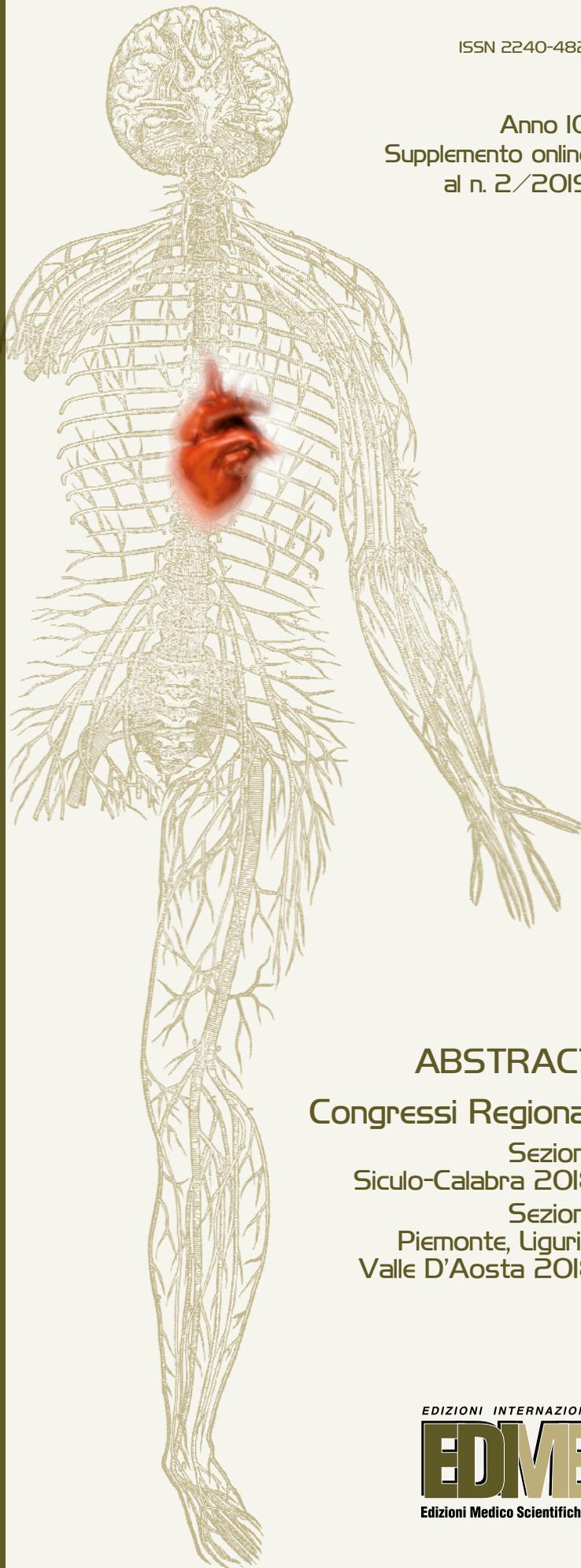


ISSN 2240-4821

Anno 10  
Supplemento online  
al n. 2/2019



ABSTRACT

Congressi Regionali

Sezione  
Siculo-Calabria 2018

Sezione  
Piemonte, Liguria,  
Valle D'Aosta 2018

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

## **Congresso Interregionale SISA Sezione Siculo-Calabria**

21-22 Settembre 2018

*Si è svolto a Catanzaro il 21 e 22 settembre 2018 il “Congresso Interregionale SISA sezione Sicilia-Calabria”, che ha dedicato un focus alle ipercolesterolemie familiari e al rischio cardiometabolico, con il coinvolgimento di esperti della lipidologia italiana, medici di medicina generale e pediatri.*

*Particolare attenzione è stata rivolta alle novità in ambito terapeutico e alla necessità di una diagnosi in età pediatrica delle dislipidemie familiari.*

*L'originalità delle comunicazioni orali ha confermato la grande attività e l'ottimo livello scientifico della Sezione.*

## COMUNICAZIONI ORALI

### IDENTIFICAZIONE DELLA MUTAZIONE DEL GENE APOE (p.LEU167DEL) MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING IN UNA FAMIGLIA AFFETTA DA IPERCOLESTEROLEMIA

C. Scrimali, R. Spina, V. Ingrassia, A.B. Cefalù, V. Valenti, G.I. Altieri, D. Noto, M. Trevisin, F. Brucato, G. Misiano, A. Giammanco, C.M. Barbagallo, A. Ganci, F. Fayer, M.R. Averna  
*Università degli Studi di Palermo*

**Background.** Through a combination of candidate gene approach and next-generation exome sequencing we investigated the genetic basis of an hypercholesterolemia in a Sicilian family. The proband and other family members presented with tendinous xanthomas and elevated levels of total cholesterol (more than 300 mg/dl) with normal levels of triglycerides. DNA sequencing does not identify mutations in the low density lipoprotein receptor (LDLR), apoB (APOB) LDLRAP1 or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) genes.

**Methods.** A multi-gene RNA diagnostic assays was used.

**Results.** After exome sequencing we identified an association with apolipoprotein E mutation (APOE Leu167DEL) which alter the apoE structure and caused in this family autosomal dominant hypercholesterolemia (ADH).

**Conclusions.** p.Leu167del is causing the protein APOE to associate strongly with its receptor, LDLR. This gain-of-function is likely hindering the ability of LDLR to be effectively recycled back to the surface of the hepatocytes to clear cholesterol from the circulation therefore leading to FH. This finding suggests to include standard screening for APOE gene mutation in order to identify ADH.

### DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO CARATTERIZZATO DA IPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA

F. Brucato, C. Scrimali, R. Spina, V. Ingrassia, A.B. Cefalù, V. Valenti, G.I. Altieri, D. Noto, M. Trevisin, G. Misiano, A. Giammanco, C.M. Barbagallo, A. Ganci, F. Fayer, M.R. Averna  
*Università degli Studi di Palermo*

**Background.** Here we described a clinical case characterized by severe hypertriglyceridemia (HTG; TG>1000 mg/dl). The rare severe hypertriglyceridemias are thought to be monogenic autosomal recessive and caused by homozygous or compound heterozygous loss-of-function mutations of few known genes pathophysiologically involved in the intravascular lipolysis of the triglyceride-rich lipoproteins, namely lipoprotein lipase (LPL), apolipoprotein CII (APOCII), apolipoprotein AV (APOAV), glycoposphatidylinositol (GPI)-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPI-HBPI), lipase maturation factor 1 (LMF1), and GPD1. Dominant familial hypertriglyceridemia recently renamed simple primary hypertriglyceridemia is a very common disorder with an estimated frequency of 1:20. The molecular basis of this form seems to be polygenic. CREB-H, encoded by CRE-binding protein 3-like 3 [CREB3L3] has been genetically associated with hypertriglyceridemia in humans, and to date, 4 kindred with dominant hypertriglyceridemia associated with CREB3L3 heterozygous mutations (245fs and W46X) have been described.

**Methods.** No functionally relevant mutations in the LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, and LMF1 genes were detected. These results and the clinical presentation lead us to analyze by direct sequencing the whole CREB3L3 gene.

**Results.** This patient was found to be carrier of a homozygous pathogenic mutation c.359delG of the gene CREB3L3 predicted to result in the formation of a truncated protein devoid of function. The clinical and molecular familial cascade screening allowed the identification of other affected siblings.

**Conclusions.** These results suggest a prominent role of CREB-H in the hepatic lipid metabolism, notably in lipogenesis and triglyceride metabolism. CREB3L3 gene mutations should be part of the primary hypertriglyceridemia genetic work-up.

