

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

XX Congresso della Sezione Triveneto

Padova, 11 Maggio 2019

Il XX Congresso della Sezione Triveneto della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (S.I.S.A.) tenuto a Padova, in data 11 maggio 2019, ha dedicato suoi lavori all'aterosclerosi dalla prevenzione alla terapia.

Il programma del congresso ha permesso di spaziare dalla prevenzione alla terapia con relazioni riguardanti le principali strategie terapeutiche finalizzate ad ottimizzare la correzione dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

Nelle varie sessioni, infatti, non si è trattato solo delle alterazioni dell'assetto lipidico con le strategie di intervento terapeutico calibrate per classe di rischio cardiovascolare, ma anche di altri fattori di rischio come ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità e non ultimo come importanza l'infiammazione. Una sessione del programma è stata dedicata al trattamento delle complicanze multiorgano dell'aterosclerosi.

Trattare l'aterosclerosi, argomento trasversale di interesse multidisciplinare e multiprofessionale, ha permesso il coinvolgimento di numerose società scientifiche (SIMI, SIAPAV, ANMCO, ARCA).

Inoltre, era previsto un dibattito, data la necessità di sinergia tra i vari attori coinvolti nel trattamento dell'aterosclerosi, sulla necessità di elaborare un PDTA per le dislipidemie, strumento di clinical governance per ottimizzare la prestazione erogata.

Una sessione è stata dedicata alle comunicazioni orali dei nostri giovani ricercatori, anima vitale e risorsa importante della società su cui tutti noi investiamo per mantenere attiva la ricerca sull'aterosclerosi nelle generazioni future.

COMUNICAZIONI ORALI

GLI XANTOMI TENDINEI SI ASSOCIANO AGLI EVENTI CARDIOVASCOLARI IN SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: UNO STUDIO PILOTA

M. Biolo, P. Scarinzi, P. Bigolin, C. Panzavolta, M.V. Rabuini, R. Marin, D. Vianello, S. Bertocco, F. Fabris, E. Manzato, S. Zambon, L. Previato, A. Zambon
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Background. Gli xantomati al tendine d'Achille (ATX) sono segni patognomici di ipercolesterolemia familiare (FH), inclusi nei criteri clinici diagnostici di malattia. I pazienti con FH hanno un rischio *lifetime* di malattia cardiovascolare (CVD) molto alto dovuto agli elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C).

Obiettivi. Analizzare il significato clinico degli ATX nei soggetti con FH, in particolare valutare la possibile associazione con gli eventi cardiovascolari.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 95 soggetti con diagnosi di FH, confermata geneticamente in 83 pazienti e definita solo su base clinica (DLCN score >8) nei restanti 12 casi. Per tutti sono stati registrati l'anamnesi familiare e personale (ipertensione arteriosa, abitudine al fumo, diabete mellito ed eventi cardiovascolari, includendo sindrome coronarica acuta, angina, rivascolarizzazione coronarica, stroke, arteriopatia periferica carotidea e/o degli arti inferiori), esame obiettivo, profilo lipidico basale e dopo trattamento. La presenza di ATX è stata valutata anche mediante ecografia del tendine d'Achille, definita positiva per uno spessore di diametro massimo anteroposteriore >6,0 mm (Sensibilità 72%, Specificità 70%) e/o presenza di formazioni ipocogene.

Risultati. 71 pazienti (M=26, F=45) equivalenti al 74,7% del campione selezionato presentavano ATX, i quali rispetto al gruppo privo di ATX avevano un'età mediamente maggiore (48,1±14,8 vs 40,3±16,7 anni; $p<0,05$) e livelli di LDL-C basali più elevati (320,9±107,5 vs 235,9±50,7 mg/dl; $p<0,05$), spiegando anche un DLCN score più alto (9,1±4,6 vs 5,0±2,7; $p<0,05$) e un tempo di trattamento più prolungato (88,8±92,5 vs 35,8±57,5 mesi; $p<0,05$). Non è risultata significativamente diversa la distribuzione dei classici fattori di rischio per CVD tra i due gruppi. All'analisi logistica multivariata, nel modello corretto per età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare e LDL-C basale, usando come variabile dipendente la presenza di CVD, lo spessore tendineo è risultato il parametro più significativamente associato alla presenza di eventi cardiovascolari (OR 1,39; I.C. 95% 1,10-1,75; $p<0,05$).

