elettronattrattrici del gruppo in posizione 3 (R). Esperimenti condotti sui 3-fenil-4-R-furossani corrispondenti e sui des-NO analoghi furazanici hanno dimostrato come la potenza inibitoria dei primi sia molto inferiore ed addirittura nulla negli ultimi, rispetto ai 4-fenil-3-R-furossani. Poiché evidenze sperimentali escludono che la loro attività inibitoria sulle CML sia mediata da NO attraverso la via della guanilatociclastasi o quella delle poliamine, abbiamo effettuato esperimenti di proliferazione in cui i furossani vengono cosomministrati alle CML con una sospensione di globuli rossi (25ul/ml medium), quale sequestrante di NO. Questo trattamento previene completamente l'inibizione della proliferazione da parte dei furossani, dello SNAP (composto NO-donatore classico), ma non quella ottenuta con bifosfonati e statine, il cui effetto antiproliferativo non è NO-mediato. Stiamo pertanto identificando, mediante proteomica, proteine cellulari S-nitrosilate bersaglio dei furossani (Williams e coll., 2009: modificazione da parte dei furossani della tioredoxina-glutatione-riduttasi, negli Schistosomi). In funzione dei presenti risultati e della modulabilità del rilascio di NO, la comprensione del meccanismo d'azione dei furossani potrà permettere di sfruttarli nell'ibridazione con antiossidanti o farmaci in grado di controllare altri aspetti del processo aterosclerotico, per sviluppare nuove terapie efficaci. I risultati finora ottenuti con ibridi furossanici/antiossidanti evidenziano come nelle nostre condizioni sperimentali queste molecole, seppure con diversa potenza, inibiscono la crescita delle CML, al contrario delle porzioni antiossidanti isolate (fenoli, vitamine E/C, carnosina, edaravone, melatonina), suggerendone la loro validazione in modelli animali. Progetto finanziato dal grant PRIN 2009-K4NFZ4.

## **È POSSIBILE DISTINGUERE TRA INVECCHIAMENTO ARTERIOSO INTRINSECO E ATEROSCLEROSI MEDIANTE ULTRASONOGRAFIA B-MODE?**

A. Ravani,<sup>1</sup> B. Frigerio,<sup>1</sup> D. Sansaro,<sup>1</sup> F. Veglia,<sup>1</sup> M. Amato,<sup>1</sup> E. Tremoli,<sup>1,2</sup>  
D. Baldassarre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Milano.

**INTRODUZIONE E SCOPO:** L'aterosclerosi si associa all'età mediante due processi: il primo implica l'azione dei fattori di rischio vascolare (FRVs), il secondo è definito come "intrinsecamente associato all'età". Ad oggi nessuno studio ultrasonografico è mai riuscito a discriminare fra questi due processi. Il compito, infatti, è arduo in quanto i due processi non sono mutualmente esclusivi. In tutte le arterie esistono aree interessate dall'aterosclerosi e aree libere da placca. Nel presente studio, abbiamo ipotizzato che il più basso valore di IMT misurato nelle carotidi comuni in zone libere da placca (CC-IMTminimo) sia essenzialmente una misura della tunica media poiché in tali zone il contributo dell'intima è da considerarsi trascurabile, e che per questo, CC-IMTminimo possa essere considerato un indice del processo intrinsecamente associato all'età. Per validare tale ipotesi, abbiamo valutato se CC-IMTminimo si associasse all'età in modo indipendente dai FRVs, e se tale variabile fosse in grado di predire gli eventi vascolari futuri indipendentemente da FRVs e dal profilo aterosclerotico del paziente (valutato in termini di IMTmassimo). In una seconda coorte, abbiamo anche valutato se CC-IMTminimo si associasse a misure analoghe (Coronary-IMTminimo) ottenute con l'Ultrasonografia Intravascolare (IVUS) a livello coronarico.

**METODI E RISULTATI:** CC-IMTminimo è stato misurato in 3711 pazienti ed in 48 pazienti che erano stati sottoposti ad IVUS. CC-IMTminimo correlava significativamente con Coronary-IMTminimo ( $p=0.019$ ). CC-IMTminimo aumentava significativamente con l'età in entrambi i sessi anche se tale aumento era più marcato nei soggetti di sesso maschile ( $p=0.007$ ). L'associazione tra CC-IMTminimo ed età era indipendente da tutti i FRVs. I FRVs correlavano in modo più consistente con l'IMTmassimo che con l'IMTminimo. CC-IMTminimo era anche in grado di predire gli eventi vascolari persino dopo aggiustamento delle analisi per età, sesso, FRVs e profilo aterosclerotico del paziente.

**CONCLUSIONI:** CC-IMTminimo può essere considerato un nuovo marker di danno della parete arteriosa che riflette un processo diverso dal normale processo aterosclerotico.

## IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA DISLIPIDEMIA FAMILIARE

Maurizio Coronelli<sup>1</sup>, Maurizio Framarin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professore di Medicina del Territorio Università di Pavia e Medico di Medicina Generale, Pavia

<sup>2</sup>Medico di Medicina Generale, Aosta

Nella pratica attuale il Medico di Medicina Generale ha difficoltà ad individuare le forme familiari di dislipidemia.

Tutti sappiamo come la dislipidemia familiare sia una malattia su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante) caratterizzata da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da grave e precoce insorgenza di malattia coronarica.

Fino ad ora, in Medicina Generale, per arrivare alla diagnosi di dislipidemia familiare venivano usati algoritmi diagnostici che si basavano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Dal momento che è elevato il rischio per coloro che ne sono affetti, è assolutamente necessario identificare il più precocemente possibile tale malattia in modo da poter instaurare precocemente tutti i trattamenti preventivi più efficaci.

Lo studio che ci accingiamo ad iniziare vuole coinvolgere i pazienti afferenti alla Medicina di Gruppo di Bereguardo (PV) e i pazienti afferenti ad uno studio di Medicina di Famiglia di Aosta.

Partendo dal progetto Lipigen la nostra ricerca si propone di facilitare la diagnosi genetico-molecolare delle dislipidemie, aumentare la cultura dei pazienti nell'ambito di questa malattia e riuscire ad arrivare a prevenire e a trattare in modo precoce queste ed altre patologie. La predisposizione genetica può risultare determinante anche in assenza dei classici fattori di rischio o seguendo stili di vita corretti.

Questo studio, condotto in ambulatori della medicina generale, potrebbe rappresentare una opportunità unica per i pazienti affetti da ipercolesterolemie genetiche che potranno iniziare tempestivamente i trattamenti appropriati e ridurre sensibilmente il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

## **EFFETTI DI UNA COMBINAZIONE DI UN ESTRATTO DI BERBERIS ARISTATA/SILYBUM MARIANUM SUL PROFILO LIPIDICO E LA SECREZIONE INSULINICA IN PAZIENTI DISLIPIDEMICI**

Pamela Maffioli, Aldo Bonaventura, Lucio Bianchi, Davide Romano, Angela D'Angelo, Giuseppe Derosa

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pavia

**Scopo:** valutare gli effetti di una combinazione di estratto di Berberis Aristata/Silybum Marianum come agente ipocolesterolemizzante e insulino-sensibilizzante in un campione di pazienti in sovrappeso e dislipidemici.

**Materiali e metodi:** sono stati arruolati 102 pazienti caucasici, dislipidemici, euglicemici. I pazienti erano in sovrappeso e normotesi. Al basale tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un periodo di 6 mesi (run-in) durante il quale è stato seguito un regime dietetico e praticata attività fisica, dopodichè i soggetti sono stati randomizzati ad assumere placebo o una combinazione di estratto di Berberis aristata/Silybum marianum 588/105 mg, 1 compressa a pranzo e una compressa a cena, per tre mesi. Berberis aristata/Silybum marianum e placebo sono stati, poi, interrotti per 2 mesi e i pazienti hanno proseguito con dieta e attività fisica (periodo di wash-out). Alla fine dei due mesi di wash-out, i pazienti hanno ripreso Berberis aristata/Silybum marianum o placebo due volte al giorno per ulteriori 3 mesi. Abbiamo valutato le variazioni del peso corporeo, della circonferenza addominale, vita e fianchi, della glicemia a digiuno e del profilo lipidico. Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test al glucagone al basale, alla randomizzazione e alla fine dello studio.

**Risultati:** abbiamo osservato una riduzione del peso corporeo dopo i 6 mesi di run-in. Berberis aristata/Silybum marianum ha ridotto il colesterolo totale (-24%), i trigliceridi (-32%) e il colesterolo LDL (-19%) e ha aumentato il colesterolo HDL (+8%) dopo 3 mesi rispetto alla randomizzazione e a placebo. Quando Berberis aristata/Silybum marianum è stato interrotto, il profilo lipidico è peggiorato ( $p < 0,05$  rispetto a 3 mesi dalla randomizzazione); quando Berberis aristata/Silybum marianum è stato reintrodotta, il profilo lipidico è nuovamente migliorato, sia rispetto al periodo di wash-out che rispetto a placebo. Per quanto riguarda il test al glucagone, c'è stato un maggiore aumento di C-peptide e un minor incremento di glicemia dopo il test con Berberis aristata/Silybum marianum rispetto a placebo, rispetto al basale e alla randomizzazione.

**Conclusioni:** la combinazione di Berberis aristata/Silybum marianum è efficace e sicura nel migliorare il profilo lipidico e la secrezione insulinica in pazienti dislipidemici euglicemici.