

ABSTRACT

Congressi Regionali

Sezione
Toscana 2019

Sezione
Piemonte, Liguria,
Valle D'Aosta 2019

Sezione
Siculo-Calabria 2019

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

XX Congresso della Sezione Toscana

Pisa, 7-8 Giugno 2019

Il Congresso Regionale SISA della Sezione Toscana, che si svolgerà il 7 e 8 giugno 2019 a Pisa, presso l'Area della Ricerca del CNR, sarà occasione per approfondire il ruolo delle dislipidemie nelle patologie d'organo e di sistema, valutando in particolare la relazione tra le dislipidemie ereditarie e le complicanze in ambito cardiovascolare e nefrologico. Saranno presi in esame gli aspetti fisiopatologici e clinici, discutendone le implicazioni per gli operatori sanitari ed i decisori pubblici.

Il Congresso sarà occasione per un aggiornamento sulla disponibilità di nuovi percorsi terapeutici il cui impiego richiede non solo competenza farmacologica e diagnostica, ma anche consapevolezza della ricaduta sulla spesa sanitaria, indirizzando così verso scelte appropriate e socialmente sostenibili.

Una sezione del programma sarà dedicata al ruolo dell'aferesi delle lipoproteine come approccio terapeutico per la prevenzione e la cura di dislipidemie genetiche ancora orfane di un'efficace terapia farmacologica.

Fiduciosa che il Congresso sarà un appuntamento di interesse e di confronto scientifico,

Dott.ssa Tiziana Sampietro

COMUNICAZIONI ORALI

PCSK9: A ROLE IN THE PROGNOSTIC STRATIFICATION OF SEPTIC PATIENTS?

E. Camilleri, F. Innocenti¹, A. Sereni, A. Murri, E. Sticchi, B. Giusti, R. Marcucci, A.M. Gori, R. Pini¹

Dep. of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence-Atherothrombotic Diseases Center, Careggi Hospital Firenze; ¹High-Dependency Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Background. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) plays a critical role in regulating circulating cholesterol levels, through the reduction of the membrane-associated low-density lipoprotein (LDL) receptor. In experimental models plasma PCSK9 levels were increased in sepsis. At normal levels, PCSK9 has no influence upon hepatocyte bacterial endotoxin clearance, but as levels rise, there is a progressive inhibition of clearance. Recently it has been shown that decreased function of PCSK9 increases survival of septic patients. Aim of this study was to assess prognostic value of an early assessment of PCSK9 levels in septic patients.

Methods. Between November 2011 and December 2016, 263 patients were enrolled in a prospective analysis aiming to find reliable biomarkers for an early sepsis diagnosis. Patients admitted to our High-Dependency Unit from the Emergency Department (ED) with a diagnosis of severe sepsis/septic shock were eligible. We evaluated vital signs and laboratory data at ED admission (T0), at 6 hours (T6) and after 24 hours (T24); Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score) was calculated at every evaluation point. Primary end-points were 7-day and 28-day mortality.

Results. Mean age of the study population was 74±14 years, 58% male gender; mean SOFA score at admission was 5.3±2.7. The most frequent infection source was respiratory (45%). Day-28 mortality was 25%. PCSK9 normal values are lower than 250 ng/ml; in septic patients, at every evaluation point, PCSK9 level was significantly higher than normal range reported in previous studies (T0 661±405 ng/mL, T6 687±417 ng/mL, T24 718±430 ng/mL). There was no significant difference between patients with Gram+ or Gram- pathogen infection (T0: 641±493 ng/mL vs 701±406 ng/mL; T6: 652±433 ng/mL vs 769±389 ng/mL; T24: 690±397 ng/mL vs 811±501 ng/mL, all p=NS). No correlation between SOFA score values and PCSK9 levels at all evaluation were found. We divided the study populations in two subgroups according to the level of T0 SOFA score (\leq and >5): PCSK9 levels were comparable regardless the severity of sepsis-induced organ damage (T0: 696±381 vs 614±444; T6: 716±417 vs 631±421; T24: 709±413 vs 716±470 ng/mL, all p=NS). Finally we compared PCSK9 levels in patients with T0 lactate level \leq and >2 : even in this analysis we did not find any significant difference (T0: 672±485 vs 642±365; T6: 689±449 vs 664±373; T24: 711±392 vs 698±452 ng/mL, all p=NS). Only at T0 non-survivors by day-28 showed a significantly lower level than survivors (549±437 ng/mL vs 696±390 ng/mL, p=0.016); all the other evaluations were comparable regardless of the outcome, both considering day-7 and day-28 mortality rate. An Analysis for Repeated Measures between T0 and T24 levels did not show any significantly different trend between day-7 (T0: 668±389 vs 623±492; T24: 702±388 vs 843±669 ng/mL) and day-28 (T0: 696±390 vs 549±437; T24: 718±392 vs 719±553 ng/mL) survivors and non-survivors (all p=NS).

Conclusions. PCSK9 levels were increased in septic patients, but they did not show any significant association with indexes of hypoperfusion and with the severity of organ damage; patients with an above-the-median level showed a significantly reduced mortality rate.

ASSOCIATION BETWEEN GLOBAL CARDIAC CALCIFICATION (GCCS) AND OSTEOPOROSIS

P. Carrai, T. Picchioni, M. Alessandri, A. Incisore, C. Caffarelli, S. Gonnelli

Department of Medicine and Neurosciences, University of Siena, Policlinico Le Scotte, Siena

Background. Epidemiologic and clinical data have suggested the existence of a biologic linkage between bone and vascular system. Osteoporosis and atherosclerosis are two prevalent major health-care concerns that frequently coexist. Several studies reported correlation between lower values of Bone Mineral Density (BMD) and cardiovascular events. Furthermore literature suggests that cardiac calcification (measured with Global Cardiac Calcium Score, GCCS) is associated with cardiovascular events and mortality.

Aim. This study aimed to evaluate if cardiac calcium deposit was correlated with BMD.

Methods. In 36 subjects assessed for bone fracture risk (mean age 72±5.7 years) we measured Bone Mineral Density (BMD) at lumbar spine (BMD-LS) at femur (Neck: BMD-FN; Total: BMD-FT) and we assessed with echocardiography a global cardiac calcium score (GCCS).

GCCS is a semi-quantitative score, that was applied assigning points for calcification in the aortic root and valve, mitral annulus and valve and sub-mitral apparatus, and points for restricted leaflets mobility (1).

Results. The results show that there is a significant inverse correlation between BMD-FN and BMD-FT with GCCS ($r=-0,285$, $p<0,05$ and $r=-0,376$, $p<0,05$ respectively). No significant correlation was found between BMD-LS and GCCS.

Dividing patients into two groups based on presence of bone fragility fractures (13 patients with fragility fractures and 23 patients without) we observed that the value of GCCS was higher in patients with bone fragility fractures (2,54±1,3 Vs 2,30±1,5) but not statistically significant.

Moreover, dividing patients on the basis of presence of sarcopenia (9 patients with sarcopenia and 27 patients without sarcopenia) we found that the values of GCCS was higher in patients with sarcopenia (3,0±1,4 vs 2,1±1,4) even though the difference didn't reach statistical significance.

Conclusion. Our data suggest link between osteoporosis and cardiac calcification. The burden of cardiac calcium seems to be higher in patients with fragility fractures. These findings confirm that osteoporotic patients have an higher risk of cardiac and vascular calcification and this confirm the greater risk of cardiovascular events in osteoporotic patients.

Reference

1. Lu M.L., et al. J Am Soc Echocardiogr. 2016.

GENETIC SUSCEPTIBILITY FOR ANEURYSMAL DISEASE: ROLE OF LRP1 RS1466535, ZNF335 RS3827066 AND LDLR RS6511720 GENE POLYMORPHISMS

S. Galora, E. Sticchi, R. De Cario, G. Pepe, A. Kura, A. Volta, B. Giusti
z-nm-bnm-bnm

Background. A genome wide association study (GWAS) evaluated the possible correlation of 535,296 polymorphisms with the abdominal aortic aneurism (AAA); the rs1466535 polymorphism in the low density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP1) was associated as a risk factor, both in the internal replication study, and in a replication study conducted by our group. Further analysis showed other genetic variants associated with AAA including the rs3827066 polymorphism of the ZNF335 gene (zinc finger protein 335) and rs6511720 of the LDLR gene (low density lipoprotein receptor). Previous studies carried out on murine models have shown that the LRP1 knock-out in cells of the smooth musculature leads to vascular pathologies very similar to Marfan syndrome (MFS), triggering the development of aneurysmal disease. The aim of the study was to evaluate whether these three variants rs1466535, rs3827066 and rs6511720 are specific AAA susceptibility factors or if they are related to thoracic aneurysmal disease in MFS patients.