Conclusioni. In questo studio pilota i risultati sembrano indicare un'associazione tra eventi cardiovascolari e l'ispessimento tendineo in soggetti con FH, in maniera indipendente rispetto ai tradizionali fattori di rischio per CVD. Questo attribuirebbe un significato aggiunto allo studio degli xantomati tendinei nell'ambito della ricerca del rischio cardiovascolare residuo nei malati di FH.

“MODICUS CIBI, MEDICUS SIBI” DIETOTERAPIA PER I MALATI DI CUORE DI PRIMO NOVECENTO

A. Cozza¹, P. Marson², G. Thiene³, M. Ripa Bonati¹
¹Sezione di Medicina Umanistica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova;
²UOC Immunotrasfusionale e Aferesi terapeutica, Azienda Ospedaliera di Padova; ³UOC Patologia Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova

L'osservanza di una corretta alimentazione rappresenta al giorno d'oggi, come è noto, uno dei cardini per il mantenimento di una buona salute. Il binomio cibo e salute risulta, inoltre, quanto mai saldo se riferito alle patologie dell'apparato cardiovascolare.

La dietoterapia ha costituito per secoli uno degli approcci terapeutici basilari dell'agire medico per molteplici patologie. Non sono mancate, altresì, indicazioni sui regimi alimentari per pazienti cardiopatici e/o con affezioni a carico dell'apparato cardio-vascolare. In questo caso specifico, proponiamo alcuni concetti sulla dieta del “cardiaco” così come indicati dai medici di inizio Novecento, epoca in cui sorse, a nostro avviso, l'alba dell'attuale Medicina cardiovascolare. Gli intenti terapeutici indirizzati verso i pazienti cardiopatici dell'epoca erano volti a scongiurare lo stato di “asistolia” (qui da intendersi più propriamente come una difficoltà e una alterazione della contrazione più che la sua assenza e sovrapponibile allo scompenso cardiaco). Il regime alimentare nelle patologie cardiovascolari veniva definito in base allo stato delle affezioni, queste suddivise in affezioni compensate e non compensate. In merito a lesioni valvolari, miocarditi e pericarditi in fase di compenso era proposto un “regime latte-ovo-vegetariano ipoclorurato” che prospettava una alimentazione a base di latte e formaggi freschi, uova, legumi vari e insalata, cereali e derivati, riso, patate, frutta cruda e cotta. Si poteva aggiungere un po' di carne bianca o rossa e di pesce. Gli alimenti sarebbero, inoltre, dovuti essere “poco salati” per un ammontare di 5-6 grammi di sale al giorno. Non concesse erano le carni nere, la selvaggina (soprattutto quella stagionata), conserve di carne e pesce, brodi ed estratti di carne, carni marinate o in salamoia, formaggi stagionati, crostacei e molluschi, spezie e salse forti. L'acqua pura era la principale bevanda alla quale si poteva affiancare, rigorosamente in quantità contenute, un po' di birra o sidro o vino (rosso o bianco). I pasti, frazionati in tre-quattro al giorno, dovevano essere poco abbondanti. Un analogo regime era prospettato nelle affezioni cardio-arteriose e nelle aortiti sempre in fase di compenso, ma questo doveva essere più stringente e severo.

In caso di cardiopatie non compensate e di “crisi di asistolia” (scompenso cardiaco acuto n.d.a.) si prescriveva una “dieta idrica pura” o, ancor meglio “l'acqua lattosata al 50%”. Dopo somministrazione di digitale e una volta ristabilita la diuresi, si aumentava moderatamente le quantità di latte fino all'indicazione del “regime latte-vegetariano declorurato”. Instaurato il compenso, il paziente poteva nuovamente seguire la dieta latte-ovo-vegetariana ipoclorurata.

