

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI (SISA)

Congresso Sezione Siculo-Calabra

Focus sulle ipercolesterolemie familiari e sul loro elevato rischio cardiovascolare

Catania (CT), 4-5 novembre 2016

Si è svolto a Catania il 4 e 5 novembre 2016 il "Congresso Interregionale SISA sezione Sicilia-Calabria", che ha dedicato un focus particolare sulle ipercolesterolemie familiari e sul loro elevato rischio cardiovascolare. La giornata del 4 novembre è stata dedicata ad alcune letture e a due tavole rotonde, rispettivamente su "Target lipidici e rischio cardiovascolare" e su "Ipercolesterolemie: diagnosi precoce per la prevenzione degli eventi cardiovascolari", quest'ultima con il coinvolgimento di medici di medicina generale. La giornata del 5 novembre è stata dedicata in gran parte alle comunicazioni orali dei lavori scientifici presentati dai gruppi di ricerca, che vengono adesso pubblicati sul Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi, e che hanno confermato la grande attività e l'ottimo livello scientifico della Sezione.

COMUNICAZIONI ORALI

CARATTERISTICHE CLINICHE E GENETICHE DI 2 PAZIENTI AFFETTI DA IPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA CAUSATA DA UNA MUTAZIONE DEL GENE GPIHBP1

G.I. Altieri, R. Spina, D. Noto, V. Ingrassia, V. Valenti, A. Giammanco, F. Fayer, G. Misiano, C. Scrimali, A. Ganci, C.M. Barbagallo, A.B. Cefalù, M.R. Averna
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Background. La chilomicronemia familiare è un disordine a trasmissione autosomica recessiva che può essere causato da mutazioni nei geni che codificano per la lipoproteina lipasi (LPL) e per altre proteine come l'apolipoproteina C2 (APOC2), l'apolipoproteina A5 (APOA5) (attivatore di LPL), GPIHBP1 (la piattaforma molecolare richiesta per l'attività di LPL sulla superficie endoteliale) e LMF1 (un fattore richiesto per la formazione intracellulare di LPL attiva).

Metodi. Abbiamo sequenziato i geni responsabili di chilomicronemia familiare in un paziente adulto affetto da ipertrigliceridemia severa.

Risultati. Il probando presentava livelli plasmatici di trigliceridemia >10 mmol/L, ma nessuna mutazione a carico del gene LPL. Il sequenziamento degli altri geni candidati tramite Next Generation Sequencing (NGS) ha mostrato che il paziente era portatore in omozigosi di una mutazione frameshift (c.413_429delTCCCACCCTGGCAAAGC p.Val138fs) a carico del gene GPIHBP1 che porta alla formazione di una proteina tronca priva di funzione; questa mutazione coinvolge il dominio Ly6 di GPIHBP1, che è richiesto per il mantenimento della struttura della proteina GPIHBP1. La mutazione è stata prece-

dentemente descritta in una bambina spagnola di 5 anni d'età con ipertrigliceridemia severa in cui il sequenziamento dell'intero esoma ha evidenziato questa mutazione per la prima volta in eterozigosi composta. La sorella del probando era portatrice della stessa mutazione in omozigosi e anche lei mostrava ipertrigliceridemia severa.

Conclusioni. Abbiamo identificato una mutazione di frameshift a carico del gene GPIHBP1 in una famiglia affetta da ipertrigliceridemia severa tramite un approccio di NGS.

VALUTAZIONE DEI LIVELLI LIPOPROTEINA(A) ED INSULINA DURANTE E DOPO LA GRAVIDANZA. DATI PRELIMINARI

C.O. Aragona, V. Cairo, F. Mamone, F. Savarino, M. Scuruchi, M.A. Sardo, A. Di Benedetto, A. Saitta, G. Mandraffino
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Background. La Lipoproteina(a) [Lp(a)] è una lipoproteina a bassa densità, simile alle LDL (low density lipoprotein), costituita dal legame tra una molecola di apolipoproteina B (apoB) e una di apolipoproteina(a) [apo(a)]. Elevati livelli di Lp(a) predicono in maniera lineare ed indipendente il rischio di malattia cardiovascolare (CVD). Tuttavia sembra che i livelli di Lp(a) siano inversamente correlati al rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2 (T2DM), condizione notoriamente associata *per se* allo sviluppo di CVD. Inoltre alcuni studi sperimentali hanno dimostrato soppressione di apo(a) a livello post-trascrizionale in presenza di insulina. Scopo del nostro lavoro è stato analizzare, in una popolazione di donne (età media 33,6±6,5) tra la 24^a e la 28^a settimana, senza storia di T2DM e senza altre patologie concomitanti, che si sottoponevano a OGTT (oral glucose tolerance test), anche i livelli di insulina, Lp(a) e delle altre

frazioni lipidiche, per valutare se vi fossero correlazioni tra i livelli lipidici e quelli di insulina.

Risultati: abbiamo trovato che i livelli di Lp(a) correlavano inversamente con quelli di insulina ($r = -0,461$, $p = 0,004$), senza tuttavia trovare correlazione con altri parametri (peso, frazioni lipidiche, età, HOMA). I livelli di insulina correlavano invece anche con peso pregravidico ($r = 0,535$, $p < 0,001$) e BMI attuale ($r = 0,585$, $p < 0,001$), oltre che con Lp(a). Infine l'analisi di regressione mostrava associazione soltanto tra insulinemia ed Lp(a) ($B = -0,461$, $p = 0,012$).