Methods. We used Gene Catcher (Invitrogen) on Freedom Evo platform (Tecan) for genomic DNA extraction from peripheral blood and subsequent genotyping analysis by real time PCR technology with TaqMan probes specific for the three polymorphisms (Life Technologies). We enrolled 225 patients with MFS referred to the Regional Reference Center for Marfan Syndrome and Related Diseases and 536 control subjects. Statistical analyzes were performed using the SPSS v.19 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Results. Polymorphisms are in Hardy-Weinberg equilibrium both in patients and controls. Traditional cardiovascular risk factors analysis highlights a higher prevalence of dyslipidemia, diabetes, smoking and high blood pressure in controls than in patients with MFS (34.9% vs 13.2%, $p < 0.0001$; 5.6% vs 0%, $p = 0.001$; 44.6% vs 17.9%, $p < 0.0001$; 24.4% vs 17.7%, $p = 0.052$). The genotype distribution analysis highlights a prevalence of homozygous TT for the polymorphism rs1466535 LRP1 in controls than in patients (8.1% vs 4%, $p = 0.042$), suggesting a possible protective role. About rs3827066 ZNF335, the T allele carriers (CT + TT) had a higher prevalence in MFS patients compared to controls (28.9% vs 20.6%, $p = 0.025$), suggesting a possible role as a risk factor. The genotype distribution of the LDLR rs6511720 polymorphism did not differ statistically between cases and controls ($p = 0.407$). At multivariate logistic regression (adjusted for traditional cardiovascular risk factors), the rs3827066 and the did not remain statistically significant [rs3827066: OR=0.70 (95% CI 0.39 to 1.22), $p = 0.215$ and rs1466535: OR=0.72 (95% CI 0.26 to 2.01), $p = 0.536$]. Furthermore these three polymorphisms were not significant determinants of the diameters of the thoracic aortic root in MFS patients.

Conclusions. Rs1466535 polymorphisms of the LRP1 gene, the rs3827066 polymorphism of the ZNF335 gene and rs6511720 of the LDLR gene previously associated with AAA do not represent significant and independent determinants of thoracic aneurysmal disease in MFS patients.

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS ADMINISTRATION IS ASSOCIATED WITH VARIATIONS IN INFLAMMATORY AND METALLOPROTEINASE LEVELS

R. Marcucci¹, E. Camilleri², D. Poli², L. Mannini³, B. Giusti², A.P. Cellai³, A. Alessandrello Liotta³, A. Sereni², R. De Cario², A.Kura², A. Volta², E. Sticchi², A.M. Gori²

¹Center for Atherothrombotic Disease, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; ²University of Florence; ³AOU Careggi, Florence

Background. Although using drugs directly targeting factor Xa or thrombin (DOACs) for effective anticoagulation is now well established, evidence has emerged suggesting that factor Xa and thrombin are involved in other pathophysiological cellular processes, including inflammation and atherosclerotic plaque stabilisation. DOACs clinical efficacy and safety has been widely demonstrated in various clinical studies, but very few studies have instead evaluated their possible pleiotropic effects, especially anti-inflammatory and anti-proliferative ones. These effects, demonstrated for other cardiovascular drugs (such as statins and parenteral anticoagulants), underline the role of inflammation as a common pathophysiological substrate in diseases for which direct oral anticoagulants are used.

Purpose. To evaluate the effect of DOACs on inflammatory and metalloproteinase molecules.

Methods. Fifty-four patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism were included in the study. Sixteen patients were prescribed dabigatran, twenty rivaroxaban and eighteen apixaban. Inflammatory markers (IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-10, TNF-alpha, VEGF-alpha, ICAM-1 and VCAM-1) and metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, and MMP-10) were measured 1 month and 6 months after the initiation of DOACs (T1 and T2, respectively). Biomarkers were assessed by using the Bio-plex suspension array system. In order to evaluate the grade of inflammation, patients treated with DOACs were divided into three categories on the basis of the grade of inflammation (low, moderate and elevated grade of inflammation). At this purpose the levels of cytokines IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α were divided into tertiles and were used to calculate a global grading of inflammation.

Results. Mean age was 73 ± 15 years, 40.7% (22) were women and the mean CHADS2 score was 2.65 ± 1.2 . Among the inflammatory markers, IL-10, TNF-alpha, VCAM-1 and VEGF levels were significantly ($p < 0.05$) higher at T2 than at T1. As concerns pro-/anti-inflammatory ratios, 6 months after the initiation of DOACs (T2) IL-6/IL-10, IL-8/IL-10 ratios were significantly lower ($p < 0.01$) than those found at T1. At T2 we found significantly ($p < 0.05$) higher levels of MMP-7 and MMP-10. As concerns the others MMPs, no significant differences were observed between T2 and T1 levels. No significant correlations inflammatory, metalloproteinases molecules and DOACs plasma concentrations were also found. By using the global inflammation score, we identify at T1 30 patients (55.5%) in which the global inflammation level was low, 10 patients (18.5%) with moderate grade of inflammation and 14 (30%) with high level of inflammation. Treatment for six months with DOACs is associated with a significant reduction of patients classified in the group with high level of inflammation.

Conclusions. Treatment with new anticoagulants is associated with variations in systemic inflammation markers, and in metalloproteinases, suggesting that, beyond the well known anticoagulant activities, DOACs may modulate also the inflammatory and remodeling processes and that thrombin and factor Xa appear to be involved in the pathophysiological mechanisms of non-valvular atrial fibrillation.

THE INTERPLAY OF PERICARDIAL FAT AND CORONARY CALCIUM ON CARDIOVASCULAR RISK, HIGHLIGHTED BY CT IMAGING WITH A MACHINE LEARNING APPROACH

A. Ripoli¹, D. Della Latta¹, N. Martini¹, D. Chiappino¹
¹Deep Health Unit, Fondazione Toscana “Gabriele Monasterio”

Purpose. Atherosclerosis is a complex disease, whose progression can be conveniently assessed by a plethora of biomarkers. Aim of this work is the assessment of their global impact on cardiovascular risk, taking into account their interwoven relationships, and capturing the underlying mechanisms of disease.

Material and Methods. We investigated a sample constituted by 1282 subjects from the asymptomatic general population of the MHELP screening study (age: 60.7+/-8.3 years; males =44.8%; cardiovascular events =2.6%). Every subject underwent an MSCT examination, an echo study and bio-humoral laboratory tests.

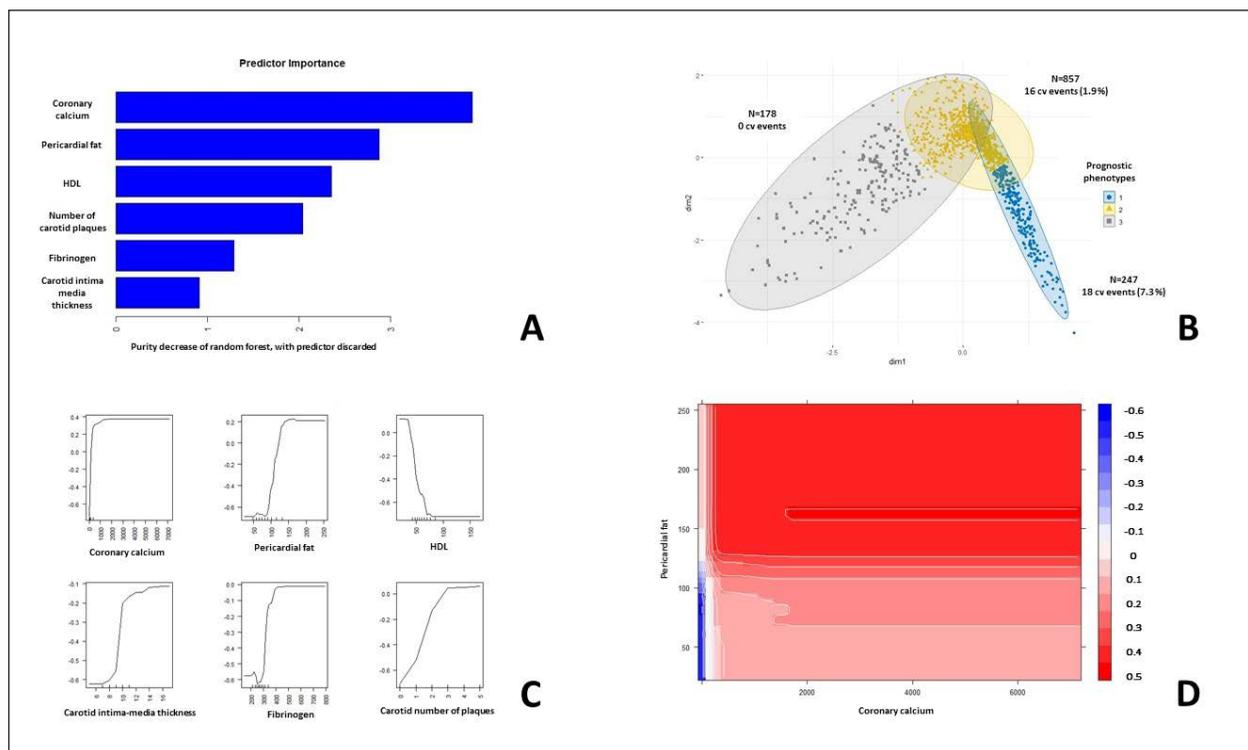
A quantification of heart and pericardial fat volumes was obtained from CT imaging. For this purpose, a fully convolutional U-Net architecture was trained on the dataset, extracting the mask related to the heart area. On the obtained mask, a threshold was applied