### IL NETWORK CALABRESE ATEROSTOP 2 PER LA DIAGNOSI E LA CURA DELLE IPERLIPIDEMIE NELL'ADULTO E NEL BAMBINO

M.A. Salvati<sup>1</sup>, D. De Bonis<sup>2</sup>, S. Giampà<sup>1</sup>, E. Santariga<sup>1</sup>, C. Russo<sup>1</sup>, S. Maurotti<sup>1</sup>, A. Gagliardi<sup>1</sup>, T. Montalcini<sup>2</sup>, A. Pujia<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro; <sup>2</sup>Dip. di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia di Catanzaro

**Obiettivi.** Ad oggi, una stima affidabile del numero di persone affette da ipercolesterolemia familiare (FH) è disponibile solo per 23 paesi. Considerando una prevalenza teorica stimata di FH eterozigote nella popolazione di 1/500, meno dell'1% dei casi di FH sono diagnosticati in molti paesi tra cui l'Italia, dimostrando la bassa priorità attribuita alla FH in tutto il mondo. Circa 4.000 soggetti possono essere affetti da questa temibile patologia in Calabria, ma di questi attualmente meno di 200 sono stati identificati. Vi è quindi l'urgente necessità di implementare strategie per identificare nuovi casi di FH in Calabria.

**Materiali e Metodi.** Nel 1998 è stata ideata e approvata dalla Regione Calabria un network per la diagnosi e il trattamento delle iperlipidemie. Questo network ha coinvolto internisti che lavorano negli ospedali locali coordinati dall'Università. Tutti i partecipanti hanno ricevuto una buona formazione in lipidologia. Nel 2017 è stata concepita una rete pediatrica per la diagnosi anche nei bambini. Dopo i corsi di formazione, i medici di medicina generale e i pediatri ambulatoriali collaborano per inviare i pazienti con FH al Lipid Center del network. Recentemente, il network ha effettuato uno screening per individuare nuovi casi di FH.

**Risultati.** Negli ultimi 2 anni sono stati esaminati complessivamente 1300 soggetti con ipercolesterolemia provenienti da diverse città. 132 campioni di sangue sono stati raccolti e inviati per i test genetici (progetto Lipigen). Ad oggi, 18 sono FH positivi con le seguenti varianti genetiche: 8 pazienti sono eterozigoti per il gene LDLR (c.418G>A p. G14L e c.1775G>A p.G592G); 2 pazienti eterozigoti per il gene APOB (c.2938G>A p.A98T and c.5856T>C p.H1952), 1 paziente è omozigote per una variante del gene LDLR (c.1109). A/C p.N370T), 1 doppio eterozigote per le varianti LDLR/APOB (c.119A>C p.A37T e c.268-4T>A) ed infine 2 pazienti con eterozigosi composta del gene LDLR (c.265T>C p.(C89A), del gene LDLRAP1 (c.672C>T p. S224) e del gene APOB (c.12614C>T p.P425L).

**Conclusioni.** La rete ospedaliera è un punto di riferimento operativo per tutti gli operatori della regione e contribuisce ad integrare gli sforzi volti a colmare il divario tra l'evidenza scientifica e la pratica clinica. Questo modello organizzativo si avvale di unità ospedaliere che dedicano una frazione del loro tempo alla prevenzione delle malattie cardiovascolari.

## VALUTAZIONE DEGLI INDICI DI RIGIDITÀ ARTERIOSA IN PAZIENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE PRIMA E DOPO TRATTAMENTO CON IPCSK9

F. Savarino, G. Mandraffino, M. Cinquegrani, M. Scuruchi, V. Cairo, D. Sinicropi, F. Mamone, S. Quartuccio, R. Pardeo, E. Imbalzano, A. Saitta  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale -  
UOC di Medicina Interna - Università degli Studi di Messina

**Obiettivi.** L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una patologia geneticamente determinata caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-C) e elevato rischio cardiovascolare (RCV). La prognosi del paziente FH è correlata ai livelli di LDL-C durante la vita, e l'obiettivo della terapia è quello di raggiungere e mantenere il target LDL-C nel corso degli anni, per i pazienti con alto (prevenzione primaria, LDL-C <100 mg/dl) e altissimo (prevenzione secondaria, LDL-C <70 mg/dl) RCV. La disfunzione endoteliale e vascolare si verifica precocemente, molti anni prima che il danno aterosclerotico possa essere clinicamente manifesto o individuabile con le indagini strumentali convenzionali. La PWV è considerata un marker affidabile e precoce di rigidità arteriosa e predittore indipendente di mortalità cardiovascolare. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia di sei mesi di trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sul profilo lipidico e sulla funzione arteriosa vascolare, in una coorte di pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) che non ha raggiunto i livelli previsti di LDL-C nonostante la migliore terapia convenzionale (almeno 6 mesi) con statina ad alta efficacia alla dose massima tollerata associata ad ezetimibe.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 29 pazienti (maschi e femmine, di età compresa tra 35 e 65 anni) con FH in prevenzione primaria, per i quali è stato considerato utile iniziare il trattamento con inibitori di PCSK9. 13 pazienti hanno ricevuto trattamento con Evolocumab 140 mg ogni 2 settimane; 16 pazienti sono stati trattati con Alirocumab alla dose di 75 o 150 mg ogni 2 settimane. Al momento dell'arruolamento (T0) e 6 mesi dopo il trattamento con anticorpi monoclonali (T1), abbiamo valutato indici biochimici, antropometrici, e l'arterial stiffness. Profilo lipidico, fibrinogeno, ApoB, Lp(a), GOT, GPT, CPK, glucosio a digiuno, insulinemia sono stati determinati con metodi di routine. La CRP ad alta sensibilità è stata determinata mediante ELISA. Abbiamo utilizzato immagini B-mode ECG-gated per valutare la PWV carotideo-femorale (cf-PWV). Le valutazioni della scansione dell'arteria carotide in eco-Doppler e della rigidità arteriosa sono state eseguite in conformità con le linee guida ESC/ESH.

**Risultati.** Dopo 6 mesi di trattamento (T1) con iPCSK9 rispetto ai valori basali (T0) abbiamo trovato significativo miglioramento del profilo lipidico (LDL-C, CT, trigliceridi, HDL-C, Lp(a), ApoB). PWV ha mostrato riduzione modesta ma significativa ( $p < 0,01$ ). Le variazioni nei valori di rigidità, misurate tramite PWV, non sembra dipendere dai livelli di LDL-C, né dagli altri parametri presi in considerazione nell'analisi statistica.

**Conclusioni.** Dopo 6 mesi di trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 in pazienti con ipercolesterolemia familiare, i livelli di LDL-C, Lp(a), CT, TG, erano significativamente ridotti; inoltre, gli indici di rigidità (PWV) sono migliorati significativamente dopo la terapia. Ciò non ha permesso di ipotizzare un modello fisiopatologico in cui LDL-C o CRP influenzano la PWV in modo diretto e/o indiretto; pertanto, un'osservazione più ampia potrà rispondere a questo quesito, data la plausibilità biologica dell'associazione.

## HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST PHENOTYPE AND VASCULAR DAMAGE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

R. Zito<sup>1</sup>, M. Perticone<sup>2</sup>, V. Cassano<sup>1</sup>, A. Pinto<sup>1</sup>, M. Magurno<sup>1</sup>, A. Iannello<sup>1</sup>, A. Sciacqua<sup>1</sup>, G. Sesti<sup>1</sup>, F. Perticone<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Medical and Surgical Sciences,  
University Magna Graecia of Catanzaro;  
<sup>2</sup>Department of Experimental and Clinical Medicine,  
University Magna Graecia of Catanzaro

**Background.** The hypertriglyceridemic-waist (HTGW) phenotype, characterized by increased waist circumference (>90 cm in males and >85 cm in women) and hypertriglyceridemia (>177 mg/dl), has been proposed as an inexpensive approach to identify patients with excess intra-abdominal adiposity and associated metabolic abnormalities. In epidemiologic studies, HTGW phenotype was associated with a deteriorated cardiometabolic risk profile and an increased risk for type-2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease (CVD) development. It's known that, early indicators of vascular damage so as endothelial dysfunction, increased arterial stiffness (AS) and carotid intima-media thickness (c-IMT), represent independent predictors of cardiovascular (CV) events.