Conclusioni. I nostri dati mostrano come in una popolazione di donne in gravidanza, periodo in cui notoriamente possono presentarsi alterazioni del profilo glico-lipidico, i livelli di Lp(a) non sembrano essere influenzati se non dall'insulina, avvalorando l'ipotesi di una risposta di Lp(a) ai livelli di insulina. Analoga valutazione verrà eseguita dopo sei mesi dal parto per valutare se alla riduzione dei livelli di insulina si associ variazione in quelli di Lp(a).

UNA DIETA AD ALTO CONTENUTO DI AGES È ASSOCIATA AD UN ELEVATO RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2

W. Currenti, A. Di Pino, V. Ferrara, G. Purrazzo, A. Giannone, S. Piro, F. Purrello, A.M. Rabuazzo
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Ospedale Garibaldi Nesima, Università degli Studi di Catania

Background. I pazienti con diabete di tipo 2 sono una popolazione ad elevato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari rispetto alla popolazione non diabetica. Il danno cardiovascolare precoce in questa popolazione è in parte mediato dalla formazione e accumulo irreversibile di prodotti di glicosilazione non enzimatica di proteine e lipidi chiamati Advanced Glycation Endproducts (AGEs).

Obiettivo. L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'associazione tra il contenuto di AGEs della dieta (dAGEs) ed alcuni markers di danno cardiovascolare precoce [Augmentation Pressure (Aug), pulse wave velocity (PWV) e IMT] e infiammatori (esRAGE ed hs-CRP) in pazienti con diabete di tipo 2.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 85 pazienti con diabete di tipo 2 senza evidenza di malattie cardiovascolari e sono stati suddivisi in due gruppi in base al quantitativo di dAGEs ingeriti: High-dAGEs (>15.000 kU dAGEs die) e Low-dAGEs (<15.000 kU dAGEs die). Il contenuto di AGEs della dieta è stato stimato mediante analisi di un diario alimentare della durata di 7 giorni con particolare enfasi sulle modalità di preparazione e cottura degli alimenti. In questi pazienti è stato misurato l'Arterial Stiffness (Augmentation Pressure, Augmentation Index, Pulse wave velocity) e l'IMT. Inoltre sono stati misurati alcuni parametri infiammatori plasmatici (esRAGE ed hs-CRP).

Risultati. I due gruppi in studio avevano caratteristiche sovrapponibili sia per quanto riguarda i parametri clinici sia per l'introito di energia e macronutrienti. I pazienti a dieta H-dAGEs presentavano un'alterazione dei markers precoci di rischio cardiovascolare. In particolare, i pazienti H-dAGEs presentavano un valore di AugI [39 (35-43) vs 30,5 (23-34) %, $p < 0,05$], di Aug [18,5 (15,5-20,5) vs 11 (7,5-16) mmHg, $p < 0,05$]

e PWV [9,48(8,1-10,4) vs 8,8 (7,1-10,4) m/sec, $p < 0,05$] superiore rispetto ai pazienti L-dAGEs. Inoltre i pazienti a dieta H-dAGEs presentavano livelli più elevati di hs-PCR [0,42 (0,18-0,52) vs 0,21 (0,14-0,54) mg/dL, $p < 0,05$] e livelli minori di esRAGE [0,16 (0,81-0,23) vs 0,2 (0,14-0,54) ng/mL, $p < 0,05$] rispetto ai pazienti a dieta L-dAGEs. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda assetto lipidico e IMT tra i due gruppi in studio.

Conclusioni. L'intake di dAGEs in pazienti diabetici di tipo 2 sembra essere associato ad un maggiore livello di hs-PCR, ad un minore livello di esRAGE e ad un'alterazione dei markers precoci di rischio cardiovascolare (AugI, Aug e PWV). Tuttavia, per confermare eventuali benefici cardiovascolari della dieta a ridotto contenuto di AGEs sono necessari ulteriori studi su popolazioni più ampie.

DEREGOLAZIONE DEL MIRNOMA INTRACELLULARE ED EXTRACELLULARE ED ANALISI BIOINFORMATICA IN MODELLI IN VITRO DI NAFLD E NASH

S. Di Mauro, M. Ragusa, F. Urbano, A. Filippello, A. Pulvirenti, A. Scamporrino, A.M. Rabuazzo, A. Ferro, M. Purrello, S. Piro, F. Purrello
¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima
Catania; ²Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche,
Università degli Studi di Catania

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è la più comune causa di patologia epatica cronica nei paesi industrializzati. Questa condizione patologica è caratterizzata dalla possibilità di evoluzione in steatoepatite non alcolica (NASH) o in condizioni cliniche più severe quali cirrosi o epatocarcinoma.