(-190: -40 HU) to extract and quantify pericardial fat. Risk analysis was performed with a machine learning approach on a set of 60 potential predictors. Considering the small number of events, we built a weighted random forest (WRS) on the whole set of predictors and on a more compact set of six predictors, selected by univariate logistic regression.

Results. The best predictive performance was furnished by WRS grown on the subset of six predictors (coronary calcium, pericardial fat, HDL, fibrinogen, carotid intima-media thickness and number of carotid plaques), obtaining an out-of-bag sensitivity of 78%, a specificity of 76% and a global accuracy of 76%. The ranking of importance of the predictors was calculated, while their percentage impact on risk was computed by partial dependence plots (PDPs). PDPs were computed for the single predictors and for the interplay of calcium and fat. The fuzzy clustering of WRS proximity measure was used to identify three partially overlying prognostic phenotypes, with an average increase in the risk from 0% to 1.9% and 7.3%.

Conclusions. The major impact of coronary calcium on cardiovascular risk appears to be modulated by pericardial fat.

Clinical relevance. Our approach furnished a compact and accurate algorithm to predict cardiovascular events in the general population.



LIPOPROTEIN (A) LEVELS PREDICTS MORTALITY AND HAEMORRHAGIC TRANSFORMATION IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS TREATED WITH THROMBOLYSIS: RESULTS FROM THE MAGIC STUDY

E. Sticchi, A. Sereni, B. Piccardi, A.M. Gori, M. Nesi, A. Murri, V. Palumbo, B. Giusti, F. Arba, P. Nencini, G. Pracucci, A. Kura, D. Inzitari
Vnb.<bv<

Background and purpose. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is endowed with both proatherosclerotic and prothrombotic properties: promotes smooth muscle cell proliferation, endothelial cell adhesion molecule expression, foam cell generation, and endothelial dysfunction. Elevated Lp(a) levels are significantly associated with higher incidence of ischemic stroke. Aim: We aimed to investigate whether Lp(a) levels taken before recombinant plasminogen activator (rtPA) administration predict adverse clinical outcomes in tPA treated ischemic stroke patients of the MAGIC Study.

Methods. Blood samples were taken before and 24-h after rtPA from 327 patients (mean age 68 years, median NIHSS 11). Pre-rtPA values and delta median values [(24-h biomarker - pre-rtPA biomarker)/(pre-rtPA biomarker)] of Lp(a) were analyzed in relation to:

- 1) 3-month death;
- 2) symptomatic hemorrhagic transformation.

Results. Pre-tPA levels of Lp(a) were significantly different in patients who died with respect to survivors [141 (92-258) vs 90 (44-175) mg/L, $p=0.010$]. Similarly, Lp(a) values were significantly higher in patients with than without hemorrhagic transformation [138 (72-263) vs 91 (44-175) mg/L, $p=0.049$]. Adjusting for age, sex, glycemia, baseline NIHSS, history of atrial fibrillation, or congestive heart failure, history of inflammatory diseases or infections occurred within the last 7 days before stroke onset, pre-tPA Lp(a), in addition to pre-tPA A2M and deltaMMP-9 remained significantly and independently associated with 3 month-death [OR (95% CI): pre-tPA Lp(a): 2.63 (1.26-5.48), $p<0.010$; A2M: 1.63 (1.18-2.25), $p=0.003$; deltaMMP9: 1.72 (1.20-2.47), $p=0.003$]. At logistic regression analysis, after adjustment for major clinical determinants of outcomes, in addition to deltaMMP-9, pre-tPA Lp(a) levels remain a significant and independent determinant of hemorrhagic transformation [OR (95% CI) Lp(a): 1.78 (1.04-3.03), $P=0.035$; deltaMMP9: 1.48 (1.08-2.102), $p=0.014$].

Conclusion. Our findings suggest that in addition to A2M and deltaMMP-9 also high levels of Lp(a) are significant and independent markers of mortality and hemorrhagic transformation. Lp(a) may be used to improve prediction of unfavourable outcomes in the clinical setting of ischaemic stroke patients treated with thrombolytic therapy.

LARGE GENES PANEL TARGETED HIGH-THROUGHPUT SEQUENCING IN DETERMINING MONOGENIC AND POLYGENIC NATURE OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN RESEARCH AND DIAGNOSIS

E. Sticchi¹, A. Volta¹, A. Magi¹, R. De Carlo¹, A. Kura¹, A. Murri¹, E. Grifoni², A.M. Gori², R. Marcucci², B. Giusti²
¹Dept. Exp. and Clinical Medicine, Univ. of Firenze;
²Dept, Exp. and Clinical Medicine, Univ. of Florence, Atherothrombotic Diseases Centre, Careggi Hospital, Florence

Background. Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by elevated plasma levels of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), which can lead to premature cardiovascular disease. FH is caused mainly by mutations in *LDLR*, *APOB* and *PCSK9* genes. However, many subjects with primary hypercholesterolemia did not demonstrate functional mutations in any of these genes. Aim of this work is to sequence, through a targeted high-throughput sequencing (HTS) strategy, 55 genes, involved in FH or other alterations of lipid profile, in patients with suspected FH. The design also allow to genotyped all variants included in the Talmud et al. (2013) low-density lipoprotein cholesterol gene score and in statins pharmacogenetics. We would evaluate whether this approach allows an improvement in diagnosis of genetic dyslipidemias and in research of novel associated genes, polygenic profiles impact and pharmacogenetic approaches.

Methods. Subjects with suspected FH are identified using the most common diagnostic algorithm, the Dutch Lipid Clinic Network Score. We analyzed 30 clinically probable or definite FH patients. DNA libraries were prepared using Agilent Haloplex HS Enrichment System and the sequencing was performed using Illumina MiSeq Reagent Kit v3. Sequencing results were analyzed using both Agilent SureCall software and a pipeline developed by the bioinformatics group of our Department. The possible pathogenicity of variants was evaluated using six different *in silico* tools. Results: In 16 out of 30 patients, we found major mutations that can explain their lipid profile. The remaining patients showed a burden of polymorphisms at high and low/very low allele frequency in different genes that in part represent, based on some studies, known risk factors for or atherosclerotic disease that could confirm a polygenic predisposition to the disease. We started the segregation analysis in families of two patients. In one family the role of mutations in *ABCG5* gene in lipid profile alteration was demonstrated. Furthermore, our data suggested that the simultaneous evaluation of genes involved in lipid-lowering drugs pharmacogenetics could improve a personalized management of patients with an earlier achievement of the therapeutic target also avoiding adverse effects.

Conclusions. Our results showed the significant advantages of using an HTS approach for the diagnosis and study of FH. Indeed, with our specific 55 genes panel we can not only screen the 3 major genes involved in FH, but we can also define the role of other major genes (e.g. *ABCG5*) and have a larger view about the patient's polygenic predisposition to the lipid disorders. The expansion of the case study will allow to confirm the hypothesis that familial hypercholesterolaemia can also be caused by an accumulation of common small-effect LDL-C-raising alleles. Finally, the screening of the genes involved in lipid-lowering drugs pharmacogenetics could allow to apply an early personalized therapy.