**Objective and Methods.** The aim of the present study was to evaluate the association between HTGW phenotype and vascular damage in newly diagnosed hypertensive patients. For this aim we enrolled 889 never-treated hypertensive subjects, 537 males e 352 females, (mean age 50.1±10.1 years). According to HTGW phenotype, all patients were divided into two groups: 200 presenting phenotype and 689 without it. Insulin resistance has been evaluated by HOMA index and renal function by measurement of estimated glomerular filtration rate (e-GFR) according to CKD-Epi formula. Endothelial function has been estimated by a semi-plethysmographic method, using a peripheral arterial tonometer (PAT) with the measurement of reactive hyperemia index (RHI, Itamar-Medical, Caesarea, Israel). AS has been evaluated with the measurement of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) by applanation tonometry (SphygmoCor) and c-IMT has been measured by a high-resolution ultrasound B-mode system.

**Results.** Compared with participants who had a waist and triglyceride level below the threshold, those with the HTGW phenotype presented a worse metabolic and hemodynamic profile. In particular, they showed increased levels of HOMA ( $p < 0.0001$ ), hs-C reactive protein ( $p = 0.001$ ) and uric acid ( $p = 0.010$ ) and reduced values of HDL-cholesterol ( $p < 0.0001$ ) and e-GFR ( $p = 0.006$ ). Moreover, although there was no difference in clinical blood pressure (BP), HTGW phenotype presented increased values of central systolic ( $p = 0.027$ ) and diastolic BP ( $p = 0.034$ ). In addition, RHI was significantly reduced ( $1.8 \pm 0.4$  vs  $2.1 \pm 0.6$ ,  $p < 0.0001$ ) and PWV significantly increased ( $7.9 \pm 2.1$  vs  $6.9 \pm 1.7$  m/s,  $p < 0.0001$ ), so as c-IMT ( $0.8 \pm 0.2$  vs  $0.7 \pm 0.2$ ,  $p = 0.001$ ), in HTGW phenotype subjects. Considering a cut-off value of PWV >10 m/s, the percentage of patients with increased AS was significantly higher in the HTGW group (25% vs 10.2%,  $p < 0.0001$ ). Finally, at multiple regression analysis, HOMA resulted the major determinant of PWV in HTGW phenotype patients, justifying a 21.9% of its variation ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** In conclusion, in newly diagnosed hypertensive patients, HTGW phenotype was associated with a detrimental metabolic and inflammatory profile, moreover, these patients presented both a functional and structural vascular damage, resulting an increased risk for clinical events. Thus, considering the simplicity and low cost of the measurements, HTGW phenotype may be an useful tool, in clinical practice, to identify patients at high CV and metabolic risk.

## VALUTAZIONE DEL DANNO MIOCARDICO SUBCLINICO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE PRIMA E DOPO TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

M. Scolaro, S. Tomeo, G. Mandraffino, M. Scuruchi, G. Costantino, A. Sitibondo, C. Morace, W. Fries, A. Saitta  
 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale -  
 UOC di Medicina Interna - Università di Messina

**Obiettivo.** Le malattie infiammatorie intestinali idiopatiche comprendono due tipi di disturbi cronici intestinali: la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. La prevalenza di IBD nei paesi occidentali è stimata fino allo 0,5% della popolazione generale, con un'incidenza crescente. L'attuale trattamento delle IBD comprende mesalazina (formulazioni orali e rettali), glucocorticoidi (convenzionali e altri come budesonide o beclometasone), antibiotici (tipicamente ciprofloxacina e metronidazolo), immunosoppressori (principalmente azatioprina/6-mercaptopurina o metotrexato) e agenti anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol e golimumab). Recentemente, l'anticorpo anti-integrina vedolizumab e l'anticorpo contro IL-12/23 ustekinumab sono stati approvati per IBD. Lo scopo di questo studio è quello di valutare il danno miocardico subclinico in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, prima e durante il trattamento con farmaci biologici (infliximab, adalimumab, vedolizumab).

**Materiali e Metodi.** La rigidità arteriosa (PWV), global longitudinal strain (GLS) e le cellule CD34+ circolanti sono stati valutati per stimare il danno cardiovascolare subclinico in pazienti con IBD (n =16) prima (T0) e dopo sei mesi di trattamento (T1) con farmaci biologici. La Pulse Wave Velocity (PWV) è stata misurata con i metodi di routine. Il global longitudinal strain (GLS) è stato misurato mediante ecocardiografia speckle tracking. La conta dei CD34+ circolanti sono stati valutati mediante fluorocitometria. Inoltre, sono stati rilevati anche i marcatori infiammatori (VES, PCR, fibrinogeno) e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE).

**Risultati.** A T1, non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative per quanto riguarda VES, FE e PWV. Al contrario, alcuni parametri sono statisticamente migliorati rispetto al basale, tra cui: CRP (p=0.013), GLS (p<0.001) e CD34+ (p<0.001). L'analisi di interdipendenza eseguita sui cambiamenti percentuali medi ( $\Delta$ ) ha mostrato una correlazione significativa tra  $\Delta$ PWV e  $\Delta$ GLS: la diminuzione di  $\Delta$ PWV correla con aumento  $\Delta$ GLS (migliore prestazione ventricolare).

**Conclusioni.** I pazienti con IBD hanno un rischio maggiore di sviluppare malattia CV. Nel nostro studio abbiamo mostrato un cambiamento favorevole nei livelli plasmatici di CRP, livelli circolanti di CD34+ e valori di GLS, suggerendo un cambiamento positivo nel livello di rischio CV dei pazienti trattati con terapia biologica. Questo studio necessita di essere riprodotto su scala più ampia per confermare questi dati preliminari e per valutare se la terapia con questi farmaci possa avere un ruolo anche nella variazione favorevole del rischio CV.

## RISPOSTA INFIAMMATORIA BIGLICANO-INDOTTA IN MONOCITI UMANI: DATI PRELIMINARI DA UN MODELLO SPERIMENTALE EX-VIVO

M. Scuruchi, G. Mandraffino, F. Savarino, A. D'Ascola, G.M. Campo, A. Saitta  
 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale -  
 UOC di Medicina Interna - Università di Messina

**Obiettivo.** I monociti sono coinvolti in modo critico nella patogenesi dell'aterosclerosi, capaci di secernere molti fattori come chemochine, citochine, fattori di crescita e specie reattive dell'ossigeno, contribuendo così allo sviluppo delle lesioni della parete. Il Biglicano (BGN) svolge un ruolo fondamentale nell'iniziale deposizione lipidica nello spazio subintimale arterioso, grazie alla sua capacità di legare e trattenere le lipoproteine contenenti apoB, tra cui LDL, VLDL e IDL. Inoltre BGN, nella sua forma solubile, sembra agire come ligando endogeno per i recettori Toll-Like (TLR2, TLR4), mediando immunità innata e infiammazione.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo studiato il ruolo di BGN in un modello sperimentale di risposta infiammatoria biglicano-indotta in monociti umani isolati *ex vivo* da dieci soggetti sani. I monociti sono stati coltivati in piastre di coltura a sei pozzetti a una densità di  $1 \times 10^6$  cellule/pozzetto e trattati con BGN (1,25  $\mu$ g/ml). Un gruppo separato di monociti che ricevevano BGN più un siRNA specifico per TLR-2 e/o TLR-4 sono stati trattati 48 ore prima dell'aggiunta di BGN per bloccarne l'attività. L'espressione di mRNA di TLR-2, TLR-4, IL-1 $\beta$  e IL-6 è stata valutata mediante qPCR ed espressa con aumento di n volte rispetto ai controlli di riferimento e ai non esposti. L'attivazione di NF-kB è stata valutata mediante un kit commerciale colorimetrico.