Alcune indicazioni alimentari specifiche erano, inoltre, previste per pazienti con angiosclerosi e/o aterosclerosi. La dieta dell'angioscleroso era costituita da “regime misto, a predominanza latte-ovo-vegetariano, con pochissima carne e poco sale”. La dietoterapia per l'ateromatoso (e per gli individui predisposti) richiedeva delle indicazioni speciali ritenute necessarie a causa delle particolarità dell'ateroma definito come “una lesione caratterizzata essenzialmente da una degenerazione grassosa e da un'infiltrazione calcarea”. I pazienti ateromatosi avrebbero dovuto limitare i cosiddetti

“alimenti ricchi in calce” a cui appartenevano anche latte e legumi. Tuttavia era ritenuto un errore eliminare dalla dieta latte e legumi cosicché se ne proponeva piuttosto una loro maggior moderazione nella dieta la quale doveva configurarsi a regime misto e a predominanza latte-ovo-vegetariana: “si autorizzerà dunque il latte in dose moderata, e si indicheranno, fra i vegetali, quelli che contengono la minor quantità di calce”.

Labbé M. *Regimi alimentari, Collana “Biblioteca di terapia Gilbert e Carnot”, Vallardi, Milano. 1914; 413-421.*

Mariani F. *La moderna terapia, Vallardi, Milano. 1911; 82-83.*

Mozaffarian D. *Nutrizione e Malattie Cardiovascolari, in R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, Malattie del Cuore di Braunwald Trattato di Medicina Cardiovascolare, Elsevier, Milano. 2012; 1031-1046.*

PCSK9 FACILITATES VASCULAR CALCIFICATION UNDER UREMIC CONDITION: IN VITRO AND IN VIVO EVIDENCES

M.G. Lupo¹, P. Poggio², M. Camera^{2,3}, E. Faggini⁴, M. Rattazzi^{4,5}, N. Ferri¹

¹Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Padova; ²Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano; ³Università degli Studi di Milano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Milano; ⁴Department of Medicine, University of Padova; ^{4,5}Medicina Generale P, Ca' Foncello Hospital, Treviso

Introduction. Vascular calcification represents a main risk factor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease (CKD). Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) levels correlates with the presence of calcific aortic valve stenosis and carriers of the PCSK9 R46L loss-of-function variant have a low calcific aortic valve stenosis.

Aim. We investigated a possible role of PCSK9 on aortic calcification by using a uremic rat model of vascular calcification and *in vitro* cultured human smooth muscle cells (hSMCs) overexpressing PCSK9.

Results. Sprague-Dawley rats were fed a standard diet (n=10) or uremic diet containing 0.5% adenine (n=10) for 6 weeks. The uremic condition was documented by increased urine volume (26 ml/day vs 58 ml/day), plasma creatinine (25.7 μM vs 208 μM) and phosphate levels (2.64 μM vs 6.11 μM). High phosphate concentration was associated to aortic calcification determined by measuring aorta Ca²⁺ concentrations (0.34 mg/g tissue vs 2.48 mg/g tissue) and by von Kossa staining. This pathological condition was associated to a significant increase of total cholesterol (from 75.3 mg/dL to 107.6 mg/dL) and PCSK9 levels (from 40.1 ng/ml to 109.7 ng/ml). Higher expression of PCSK9 was also observed in kidney (+4.8 fold) and liver (+1.5 fold). The overexpression of PCSK9 in hSMCs (from 0.02 ng/ml to 11.3 ng/ml) induced a significant increase of extracellular calcification in response to 5 days exposure to 2.4 mM PO⁴ (+39% compared to control hSMCs), while PO⁴ reduced the release of PCSK9 from hSMCs (-33.6%) and the mRNA expression levels (-43%).

Conclusions. The present study indicates a direct role of PCSK9 on vascular calcification associated to a CKD condition. Further analysis will attempt to identify the molecular mechanism of this action and to study the effect of monoclonal antibodies anti PCSK9.