SOCIETA ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

Convegno Interregionale SISA Sezione Piemonte, Liguria, Valle d'Aosta

IL GOVERNO CLINICO DELLE DISLIPIDEMIE
TRA INNOVAZIONE, APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITA

Genova, 12 Ottobre 2019

Il Governo Clinico delle dislipidemie tra innovazione, appropriatezza e sostenibilità

L'erogazione dell'assistenza alle Persone con dislipidemie e con patologie endocrino-metaboliche richiede una gestione organizzata, omogenea ed efficiente, che permetta una cura personalizzata in risposta agli specifici bisogni, coerente al razionale fisiopatologico e attenta ai progressivi mutamenti della cronicità.

Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale suggerisce attività di provata efficacia che devono essere integrate in prestazioni articolate e realizzabili nei diversi contesti locali, in coerenza ai criteri di costo-efficacia-beneficio-utilità, al fine di assicurare appropriatezza ed innovazione diagnostico-terapeutica, per una crescita sostenibile della rete di assistenza.

In questa prospettiva, in una visione strategica di popolazione e di piena valorizzazione delle competenze dei decision makers, si rende necessario integrare l'evidence-based practice con l'evidence-based health care ed assicurare il governo clinico delle dislipidemie e delle patologie metaboliche, al fine di prevenire l'aterosclerosi, cogliendo con questo la sfida delle cronicità per integrare medicina di precisione e complessità delle cure.

L'incontro "Il Governo Clinico delle dislipidemie tra innovazione, appropriatezza e sostenibilità" dopo un dettagliato e puntuale approfondimento sulla sfida dell'innovazione, declinata nelle dimensioni scientifica, clinica ed organizzativa, provvederà pertanto a condividere le strategie per il Governo del Sistema, coerentemente al Piano Nazionale Cronicità e ad esplorare le nuove prospettive terapeutiche nel campo delle dislipidemie, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità, attivando una riflessione all'interno della Rete di Assistenza della Sezione Interregionale, declinata tanto nella dimensione clinica quanto organizzativa, sul "valore" dell'innovazione terapeutica e delle misure di esito clinico nel trattamento delle dislipidemie. Inoltre il convegno annuale SISA focalizzerà la propria attenzione sull'innovazione in diabetologia, sul filo conduttore del cambio di paradigma rappresentato dalle nuove terapie anti-iperlipidemiche, come risorse per la prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Prima dell'Assemblea dei Soci ed il rinnovo delle cariche Societarie, che prevede l'elezione del Presidente e del Consiglio Direttivo Regionale per il triennio 2019-2022, cui porgo l'affettuoso augurio di buon lavoro e di perseguimento dell'obiettivo di ulteriore crescita della Compagine Societaria, si terrà la tradizionale Sessione "IL FUTURO SOCIETARIO: IL GRUPPO GIOVANI RICERCATORI SISA" riservato al contributo scientifico, già selezionato da parte del Consiglio Direttivo Regionale per la presentazione orale, da parte di cinque giovani ricercatori SISA, ai quali esprimo gratitudine ed apprezzamento per l'eccellenza dei loro contributi, ben lieti di poter offrire loro, grazie alla generosa disponibilità dell'Editor e del Comitato di Redazione, l'opportunità della pubblicazione dei loro contributi scientifici sul Giornale Italiano dell'Aterosclerosi.

Asti, 7 ottobre 2020

Luigi Gentile

Presidente Sezione Interregionale SISA Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta 2016-2019
a nome del Consiglio Direttivo Interregionale 2016-2019

COMUNICAZIONI ORALI

I LIVELLI DI LIPOPROTEINA(A) NELLA MODULAZIONE DEL RISCHIO DI ATEROSCLEROSI CAROTIDEA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA IN PREVENZIONE PRIMARIA

A. Pasta¹, L. Visconti¹, A. Cremonini¹, N. Artom², F. Carbone^{1,3}, F. Montecucco^{1,3}, A. Pende^{1,3}, L. Pisciotta^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²Ospedale San Paolo, ASL 2 Savonese;

³IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Background e Obiettivi. La sindrome metabolica (SM) è una patologia multifattoriale caratterizzata da accumulo di grasso viscerale, iperglicemia a digiuno, ipertensione, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL. La Lipoproteina(a) [Lp(a)], è una lipoproteina costituita dal legame tra apolipoproteina B e apo(a). Lp(a) e SM sono considerati fattori di rischio emergenti di aterosclerosi e giocano un ruolo fondamentale nel determinare il rischio residuo nei soggetti trattati per i fattori di rischio cardiovascolari maggiori modificabili. Obiettivo primario di questo studio è valutare se esiste una correlazione indipendente tra i livelli plasmatici di Lp(a) e il livello di gravità dell'aterosclerosi carotidea in una coorte di pazienti affetti da SM. Obiettivo secondario è valutare il ruolo dei fattori determinanti SM, non considerati nelle carte del rischio SCORE, nella modulazione della gravità dell'aterosclerosi carotidea in relazione al rischio cardiovascolare stimato.

Pazienti e Metodi. Sono stati inclusi 106 pazienti affetti da SM e sono stati valutati parametri demografici, antropometrici, ematochimici. La Lp(a) è stata misurata con tecnologia nefelometrica, mentre l'aterosclerosi carotidea è stata valutata con tecnica ecocolor Doppler. Il rischio cardiovascolare è stato calcolato utilizzando l'algoritmo SCORE. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS.

Risultati. Complessivamente soltanto età, fumo e rischio score sono risultati significativamente associati con la gravità dell'aterosclerosi carotidea. Analizzando 34 soggetti a rischio cardiovascolare moderato-alto e con patologia carotidea, la Lp(a) è risultata l'unico fattore di rischio direttamente correlato alla maggior gravità del quadro clinico (Lp(a) 3 mg/dl (2-4) vs 8 mg/dl (5-10) con $p=0,036$). In questo gruppo di pazienti la curva ROC evidenzia per valori di Lp(a) superiori a 4 mg/dL, l'associazione con condizioni più gravi di aterosclerosi carotidea (sensibilità 77%, specificità 7%).

Conclusioni. Il livello di Lp(a) è risultato l'unico fattore di rischio significativamente associato alla maggiore gravità dell'aterosclerosi carotidea in soggetti affetti da SM ma solo se il loro rischio SCORE è moderato-alto. Nella nostra casistica, i fattori determinanti la SM non compresi nelle carte del rischio non influenzano significativamente la gravità del quadro clinico carotideo.

PCSK9 INIBITORI NELLA VITAREALE: ESPERIENZA CLINICA IN PAZIENTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE MOLTO ELEVATO E AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE

T. Semino¹, A. Pasta¹, A. Cremonini¹, L. Pisciotta^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova

Background. Nei trials clinici gli inibitori di PCSK9 (PCSK9I) associati alle statine e ad ezetimibe hanno dimostrato un'ottima efficacia nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C) ed il rischio cardiovascolare.

Scopo dello studio: valutare efficacia, sicurezza e problematiche di gestione di PCSK9I prescritti nella comune pratica clinica.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati clinici ed ematochimici dei 62 pazienti che dal 2016 ad oggi hanno iniziato la terapia con Evolocumab 140 mg o Alirocumab 75/150 mg presso il Centro Dislipidemie Familiari dell'IRCCS Policlinico San Martino. Un'analisi multivariata è stata fatta per vedere se vi siano dei fattori in grado di influenzare la riduzione percentuale di LDL-C con PCSK9I. L'endpoint primario è stata la variazione percentuale di LDL-C rispetto ai valori basali e rispetto ai valori in terapia ipolipemizzante orale precedenti l'introduzione dell'anticorpo monoclonale. È stata valutata anche la percentuale di pazienti che raggiungono il target raccomandato per livello di rischio.

Risultati. Si osserva una differenza significativa nelle percentuali di riduzione di LDL-C in relazione all'intensità della terapia orale con un OR di 3,3 (IC95% 1,4-7,5; $p=0,005$) di avere una riduzione percentuale maggiore di LDL-C all'aumentare d'intensità della terapia orale, dimostrando una sinergia di azione tra inibizione di PCSK9 e inibizione dell'HMG-CoA reduttasi, soprattutto nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (He-FH). Non sono stati evidenziati altri fattori che hanno influenzato significativamente l'efficacia della riduzione del LDL-C da parte degli anticorpi monoclonali. I pazienti He-FH intolleranti alle statine risultano i più difficili da trattare. Nel corso del follow-up alcuni pazienti hanno modificato il dosaggio della terapia orale perdendo il target di LDL-C. La tollerabilità è risultata ottimale.