**Risultati.** L'aggiunta di BGN (1,25  $\mu$ g/ml) ai monociti ha indotto una elevata espressione di mRNA e produzione proteica di mediatori pro-infiammatori come IL-1 $\beta$  e IL-6, nonché attivazione di NF-kB, TLR-2 e TLR-4. Il coinvolgimento di TLR-2 e TLR-4 nella mediazione dell'azione BGN è stato confermato utilizzando gli specifici siRNA.

**Conclusioni.** Alla luce di questi risultati possiamo suggerire ulteriori studi al fine di valutare gli effetti di BGN solubile anche in altre cellule coinvolte nell'insorgenza e nella progressione dell'aterosclerosi, incluse le cellule endoteliali e le cellule progenitrici endoteliali, per approfondire le attuali conoscenze di aterogenesi, e anche fornire il razionale di nuovi approcci terapeutici.

## MIGLIORAMENTO DELLA STEATOSI EPATICA VALUTATA MEDIANTE FIBROSCAN CON ALIMENTI FUNZIONALI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI

Y. Ferro<sup>1</sup>, E. Angotti<sup>2</sup>, D. De Bonis<sup>3</sup>, A. Scuteri<sup>4</sup>, E. Mazza<sup>1</sup>, S. Romeo<sup>1,5</sup>, F. S. Costanzo<sup>2,3</sup>, A. Pujia<sup>1</sup>, T. Montalcini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro; <sup>2</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Catanzaro; <sup>3</sup>Dip. di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia di Catanzaro; <sup>4</sup>UCCP Borgia, Catanzaro; <sup>5</sup>Dip. Di Medicina Molecolare e Clinica, Università di Gothenburg, Sweden

**Obiettivo.** Gli steroli vegetali sono lipidi presenti principalmente nei vegetali e nella frutta secca e hanno una struttura chimica simile a quella del colesterolo. Assunti con l'alimentazione, in grandi quantità, hanno un importante effetto ipocolesterolemizzante, in quanto inibiscono competitivamente l'assorbimento del colesterolo intestinale. Ad oggi sono commercializzati numerosi alimenti, definiti, funzionali, che apportano la quantità di steroli vegetali necessaria per avere questo effetto. Recenti studi, su modelli murini di steatosi epatica non alcolica (NAFLD, Non Alcoholic Fatty Liver Disease) indotta dalla dieta, suggeriscono che gli steroli vegetali potrebbero migliorare la NAFLD attraverso la riduzione dell'infiammazione e della concentrazione intraepatica degli acidi grassi liberi e del colesterolo. La NAFLD è la più frequente causa di epatopatia cronica nella pratica clinica ambulatoriale ed è un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare. L'approccio terapeutico per la NAFLD è di tipo dietetico-comportamentale, ma non tutti i pazienti sono complianti; perciò sono stati proposti diversi trattamenti farmacologici ma nessuno di questi ha dimostrato una significativa efficacia su tutto lo spettro della malattia. In base a queste considerazioni lo scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di un alimento funzionale contenente steroli vegetali sul contenuto di grasso intraepatico in soggetti affetti da NAFLD.

**Materiali e Metodi.** Sono stati reclutati soggetti di entrambi i generi, con una diagnosi di ipercolesterolemia poligenica, con età >20 anni e con un IMC <30 kg/m<sup>2</sup>. La NAFLD è stata definita per un valore di Controlled Attenuation Parameter (CAP) >216 dB/m valutato mediante FibroScan®. I pazienti arruolati consecutivamente sono stati divisi in due gruppi: il controllo (n=10) trattato con una dieta di tipo mediterraneo a basso contenuto di grassi saturi (<7% delle kcal) e ricca in fibre (19-25 g/die) e l'intervento (n=29) che oltre alla dieta, ha assunto una bottiglietta di yogurt arricchito con 1.6 g di steroli vegetali/die dopo il pasto principale. Per ogni paziente sono stati raccolti dati clinico-anamnestici, biomorali e strumentali al basale e dopo 40 giorni di trattamento.

**Risultati.** Al basale, i due gruppi non differivano in nessuna delle variabili analizzate, ad eccezione dei livelli di trigliceridi che era significativamente più bassi nel gruppo controllo (87±14 mg/dl vs 112±34 mg/dl, p=0.007). Il 14% di questi pazienti aveva una steatosi di grado S3 vs il 10% del gruppo intervento (p=0.51). Dopo 40 giorni di trattamento, entrambi i gruppi (t-test per campioni appaiati) realizzano una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo e del profilo lipidico, ma solo l'intervento ha una riduzione significativa del CAP (254±28 dB/m vs 237±38 dB/m, p=0.015). La sola dieta, in 40 giorni, determina un'importante riduzione, anche se non significativa, della prevalenza della steatosi di grado S1 che persiste comunque nel 14% della popolazione, ma sembra non avere alcun effetto sul grado S2 e S3 (p=0.29). Nel gruppo intervento, invece, si ha una riduzione significativa della prevalenza della NAFLD (p=0.021). Nel 35% di questi soggetti scompare, essa persiste solo nel 3.5% come grado S3 e nel 38% come S2.

**Conclusione.** Per la prima volta si dimostra che l'assunzione di uno yogurt con steroli vegetali già in commercio (Danacol), in associazione alla dieta mediterranea, in 40 giorni, determina una riduzione del contenuto di grasso intraepatico valutato mediante FibroScan® e della prevalenza della NAFLD. Gli steroli vegetali sembrano avere effetti positivi su tutti i gradi di steatosi mentre la dieta avrebbe effetto solo sulla steatosi di grado lieve. In conclusione l'assunzione quotidiana di un alimento funzionale, in associazione alla dieta, potrebbe essere un valido strumento nella gestione terapeutica della NAFLD. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per comprendere i meccanismi che ottengono alla riduzione del CAP.

## S100A12 IS ASSOCIATED WITH EARLY ATHEROSCLEROTIC BURDEN IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

R. Scicali, A. Di Pino, F. Urbano, V. Ferrara, S. Mauro, S. Marchisello, A. Bella, S. Piro, A. Maria Rabuazzo, F. Purrello  
Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania

**Background and Aims.** Inflammation is a key regulatory process that links hypercholesterolemia and immune mechanisms promoting atherosclerosis. Inflammatory biomarkers may be helpful to better define the atherosclerotic burden in patients with high cholesterol levels such as familial hypercholesterolemia (FH). Our aim was to evaluate the concentration of S100A12 protein in FH patients and its association with pulse wave velocity (PWV) and carotid intima-media thickness (IMT).

**Methods and Results.** We measured lipid profile, S100A12, PWV and IMT in 94 hypercholesterolemic participants. FH diagnosis was attributed to patients with a Dutch score ≥4 and confirmed with the presence of a genetic mutation. FH patients had a greater amount of low-density lipoprotein and apolipoprotein B and a lower amount of high-density lipoprotein and apolipoprotein AI than non-FH subjects (4.37±1.78 vs 3.8±0.55 mmol/L, p<0.05; 1.15±0.35 vs 1.04±0.15 g/L, p<0.05; 1.29±0.28 vs 1.44±0.34 mmol/L, p<0.05; 1.35±0.2 vs 1.49±0.28 g/L, p<0.01). FH patients had higher S100A12 levels than non-FH subjects (12.55±5.34 vs 7.89±4.68 ng/mL, p<0.001). PWV and IMT were higher in FH patients than non-FH subjects (8.63±2.02 vs 6.98±0.73 m/s, p<0.05; 0.77 [0.63-0.97] vs 0.66 [0.58-0.77] mm, p<0.01). S100A12 was independently correlated with genetic mutation (p<0.01), PWV and IMT (p for both <0.001).

