

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ARTERIOSCLEROSI (SISA)

XV Convegno Regionale Sezione Emilia Romagna

Bologna, 26 settembre 2015

COMUNICAZIONI ORALI GIOVANI RICERCATORI**Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi***Abstracts selezionati dalla Commissione Scientifica***PREVALENZA E CARATTERISTICHE DELL'USO DI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI ANZIANI OSPEDALIZZATI: I DATI DELLO STUDIO REPOS (REGISTRO POLITERAPIE SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA INTERNA)**

M. Bertolotti¹, A. Miceli¹, M.B.L. Rocchi², M.V. Libbra¹, L. Carulli¹, C. Mussi¹, a nome dei ricercatori del gruppo REPOS
¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Dipartimento Integrato di Medicina, Endocrinologia, Metabolismo e Geriatria, Azienda USL di Modena;
²Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Urbino

Il paziente anziano frequentemente si presenta con quadri di polipatologia e situazioni di polifarmacoterapia, che lo rendono a rischio estremamente elevato di eventi avversi e di interazioni farmacologiche. In particolare, l'indicazione verso la terapia ipolipemizzante è estremamente controversa e l'informazione su reale utilizzo di questi composti è limitata.

Scopo. Il presente studio pertanto quantifica e caratterizza l'uso della terapia ipolipemizzante in una estesa coorte di pazienti anziani ospedalizzati e complessi.

Pazienti e Metodi. Sono stati utilizzati i dati del registro dello studio REPOS (Registro Politerapie della Società Italiana di Medicina Interna), una indagine che ha coinvolto 102 Unità Operative di Medicina Interna e di Geriatria lungo tutto il territorio nazionale, nelle coorti 2010 e 2012. Sono stati arruolati 2.171 soggetti di età superiore ai 65 anni (età media 78,6 anni, 1.114 di sesso femminile). L'uso di farmaci ipolipemizzanti è stato correlato ai profili clinico-biumorali, inclusi gli indici di comorbidità e politerapia. L'analisi statistica è stata condotta con metodiche standard, includendo tecniche di regressione logistica.

Risultati. I pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti sono risultati 508 (pari al 23,4%) senza differenze significative di genere. Di questi la larga maggioranza (468, pari al 92,1%) riceveva terapia con statine. Le statine più utilizzate sono risultate atorvastatina (39,3%) e simvastatina (34,0%). Nel gruppo di pazienti trattati era statisticamente più elevata la percentuale di sogget-

ti che ricevevano politerapia farmacologica (≥5 farmaci) ed era più alto l'indice CIRS di comorbidità. Nei pazienti trattati inoltre era maggiore la percentuale di rischio cardiovascolare stimato secondo l'algoritmo dello studio Framingham. All'analisi di regressione logistica "stepwise" permaneva l'associazione significativa fra uso di statine e patologia vascolare, coronarica e periferica, ipertensione, ed età (inversa). Le analisi effettuate non mostravano correlazione con la diagnosi di diabete.

Conclusioni. In questa coorte di pazienti ospedalizzati, l'impiego di farmaci ipolipemizzanti, in particolare di statine, è prevalentemente in rapporto alla storia clinica personale del paziente. Nello specifico, la terapia con statine si associa alla presenza di particolari condizioni cardiovascolari (ipertensione, cardiopatia coronarica, patologia vascolare periferica) ma non, ad esempio, al diabete. Fra i farmaci più utilizzati non sono presenti la pravastatina, unica statina utilizzata in prevenzione primaria nell'anziano, e la fluvastatina, farmaco per cui viene riportato un miglior profilo farmacometabolico. L'avanzare dell'età sembra rappresentare un ostacolo alla prescrizione. Questo dato potrebbe riflettere un atteggiamento di cautela nei confronti di trattamenti che comunque presentano un potenziale di eventi avversi.

EFFETTO DEI LACTOTRIPEPTIDI (ISOLEUCINA-PROLINA-PROLINA/VALINA-PROLINA-PROLINA) SULLA PRESSIONE ARTERIOSA E SULLA RIGIDITÀ ARTERIOSA IN SOGGETTI CON CONTROLLO SUBOTTIMALE DELLA PRESSIONE E SINDROME METABOLICA: UN TRIAL IN DOPPIO-CIECO, RANDOMIZATO, CROSS-OVER

M. Cagnati, A.F.G. Cicero, M. Rosticci, A. Colletti, R. Urso, M. Giovannini, C. Borghi, S. D'Addato
 Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Introduzione. I lactotripeptidi (LTPs) hanno un moderato effetto antipertensivo nei soggetti ipertesi.