EFFETTI DELL'IPERINSULINEMIA SUI LIVELLI CIRCOLANTI DI PCSK9 IN PAZIENTI AFFETTI DA GRAVE OBESITÀ CANDIDATI ALLA CHIRURGIA BARIATRICA

C. Maneschi¹, A. Altomari¹, S. Galvan¹, M. Aventaggiato¹, D. Sandri¹, G. Targher¹, M.G. Lupo², M.G. Zenti¹, N. Ferri²

¹UOC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOUI Verona e Università di Verona; ²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova

Introduzione. La proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) è coinvolta non solo nel metabolismo lipidico, ma anche nell'omeostasi glucidica. Studi condotti nei topi hanno dimostrato che l'insulina stimola la trascrizione di PCSK9, ma i dati nell'uomo sono ancora controversi. Fra i pochi studi che hanno utilizzato il clamp euglicemico iperinsulinemico per indagare la relazione fra PCSK9 e l'omeostasi glucidica, alcuni hanno evidenziato una significativa riduzione di PCSK9, mentre altri, sia nei soggetti sani, sia in pazienti con diabete mellito di tipo 2, non hanno osservato cambiamenti significativi dei livelli circolanti di PCSK9.

Scopo. Valutare l'effetto dell'insulinemia sui livelli circolanti di PCSK9 in pazienti affetti da grave obesità utilizzando due modelli di iperinsulinemia: il carico orale di glucosio (OGTT) e il clamp euglicemico iperinsulinemico.

Materiali e metodi. Vengono presentati i dati preliminari di uno studio osservazionale, non randomizzato, tuttora in corso, di 11 pazienti (M/F = 3/8; età 41±11 anni, BMI 43,5±7,6 kg/m²) candidati ad intervento di chirurgia bariatrica (Sleeve gastrectomy o bypass gastrico). Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti a curva da carico orale di glucosio (OGTT) ed a clamp euglicemico iperinsulinemico con dosaggio dei livelli sierici di glucosio, insulina e PCSK9 durante entrambe le indagini.

Risultati. I livelli plasmatici di PCSK9 hanno mostrato una significativa riduzione durante OGTT (PCSK9 basale: 305,9±53 ng/ml, a 60 min 269,6±62 ng/ml, a 120 min 257,5±62 ng/ml, e a 180 min 298,6±76 ng/ml; p=0,007 test ANOVA per misure ripetute). In modo simile, l'iperinsulinemia acuta degli ultimo 30 minuti del clamp euglicemico iperinsulinemico ha determinato una significativa riduzione dei livelli plasmatici dell'enzima (PCSK9 basale 292,0±74 ng/ml, PCSK9 a 100 min 262,3±64 ng/ml, PCSK9 a 110 min 265,5±38 ng/ml, PCSK9 a 120 min 266,8±62 ng/ml; p=0,003). Con entrambi i test si è osservata una riduzione dei livelli circolanti di PCSK9 del 15-20%.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che in pazienti con grave obesità, l'iperinsulinemia indotta con due differenti test (OGTT e clamp euglicemico) abbia un'azione inibitoria sui livelli plasmatici di PCSK9. Si tratta di dati preliminari che dovranno trovare conferma in una più ampia casistica di pazienti che verranno valutati anche dopo il calo ponderale ottenuto con la chirurgia bariatrica.

MANCATA RISPOSTA AI PCSK9 INIBITORI IN PAZIENTE CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

V. Sanga¹, A. Baldassare Cefalù², R. Spina², V. Ingrassia², E. Bonora¹, M.G. Zenti¹

¹UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, AOUI Verona e Università di Verona; ²Promozione della Salute, Materno Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo

Riportiamo il caso di un uomo di 49 anni, afferente ai nostri ambulatori da marzo 2017 per ipercolesterolemia nota dall'adolescenza e intolleranza alle statine. Alla prima visita riferiva familiarità per ipercolesterolemia in entrambi i genitori e in due sorelle su tre, e per malattia cardiovascolare (nonno paterno). Istruttore in palestra, aveva fatto uso in passato di sostanze dopanti. Non fumatore. La terapia con atorvastatina era stata sospesa dopo pochi giorni di trattamento per mialgie, senza eseguire dosaggio di CK. All'esame obiettivo il paziente presentava xantomi ai gomiti, xantelasma e arco corneale. Il profilo lipidico, in assenza di trattamento ipolipemizzante, mostrava valori di colesterolo-LDL di 326 mg/dl. Gli accertamenti di screening cardiovascolare (ecocardiogramma, test da sforzo al cicloergometro, ecodoppler tronchi sovra-aortici) erano risultati nella norma.

Veniva avviata terapia con ezetimibe, ben tollerata, ma senza un apprezzabile effetto ipolipemizzante (LDL 318 mg/dl; Δ % -2.4%). Venivano quindi proposte diverse strategie terapeutiche (rosuvastatina 5 mg, fluvastatina 80 mg, pravastatina 20 mg, fenofibrato 145 mg), tutte sospese dopo pochi giorni per mialgie agli arti inferiori. La terapia con alirocumab 150 mg in associazione all'ezetimibe risultava ben tollerata ma senza effetto sui livelli di LDL-colesterolo (valori basali, a 3 e 6 mesi rispettivamente di 318 → 345 → 340 mg/dl). Il paziente è risultato non responder anche al successivo trattamento con evolocumab 140 mg.

L'analisi genetica condotta nell'ambito dello studio Lipigen, non ha riscontrato mutazioni nei geni valutati (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, STAP1, LIPA e APOE).

L'ulteriore analisi molecolare, eseguita a Palermo, ha individuato mutazioni del gene ABCG8 in eterozigosi (esone 13 c.2022A>T, p.Ter674Cys), di incerto significato clinico, e mutazione del gene ABCG8 in omozigosi (esone 13 c.1895T/C, p.Val632Ala) il cui effetto viene codificato come benefico.

Nel sospetto di sitosterolemia veniva avviata per alcune settimane dieta priva di steroli vegetali, senza ottenere una riduzione apprezzabile dei livelli di colesterolo.

Conclusioni. I dati genetici e l'assenza di risposta all'ezetimibe ci portano ad escludere la sitosterolemia. La storia familiare del paziente (entrambi i genitori con ipercolesterolemia), la comparsa in età adolescenziale di xantomi e xantelasma, e la mancata risposta agli inibitori di PCSK9 potrebbe suggerire una ipercolesterolemia familiare omozigote che al momento non ha trovato una conferma genetica. Poiché in questo paziente manca tuttora il dato dell'entità della risposta ipolipemizzante alle statine come stima della funzione del recettore LDL, abbiamo proposto un nuovo tentativo di trattamento con assunzione regolare di simvastatina 20 mg per alcune settimane per verificarne l'effetto ipolipemizzante. Riteniamo che acquisire questa informazione sia essenziale per procedere con nuove possibili strategie terapeutiche (lomitapide, acido bempedoico, aferesi lipoproteica).

Tuttavia va anche considerato che l'assenza di attività recettoriale non è il solo meccanismo di mancata risposta ai PCSK9inibitori, una ulteriore ipotesi può essere una alterazione nel sito di legame di PCSK9 per alirocumab o evolocumab. In letteratura ci sono al-

cune segnalazioni di non responder ai PCSK9inibitori, in molti casi senza una chiara interpretazione di un fenomeno che dovrebbe essere approfondito con progetti di ricerca dedicati.

ASSOCIATION BETWEEN PLASMA CERAMIDES AND SEVERITY OF CORONARY-ARTERY STENOSIS IN PATIENTS WITH CLINICAL INDICATIONS FOR CORONARY ANGIOGRAPHY

A. Mantovani¹, S. Bonapace², G. Lunardi³, G. Targher¹

¹Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona; ²Division of Cardiology, "IRCCS Sacro Cuore - Don Calabria" Hospital, Negrar, Verona; ³Division of Medical Oncology, "IRCCS Sacro Cuore - Don Calabria" Hospital, Negrar, Verona

Objective. Recent prospective studies have identified specific plasma ceramides as strong predictors of major adverse cardiovascular outcomes in patients with established or suspected coronary artery disease (CAD). Presently, it is unknown whether higher circulating levels of specific ceramides are also associated with a greater angiographic severity of coronary-artery stenoses in this high-risk patient population.