La complessità molecolare di queste condizioni patologiche rende necessario lo sviluppo di modelli *in vitro* allo scopo di studiare le vie molecolari coinvolte nella patogenesi della NAFLD e della NASH. Ad oggi sono ancora assenti dati sull'alterazione epato-specifica del miRNoma in modelli *in vitro* di NAFLD e di NASH. A tale scopo, abbiamo analizzato l'espressione di 754 miRNA mediante l'utilizzo delle *Taqman low density array* nelle HepG2 prima e dopo trattamento non lipotossico (Oleato:Palmitato *ratio* 2:1: modello di NAFLD) e lipotossico (Palmitato: modello di NASH). Quest'analisi è stata effettuata sia a livello intracellulare che a livello extracellulare analizzando i miRNA secreti nel mezzo di coltura. I modelli *in vitro* sono stati validati valutando differenti aspetti associati all'insorgenza ed alla patogenesi della NAFLD, in particolare abbiamo analizzato nelle HepG2 in risposta ai trattamenti cellulari, l'accumulo lipidico, la vitalità cellulare, l'insulina resistenza, l'espressione genica e proteica dei trasportatori degli FFA (FAT/CD36, FATP-2), l'incremento di intermedi lipidici coinvolti nell'insulino-resistenza (DAG e ceramidi).

Il trattamento con OA:PA induce una variazione rispettivamente del 3% e del 10% dei miRNA cellulari ed extracellulari; mentre il trattamento con PA determina una deregolazione rispettivamente del 10% e del 19% del miRNoma intracellulare ed extracellulare. Mediante saggi singoli è stata validata la de-regolazione dei seguenti miRNA: miR-126, miR-150, miR-223, miR-483-3p, miR-1226*, miR-1290. Attraverso

successive analisi computazionali abbiamo riscontrato che i target dei miRNA deregolati sono coinvolti in processi associati allo sviluppo e alla progressione dello spettro NAFLD quali il metabolismo degli acidi grassi, la risposta all'insulina, l'apoptosi e l'infiammazione. L'espressione genica di un set di target dei microRNA differenzialmente espressi, ottenuti dall'analisi computazionale, sono stati validati mediante *Real Time* PCR.

Questi dati potrebbero essere utili per chiarire il ruolo dei miRNA nel metabolismo lipidico e nei meccanismi associati alla progressione da NAFLD a NASH ed inoltre potrebbero porre le basi per l'identificazione di nuovi biomarcatori per la diagnosi differenziale tra NAFLD e NASH, nel caso in cui i miRNA extracellulari deregolati vengano validati *in vivo*.

LA LIPOTOSSICITÀ ALTERA IL SEGNALE INSULINICO INTRACELLULARE IN UNA LINEA DI L-CELLULE INTESTINALI MURINE (GLUTAG)

A. Filippello, F. Urbano, S. Di Mauro, A. Scamporrino, A. Di Pino, R. Scicali, A.M. Rabuazzo, F. Purrello, S. Piro
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania

Il GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) è un ormone gastro-intestinale prodotto in seguito all'ingestione di cibo e coinvolto nell'uomo nei meccanismi di controllo dell'omeostasi glicemica. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) la secrezione di GLP-1 risulta essere alterata; questo fenomeno potrebbe essere determinato da particolari condizioni metaboliche (gluco e lipotossicità). Per questo motivo le alterazioni a carico dell'asse del GLP-1 potrebbero essere in parte reversibili e prevenibili. In questi ultimi anni, è stato dimostrato l'effetto diretto dell'insulina sulla secrezione acuta di GLP-1; uno stato di insulino-resistenza a livello delle cellule L intestinali potrebbe compromettere la secrezione di tale ormone.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare gli effetti del trattamento cronico con palmitato sulla via intracellulare del segnale insulinico ed il coinvolgimento di tale via nei meccanismi di secrezione ormonale. Una linea murina di L-cellule intestinali, GLUTag, è stata esposta cronicamente al palmitato (0,5 mM per 24 h) e quindi è stata stimolata acutamente con insulina al fine di analizzare la secrezione di GLP-1 e la via intracellulare del segnale insulinico.

Nel nostro modello, il trattamento cronico con palmitato causava una riduzione della secrezione acuta di GLP-1 insulino-stimolata. In queste condizioni inoltre si evidenziava un'alterazione della via intracellulare del segnale insulinico: riduzione nell'attivazione di IR/IRS-1/PI3K/AKT ed attivazione basale della via di MAP chinasi (ERK 1/2).

Questi dati indicano che l'esposizione cronica al palmitato determina uno stato di insulino-resistenza in una linea di L cellule intestinali, che è responsabile dell'alterata secrezione di GLP-1 insulino-stimolata. Tali evidenze potrebbero contribuire alla comprensione della riduzione dell'effetto incretinico riscontrato nei pazienti con DMT2.

I risultati di questo lavoro potrebbero implementare le conoscenze sui meccanismi molecolari che sono alla base della compromissione della secrezione acuta di GLP-1 insulino-sti-

molata in seguito a perturbazioni metaboliche determinate da condizioni di lipotossicità; inoltre questi dati potrebbero spiegare come l'iper-insulinemia associata ad insulino-resistenza possa essere la causa diretta dell'alterato rilascio di GLP-1 nei pazienti diabetici.

Come è noto, ad oggi, le terapie basate sul GLP-1 sono volte al ripristino dei livelli circolanti dell'ormone, le evidenze di questo studio potrebbero contribuire a sviluppare nuove strategie terapeutiche che mirino a stimolare la produzione endogena di GLP-1.