Il nostro obiettivo principale è stato testare se i LTP possono in-

fluenzare la pressione arteriosa e i relativi parametri emodinamici in un campione di pazienti affetti da sindrome metabolica.

Metodi. Lo studio è un trial randomizzato, in doppio-cieco, cross-over e controllato da placebo, condotto in un gruppo di 40 volontari non fumatori con sindrome metabolica. I periodi di trattamento avevano la durata di 4 settimane separate da un periodo di wash-out di 4 settimane. La supplementazione dietetica consisteva in una somministrazione di LTPs derivati da caseina, 10,2 mg/die, comparati con placebo.

Risultati. Durante il trattamento con LTP i pazienti hanno mostrato una significativa diminuzione della PAS (-3,4±4,4 mmHg, P=0,041), PAD (-3,1±3,2 mmHg, P=0,049), e PWV (-0,7±0,3 m/s, P=0,001).

La radice quadrata del rapporto picco:baseline PV durante iperemia ($\sqrt{V2/V1}$) è aumentata solo dopo il trattamento con LTP (1,2±0,4 vs 1,4±0,5, P=0,04).

Comparati con il periodo di assunzione del placebo, dopo il trattamento con LTP delta PAS, PAD, e PP sono significativamente incrementate (P<0,01 per tutti). Anche la PWV risulta significativamente migliorata dopo il trattamento con LTP rispetto alla fine del periodo di assunzione del placebo (-0,8±0,4 vs -0,1±0,3 m/s, P=0,009). Considerando i parametri emodinamici misurati con il monitoraggio ambulatoriale di 24 ore, abbiamo osservato che PAS, PAM e la percentuale di letture con PAS sopra la norma sono risultate ridotte solamente dopo il trattamento con LTP (p<0,05). Questi parametri risultano significativi anche quando vengono comparati con quelli misurati dopo il trattamento con placebo (P<0,05).

Conclusioni. Nel nostro studio, durante il trattamento con LTP i pazienti affetti da sindrome metabolica hanno mostrato un moderato ma significativo miglioramento della pressione arteriosa ambulatoriale e monitorata nelle 24 ore, PWV e funzionalità endoteliale, rispetto al trattamento con placebo.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: VALUTAZIONE ECOGRAFICA DEL TENDINE DI ACHILLE IN UNA POPOLAZIONE AMBULATORIALE

O. Ghirardello, C. Paparcone, S. Boarini, M. Bove, A. Colangiulo, M. Dall'Agata, A. De Giorgi, K. Gazzola, S. Negri, G.B. Vigna
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

Obiettivi. Il presente studio è stato condotto con l'obiettivo di verificare l'applicabilità dell'ecografia del tendine di Achille nell'ambito della discriminazione ambulatoriale di pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare (FH) vs altre dislipidemie e di definirne il significato in rapporto ai livelli di colesterolemia e alle manifestazioni cardiovascolari precoci (CHD).

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati 98 soggetti, suddivisi quindi in tre gruppi: 33 pazienti affetti da FH eterozigote (geneticamente documentata); 31 pazienti con altre forme di dislipidemia (Ipercolesterolemia Poligenica, Iperlipemia Familiare Combinata, Sindrome Metabolica); 34 controlli normolipemici. È stata raccolta un'attenta storia clinica, determinati i principali parametri antropometrici e ottenuto un assetto lipidico standard. Ciascun paziente è stato sottoposto a studio ecografico bilaterale del tendine di Achille con tecnica standardizzata, volta a valutare l'ecostruttura e lo spessore tendineo misurato a 2 cm

dall'inserzione calcaneare. L'ecostruttura tendinea è stata considerata normale in presenza di pattern fibrillare omogeneo, ovvero patologica (Achilles Tendon Xanthoma, ATX) in presenza di ecostruttura diffusamente disomogenea e/o di aree focali ipo-anecogene. Valori di spessore tendineo superiori o uguali ai cut-off sesso ed età specifici riportati in letteratura sono stati considerati indicativi di ispessimento tendineo (Achilles Tendon Thickness, ATT; 5,3 e 5,7 mm nei soggetti maschi di età rispettivamente inferiore o superiore 45 anni; 4,8 e 4,9 mm in donne in donne rispettivamente con meno di 50 anni o età superiore).