Approach and Results. We measured six previously identified high-risk plasma ceramide molecules [Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/24:0) and Cer(d18:1/24:1)] in 167 consecutive patients with established or suspected CAD, who underwent urgent or elective coronary angiography. Approximately 60% of these patients had significant coronary stenosis ($\geq 50\%$) at the level of left anterior descending (LAD) artery. Of the six measured plasma ceramides, higher circulating levels of Cer(d18:1/20:0) (adjusted-odds ratio 1.39, 95% CI 1.0-1.99), Cer(d18:1/22:0) (adjusted-odds ratio 1.57, 95% CI 1.08-2.29) and Cer(d18:1/24:0) (adjusted-odds ratio 1.59, 95% CI 1.08-2.32) were significantly associated with the presence of LAD stenosis $\geq 50\%$ after adjustment for age, sex, smoking, pre-existing CAD, hypertension, diabetes, dyslipidemia, estimated glomerular filtration rate and plasma C-reactive protein levels. Similar results were found after excluding patients (n=30) undergoing urgent coronary angiography.

Conclusion. This cross-sectional study shows for the first time that higher circulating levels of specific ceramides are independently associated with a greater angiographic severity of coronary-artery stenoses in patients with suspected or established CAD referred for clinically indicated coronary angiography.

EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON PCSK9INIBITORI SUI LIVELLI DI LIPOPROTEINA(A) IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO CON IPER-LIPOPROTEINEMIA(A)

E. Paiola, V. Sanga, C. Conforti, C. Maneschi, D. Travia, E. Bonora, M.G. Zenti.
UOC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOUI Verona

Background. La lipoproteina(a) [Lp(a)], è una lipoproteina a bassa densità (LDL), la cui componente proteica, apoB, è legata con un legame disolfuro all'apoproteina(a). Per la sua peculiare composizione, Lp(a) è coinvolta nei processi di danno vascolare e studi epidemiologici retrospettivi, prospettici e genetici hanno mostrato una associazione fra elevati livelli di Lp(a) e rischio cardiovascolare (CV). I livelli di Lp(a) non possono essere modulati con interventi sullo stile di vita e non esiste ancora un trattamento farmacologico specificamente approvato per la Lp(a)iperlipoproteinemia. I documenti di consenso dell'EAS a partire dal 2010 raccomandano di misurare Lp(a) in pazienti a rischio intermedio/elevato e con malattia CV prematura, suggerendo valori desiderabili di Lp(a) <50 mg/dl. L'afesi lipoproteica determina una riduzione di Lp(a) del 60-80% con una singola seduta di trattamento, e ha dimostrato di ridurre il rischio CV in soggetti con Lp(a)iperlipoproteinemia regolarmente trattati. Tra i farmaci di recente introduzione, gli inibitori di PCSK9, hanno dimostrato di ridurre Lp(a) del 20-30%, ma non ci sono ancora studi che abbiano valutato il loro impatto in pazienti con Iperlipoproteinemia(a).

Obiettivo. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare l'effetto del trattamento con alirocumab ed evolocumab sulle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) in pazienti ad alto rischio CV e con iperlipoproteina(a).

Metodi. Studio di coorte, osservazionale monocentrico su 60 pazienti in terapia con inibitori di PCSK9 afferenti agli ambulatori dedicati alle dislipidemie dell'Ospedale di Borgo Trento di Verona. Per tutti i pazienti stati raccolti parametri antropometrici, storia di malattia cardiovascolare, presenza di forme familiari di ipercolesterolemia, storia di intolleranza alle statine, ed è stato monitorato il profilo lipidico in corso di trattamento con PCSK9inibitori.