CARATTERIZZAZIONE GENOTIPICA E FENOTIPICA DI PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE IDENTIFICATI AL CENTRO LIPIGEN DI PALERMO

A. Giammanco, R. Spina, V. Ingrassia, V. Valenti, C. Scrimali, G. Misiano, G.I. Altieri, F. Fayer, C.M. Barbagallo, A. Ganci, D. Noto, A.B. Cefalù, M.R. Averna
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Background. L'ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) è un disordine autosomico dominante caratterizzato da elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-C). Le manifestazioni cliniche dell'ADH possono variare tra i soggetti che ne sono affetti ed il fenotipo correla con la severità della mutazione e lo specifico gene coinvolto.

Obiettivi e Metodi. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'espressione clinica e gli outcomes clinici in una coorte di soggetti affetti da ADH.

In questo studio sono stati arruolati 223 probandi ADH con un DUTCH score >6 e l'analisi è stata estesa a tutti i membri della famiglia di questi casi indice.

Sono stati valutati i parametri antropometrici, clinici e biochimici, lo stile di vita (abitudine al fumo e/o all'alcool) e gli outcomes cardiovascolari. Sono stati anche caratterizzati 296 familiari in totale.

Risultati. La diagnosi molecolare è stata definita nel 78,8% dei probandi; il 97% è risultato portatore di mutazioni patogenetiche a carico del gene LDLR (55 diverse mutazioni).

La caratterizzazione fenotipica dei portatori di mutazioni di LDLR (ADH-1) ha messo in evidenza che in entrambi i generi, il colesterolo LDL, la presenza di malattia coronarica e di mutazioni recettore-null risultano predittori indipendenti della presenza di xantomi. Il genere maschile e gli xantomi tendinei risultano predittori indipendenti di malattia coronarica.

Conclusioni. Questo studio conferma l'eterogeneità genetica dell'ADH e sottolinea come la variabilità dell'espressione genotipica dell'ADH-1 sia altamente influenzata dal tipo di mutazione a carico di LDLR.

IPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE: ANALISI TRAMITE NEXT GENERATION SEQUENCING ED IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE DI FRAMESHIFT NEL GENE APOB

V. Ingrassia, A. Zambon, R. Spina, S. Zambon, A. Giammanco, A.B. Cefalù, G.I. Altieri, D. Noto, C. Scrimali, G. Misiano, F. Fayer, V. Valenti, A. Ganci, C.M. Barbagallo, M.R. Averna
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo; Dipartimento di Medicina (DIMED), Università degli Studi di Padova

Background. L'Ipobetalipoproteinemia (HBL) è un disordine a trasmissione autosomica codominante del metabolismo lipoproteico caratterizzato da bassi livelli plasmatici di colesterolo totale (CT), colesterolo LDL (LDL-C) e apolipoproteina B (apoB) al di sotto del quinto percentile della distribuzione nella popolazione. L'ipobetalipoproteinemia familiare (FHBL) (OMIM 107730) è la forma più frequente di HBL. Può essere causata da mutazioni con perdita di funzione del gene APOB oppure, meno frequentemente, del gene PCSK9.

La maggior parte delle mutazioni del gene APOB portano alla formazione di una proteina apoB tronca di dimensioni diverse. Mutazioni missenso di APOB possono anche causare FHBL. I soggetti FHBL eterozigoti sono generalmente asintomatici, ma spesso sviluppano stasi epatica. Qui riportiamo la storia clinica e la caratterizzazione molecolare di un paziente e di suo padre affetti da FHBL.

Obiettivi e Metodi. Abbiamo disegnato un pannello custom per next generation sequencing al fine di analizzare i geni noti coinvolti nella FHBL tramite Ion Torrent PGM. Il flusso di lavoro consiste nelle seguenti tappe: costruzione della libreria, preparazione del template, sequenziamento, analisi dei dati. Abbiamo usato un chip 316 con un intervallo di letture di sequenza da 3-4 milioni di basi. L'analisi bioinformatica è stata condotta tramite Ion Reporter System che è una combinazione di hardware e software per analizzare dati di sequenziamento umano.

Abbiamo sequenziato i geni candidati di FHBL in un soggetto di 51 anni d'età con valori di LDL-C e ApoB inferiori al quinto percentile (21 mg/dl e 29 mg/dl rispettivamente).

Risultati. Il probando è risultato portatore di una nuova mutazione in eterozigosi a carico dell'esone 22 del gene APOB (c.3422delGTCinsTGTGG - p.Trp1141fs) che comporta la formazione di una ApoB tronca più corta di apoB48.

Il figlio diciottenne del probando è risultato portatore in eterozigosi della stessa mutazione e ha mostrato anche livelli molto bassi di colesterolo LDL e ApoB (2,5 mg/dl e 15 mg/dl rispettivamente).

Conclusioni. In questo lavoro abbiamo descritto una nuova mutazione di frameshift del gene APOB responsabile di Ipobetalipoproteinemia familiare identificata tramite un approccio di Next generation sequencing.