**Conclusion.** FH patients exhibited higher S100A12 levels than non-FH subjects.

## INCREASED EXPRESSION OF TOLL LIKE RECEPTORS 2 AND 4 IN NORMOGLUCOSETOLERANT SUBJECTS WITH 1-HOUR POST-LOAD GLUCOSE $\geq 155$

A. Pinto<sup>1</sup>, M. Perticone<sup>2</sup>, V. Cassano<sup>1</sup>, V. Aiello<sup>1</sup>, G. Procopio<sup>1</sup>, R. Battaglia<sup>1</sup>, M. Hribal<sup>2</sup>, A. Sciacqua<sup>1</sup>, G. Sesti<sup>1</sup>, F. Perticone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro;

<sup>2</sup>Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro

**Background.** Toll Like Receptors (TLRs) are trans-membrane proteins playing a crucial role in the innate immune response. TLRs may be involved in an early stage of insulin resistance pathogenesis, TLR2 and TLR4 are inflammatory mediators in metabolic syndrome, diabetes (T2DM), obesity and cardiovascular diseases. Several evidences shown that normotolerant subjects during oral glucose tolerance test (OGTT), with 1-hour post load glycaemia  $\geq 155$  mg/dl have a high risk to develop T2DM and subclinical organ damage.

**Aims.** The aim of the study is to evaluate the expression of TLR2 and TLR4 in monocytes of subjects at risk for T2DM and atherosclerosis, stratified by 1-hour post load plasma glucose during OGTT.

**Methods.** Patients are selected from the participants involved in Catanzaro Metabolic Risk Factor Study (CATAMERIS). All patients undergo medical examination, OGTT and collection of clinical history. Selected patients are divided into six groups: normotensive subjects with 1-h post-load glycaemia  $< 155$  mg/dl and  $\geq 155$  mg/dl; hypertensive subjects with 1-h post-load glycaemia  $< 155$  mg/dl and  $\geq 155$  mg/dl; obese normotensive subjects with 1-h post-load glycaemia  $< 155$  mg/dl and  $\geq 155$  mg/dl.

Monocytes are obtained from peripheral blood, isolated by Ficoll and stained anti-CD14 antibody conjugated to PE, anti-TLR2 FITC, anti-TLR4 APC. Fluorescence is detected by flow cytometer FACS Canto and analyzed by FlowJO software. Expression of TLRs is represented as ratio of mean fluorescence intensity (MFI) of sample versus the MFI of isotype control.

**Results.** The preliminary data show 1.1, 2.4, 2.7, 3.3, 5.5 ( $p < 0.0002$ ) fold increase of TLR2 levels from the second to the last group respectively, compared with healthy subjects (NT  $< 155$ ). A 2.7 ( $p < 0.0028$ ), 2.1, 2.9, 4.2 ( $p < 0.0002$ ), 5.2 ( $p < 0.0038$ ) fold increase of TLR 4 levels from the second to the last group respectively, compared with controls.

**Conclusion.** In conclusion, in non-diabetic subjects, values of 1-hour post load glycaemia  $\geq 155$  mg/dl during OGTT, correlate positively with an increase in TLRs 2 and 4. The upregulation of these TLRs is particularly strong in obese subjects. Through the development and exacerbation of inflammation, increased TLRs activity is associated with a higher risk of cardiometabolic diseases.

## PREVALENZA DELLA STEATOSI EPATICA IN SOGGETTI CON IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA, OBESITÀ E SINDROME METABOLICA

D. De Bonis<sup>1</sup>, E. Santariga<sup>2</sup>, S. Giampà<sup>2</sup>, M.A. Salvati<sup>1</sup>, E. Mazza<sup>2</sup>, C. Russo<sup>1</sup>, S. Maurotti<sup>2</sup>, A. Gagliardi<sup>1</sup>, A. Pujia<sup>2</sup>, T. Montalcini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia di Catanzaro; <sup>2</sup>Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

**Obiettivo.** L'Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL) e la Sindrome Metabolica (SM) sono due condizioni cliniche ad eziologia diversa e quadri fenotipici sovrapponibili. La prevalenza della Steatosi Epatica (diagnostica tramite ecografia epatica) è fino al 80% nei soggetti Sovrappeso/Obesità (S/O), fino al 60% nei soggetti con SM e tra il 49-76% nei soggetti affetti da FCHL. L'obiettivo primario di questo studio è stato valutare la prevalenza di steatosi tra pazienti affetti da FCHL, S/O e SM valutata con una diversa metodica, ovvero tramite FibroScan®.

**Materiali e Metodi.** In questo studio sono stati reclutati soggetti affetti da FCHL (n=44), S/O (n=46) e SM (n=44), non affetti da Diabete, da epatiti di natura virale e alcolica e che non assumevano farmaci epatotossici. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a misurazioni antropometriche, esami ematochimici e all'esame FibroScan® per la stima della quantità di grasso epatico misurando il CAP score (Controlled Attenuation Parameter).

**Risultati.** I partecipanti affetti da FCHL presentavano un valore di CAP score più basso rispetto agli altri due gruppi (CAP score:  $248 \pm 45$  dB/m FCHL,  $259 \pm 49$  dB/m S/O e  $285 \pm 45$  dB/m SM). La differenza nei valori di CAP score rimaneva statisticamente significativa anche dopo aggiustamento per età, genere, rapporto vita su fianchi, livelli ematici dei trigliceridi e uso di farmaci ipolipemizzanti. I tre gruppi presentavano una diversa prevalenza di steatosi epatica: 77.3% FCHL, 80.4% S/O, 95.5% SM ( $p = 0.043$ ). In particolare i pazienti con SM avevano una più alta prevalenza di steatosi di grado S3 rispetto agli altri gruppi (16.7 % FCHL, 33.3 % S/O, 50 % SM;  $p = 0.015$ ).

**Conclusioni.** In questo studio per la prima volta è stata valutata la prevalenza della steatosi epatica in soggetti affetti da S/O, FCHL e SM mediante FibroScan®. Troviamo che la SM si associa ad un danno epatico più grave (maggiore prevalenza di S3): probabilmente i fenomeni infiammatori e l'eccesso di acidi grassi che giungono al fegato sono responsabili della maggiore prevalenza di steatosi e della maggiore gravità nella SM. Inoltre emerge l'importanza di sottoporre tutti i pazienti affetti da FCHL a FibroScan® epatico.

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

## Convegno Regionale SISA Sezione Piemonte, Liguria, Valle d'Aosta

**LIPIDOLOGIA 4.0: UNA MEDICINA DI PRECISIONE  
PER GARANTIRE APPROPRIATEZZA CLINICA ED ORGANIZZATIVA**

Pollenzo (CN), 13 Ottobre 2018

*Tenutosi a Pollenzo (CN) il 13 ottobre 2018, con la presenza come Relatori di Docenti di livello Internazionale e Nazionale, si è proposto di esplorare le nuove prospettive terapeutiche nel campo delle dislipidemie e della prevenzione dell'aterosclerosi, con una particolare attenzione al management del rischio cardiometabolico, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità. Accanto all'appropriatezza clinica, assume sempre maggiore significato, per garantire innovazione terapeutica e sostenibilità, l'appropriatezza organizzativa; per tale ragione il programma scientifico del Convegno ha declinato il percorso che dall'empowerment del paziente porta all'empowerment del sistema ed ha previsto un update sui tools per la diagnosi appropriata del danno d'organo nel paziente dislipidemico.*

*Nel corso dell'evento scientifico è stato puntualmente approfondito, sulla base delle più aggiornate evidenze scientifiche, l'appropriato ricorso alle diversificate opzioni terapeutiche a disposizione per il trattamento delle dislipidemie e per la prevenzione dell'aterosclerosi, a partire dalla valorizzazione dell'intervento sullo stile di vita e all'utilizzo dei Nutraceutici, secondo le linee guida Societarie, per giungere a declinare la prospettiva della massimizzazione dell'efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti di associazione e l'innovazione terapeutica rappresentata dagli anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9 e dalle terapie per il trattamento delle ipercolesterolemie gravi, secondo criteri di accurata selezione dei pazienti, efficacia, sicurezza e sostenibilità. Nel corso del convegno regionale SISA è stata inoltre approfondita la dimensione rappresentata dall'innovazione terapeutica nella cura del diabete mellito tipo 2, nella prospettiva del loro impatto sul rischio cardiometabolico.*