Risultati. L'intera coorte era costituita da 60 pazienti (28 F e 32 M), età 63±10 anni (media±DS). 17 pazienti erano trattati con alirocumab 75 mg, 16 con alirocumab 150 mg e 21 con evolocumab 140 mg. I pazienti erano tutti ad alto rischio CV: il 66,7% dei pazienti presentava storia di malattia CV, il 66,7% una vasculopatia periferica, 21 soggetti (35%) erano affetti da ipercolesterolemia familiare (HeFH da mutazione LDLR). L'intolleranza alle statine era presente nel 45% dei soggetti, 5 erano diabetici (8,3%) e 12 presentavano alterata glicemia a digiuno (20%). Al basale il Colesterolo LDL era di 158±64 mg/dl, e la mediana di Lp(a) era di 58 mg/dl [range interquartile 13-91]. 31 soggetti presentavano Lp(a) basale <30 mg/dl, 4 pazienti avevano valori di Lp(a) compresi fra 30 e 59 mg/dl, 8 pazienti con Lp(a) compresa fra 60 e 99 mg/dl e 6 pazienti con Lp(a) ≥100 mg/dl. Nei 29 soggetti con Lp(a) basale >30 mg/dl, la mediana di Lp(a) basale era di 85,3 mg/dl [range interquartile 61-121], a tre mesi di 95 mg/dl [range interquartile 59-126], a 6 mesi di 102 mg/dl [range interquartile 72-107], a 12 mesi di 114 mg/dl [range interquartile 59-146]. Solo nei 4 pazienti con valori basali di Lp(a) compresi fra 30 e 59 mg/dl la terapia con PCSK9-inibitori ha determinato il raggiungimento di valori di Lp(a) <50 mg/dl.

Discussione. Nella nostra esperienza la terapia con PCSK9inibitori ha determinato la riduzione di Lp(a) al di sotto dei 50 mg/dl solo nei pazienti con Lp(a) basale <60 mg/dl. In base a questi dati, per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare con Lp(a) >60 mg/dl dovrebbe essere considerato il trattamento con afesi lipoproteica.

LO XANTOMA TENDINEO NELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: DALLA CLINICA ALL'ECOGRAFIA

P. Scarinzi, M. Biolo, P. Bigolin, C. Panzavolta, M.V. Rabuini, R. Marin, D. Vianello, S. Bertocco, F. Fabris, E. Manzato, S. Zambon, L. Previato, A. Zambon
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Introduzione. Gli xantomi tendinei nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare sono il risultato dell'accumulo di colesterolo all'interno del tendine, così come avviene a livello vascolare, con progressivo ispessimento dello stesso. L'esame clinico nell'identificazione degli xantomi a livello tendineo risulta utile soltanto nelle fasi più avanzate della malattia. Il ruolo dell'ecografia tendinea nell'identificazione degli xantomi tendinei in pazienti con ipercolesterolemia familiare non è stato ancora ben definito.

Obiettivi. Analizzare, in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, il valore diagnostico dell'ecografia nell'identificazione degli xantomi tendinei rispetto al solo esame clinico.

Materiali e Metodi. Tra Febbraio 2016 e Luglio 2019 sono stati reclutati 121 soggetti sottoposti ad analisi genetica per sospetta Ipercolesterolemia Familiare. Sono stati raccolti l'anamnesi, l'esame obiettivo, il profilo lipidico completo e il Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) score di ciascun paziente. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad ecografia del tendine di Achille bilateralmente volta alla valutazione dello spessore anteroposteriore, dell'ecostruttura e della presenza di formazioni ipoecogene all'interno del tendine. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con pregresse rotture tendinee.