Conclusioni. Al fine di ridurre al massimo il LDL-C è fondamentale associare i PCSK9I agli inibitori di HMG-CoA reduttasi, soprattutto nei pazienti He-FH altrimenti risulta più difficile mantenere i targets terapeutici appropriati.

ANALISI RETROSPETTIVA DELLA CAPACITÀ PREDITTIVA DEL DUTCH LIPID CLINIC NETWORK SCORE NELLA DIAGNOSI GENETICA DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

R. Senkeev, F. Nota, C. Frascaroli, C. Barale, F. Cavalot, K. Bonomo

SSD Malattie del Metabolismo e Diabetologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano

Il Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) è lo score clinico prevalentemente utilizzato in Italia per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare (FH). La seguente analisi retrospettiva si prefigge di valutare la capacità diagnostica del test di individuare i soggetti portatori di mutazioni causative di FH.

Per lo studio è stato valutato un campione di 100 pazienti selezionati in base alla presenza di un'analisi genetica relativa ai geni responsabili di ipercolesterolemia familiare.

Il DLCNS (Dutch Lipid Clinic Network Score) dei pazienti è stato prima valutato senza considerare il punteggio derivante dall'analisi genetica. Tale valutazione ha evidenziato che la diagnosi di FH risulta improbabile (DLCN 1-2) nel 6% dei pazienti, possibile (DLCN 3-5) nel 35%, probabile (DLCN 6-7) nel 24% e certa (DLCN ≥ 8) nel 35%.

Successivamente i soggetti sono stati rivalutati considerando il DLCNS complessivo tenendo conto anche del punteggio derivante dall'analisi genetica.

L'analisi genetica ha evidenziato mutazioni causative di FH nel 52% dei pazienti, nel 9% ha evidenziato mutazioni di geni FH ritenute non responsabili di FH e nel 39% è invece risultata negativa. In base alle indicazioni del laboratorio i soggetti con mutazioni non causative sono stati considerati come negativi per mutazione.

Il DLCNS complessivo ha indicato un 63% di soggetti con diagnosi certa di FH (DLCN ≥ 8) e 37% di soggetti con diagnosi non certa (rispettivamente: 6% improbabile (DLCN 1-2), 10% possibile (DLCN 3-5), 11% probabile (DLCN 6-7)).

Dei pazienti valutati con DLCNS calcolato senza considerare il punteggio relativo all'analisi genetica il 31% dei soggetti positivi per diagnosi certa di FH (DLCN ≥ 8) è risultato negativo per mutazioni responsabili di FH mentre rispettivamente il 54% dei soggetti con FH probabile (DLCN 6-7) e il 43% dei soggetti con FH possibile (DLCN 3-5) sono risultati positivi per mutazioni eziologiche di FH. Laddove il dato era disponibile i soggetti negativi per mutazione sono stati valutati in base al LDLc SNP Score al fine di determinare la possibile natura poligenica della loro ipercolesterolemia. Del 48% dei soggetti negativi per mutazione causativa di FH il 27% risultava positivo al LDLc SNP Score. I soggetti positivi al LDLc SNP Score non hanno evidenziato differenze significative in termini di DLCNS e dei componenti dello score rispetto sia ai soggetti negativi per mutazione causativa e LDLc SNP Score sia ai soggetti positivi per mutazione suggerendo la possibilità che i soggetti con valori di DLCNS diagnostici per FH negativi per mutazione potrebbero essere affetti da forme di ipercolesterolemia poligenica.

La valutazione di sensibilità, specificità, valore prognostico positivo (VPP) e valore prognostico negativo (VPN) in relazione alla capacità del DLCNS di predire la diagnosi genetica di FH ha evidenziato rispettivamente 100% (Sens.),

15% (Spec.), 65% (VPP), 100% (VPN) per DLCN ≥ 3 , 69% (Sens.), 56% (Spec.), 71% (VPP), 54% (VPN) per DLCN ≥ 6 e 46% (Sens.), 82% (Spec.), 80% (VPP), 49% (VPN) per DLCN ≥ 8 suggerendo che il cut-off più bilanciato nel predire una mutazione sia di DLCNS ≥ 6 . L'analisi della curva ROC ha evidenziato un'area sotto la curva (AUC) di 0,692 indicando una concordanza valida ma non ottimale tra i risultati del DLCNS e i risultati dell'analisi genetica.

Il confronto per i parametri che compongono il DLCNS ha evidenziato che i soggetti positivi per mutazioni causative di FH presentano un'anamnesi positiva per malattia coronarica prematura (CHD) significativamente superiore rispetto ai soggetti negativi per mutazione ($p=0,009$) e livelli significativamente maggiori di C-LDL pre-trattamento ($236\pm 58\text{mg/dL}$ vs $270\pm 80\text{ mg/dL}$, $p=0,02$) mentre non vi sono differenze significative relative agli altri parametri valutati dallo score. Inoltre, i soggetti positivi per mutazione hanno evidenziato una presenza significativamente maggiore di anamnesi positiva per ipercolesterolemia prima dei 18 anni di età rispetto ai soggetti negativi per mutazione ($p=0,05$).

In conclusione, il DLCNS si conferma un valido strumento diagnostico nel predire la diagnosi genetica di FH soprattutto in relazione alle componenti relative ai livelli di C-LDL, CHD prematura e ipercolesterolemia in età inferiore a 18 anni e per un cut-off ≥ 6 .

ADERENZA E APPROPRIATEZZA COME SFIDE ALLA CRONICITÀ NELLA GESTIONE DELLE DISLIPIDEMIE

B. Velpini¹, A. Pasta¹, A. Cremonini¹, G. Noberasco², L. Pisciotta^{1,3}

¹Dipartimento Medicina Interna, Università Genova;

²MMG convenzionato ASL2-Savonese;

³IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Introduzione. La riduzione del rischio cardiovascolare determinata dalle terapie che riducono il "low-density lipoprotein" colesterolo (LDL-C) si perde con la sospensione delle stesse. Lo studio mira a indagare il livello di aderenza alla terapia con statina e/o ezetimibe e i fattori che la influenzano nel contesto di vita reale.

Pazienti e Metodi. Sono stati contattati mediante lettera o telefonata 179 pazienti in cura fino al 2014 presso l'Ambulatorio Dislipidemie del Dipartimento di Medicina Interna dell'Ospedale Policlinico S. Martino di Genova. L'aderenza è stata valutata attraverso una misura soggettiva con questionario specifico.

Risultati. Il 43,6% dei pazienti ricontattati con lettera e l'83,3% dei ricontattati telefonicamente ha dato il consenso a partecipare all'indagine. Nel campione totale il 72,3% era aderente, il 13,3% aveva modificato e il 14,4% sospeso la terapia prescritta. Rispetto al comportamento di aderenza, la presenza di eventi cardiovascolari (O.R. 9,2 I.C.95% 1,6-9,25 $p=0,013$) e l'assunzione di una terapia ad alta intensità (O.R. 7,5 I.C.95% 0,9-58,8 $p=0,058$) rispetto ad una di minor efficacia su LDL-C sono maggiormente associate alla modificazione della intensità della terapia mirata a raggiungere il target terapeutico. Invece l'ipertensione (O.R. 10,35 I.C.95% 2,1-52,6 $p=0,004$) e una terapia di media intensità (O.R. 4,3 I.C.95% 1,0-17,9 $p=0,048$) rispetto ad una più efficace sono maggiormente associate alla sospensione del trattamento. Il mantenimento del target è risultato significativamente differente ($p=0,02$) nei vari gruppi di comportamento.

Conclusioni. È necessario sensibilizzare e monitorare il paziente a rischio cardiovascolare ridotto che rappresenta la categoria a maggior rischio di abbandono terapeutico e in cui la non aderenza è un fattore di rischio occulto, per evitare che si trasformi in un paziente a rischio cardiovascolare maggiore.

L'UTILIZZO DELLA PLASMAFERESI NEL PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE: UN CASE REPORT

F. Vinci, C. Longo, C. Olcese, M. Risso¹, N. Minuto,
M. Maghnie, G. d'Annunzio

*Clinica Pediatrica e ¹Servizio di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Background. Il termine ipertrigliceridemia in età pediatrica indica un incremento dei livelli sierici di trigliceridi oltre il 95esimo percentile per genere ed età. La presenza aumentata di lipoproteine ricche in trigliceridi può essere causata da una abbondante produzione epatica ed intestinale, dovuta ad un'up-regolazione dei *pathways* di sintesi o di secrezione, o da un'insufficiente catabolismo periferico, più frequentemente per ridotta attività dell'enzima lipoprotein lipasi (LPL).