TRATTO DI PERSONALITÀ DI TIPO D E ABITUDINE AL FUMO, IMPATTO COMBINATO SULL'OUTCOME DOPO INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO

S. Quartuccio MD^a, E. Imbalzano, MD^a; M. Vatrano, MD^b; MD^a; R. Ceravolo, MD^b; V.A. Ciconte, MD^b; P. Rotella, MD^c; G. Trapani, MD^a; P. De Fazio, MD^c; F. A. Viola, PhD^d; Cristina Segura-Garcia, MD^c; G. Mandraffino, MD, PhD^a; A. Saitta, MD^a

^a *Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina;*

^b *UTIC and Cardiology, Hospital "Pugliese-Ciaccio" of Catanzaro*

Obiettivo dello studio. Il tratto di personalità di "tipo D" corrisponde a quello che comunemente appare come un individuo cronicamente stressato, pervaso da preoccupazione e insicurezza, in preda a sentimenti di tensione, ansia, rabbia e, soprattutto, tristezza. Nei comportamenti, questa persona tende ad essere inibita, insicura in presenza di altre persone, è poco assertiva e non ha molta propensione alla conversazione: la sua strategia è il ritiro.

Le personalità di tipo D si caratterizza per la presenza di due ampi e stabili tratti:

1. Affettività negativa: tendenza ad esprimere forti emozioni negative in modo stabile nel tempo e in diverse situazioni;
2. Inibizione sociale: tendenza ad inibire l'espressione delle emozioni negative nelle interazioni sociali.

Il concetto di personalità di tipo D (Distressed Personality) è stato introdotto nella ricerca psicosomatica da Johan Denollet e dal suo gruppo di lavoro nel 1996, e proposto come un importante stabile fattore psicosociale di rischio coronarico. Infatti il modo con cui le persone fronteggiano le emozioni negative può essere importante nella prognosi cardiaca in quanto l'esperienza di quelle emozioni, le debolezze psicosomatiche e l'effetto combinato prodotto, può essere dannoso per la salute cardiaca.

Lo scopo del presente studio è di indagare la relazione tra la personalità di tipo D e la persistenza al vizio del fumo in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS), e valutare la prognosi a lungo termine dei soggetti con tale disturbo di personalità.

Metodi.

Criteri di inclusione: Infarto del miocardio a sede anteriore (STEMI), intervento di rivascularizzazione (P-PCI), pazienti fumatori.

Criteri di esclusione: Pregressa sindrome coronarica acuta, sindrome coronarica acuta senza l'elevazione del tratto ST, intervento di Bypass (coronary artery bypass graft surgery (CABG)), storia di malattia psichiatrica.

L'ecocardiogramma è stato eseguito da operatori esperti attraverso l'utilizzo di VIVID 7 Pro ultrasound machine (GE Technologies, Milwaukee, WI, USA). Sono state misurate in M-mode le dimensioni dell'atrio e del ventricolo sinistro. La frazione di eiezione e i volumi del ventricolo sinistro sono stati stimati in finestra apicale a 4 camere, usando il metodo Simpson. A tutti i partecipanti (231 pazienti) è stato sottoposto, entro le 48 ore dal pPCI, il Type D Scale-14 (DS14), una volta divenuti clinicamente stabili. Il Type D Scale-14 (DS-14) è un questionario standardizzato che valuta due sottoscale: affettività negativa (NA) e inibizioni sociali (SI). Ai partecipanti è stato chiarito che il questionario era volontario e anonimo

e che non esistevano risposte giuste o sbagliate. Il risultato clinico è stato valutato attraverso il monitoraggio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte, reinfarto, re-PTCA) e ri-ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Risultati. La presenza di questo fattore psicologico, anticipava significativamente l'inizio del fumo in giovane età. Chi continuava a fumare aveva un profilo lipidico peggiore (compliance comportamentale- alimentare- terapeutica). Il numero di sigarette fumate al giorno dopo la ripresa dell'abitudine tabagica è stato leggermente superiore nei pazienti con personalità Tipo D. Non vi erano sostanziali differenze in ambito terapeutico e la gravità della malattia non si discostava nell'ambito dei due gruppi.

Conclusioni. Questo studio dimostra che il paziente con personalità di Tipo-D possiede una prognosi più complicata a causa del proprio profilo psico-comportamentale. La personalità di tipo D nel nostro studio si comporta come fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria.

REGRESSIONE DI STENOSI CAROTIDEA SEVERA DOPO TERAPIA SOTTOCUTANEA CON TOCILIZUMAB IN UNA GIOVANE PAZIENTE AFFETTA DA ARTERITE DI TAKAYASU

F. Savarino, MD^a, A. Lo Gullo, MD^a, V. Cairo MD^a, C.O. Aragona, MD^a, F. Mamone, MD^a, M. Scuruchi, PhD^a, M.A. Sardo, MD^a, E. Imbalzano, MD^a, F. Orlandini, MD^b, G. Mandraffino, MD, PhD^a, A. Saitta, MD^a

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina; U.O.C. Medicina Interna Ospedale Sant'Andrea-La Spezia