*Infine significativo spazio è stato riservato alla riflessione sul futuro Societario, con una sessione dedicata al Gruppo Giovani Ricercatori SISA e all'Assemblea dei Soci.*

*È quindi con grande piacere che pubblichiamo i cinque contributi scientifici selezionati e presentati nello "Spazio" Il Gruppo Giovani Ricercatori SISA, da giovani ricercatori delle Regioni Liguria e Piemonte Valle d'Aosta, ai quali rivolgiamo vivissime congratulazioni per gli apprezzati contributi scientifici e per la disponibilità a costruire insieme il Futuro Societario SISA.*

**Luigi Gentile**

*Presidente Sezione SISA Piemonte Liguria Valle d'Aosta,  
a nome del Comitato Scientifico del Convegno Regionale SISA 2018  
e del Consiglio Direttivo Regionale 2016-2019*

## COMUNICAZIONI ORALI

### ESPERIENZA DI TRATTAMENTO CON LOMITAPIDE IN UNA PAZIENTE CON DIAGNOSI CLINICA DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE A TRASMISSIONE RECESSIVA

A.L. Cremonini<sup>1</sup>, A. Pasta<sup>1</sup>, F. Dallegrì<sup>1,2</sup>, S. Bertolini<sup>1</sup>, L. Pisciotta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

<sup>2</sup>Ospedale Policlinico San Martino, Genova

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una rara dislipidemia geneticamente determinata caratterizzata da livelli di LDL colesterolo (LDL-C) plasmatici estremamente elevati (>500 mg/dl, >300 mg/dl in terapia farmacologica), xantomatosi tendinea in età infantile, aterosclerosi prematura che richiede un trattamento terapeutico precoce ed aggressivo, spesso multimodale, per ritardare l'evoluzione della malattia aterosclerotica cardiovascolare. La terapia standard si avvale di statine ad alte dosi, ezetimibe ed aferesi lipoproteica. Riportiamo il caso di una donna di 68 anni, affetta da ipercolesterolemia familiare omozigote tipo IIA diagnosticata clinicamente, il cui difetto genico non è stato identificato sui geni candidati noti (LDLR, APOB, PCSK9): in anamnesi non è presente storia familiare per dislipidemia o morte cardiovascolare prematura, per cui si ipotizza una trasmissione recessiva. La paziente, fin dall'età infantile, presenta xantomatosi tendinea clinicamente evidente, xantelasma periorbitali, livelli di colesterolo totale basale >600 mg/dl, cardiopatia ischemica diagnosticata a 29 anni con stenosi coronarica critica (80%) monovasale giudicata non aggredibile con PTCA, asintomatica ed in buon compenso cardiocircolatorio. La paziente è stata trattata con aferesi lipoproteica ogni 30-45 giorni associata a terapia farmacologica con statina ad alta efficacia alla massima dose tollerata associata ad ezetimibe ma questo trattamento standard non permetteva un adeguato controllo dei livelli inter-aferetici di LDL-C (range 270-300 mg/dl). L'aggiunta degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, inizialmente Alirocumab 150 mg ogni 2 settimane (per disponibilità di campionatura) e successivamente Evolocumab 420 mg/mese (prescritto con PT AIFA), nel breve termine apparentemente efficace (ulteriore riduzione del LDL-C del 30%), si è rivelata insufficiente per il mantenimento a lungo termine del target terapeutico per questa paziente (LDL-C <70 mg/dl), così come indicato dalle linee guida internazionali. La sostituzione dell'anticorpo monoclonale con la Lomitapide, un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP) somministrato per via orale a dosi crescenti (5 mg/die per il primo mese e successivamente 10 mg/die), ha determinato la drastica riduzione del colesterolo LDL nei mesi successivi (148-90-78-50 mg/dl), una visibile riduzione degli xantomi tendinei e la sospensione definitiva delle sedute di aferesi. Il trattamento con Lomitapide, associata a una dieta ipolipidica personalizzata, è ben tollerata dalla paziente, ad eccezione di un modesto aumento delle transaminasi e comparsa di aree di steatosi epatica e un episodio di diarrea che si è rapidamente risolta con la sospensione temporanea del trattamento farmacologico e non è ricomparsa alla ripresa. In conclusione in questo caso clinico particolare, la cui diagnosi genetica rimane da determinare, si è confermata l'efficacia e la tollerabilità di 10 mg di lomitapide che ha permesso il raggiungimento del target lipidico e la sospensione della aferesi lipoproteica.

### EFFETTO DI DUE VARIANTI GENETICHE COMUNI DEL GENE LIPA SUL FENOTIPO LIPIDICO

A. Pasta<sup>1</sup>, A. L. Cremonini<sup>1</sup>, R. Fresa<sup>1,2</sup>, A. Garuti<sup>1,2</sup>, L. Pisciotta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

<sup>2</sup>Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**Introduzione ed Obiettivi dello Studio.** Il gene LIPA codifica per la Lipasi Acida Lisosomiale che ha la funzione di catalizzare l'idrolisi di trigliceridi e esteri del colesterolo all'interno dei lisosomi in vari tessuti dell'organismo. Alcuni polimorfismi di questo gene sono stati associati a modificazioni del profilo lipidico nell'uomo. L'obiettivo di questo studio è valutare l'effetto di due polimorfismi comuni del gene LIPA sul profilo lipidico di pazienti affetti da dislipidemia afferenti all'Ambulatorio Prevenzione delle Vasculopatie dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

**Pazienti e Metodi.** Sono stati inclusi nello studio 111 pazienti affetti da ipercolesterolemia o dislipidemia mista escludendo i casi di dislipidemia monogenica. Al basale sono stati valutati i parametri antropometrici, il profilo lipidico e, previo consenso del paziente, è stato estratto il DNA dai leucociti per l'analisi genetica. Sono stati genotipizzati tutti i pazienti per il polimorfismo rs1051339 p.Thr16Pro e 82 pazienti per il polimorfismo rs1051339 p.Gly23Arg. L'analisi statistica è stata eseguita mediante analisi della varianza.

**Risultati.** L'influenza dei polimorfismi è risultata significativa sul profilo lipidico dei pazienti analizzati. La presenza dell'allele raro (genotipo AC+CC) del polimorfismo rs1051339 del gene LIPA ha determinato livelli basali di trigliceridi significativamente più elevati (444.7±386.0 vs 282.3±277.4 p<0.01) e di HDL-Colesterolo significativamente più bassi (41.7±16.9 mg/dL vs 47.09±13.53 mg/dL p=0.05) rispetto ai pazienti wild type. Al contrario, i portatori dell'allele raro del polimorfismo rs1051339, descritto in letteratura con "Likely benign/Benign", hanno mostrato livelli di HDL-C più elevati (59.0±17.8 mg/dL vs 50.8±16.4 mg/dL p<0.05) e di trigliceridi più bassi (162.7±186.2 vs 263.6±233.0 p<0.05) rispetto ai pazienti non portatori.

**Conclusioni.** Varianti genetiche comuni del gene LIPA influenzano il fenotipo biochimico dei pazienti affetti da dislipidemia.

## EFFETTI DI LIRAGLUTIDE SUL PROFILO LIPIDICO ED INDICI PREDITTORI DI STEATOSI EPATICA DOPO 36 MESI DI TERAPIA

I. Leone<sup>1</sup>, M. Zavattaro<sup>1</sup>, S. Paggi<sup>1</sup>, C. Mele<sup>1</sup>, M.T. Samà<sup>1</sup>, M. Caputo<sup>1</sup>, V. Bullara<sup>1</sup>, A. Nuzzo<sup>1</sup>, I. Karamouzis<sup>1</sup>, G. Mauri<sup>1</sup>, P. Marzullo<sup>1</sup>, G. Aimaretti<sup>1</sup>, M.C. Ponziani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SCDU Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara;

<sup>2</sup>SSD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale SS Trinità, Borgomanero (NO)

**Obiettivi.** L'ipercolesterolemia e la steatosi epatica, comorbidità con alta prevalenza nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 (DM2), sono universalmente riconosciute come fattori di rischio cardiovascolare indipendenti dalla patologia diabetica. Liraglutide, un analogo del GLP-1 approvato per la terapia del DM2, si è dimostrato in grado di migliorare il quadro lipidico e, secondo recenti dati, la steatosi epatica e steatoepatite non alcolica (NAFLD). Lo studio LEADER ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità cardiovascolare con liraglutide in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Tale risultato riconosce multipli fattori patogenetici compreso l'effetto sull'assetto lipidico. Lo scopo di questo studio è stato la valutazione degli effetti a lungo termine (3 anni) di Liraglutide nella "real life" sul profilo lipidico e sugli indici di danno e steatosi epatica in una coorte di pazienti diabetici.