Risultati. Sono stati valutati 46 maschi e 75 femmine con un'età media di 46,9 anni di cui 84 affetti da Ipercolesterolemia Familiare sulla base dell'analisi genetica e 37 soggetti affetti da ipercolesterolemia ma analisi genetica risultata negativa o normocolesterolemici. Soltanto l'11,6% dei soggetti presentava xantomi tendinei apprezzabili all'esame clinico mentre ben il 56% rispettava i criteri per una diagnosi ecografica di xantoma tendineo. Inoltre i soggetti con xantomi clinicamente evidenti presentavano un'età media più avanzata rispetto ai soggetti con riscontro ecografico (56,4 vs 49,4 anni). L'esame clinico e l'esame ecografico presentavano rispettivamente una sensibilità del 16,7% e del 67,8% oltre ad una specificità del 100% e del 70,2%. L'ecografia tendinea presentava quindi un buon rapporto di verosimiglianza positivo (LR+=2,27) delineandosi quindi come test di conferma diagnostica piuttosto che di esclusione.

Conclusioni. Seppur patognomoni di Ipercolesterolemia Familiare gli xantomi tendinei apprezzabili all'esame clinico possono essere riscontrati solo in una bassa percentuale di soggetti e in un'età più avanzata. L'esame ecografico, pur perdendo di specificità, migliora l'identificazione degli xantomi permettendo, se associato ad un'accurata anamnesi e ad un esame obiettivo completo, una diagnosi sempre più precoce di Ipercolesterolemia Familiare.

ATTIVAZIONE DEI NEUTROFILI E RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI. STUDIO SU PAZIENTI CON MALATTIA ATERTROMBOTICA ACUTA

L. Tonon¹, E. Faggin¹, C. Nardin¹, M. Tiepolo¹, C. Cernetti², M. Fusaro³, M. Rattazzi¹

¹Medicina Generale 1, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova; ²UOC di Cardiologia, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana; ³UOC di Radiologia, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana

Introduzione. I neutrofilii sono stati recentemente implicati nella patogenesi dell'aterosclerosi e nell'insorgenza della sindrome coronarica acuta (ACS) attraverso molteplici meccanismi, compreso il rilascio di Neutrophil Extracellular Traps (NETs), ovvero fibre extracellulari formate da DNA, istoni e proteine ad azione antimicrobica.

Scopo. Lo scopo del nostro studio è quello di valutare lo stato di attivazione dei Neutrofilii e dei meccanismi di NETosi in pazienti affetti da ACS (STEMI/NSTEMI) rispetto a pazienti senza evidenza di malattia aterotrombotica acuta.

Metodi. Sono stati reclutati 200 pazienti sottoposti a studio Angio-TC coronarica di cui 86 con evidenza di malattia aterosclerotica non complicata (CAD, lesioni non critiche <50%) e 114 pazienti con assenza di lesioni coronariche (NO-CAD), oltre a 27 pazienti con ACS.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati antropometrici e clinici ed è stato eseguito un prelievo ematico per valutare i livelli circolanti di alcuni markers di attivazione dei neutrofilii e NETosi, quali la Lattoferrina (LF), la Proteinasi-PR3, l'Elastasi Neutrofila (PMN) e la Lipocaina Neutrofila Gelatinasi-Associata (NGAL). I livelli circolanti di questi marcatori, insieme ad altri parametri ematochimici di routine, sono stati confrontati fra i tre gruppi di pazienti.

Risultati. L'analisi ha evidenziato un incremento significativo dei livelli di NGAL e PMN nella popolazione ACS sia rispetto ai soggetti senza coronaropatia (rispettivamente $p=0.005$ e $p=0.009$), che rispetto ai pazienti con CAD non complicata (rispettivamente $p=0.002$ e $p=0.010$). Un aumento significativo dei livelli sierici di LF è stato osservato nella popolazione CAD rispetto ai soggetti NO-CAD ($p=0.014$) mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata documentata per PR3. Dopo aggiustamento per fattori di rischio tradizionali i livelli plasmatici di NGAL, ma non di PMN, risultano indipendentemente associati alla presenza di ACS ($p=0.013$).

Conclusioni. Abbiamo evidenziato un aumento significativo dei livelli circolanti di alcuni marcatori di attivazione dei neutrofilii in soggetti affetti da ACS, suggerendo un ruolo per questo tipo cellulare nelle complicanze aterotrombotiche acute dell'aterosclerosi.