L'arterite di Takayasu (TA) è una rara malattia infiammatoria cronica nota anche come "malattia delle giovani donne senza polso" ad etiologia ignota e patogenesi immunomediata. Coinvolge le arterie di medio e grande calibro; sede caratteristica della malattia sono l'aorta e le sue principali diramazioni. Clinicamente può manifestarsi con febbre, artralgie diffuse, mialgia, dolore nella regione interessata, assenza di polsi periferici e sintomi derivanti dalla stenosi del tratto arterioso colpito. L'infiammazione della parete arteriosa determina ispessimento e fibrosi della parete vasale, formazione di placca granulomatosa della parete vascolare, e conseguente stenosi del vaso. La diagnosi, in genere tardiva, si basa sulla diagnostica per immagini mirata a dimostrare la stenosi vasale. Le tecniche radiologiche più adeguate a tal proposito sono l'arteriografia, l'angio TC, e l'angio RM, sebbene gli ultrasuoni risultino spesso la metodica più maneggevole nella pratica clinica per quanto riguarda facilità d'accesso e assenza di controindicazioni legate alla mancata somministrazione del mdc. Altro ruolo importante spetta al laboratorio, necessario per dimostrare l'incremento degli indici di flogosi e per escludere altre cause possibili di aterosclerosi (dislipidemia). Ad oggi non vi sono trials clinici che abbiano validato protocolli di trattamento, e la scelta terapeutica si basa su case report e su studi osservazionali. Secondo le raccomandazioni EULAR il razionale terapeutico è basato sull'immunosoppressione e i farmaci di prima scelta sono i glucocorticoidi e il methotrexate.

Recentemente è stato dimostrato un ruolo predominante dell'IL-6 nella patogenesi di questa malattia. Questa infatti modula l'attivazione, la differenziazione e la proliferazione dei linfociti T e prolunga la sopravvivenza delle plasmacellule; inoltre sono stati riscontrati elevati livelli di IL-6 nei pazienti con TA. Pertanto il blocco competitivo di questa interleuchina rappresenta un potenziale target terapeutico nella TA. Il tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore dell'IL-6 esplicando in questo modo la sua azione immunomodulatrice.

Riportiamo il caso di una giovane paziente di 19 anni, normotesa e normolipemica, giunta alla nostra osservazione nel novembre 2012 per astenia, mialgia, cefalea e fotopsia. L'esame clinico ha mostrato la presenza di eritema nodoso alla gamba dx e un soffio auscultabile a livello della carotide sinistra. Gli esami ematochimici mostravano incremento di VES e PCR (20 mm/1h; 1.24 mg/dl). L'esame doppler ha evidenziato la presenza di placca alla biforcazione carotidea sinistra inducente stenosi del 90%, confermata da RM. Posta quindi diagnosi di TA, è stata avviata terapia con prednisone 50 mg die e methotrexate 10 mg/sett. I successivi controlli hanno mostrato una iniziale risposta con riduzione della placca precedentemente obiettata fino a 1.8 mm e grado residuo di stenosi, si è pertanto deciso di ridurre gradualmente la terapia steroidea fino a 5 mg/die di prednisone e aumentare la posologia del methotrexate fino a 20 mg/sett. Nell'ottobre 2014 ripresa di malattia con comparsa di lesione vascolare localizzata alla biforcazione carotidea destra di spessore max 4 mm, è stata quindi nuovamente incrementata la posologia del prednisone a 50 mg/die e quella del metotrexate a 25 mg/sett. Al successivo controllo non si è tuttavia osservata la risposta attesa con progressione della lesione vascolare fino a 4.4 mm. Pertanto, dopo approvazione del comitato etico, è stata avviata nel luglio 2015 terapia con Tocilizumab 162 mg/sc a settimana. I successivi controlli hanno mostrato pronta remissione della malattia con regressione della lesione vasale fino a uno spessore max di 1.6 mm in biforcazione carotidea dx e 1.4 a sn. Abbiamo inoltre potuto dimostrare progressivo miglioramento della rigidità vascolare con valori di pulse wave velocity ridotti da 15.6 m/s all'inizio del trattamento con TCZ fino a 7.4 m/s rilevato all'ultimo controllo del settembre 2016. Dopo quattro mesi di trattamento è stato possibile ridurre gradualmente la posologia dello steroide fino alla sospensione e del methotrexate fino a sospensione.

Il trattamento sottocutaneo con Tocilizumab si è quindi dimostrato una valida alternativa terapeutica nei pazienti con TA resistente alla classica terapia immunosoppressiva.

L'INCREMENTO DI EMOGLOBINA GLICATA È ASSOCIATA CON BIOMARKERS STRUMENTALI DI ATEROSCLEROSI PERIFERICA E CORONARICA NEI PAZIENTI NON DIABETICI

R. Scicali MD^{1,2}, Pe Giral MD^{2,4}, A. Gallo MD^{2,3}, A. Di Pino MD¹, A.M. Rabuazzo MD¹, F. Purrello MD¹, P. Cluzel MD^{3,5}, A. Redheuil MD^{3,5}, E. Bruckert MD^{2,4}, D. Rosenbaum MD^{2,3}

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania;

²Unità di Prevenzione Cardiovascolare, Divisione di Endocrinologia e Metabolismo; Ospedale Pitié-Salpêtrière - Università Pierre et Marie Curie, Parigi, Francia;

³Università la Sorbona, UPMC Univ. Parigi, Francia;

⁴Unità di ricerca sull'aterosclerosi e dislipidemie, UMRS 939, Istituto Nazionale per la Salute e la ricerca Medica Medica (National Institute for Health and Medical Research, INSERM) e Università Pierre et Marie Curie University (UPMC - Parigi VI), Parigi, Francia;

⁵Dipartimento di Diagnostica Cardiovascolare per Immagini e di Radiologia Interventistica, Polo Ospedaliero Pitié-Salpêtrière, Parigi, Francia

Abbreviazioni: HbA1c, *glycated hemoglobin*, emoglobina glicata; FPG, *fasting plasma glucose*, glicemia a digiuno; CAC, *Coronary Artery Calcium*, calcio nelle arterie coronarie; IMT, *intima-media thickness*, ispessimento medio-intimale.