**Metodi.** Studio retrospettivo condotto su pazienti affetti da DM2 afferenti alla SCUD Endocrinologia dell'Ospedale di Novara, arruolati consecutivamente dal 01.01.2011 al 30.01.2015 e posti in terapia con Liraglutide. Sono stati analizzati i dati annuali relativi ai parametri antropometrici e glicometabolici, al quadro lipidico, agli indici di citolisi e colestasi epatica (AST, ALT, GGT) ed è stato valutato un indice predittore di steatosi epatica (Fatty Liver Index - FLI).

**Risultati.** Sono stati reclutati 94 pazienti (40 M, 54 F) con età (media  $\pm$  DS) di 57.9 $\pm$ 8.92 anni e durata di malattia di 7.3 $\pm$ 5.1 anni. Nel corso dello studio, già dal I anno di terapia, si sono registrate riduzioni significative dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi (rispettivamente  $p < 0.0005$ ,  $p < 0.005$  e  $p < 0.05$  a 3 anni), a fronte di un aumento dei valori di colesterolo HDL ( $p < 0.05$ ). Analogamente anche i livelli di GGT ed il FLI si sono progressivamente ridotti ( $p < 0.0001$  per entrambi a 3 anni), mentre sono rimasti stabili i valori di AST e ALT. Sono state infine registrate riduzioni significative dei livelli di HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0.0001$ ), peso ( $p < 0.0001$ ), BMI ( $p < 0.005$ ) e circonferenza vita ( $p < 0.005$ ).

**Conclusioni.** Liraglutide si è dimostrata efficace nel migliorare il profilo lipidico sul lungo termine in pazienti con DM2. In corso di terapia si è inoltre evidenziata una stabilità degli indici di citolisi ed un miglioramento degli indici di colestasi epatica. Sebbene ad oggi il FLI non possa essere utilizzato come indice per quantificare il grado di NAFLD è comunque possibile ipotizzare che la sua riduzione possa rispecchiare un effettivo miglioramento del danno epatico. I dati del nostro studio "real life" confermano l'effetto favorevole di liraglutide sui parametri lipidici già emerso nei trial di intervento. Tale effetto oltre ad impattare sul rischio cardiovascolare globale determina, presumibilmente attraverso una riduzione della lipotossicità, un effetto favorevole sulla steatosi epatica.

### Bibliografia

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-22.

2. Rondinelli M, Rossi A, Gandolfi A, Saponaro F, Bucciarelli L, Adda G, Molinari C, Montefusco L, Specchia C, Chiara Rossi M, Scardapane M, Arosio M, Genovese S. Use of Liraglutide in the Real World and Impact at 36 Months on Metabolic Control, Weight, Lipid Profile, Blood Pressure, Heart Rate, and Renal Function. *Clin Ther.* 2017; 39: 159-69.
3. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology.* 2006; 6: 33.
4. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 407-15.

## RUOLO DELLE PIASTRINE NEL DANNO DA ISCHEMIA/RIPERFUSIONE NEI SOGGETTI SANI E CON DIABETE DI TIPO 2

Russo<sup>1</sup>, S. Femminò<sup>1</sup>, C. Barale<sup>1</sup>, F. Cavalot<sup>2</sup>, C. Penna<sup>1</sup>, P. Pagliaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; <sup>2</sup>Malattie del Metabolismo e Diabetologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

**Introduzione.** Sebbene la riperfusione precoce del miocardio ischemico riduca la morbilità e la mortalità legate all'infarto acuto del miocardio, i danni biochimici e morfologici indotti dall'ischemia possono essere ulteriormente aggravati e amplificati durante il ripristino del flusso ematico. Questo tipo di danno associato al reingresso di ossigeno viene definito "danno da riperfusione". Non sono noti gli effetti delle piastrine circolanti sul danno del miocardio indotto da I/R, mentre è riconosciuto il ruolo dell'iperattivazione piastrinica nell'aumentato rischio protrombotico nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2).

**Scopo dello Studio.** Valutare la capacità delle piastrine prelevate da soggetti sani e con DMT2 di influenzare il danno da I/R in cuori isolati.

**Metodi.** Sono stati valutati n=35 soggetti sani (17M/18F, età: 53±1 anni) e n=16 soggetti con DMT2 (7M/9F, età: 57±2 anni, HbA1c: 11.3±0.8%). Cuori isolati di ratti sani Wistar sono stati sottoposti ad apparato di perfusione, incannulando l'aorta secondo il metodo di Langendorff al fine di retro-perfundere il circolo coronarico con soluzione fisiologica in condizioni di flusso costante (9-10 ml/min/g). Dopo un periodo di stabilizzazione di 30 min, i cuori sono stati perfusi per 15 min con soluzione ossigenata sia in assenza (controllo) sia in presenza di piastrine (30x10<sup>6</sup>/ml) di soggetti sani o con DMT2. Al termine del periodo di perfusione, i cuori sono stati sottoposti ad un periodo di 30 min di ischemia globale a temperatura controllata, seguito da 60 min di riperfusione. Nell'eluato, raccolto durante il periodo di riperfusione, è stato misurato il rilascio di lattato deidrogenasi con metodo spettrofotometrico. L'area di necrosi è stata valutata nel ventricolo sinistro mediante colorazione con nitro-blu di tetrazolio (0.1%) dopo aver rimosso i cuori dall'apparato al termine della riperfusione. Per valutare il ruolo dell'attivazione di vie del segnale classicamente coinvolte nella cardioprotezione (RISK), prima della perfusione con piastrine, i cuori sono stati pretrattati con l'inibitore di Erk-1/2 U0126, l'inibitore di PI3K LY294002 e l'inibitore di PKC cheleritina. In altri campioni piastrinici degli stessi soggetti, sono stati inoltre valutati:

- 1) aggregazione indotta da ADP (10 micromol/l), collagene (4 mg/L), acido arachidonico (AA) (1 mmol/L),
- 2) attivazione delle vie del segnale PI-3K/Akt e MAPK/Erk-1/2,
- iii) produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS),
- 3) espressione di cicloossigenasi-1 (COX-1).

**Risultati.** A seguito di I/R, l'area infartuata, rispetto alla massa ventricolare sinistra, risultava:

- 1) del 59±3% nel gruppo dei cuori di controllo,
- 2) del 47±2% nel gruppo dei cuori pretrattati con piastrine di soggetti sani (p<0.005 vs controllo),
- 3) del 70±2% nel gruppo dei cuori pretrattati con piastrine di soggetti con DMT2 (p<0.005 vs sani, NS vs controllo).

Il rilascio di LDH corroborava i dati dell'area infartuata. L'esposizione dei cuori, perfusi da piastrine di soggetti sani, a U0126, LY294002 o cheleritina inibiva, in ciascun caso, gli effetti piastrinici sulla riduzione dell'area infartuata (61±2%, 61±3% e 63±3%, rispettivamente). Rispetto ai soggetti sani, le piastrine dei soggetti con DMT2 presentavano inoltre:

- 1) risposte più elevate agli agenti aggreganti,
- 2) livelli più elevati di pAkt e pERK-2 in risposta a collagene e AA,
- 3) livelli più elevati di ROS,
- 4) livelli più elevati di espressione di COX-1.