Le evidenze disponibili suggeriscono che elevati livelli di trigliceridi contribuiscano in modo indipendente ad accrescere il rischio cardiovascolare e sono associati ad un'aumentata probabilità di sviluppare pancreatite acuta, anche nel paziente pediatrico.

L'ipertrigliceridemia severa rappresenta un'indicazione all'esecuzione di una procedura di plasmaferesi, il cui utilizzo in età pediatrica è talora limitato.

Caso clinico. Giunge per la prima volta alla nostra osservazione a settembre 2018 un bambino caucasico di 12 anni, affetto da una forma severa di ipertrigliceridemia familiare dovuta a mutazione in eterozigosi composta di LPL (pMet1Val/pLeu274His) in associazione a mutazione in eterozigosi di ApoE e ad un polimorfismo di ApoA5, diagnosticata all'età di 5 anni in altra Sede, in seguito al riscontro incidentale di ipertrigliceridemia (1715 mg/dL). In anamnesi sono riportati ricoveri all'età di 10 anni per peggioramento della ipertrigliceridemia (2.589 mg/dL) risoltasi con sola terapia reidratante, e ad 11 anni, per comparsa di pancreatite acuta con incremento di amilasi (480 U/l), lipasi (661 U/L), trigliceridi (2.239 mg/dl) in quadro ecografico negativo, trattato con reidratazione endovena ed antibioticotterapia.

Era stata avviata dieta ipolipidica e terapia con omega 3, olio MCT ma con scarso beneficio, pertanto era stato aggiunto Fenofibrato. A marzo 2019, per il riscontro di un incremento dei livelli di trigliceridi (1.200 mg/dL), il paziente è stato ricoverato per ottimizzazione della terapia in atto con l'introduzione di Ezetimibe e rigorosa dieta ipolipidica. A causa dei valori persistentemente elevati di trigliceridi caratterizzati da andamento altalenante (lente discese e successivi repentini incrementi), in associazione alla comparsa di due episodi di trombosi venosa superficiale, è stata iniziata plasmaferesi, ben tollerata e senza effetti collaterali di rilievo. Nel corso del follow up sono stati effettuati altre 3 sedute con riduzione significativa dei livelli sierici di trigliceridi, che si è mantenuta fino all'ultimo controllo di luglio 2019.

Commento. La opzione terapeutica della plasmaferesi, di non frequente applicazione in età pediatrica, è stata valutata anche come prevenzione di possibili complicanze dell'ipertrigliceridemia in un paziente pediatrico con severa ipertrigliceridemia familiare e pregressa pancreatite acuta.

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

Congresso Interregionale SISA Sezione Sicilia-Calabria

Milazzo, 25 ottobre 2019

Si è svolto a Milazzo il 25 ottobre 2019 il Congresso Interregionale SISA sezione Sicilia-Calabria.

Particolare attenzione è stata rivolta alle novità in ambito diagnostico e terapeutico delle ipercolesterolemie severe. Inoltre una parte del programma era incentrata sul ruolo dei nutraceutici e alimenti funzionali per la gestione dell'ipercolesterolemia di grado lieve non determinata geneticamente. L'originalità delle comunicazioni orali conferma la grande attività e l'ottimo livello scientifico della sezione.

COMUNICAZIONI ORALI

ANALISI GENETICO-MOLECOLARE MEDIANTE NGS NELLE IPOBETALIPOPROTEINEMIE

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

Introduzione. Le ipobetalipoproteinemie (HBL) rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini del trasporto lipidico caratterizzate da livelli plasmatici di colesterolo totale (CT), LDL-Colesterolo (LDL-C) e apolipoproteina B (apoB) <5° percentile rispetto alla popolazione generale. Sono note due principali forme monogeniche di HBL:

- 1) FHBL1 (ipobetalipoproteinemia familiare 1, OMIM n. 615558), a trasmissione autosomica co-dominante dovuta a mutazioni nel gene APOB o, meno frequentemente, nel gene PCSK9;
- 2) FHBL2 (ipobetalipoproteinemia familiare 2, OMIM #605019) dovuta a mutazioni del gene ANGPTL3.

Negli ultimi anni, con l'avvento del sequenziamento di nuova gene-

razione (NGS) che ha sostituito il tradizionale metodo di Sanger, è cambiato l'approccio alla diagnosi molecolare dei pazienti affetti da HBL.

Materiali e Metodi. In questo lavoro, abbiamo messo a punto un nuovo workflow diagnostico per la caratterizzazione genetica molecolare di HBL mediante approccio NGS. Abbiamo analizzato un pannello di geni responsabili di HBL mediante l'utilizzo della piattaforma Ion Torrent PGM. L'analisi è stata condotta su 23 pazienti, 3 famiglie e 22 soggetti non consanguinei.

Risultati. L'analisi genetica ha permesso di identificare 4 nuove mutazioni patogenetiche nel gene APOB. Nei restanti 19 pazienti, il sequenziamento NGS ha permesso di identificare la presenza di diverse varianti rare (MAF $\leq 0,005$) nei geni APOB, PCSK9 e ANGPTL3 e in altri geni che regolano i livelli di LDL-C (ANGPTL8, LDLR, MYLIP, PEMT, SORT1). L'analisi bioinformatica di tali varianti ha predetto un risultato di possibile/probabile danno. Nei pazienti orfani di mutazioni patogenetiche si può ipotizzare che il fenotipo clinico e biochimico possa essere dovuto all'interazione oligogenica di molteplici varianti rare in diversi geni che possono essere responsabili di HBL.

CASO CLINICO: UN PROFILO LIPIDICO FUORVIANTE

G. Marafioti¹, E. Santariga¹, M. Prastaro¹, S. Giampà¹, M.A. Salvati², F. Micale¹, A. Grimaldi¹, M.D. Floccari¹, E. Mazza², A. Pujia², T. Montalcini³

¹U.O.C. Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia, Catanzaro; ²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro

Le dislipidemie sono malattie metaboliche dovute a disordini della produzione e del trasporto dei lipidi plasmatici che richiedono continua attenzione da parte del medico, per la forte associazione con le malattie CV. Le forme più lievi possono essere gestite con un'adeguata dietoterapia mentre le forme più complesse, associate ad alterazioni vascolari e/o genetiche, necessitano di intervento farmacologico monoterapico o di associazione.

Giunge presso la nostra U.O.C. una donna di 71 anni, casalinga, non fumatrice, nullipara, in menopausa fisiologica, sedentaria e lieve consumatrice di alcolici.

Durante l'anamnesi riferisce MRGE, ipertensione arteriosa e depressione maggiore. Agli esami ematochimici emerge severa dislipidemia: CT 437 mg/dl; Tg 372 mg/dl; HDL 51 mg/dl; LDL 306 mg/dl. Terapia in atto: Omega-3 1000 mg (1-2 cpr/die); Esomeprazolo 20 mg (1 cpr/die); Lercanidipina 20 mg (½ cpr/die); ASA 100 mg (1 cpr/die); Sertralina 50 mg (½ cpr/die).

Il riscontro di reperti semeiologici riconducibili ad alterazioni del metabolismo lipidico, la familiarità per iperlipidemia e malattia CV precoce emersa dall'albero genealogico e il punteggio del Duch Lipid Score pre-genetica (10 punti) erano suggestivi di Ipercolesterolemia Familiare (FH). Tuttavia, l'elevata ipertrigliceridemia rappresentava un fattore confondente e ci imponeva anche l'esecuzione di indagini finalizzate alla diagnosi differenziale con l'Iperlipidemia Familiare Combinata (FCHL) e con l'Iperlipoproteinemia (HLP) tipo 3.

L'indagine strumentale mostra: ECG ed Ecocardiogramma nei limiti; All'EcoTSA diffuso e marcato IMT carotideo con presenza di placche fibrocalcifiche non emodinamicamente significative alle origini delle carotidi interne di entrambi i lati; ABI index negativo; Elastografia epatica compatibile con steatosi di I grado esente da fibrosi.

A causa della forte sintomatologia mialgica e gastrointestinale, la paziente, rifiuta di assumere Ezetimibe, Statine e Colestiramina, già sperimentati in passato, e pertanto le viene fornito uno schema dieto-terapico con alimenti funzionali. Sebbene al controllo ravvicinato i trigliceridi subiscano una significativa riduzione senza raggiungere tuttavia i livelli di normalità, l'ipercolesterolemia rimane invariata e il tentativo di avviare una terapia con Simvastatina 20 mg fallisce sul nascere a causa della scarsa aderenza terapeutica della paziente. Le ipotesi diagnostiche di HLP tipo 3 e di FCHL decadono per la normalizzazione dei trigliceridi ematici alla sospensione della Sertralina, mentre la positività per mutazione genetica dell'LDL-R conferma il sospetto di FH. Verificata l'intolleranza alle statine, abbiamo intrapreso terapia con AB antiPCSK9 dapprima in monoterapia e successivamente in associazione ad Ezetimibe ottenendo una sensibile riduzione del colesterolo ematico.