L'aumento della HbA1c (HbA1c >5,7%) è associato ad un elevato rischio di sviluppare diabete e patologie cardiovascolari anche in soggetti non diabetici e con normale glicemia a digiuno. L'obiettivo del nostro studio è stato esaminare il profilo di rischio cardiovascolare in soggetti non diabetici e con normale glicemia a digiuno in rapporto ai valori di emoglobina glicata (*glycated hemoglobin A1c*, HbA1c) valutando alcuni biomarker strumentali di aterosclerosi.

Sono stati arruolati 272 soggetti non diabetici con un'età compresa tra i 40 ed i 70 anni, con una normale glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG <5,6 mmol/L) e almeno un fattore di rischio cardiovascolare. I criteri di esclusione erano storia di malattia cardiovascolare o evidenza clinica di insufficienza renale cronica. Questi soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in base ai valori della HbA1c: il gruppo con HbA1c elevata (gruppo A) è stato definito in base a valori di HbA1c compresi tra 5,7 e 6,4%; il gruppo con HbA1c bassa (gruppo B) aveva un'HbA1c <5,7%. La quantificazione di calcio nelle arterie coronarie (*Coronary artery calcium* (CAC) score) così come la misurazione dello spessore medio-intimale (*intima-media thickness*, IMT) e la presenza di placche coronarie sono stati valutati usando gli standard comuni.

Il CAC score era significativamente più alto nel gruppo A rispetto al gruppo B (131,7±295,6 vs 62,4±178,8 AU, $p<0,001$). I pazienti del gruppo A, inoltre, avevano un IMT significativamente più alto rispetto (0,77±0,14 vs 0,61±0,15 mm, $p<0,001$). La proporzione di soggetti con HbA1c elevata che avevano un CAC=0 era significativamente più bassa rispetto ai soggetti con HbA1c <5,7% (35% vs 63%, $p<0,01$). Inoltre, la proporzione di pazienti con un CAC >400 era significativamente più alta nel gruppo A rispetto ai soggetti del gruppo B (10% vs 3%, $p<0,05$). Inoltre, la presenza di placche carotidiche era significativamente maggiore nei pazienti con HbA1c >5,7% che nei soggetti con bassa HbA1c ($p<0,01$). In un modello di regressione lineare

multipla, l'IMT era associato con i livelli continui di HbA1c ($p<0,001$). Inoltre, la regressione logistica ha mostrato che i livelli di HbA1c erano significativamente associati con CAC e la presenza di placche carotidiche (p per il trend di entrambe <0,001).

In conclusione, nei pazienti con normale glicemia a digiuno, l'aumento dell'HbA1c è associato con una più frequente e grave presenza di aterosclerosi coronarica e periferica.

IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE NONSENSEN DEL GENE LMF1 RESPONSABILE DI IPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA TRAMITE NEXT-GENERATION SEQUENCING

R. Spina, A.B. Cefalù, D. Noto, V. Ingrassia, V. Valenti, A. Giammanco, F. Fayer, G. Misiano, C. Scrimali, G.I. Altieri, A. Ganci, C.M. Barbagallo, M.R. Averna
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Background. L'ipertrigliceridemia severa (HTG) può essere causata da mutazioni a carico dei geni che regolano la lipolisi intravascolare delle lipoproteine ricche di trigliceridi.

Obiettivi e Metodi. Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare sulle cause monogeniche di ipertrigliceridemia severa attraverso la tecnologia di Next Generation Sequencing (NGS) che permette di analizzare gli esoni e le giunzioni intron/esone di 18 geni che influenzano i principali meccanismi di sintesi e del metabolismo dei trigliceridi.

Risultati. Il sequenziamento dei geni candidati di ipertrigliceridemia severa ha permesso di identificare una nuova mutazione nonsenso in omozigosi nel gene LMF1. La mutazione causa una sostituzione C>G nell'esone 9 (c.1380C>G), che porta alla formazione di un codone di stop prematuro (W460X).

Lo screening clinico e molecolare a cascata della famiglia ha consentito di individuare due sorelle affette da ipertrigliceridemia e portatrici della mutazione in omozigosi, e di sette portatori in eterozigosi che mostrano un fenotipo normotrigliceridemico.

La mutazione c.1380C>G in omozigosi determina un fenotipo ipertrigliceridemico severo nel probando (II-2); le due sorelle (II-1 e II-4) mostrano ipertrigliceridemia da lieve a moderata suggerendo una penetranza variabile tra i portatori della stessa mutazione. Nessuno di loro ha mai sofferto di pancreatiti acute o di dolore addominale ricorrente.