Nei soggetti con DMT2, i livelli piastrinici di ROS correlavano con le dimensioni dell'area infartuata (r<sup>2</sup>=0.64, p<0.03).

**Conclusioni.** In condizioni di ischemia e riperfusione miocardica, le piastrine dei soggetti sani esercitano un effetto cardioprotettivo, mediato da RISK, con riduzione dell'area infartuata. Nel DMT2, l'effetto cardioprotettivo delle piastrine è abolito e tale condizione si associa ad uno stato di maggiore aggregabilità e attivazione delle piastrine. I risultati dello studio suggeriscono che nel DMT2 l'iperreattività piastrinica potrebbe svolgere un ruolo nella disfunzione del miocardio dopo un evento di ischemia e riperfusione.

## UN PROBLEMA COMPLESSO DI FREQUENTE RISCONTRO: LA MIOPATIA DA STATINE IN SOGGETTI NON DIABETICI E DIABETICI

L. Ramadori, P. Cataldi, C. Frascaroli, M. Traversa, F. Nota, P. Massucco, K. Bonomo, F. Cavalot  
SSD Malattie Metaboliche e Diabetologia, AOU San Luigi, Orbassano (TO)

**Introduzione.** I sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) sono spesso causa di sospensione di una classe di farmaci che ha dimostrato di ridurre in modo rilevante morbidità e mortalità cardiovascolari. La prevalenza di miopatia è argomento discusso sia nei soggetti dislipidemicici (DIS) non diabetici sia nei soggetti con diabete tipo 2 e dislipidemia (DT2) a causa della soggettività dei sintomi, dell'assenza di un test specifico, delle comorbidità e del cosiddetto effetto nocebo. La nostra SSD partecipa al progetto PROSISA promosso dalla SISA con lo scopo di valutare la prevalenza dei SAMS.

**Scopo dello Studio.** Valutare in pazienti DIS o con DT2: 1) la prevalenza dei SAMS, in accordo con l'algoritmo diagnostico consigliato da EAS (Eur Heart J 36:1012, 2015); 2) i fattori associati.

**Soggetti e Disegno dello Studio.** Studio osservazionale retrospettivo in 964 pazienti (677 DT2, 287 DIS, trattati con statina nel periodo 01/2006-12/2015. Per i Tolleranti (SAMS-, T) sono stati valutati i dati all'ultima visita effettuata entro 12/2015 (V1); per gli Intolleranti (SAMS+, I) al primo episodio (V1) e al re-challenge (V3). I soggetti I sono stati classificati in parzialmente I (PI) se hanno tollerato almeno una statina al re-challenge, completamente I (CI) se non hanno tollerato alcuna statina.

**Risultati.** Alla V1 le due popolazioni (Tabella 1) differivano per età, BMI, fumo, ipertensione arteriosa, eventi CV, PA sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e colesterolo non-HDL, CPK, eGFR, ALT e AST. Alla V1 abbiamo rilevato: I n=133/964 (13,7%), DIS n=64 (22,3%) vs DT2 n=69 (10,2%) (p=0.000). In T, DIS vs DT2: età, 61±11 vs 69±10 anni (p=0.000); sesso, 101 F (45%) e 122 M (55%) vs 272 F (44,5%) e 336 M (55,5%) (p=NS); BMI, 27±4 vs 29±5 kg/m<sup>2</sup> (p=0.000); colesterolo totale, 199±39 vs 165±35 mg/dl (p=0.000); colesterolo LDL, 118±36 vs 91±30 mg/dl (p=0.000); colesterolo non-HDL, 145±37 vs 118±33 mg/dl (p=0.000); CPK, 169±337 UI/L, vs 107±73 UI/l (p=0.000). In I, DIS vs DT2: età, 58±9 vs 63±8 anni (p=0.000); sesso, 31 F (48%) vs 33 M (52%) vs 48 F (69,5%) vs 21 M (30,5%) (p=0.013); BMI, 27±3 vs 29±5 kg/m<sup>2</sup> (p=0.001); colesterolo totale, 210±40 vs 202±52 mg/dl (p=NS); colesterolo LDL, 129±36 vs 122±46 mg/dl (p=NS); colesterolo non-HDL, 158±38 vs 151±48 mg/dl (p=NS); CPK, 472±1190 vs 202±205 UI/l (p=NS). In DIS tra I e T, è risultata significativa la differenza di età (p=0.048), colesterolo totale (p=0.05), colesterolo LDL (p=0.038), colesterolo non-HDL (p=0.025) e CPK (p=0.01); in DT2, invece, età (p=0.000), sesso (p=0.000), colesterolo totale (p=0.000), colesterolo LDL (p=0.000), colesterolo non-HDL (p=0.000), CPK (p=0.000). Non vi erano dati del re-challenge in 16 pazienti. Nei rimanenti, i CI sono stati 57/964 (5,9%), in DIS 25/287 (8,7%) vs in DT2 32/677 (4,7%) (P=0.0001). I PI sono stati 60/964 (6,2%), 59/287 (20,5%) in DIS vs 58/677 in DT2 (8,5%) (p<0.0001). I valori lipidici e della CPK non hanno mostrato differenze significative tra i vari gruppi. Suddividendo i valori di CPK in classi in base all'entità dell'aumento, in I, DIS (mancanti 10% dei CPK) vs DT2 (mancanti 7% dei CPK) alla V1: 37,5% vs 62% ha avuto valori nella norma, 45% vs 28% ha avuto incrementi fino a 4 volte i limiti superiori della norma (ULN), 3% vs 3% tra 4 e 10xULN e 4,5% vs 0% oltre 10xULN. In T, DIS (CPK mancante nel 6%) vs DT2 (CPK mancante nel 10%): 76%

Tabella 1

N TOT = 964	DT2 (N = 677)	DIS (N = 287)	P-value
<b>Età (Anni)</b>	<b>68 ± 10</b>	<b>60 ± 11</b>	<b>0,000</b>
Sesso (F/M) (%)	46/54	47,1/53,9	NS
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29 ± 5	27 ± 4	0,000
Fumo (Si/Ex/No) (%)	13/23,3/16,8	18,5/33,1/44,3	0,000
Ipertesi (%)	81,4%	52,6%	0,000
Mal. Ateroscl. (%)	30,6%	15,7%	0,000
PAOS (mmHg)	129 ± 10	125 ± 10	0,000
PAOD (mmHg)	73 ± 7	72 ± 7	NS
Col_Tot (mg/dl)	169 ± 39	201 ± 40	0,000
Col_HDL (mg/dl)	48 ± 12	53 ± 14	0,000
Trigliceridi (mg/dl)	140 ± 75	140 ± 67	NS
Col_LDL (mg/dl)	94 ± 33	121 ± 36	0,000
Col_NHDL (mg/dl)	121 ± 37	148 ± 38	0,000
CPK (UI/l)	117 ± 100	235 ± 639	0,000
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74 ± 16	81 ± 14	0,000
ALT	25 ± 15	28 ± 13	0,011
AST	23 ± 9	25 ± 8	0,000

vs 83% ha avuto valori nella norma, 17% vs 7% ha avuto incrementi fino a 4xULN, 1% dei DIS >10xULN.

**Conclusioni.** Il 13,7% della popolazione ha avuto SAMS con almeno una statina (I), il 22,3% tra i DIS ed il 10,2% tra i DT2. Coloro che hanno accusato SAMS con almeno due statine (CI), sono stati il 5,9% della popolazione, 8,7% tra i DIS e 4,7% tra i DT2. I pazienti con DT2 I sono più anziani, più spesso donne e con un BMI più elevato rispetto ai DIS I. I valori lipidici e del CPK non differiscono tra le due popolazioni intolleranti, ma sono in entrambe più elevati rispetto alle proprie popolazioni tolleranti. CPK e SAMS spesso non correlano. Occorre applicare l'algoritmo diagnostico per discriminare i parziali dai veri intolleranti, perché entrambi possano beneficiare del trattamento più efficace.