In conclusione, l'impiego di AB antiPCSK9 più Ezetimibe, in paziente con FH in prevenzione primaria, e la modifica della terapia antidepressiva hanno permesso la normalizzazione di un quadro lipidico fortemente alterato, in assenza di sintomatologia mialgica, laddove il trattamento ipolipemizzante di prima linea risultava impraticabile.

ANALYSIS OF HDL-MICRORNA PROFILE IN HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA SUBJECTS WITH LDL RECEPTOR NULL OR DEFECTIVE MUTATION

R. Scicali¹, A. Di Pino¹, C. Pavanello², A. Ossoli², A. Strazzella², A. Alberti³, S. Di Mauro¹, A. Scamporrino¹, F. Urbano¹, A. Filippello¹, S. Piro¹, A.M. Rabuazzo¹, L. Calabresi², F. Purrello¹

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania; ²Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ³Centro Dislipidemie, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Background and aims. In the last years increasing attention has been given to the connection between genotype/phenotype and cardiovascular events in subjects with familial hypercholesterolemia (FH). MicroRNAs (miRs) bound to high-density lipoprotein (HDL) may contribute to better discriminate the cardiovascular risk of FH subjects. Our aim was to evaluate the HDL-miR profile in heterozygous FH (HeFH) patients with an LDLR null or defective mutation and its association with pulse wave velocity (PWV).

Methods. We evaluated lipid panel, HDL-miR profile and PWV in 32 LDLR null mutation (LDLR-null group) and 35 LDLR defective variant (LDLR-defective group) HeFH patients. Results: The LDLR-null group exhibited an increase of HDL-miR 486 and 92a than the LDLR-defective group. When we further stratified the study population into three groups according to both the LDLR genotype and history of ASCVD (LDLR-null, LDLR-defective and LDLR-ASCVD groups), both the LDLR-ASCVD and the LDLR-null groups had a higher expression of HDL-miR 486 and 92a than the defective group. Finally, HDL-miR 486 and 92a were independently associated with PWV.

Conclusion. The LDLR-null group exhibited an increase of HDL-miR 486 and 92a than the LDLR-defective group. Further studies are needed to evaluate these HDL-miRs as predictive biomarkers of cardiovascular events in FH.

CASO CLINICO DI UN UOMO CON PREGRESSO ICTUS E INTOLLERANZA ALLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE TRATTATO CON ANTI PCSK9

E. Santariga¹, M. Prastaro¹, G. Marafioti¹, S. Giampà¹, M.A. Salvati², F. Micale¹, A. Grimaldi¹, M.D. Floccari¹, R. Isabella¹, L. Perri¹, E. Mazza², T. Montalcini³, Arturo Pujia²
¹U.O.C. Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia, Catanzaro;
²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro;
³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro

Le Malattie Cardiovascolari costituiscono la principale causa di morte in Italia, essendo responsabili del 44% dei decessi totali. L'ipercolesterolemia si colloca tra i principali fattori di rischio cardiovascolare; uno stile di vita appropriato, in associazione ad un corretto trattamento ipolipemizzante, rappresenta il cardine di una strategia terapeutica efficace sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria.

Giunge presso il nostro ambulatorio un uomo di 64 anni, con un pregresso ICTUS a 55 anni, iperlipidemia non meglio precisata, ex fumatore, lieve consumo di alcolici e una attività fisica moderata-lieve.

La terapia farmacologica del paziente consisteva in ASA 100 mg/die, Ezetimibe 10mg/die associata in maniera discontinua ad Atorvastatina 10 mg, Esomeprazolo Magnesio Triidrato 20 mg/die.

All'esame obiettivo, il paziente, in sovrappeso, con lieve rialzo dei parametri pressori, non presentava reperti semeiologici riconducibili ad alterazioni del metabolismo lipidico. All'albero genealogico risaltava una palese familiarità per iperlipidemia. Al Dutch Lipid Score emergeva un punteggio complessivo di 8 punti, indicativo di una diagnosi probabile di Ipercolesterolemia Familiare; tuttavia il test genetico risultava negativo per mutazioni al momento note.

Presa visione degli esami ematochimici pregressi, nonostante terapia con Atorvastatina 40 mg, il paziente presentava livelli di LDL-C lontani dal target terapeutico; figurava inoltre rialzo del CPK con annessa sintomatologia mialgica. Successivamente, vista la scarsa tollerabilità ad Atorvastatina 40 mg, veniva effettuata una riduzione della posologia a 10 mg, senza però mai conseguire un valore ottimale di LDL-C, seppure in presenza di mialgie e CPK elevato. Si avviava quindi il paziente a monoterapia con Ezetimibe 10 mg in assenza di beneficio clinicamente significativo, peraltro gravato dal persistere della mialgia con elevazione del CPK. Venivano quindi eseguiti, presso i nostri ambulatori, Ecg, Ecotsa ed Indice di Winsor, tutti entro i limiti della norma. In relazione al persistere del CPK elevato si richiedevano biomarkers umorali di danno cardiaco, i quali risultavano negativi. Preso atto dell'intolleranza alla terapia ipolipemizzante in atto, si prescriveva AB antiPCSK9 140 mg, 1 fiala ogni 2 settimane, grazie a cui finalmente veniva raggiunto il target terapeutico (61 mg/dl) con remissione della sintomatologia mialgica e con valori di CPK entro il range di normalità.

Concludendo, l'impiego di AB anti PCSK9, in prevenzione secondaria, ha permesso il conseguimento di un target terapeutico adeguato, in assenza di sintomatologia mialgica, laddove il trattamento ipolipemizzante convenzionale risultava fallimentare.

SERUM ENDOCAN LEVELS IN CARDIOVASCULAR RISK CLINICAL CONDITIONS

M. Scuruchi¹, A. D'Ascola¹, G.M. Campo¹, S. Campo², A. Avenoso², J. Rodriguez Carrio³, A. Saitta¹, G. Mandraffino¹
¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Internal Medicine Unit, University of Messina; ²Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Images, University of Messina; ³Area of Immunology, Department of Functional Biology, Faculty of Medicine, University of Oviedo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Spain

Background. Endocan is a small soluble proteoglycan produced and secreted by human endothelial cells, detectable in peripheral circulation, considered an indicator of angiogenesis and endothelial cell activation. Studies have shown that Endocan levels increase in cancer and sepsis; its increase during chronic inflammatory conditions is under evaluation so far, because its expression may be influenced by VEGF- α and TNF- α , cytokines involved in pathogenic pathways in chronic inflammatory disease.

Aim. To evaluate plasma Endocan levels in patients with different degree of vascular and/or systemic inflammation; here we present the results of an extensive evaluation of serum Endocan in different clinical conditions characterized by chronic inflammatory status and increased endothelial reaction.

Methods. We measured Endocan in healthy controls (10), statin-treated hypercholesterolemic (HC) patients (28), untreated scleroderma (SSc) patients (30), patients with refractory (as considered after six months of conventional therapy with CCS plus mesalazine) IBD (20), by a commercially available ELISA kit. CRP levels were also measured by routine methods.

Results. Endocan levels in controls were 337,73 \pm 64,01 pg/ml; in statin treated HC we found a mean value of 183,1 \pm 59,41; in SSc patients 497,15 \pm 281,43; in refractory IBD patients 348,9 \pm 196,63. HC patients presented with lower Endocan levels with respect to controls ($p < 0,0001$). Endocan levels in SSc and IBD patients did not differ from controls. Endocan correlates to CRP levels in HC patients ($r = 0,515$), while no significant relationship we found in controls, in IBD and in SSc patients.

Conclusions. Endocan is involved in a variety of biological processes including cell proliferation, migration, and neovascularization. Its levels are reported to be correlated with inflammatory cytokines, and to be closely related to the development and progression of CVD. However, while in statin-treated HC patients we found a significant correlation between CRP and Endocan plasma levels, we cannot confirm this relationship in controls, IBD and SSc patients.