Risultati. il riscontro ecografico di ATT ha mostrato una elevata sensibilità (78,8%) per la diagnosi di FH, a fronte di una modesta specificità (51,6%); utilizzando cut-off superiori, desunti nella popolazione arruolata (5,4 e 5,9 mm nei maschi rispettivamente di età < e ≥45 anni; 5,0 e 5,1 mm nelle donne con età rispettivamente < e ≥50 anni), la specificità diagnostica è risultata maggiore (77,4%). Lo spessore del tendine di Achille è apparso direttamente correlato ai livelli di colesterolemia. Solo nel gruppo di soggetti FH è stata evidenziata ATX (con sensibilità 36,4%), mentre nessun riscontro ecografico di ATX si è ottenuto nei pazienti con dislipidemie non-FH e nei controlli (specificità 100%). L'ecografia è apparsa 9 volte più sensibile dell'esame obiettivo nell'individuare ispessimento tendineo e 4 volte superiore nell'individuare xantomatosi. Il riscontro di ATX, infine, è apparso correlare con la presenza di CHD precoce.

Conclusioni. L'ecografia del tendine Achilleo risulta utile per un adeguato inquadramento diagnostico e stratificazione del rischio nel soggetto ipercolesterolemico, in assenza di storia di traumi o malattie reumatologiche. Essa appare più sensibile rispetto all'esame clinico nell'identificare la presenza di ispessimento o xantomatosi del tendine ed è facilmente applicabile nella pratica clinica ambulatoriale.

SOSTITUZIONE AMMINOACIDICA RARA (ARG505TRP) DELL'APOB COME CAUSA DI IPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

A.L. Magnolo, E. Di Leo, P. Tarugi
Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia

Introduzione. L'ipobetalipoproteinemia familiare (FHBL) è un disordine autosomico co-dominante dovuto in molti casi a mutazioni nel gene *APOB*, codificante l'apolipoproteina B (ApoB), costituente proteico dei chilomicroni, VLDL e LDL. Solo poche sostituzioni amminoacidiche dell'ApoB sono state riportate come causa di FHBL.

Metodi. Il probando era un bimbo di 11 mesi con grave ritardo nell'accrescimento, malassorbimento intestinale di lipidi, steatosi epatica ed una severa ipobetalipoproteinemia. La sua condizione suggeriva la diagnosi di FHBL omozigote, di Abetalipoproteinemia (ABL) o di malattia da ritenzione dei chilomicroni (CMRD).

Risultati. L'analisi dei geni MTP (ABL) e SAR1B (CMRD) è risultata negativa. La sequenza del gene *APOB* ha evidenziato in omozigosi una sostituzione nucleotidica (c.1594 C>T) che comporta la sostituzione dell'arginina in posizione 505 con il triptofano (Arg505Trp). Per valutarne l'effetto funzionale, abbiamo introdotto la mutazione in un plasmide contenente il

cDNA dell'ApoB-48 umana. Cellule di epatoma di ratto sono state trasfettate transientemente con il plasmide wild-type e con il plasmide contenente la mutazione. La secrezione dell'ApoB-48 umana è stata valutata mediante immunoblot. La mutazione causa una riduzione di circa il 40% della secrezione dell'ApoB-48 mutata. La sostituzione Arg505Trp è localizzata nel dominio $\beta\alpha$, dell'ApoB, coinvolto nella lipidizzazione dell'ApoB mediata da MTP. La Arg505 è altamente conservata nelle varie specie ed è seguita da una lisina in posizione 506 ed altre due lisine in posizione 510 e 512, a formare una stringa di amminoacidi basici nella regione di interazione con l'MTP.

Conclusioni. La sostituzione amminoacidica Arg505Trp può essere la causa della severa ipobetalipoproteinemia del probando.

L'ACIDO STEARICO INDUCE LIPOTOSSICITÀ IN VITRO NELLE CELLULE CIRCOLANTI ANGIOGENICHE

V. Spigoni, M. Cito, F. Fantuzzi, A. Fontana, E. Derlindati, I. Zavaroni, R.C. Bonadonna, A. Dei Cas
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma

Scopo dello studio. Non esistono ad oggi studi riguardanti gli effetti degli acidi grassi liberi (FFA) sulle cellule circolanti angiogeniche (CACs), responsabili dei processi di riparazione endoteliale. Scopo del nostro studio è pertanto quello di valutare eventuali effetti lipotossici dell'acido stearico (18:0) nelle CACs.