Conclusioni. Abbiamo descritto la terza mutazione nonsenso del gene LMF1 (c.1380C>G -p.Y460X) identificata mediante un pannello NGS custom per l'analisi di 18 geni coinvolti nell'ipertrigliceridemia. Ulteriori studi sono necessari per comprendere le cause della variabilità fenotipica osservata nella famiglia oggetto di studio.

DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA PRECOCE, ARTERIAL STIFFNESS, CELLULE CIRCOLANTI PROANGIOGENETICHE EMATOPOIETICHE E LIVELLI DI VITAMINA D IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA

V. Cairo, MD¹, A. Lo Gullo, MD^{1,2}, C.O. Aragona, MD¹, F. Mamone, MD¹, F. Savarino, MD¹, M. Scuruchi, PhD, M.A. Sardo, MD¹, M. Cinquegrani, MD¹, F. Orlandini, MD², G. Mandraffino, MD, PhD¹, A. Saitta, MD¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina; ²UOC Medicina Interna Ospedale Sant'Andrea-La Spezia

Scopo dello Studio. L'artrite psoriasica (AP) è una malattia reumatica infiammatoria cronica associata alla psoriasi che viene classificata tra le spondiloartriti sieronegative. Come in altre patologie reumatiche infiammatorie croniche, i pazienti affetti da artrite psoriasica presentano più elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari rispetto alla popolazione generale, come ipertensione arteriosa, disfunzione ventricolare sinistra e diabete mellito tipo 2; inoltre le malattie cardiovascolari si confermano la principale causa di morte in questi pazienti. Studi recenti hanno evidenziato bassi livelli di vitamina D in pazienti con AP rispetto ai controlli. La deficienza di vitamina D è considerata un fattore predittivo indipendente per malattie cardiovascolari e per mortalità da tutte le cause in svariati ambiti clinici.

Le cellule progenitrici circolanti (CPC) derivanti dal midollo osseo sono una vasta popolazione di cellule in vari stadi di maturazione che hanno capacità di differenziarsi in un ampio spettro di tipi cellulari di vari organi e sistemi (cellule muscolari lisce, cellule endoteliali). Sembrano essere coinvolte nell'omeostasi endoteliale ritardando l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari; una riduzione del loro numero rappresenta un fattore predittivo indipendente per CVD e tutte le cause di morte. Obiettivo dello studio è valutare la meccanica ventricolare sini-

stra, i marcatori di aterosclerosi precoce, i livelli di vitamina D e le CPC in pazienti con artrite psoriasica.

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 19 pazienti con nuova diagnosi di AP, senza addizionali fattori di rischio cardiovascolari e 16 controlli.

La meccanica ventricolare è stata studiata con tecnica speckle-trackingechocardiography (STE), valutando la deformazione globale longitudinale (GLS), e circonferenziale (GCS) del ventricolo sinistro.

Tutti i soggetti si sono inoltre sottoposti a studio doppler con valutazione dello spessore medio intimale carotideo (cIMT) e della pulsewavevelocity (PWV).

I campioni di sangue sono stati raccolti a digiuno e sono stati dosati i livelli di vit. D, le CD34+CPC, PCR e fibrinogeno.

Risultati. Nei pazienti con AP abbiamo riscontrato più bassi livelli di vitamina D e di cellule CD34+ rispetto ai controlli (Vit D ng/ml: 23 (15,1) vs 32 (7,2), $p<0,001$; CD34+cell/ μ L: 1,97 (2) vs 2,46 (1,8) $p<0,05$). Abbiamo riscontrato valori più alti di PCR, fibrinogeno, PWV e cIMT nei pazienti con AP rispetto ai controlli (PCR mg/dl: 0,3(1) vs 0,1(0,1), $p<0,05$; fibrinogeno mg/dl: 282 (121) vs 232 (95,5), $p<0,001$; PWV m/s: 6,78 (4,22) vs 4,95 (0,7), $p<0,001$; cIMT mm: 1,1 (0,25) vs 0,7 (0,2), $p<0,001$). L'analisi STE ha mostrato ridotta performance di GLS e GCS nei pazienti con AP rispetto ai controlli (GLS%: -16,11 (4) vs -19,15 (1,9), $p<0,05$; CGS: -14,21 (3) vs -20,22 (4,1) $p<0,01$).

Abbiamo dimostrato una correlazione tra vitamina D e cellule CD34 + circolanti (r_s 0,687, $p=0,01$) e una correlazione tra GLS e durata di malattia (r_s 0,435, $p=0,05$).

Conclusioni. Il nostro studio conferma che i pazienti con artrite psoriasica hanno più bassi valori di vitamina D rispetto ai controlli; inoltre anche la conta di cellule CD34+ è inferiore nei pazienti con AP rispetto ai controlli. Ancora, i pazienti con AP presentano alterazioni subcliniche della funzione miocardica e segni di danno endoteliale. Infine, abbiamo trovato correlazione solo tra la durata di malattia e il GLS, ad indicare come un basso grado di infiammazione ma prolungato nel tempo possa provocare alterazioni nella meccanica cardiaca.