Metodi. Le CACs sono state ottenute da soggetti sani coltivando i linfomonociti su piastre ricoperte di fibronectina in terreno endoteliale per 7 giorni. Acido stearico (SA) complessato alla BSA (bovine serum albumin) è stato aggiunto alle CACs in coltura al fine di valutarne gli effetti:

- sull'apoptosi (test di attivazione delle caspasi 3 e 7) in esperimenti di dose (da 0 a 800 μ M) e tempo (4, 8, 16 e 24 h) risposta;
- sull'espressione genica di citochine pro-infiammatorie (mediante real-time PCR);
- sull'attivazione di alcune MAPK (JNK, P38 ed Erk 1/2) e di I κ B mediante tecnica western blot.

Risultati. L'aggiunta di SA induce apoptosi nelle CACs a partire da 12 h dopo aggiunta dello stimolo e a partire dalla concentrazione 100 μ M. A tale concentrazione SA induceva un aumento della risposta pro-infiammatoria nelle CACs (IL-6, IL-8, MCP-1, IL-1 β e TNF- α), già dopo 3 h di esposizione ed un'attivazione di JNK (ma non di P38 ed Erk1/2) e di I κ B accompagnata ad un aumento della sua degradazione (corrispondente ad attivazione di NF-kB).

Conclusioni. L'acido stearico induce lipotossicità nelle CACs accompagnato da un incremento di infiammazione, probabilmente attraverso un'attivazione di JNK e di NF-kB. Sono in corso esperimenti per valutare se SA si associ a stress del reticolo endoplasmatico.

EFFETTI ANTIATEROSCLEROTICI DI UNA NUOVA COMBINAZIONE DI BERBERINA, MONACOLINA K E MORUS ALBA: MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALITÀ DELLE HDL

F. Zimetti^{1*}, M.P. Adorni^{1*}, V. Trimarco², R. Izzo³, F. Rozza⁴, M.V. Manzi³, F. Bernini¹

¹Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Parma;

²Centro per la Diagnosi e Cura dell'Ipertensione Arteriosa e Dipartimento di Neuroscienze, Università Federico II, Napoli;

³Centro per la Diagnosi e Cura dell'Ipertensione Arteriosa e Dipartimento di Scienze Mediche Traslocazionali; Università

Federico II, Napoli; ⁴Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Napoli;

*Hanno contribuito egualmente a questo lavoro

Scopo. La capacità di promuovere l'efflusso del colesterolo (CEC) rappresenta la capacità delle HDL di rimuovere il colesterolo in eccesso dai macrofagi ed è stata recentemente correlata all'incidenza di eventi cardiovascolari, indipendentemente dai livelli plasmatici di colesterolo HDL (HDL-C). Abbiamo valutato l'effetto di una combinazione nutraceutica a base di Berberina (531,25 mg), riso rosso fermentato (220 mg; 3,3 mg di monacolina K) e Morus Alba (200 mg) sulla CEC delle HDL. Inoltre, abbiamo misurato l'effetto della capacità del siero di accumulare colesterolo nel macrofago (cholesterol loading capacity CLC), un indice della capacità complessiva delle lipoproteine sieriche di caricare macrofagi con colesterolo e di indurre la formazione delle *foam cells*.

Metodi. 9 volontari sani sono stati trattati per 4 settimane con la combinazione nutraceutica descritta sopra. La CEC delle HDL attraverso i singoli meccanismi di efflusso è stata valutata con un saggio radioisotopico. La CLC del siero è stata misurata con un saggio fluorimetrico.

Risultati. Il trattamento con la combinazione nutraceutica ha ridotto significativamente il colesterolo totale, LDL (-14% e -17%, $p < 0,01$ $< 0,05$, rispettivamente) e HDL (-11,7%; $p < 0,01$). Il trattamento non ha influenzato la CEC tramite ABCA1, ma ha significativamente aumentato la CEC mediata da SR-BI e ABCG1 (+27% e +13%, rispettivamente; $p < 0,05$). Infine, la combinazione nutraceutica ha ridotto la CLC del siero (-23,2%; $p < 0,05$).

Conclusioni. Nonostante l'effetto sui livelli plasmatici di HDL-C, il trattamento con la combinazione nutraceutica ha migliorato la principale funzione antiaterogena delle HDL. In particolare, il trattamento ha selettivamente incrementato la CEC mediata da SR-BI e ABCG1, suggerendo una ridistribuzione delle HDL verso particelle specifiche per questi trasportatori. Sia il miglioramento della funzionalità delle HDL che l'abbassamento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL possono contribuire alla riduzione del potenziale pro-aterogeno del siero (CLC) osservato dopo trattamento.