CARATTERIZZAZIONE GENETICO-MOLECOLARE DI UNA COORTE DI PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ANGIOGRAFIA CORONARICA ED ESPOSTI AD “ELEVATI” E “BASSI” LIVELLI DI LDL-C

E. Brucato, N. Martinelli, R. Spina, F. Busti, V. Ingrassia, C. Scrimali, G.I. Altieri, D. Noto, G. Misiano, A. Giammanco, C.M. Barbagallo, F. Fayer, A.B. Cefalù, O. Olivieri, D. Girelli, M.R. Averna

Università di Palermo

Introduzione. I livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) ed i tempi di esposizione sono direttamente correlati allo sviluppo di malattia coronarica (CAD) e rappresentano uno dei principali fattori causali di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica. Questo concetto emerge in modo chiaro dallo studio di due malattie monogeniche caratterizzate da mutazioni che sono responsabili di elevati livelli di colesterolemia (Ipercolesterolemia familiare-FH) o di bassi livelli di colesterolo plasmatico (Ipoβetaliipoproteinemia familiare-FHBL) fin dalla nascita e che si associano ad un aumento o una riduzione del rischio di sviluppare CAD.

Materiali e Metodi. Il campione di studio include pazienti arruolati nel Verona Heart Study (VHS) con CAD documentata angiograficamente (CAD positivi) e soggetti con un albero coronarico indenne sottoposti ad angiografia coronarica per altre indicazioni (CAD negativi). Abbiamo selezionato pazienti con fenotipo caratterizzato da livelli di LDL-C >98° percentile (222 mg/dl) o <2° percentile (66 mg/dl). Per l'analisi genetico-molecolare è stato sviluppato un sistema di sequenziamento NGS basato su tecnologia Ion Torrent. L'analisi è stata condotta su 13 pazienti (4 CAD negativi e 9 CAD positivi) con LDL-C >98° percentile e 12 pazienti (6 CAD negativi e 6 CAD positivi) LDL-C <2° percentile.

Risultati. Tra i pazienti con LDL-C >98° percentile, l'analisi NGS ha permesso di identificare la presenza di una mutazione patogena nel gene LDLR in un soggetto CAD positivo; nei soggetti in cui non sono state identificate mutazioni patogenetiche (8 CAD positivi e 4 CAD negativi), il calcolo del rischio di ipercolesterolemia poligenica è risultato ad “alta probabilità”. L'analisi di pazienti con bassi livelli di LDL-C ha permesso di identificare due mutazioni causative nel gene APOB in due pazienti CAD negativi. In un paziente CAD positivo è stata identificata una variante missenso nel gene PCSK9 che correla con bassi livelli di LDL-C.

UN CASO DI IPERTRIGLICERIDEMIA IN PAZIENTE DIABETICO: DALLA PANCREATITE ALLA CORONAROGRAFIA. IL RUOLO DELLE LIPOPROTEINE RICCHE IN TRIGLICERIDI

G. Todaro, R. Scicali, F. Purrello

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

Soggetto di genere maschile, 48 anni, obeso (BMI=31 kg/m², CV=117 cm), dislipidemico, affetto da DM2, IA, OSAS con utilizzo di C-PAP notturna, con pregresso episodio di pancreatite acuta nell'anno precedente, giunge in PS della Nostra azienda, per dolore epigastrico irradiato posteriormente a fascia. Dagli esami ematochimici eseguiti si riscontra un incremento degli enzimi pancreatici, e la TC addome mostrava un incremento volumetrico della porzione cefalica del pancreas con imbibizione del tessuto adiposo periviscerale, senza formazioni calcolotiche in sede colecistica e dilatazione delle vie biliari intra ed extraepatiche. Il paziente stabilizzato, è inviato presso la Nostra UO per il proseguimento dell'iter diagnostico e terapeutico. Gli esami ematochimici al basale erano: HB glicata di 8,6, Trigliceridi 1420 mg/dl, Colesterolo totale 556 mg/dl, Colesterolo N-HDL 534 mg/dl, GOT 50 UI/L, GPT 40 UI/L. L'ecografia dell'addome evidenziava un fegato con steatosi moderata senza calcoli in sedecoledocica e lieve sludge biliare in colecisti. Considerato il quadro clinico, laboratoristico e strumentale si pone diagnosi di pancreatite acuta secondaria ad ipertrigliceridemia severa. Il paziente è gestito con un'adeguata terapia nutrizionale, alla quale si associa terapia con statina, fibrati e omega 3, determinando una riduzione dei livelli dei trigliceridi e degli indici pancreatici. Tuttavia durante il ricovero, il paziente è sottoposto a coronarografia in urgenza per blocco di branca sn di nuova insorgenza, alterazioni della fase di ripolarizzazione e cardiopatia ipocinetica con FE 45%. La coronarografia mostra stenosi critica dell'IVA media, che è stata trattata con DES. Risolto il quadro acuto, il paziente è dimesso con indicazione a seguire uno stretto regime dietetico, a proseguire il trattamento farmacologico. Il controllo è ad un mese dalla dimissione.

Esami ematochimici follow up post dimissione: Colesterolo totale 228 mg/dl, HDL 31 mg/dl, N-HDL 197 mg/dl, LDL 130 mg/dl, Trigliceridi 337 mg/dl, GOT 27 UI/L, GPT 32 UI/L, CPK 161 UI/L.

Il paziente è sottoposto ad ecodoppler dei vasi periferici, e si pone diagnosi per ateroma sia degli assi arteriosi degli arti inferiori, placca fibrocalcifica a superficie regolare (NASCET <20% alla biforcazione di arteria femorale comune di sinistra). Posta la diagnosi di ipertrigliceridemia, sono state considerate le possibili cause sia primarie che secondarie: ipotiroidismo (TSH, Ft3, Ft4 nella norma); sindrome nefrosica (proteinuria/24 h nella norma); sindrome metabolica; assenti edemi declivi; familiarità per dislipidemia (sorella affetta da DM2, anamnesi familiare negativa per dislipidemia). Le cause primarie sono state escluse alla luce del quadro clinico (paziente diabetico) e per l'ottima risposta laboratoristica dopo l'inizio della terapia. Si pone diagnosi, perciò, di dislipidemia mista secondaria a DM2, obesità, errato regime dietetico, mancata compliance terapeutica. Sono diverse le evidenze scientifiche che focalizzano la loro attenzione sul ruolo dei remnans come fattore causale di malattie cardiovascolari in determinati subset di pazienti come il soggetto diabetico (1-3). Elevati livelli plasmatici di remnans sono dovuti ad obesità, diabete e consumo di alcool (4); e sono fortemente associati a cardiopatia ischemica in soggetti con età <40 anni, e ad incremento di mortalità per tutte le cause, sia nella popolazione generale che in quella affetta da cardiopatia ischemica (4). Si ritiene che l'aumento dei remnans

delle lipoproteine ricche in trigliceridi siano i fattori causali della pancreatite e dell'angioplastica coronarica del nostro paziente (7). Di conseguenza, è necessario ottimizzare la terapia per ridurre i valori delle lipoproteine circolanti e ridurre i fattori di rischio (che in questo caso, è rappresentato dal DM2).

Il caso clinico analizzato ha messo in evidenza la necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione dell'ipertrigliceridemia e delle sue complicanze metaboliche e cardiovascolari.

Concludendo, i pazienti con patologie dismetaboliche possono presentare multiple comorbidità in acuto e, come nel caso sopra esposto, il filo conduttore di tali comorbidità potrebbe risiedere in quella componente troppo spesso bisfrattata e sottovalutata sia dal medico internista sia dal MMG e dal cardiologo.

EFFECT OF A NOVEL FUNCTIONAL TOMATO SAUCE (OSTEOCOL) FROM VINE-RIPENED TOMATOES ON SERUM LIPIDS IN INDIVIDUALS WITH COMMON HYPERCHOLESTEROLEMIA

Y. Ferro¹, A. Mirarchi², E. Mazza², E. Angotti³, R. Pujia¹, M.A. Salvati², R. Terracciano¹, R. Savino¹, S. Romeo^{2,4}, A. Scuteri⁵, F.S. Costanzo³, A. Pujia², T. Montalcini³

¹Department of Health Science, University Magna Grecia, Catanzaro; ²Department of Medical and Surgical Science, Nutrition Unit, University Magna Grecia; ³Department of Clinical and Experimental Medicine, Nutrition Unit, University Magna Grecia, Catanzaro; ⁴Department of Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁵Primary care Unit of Borgia, Catanzaro

Background and aims. Most studies focused on the benefits of lycopene on serum lipids but no studies have been specifically designed to assess the role of a tomato sauce from vine-ripened tomatoes on patients affected by polygenic hypercholesterolemia. The aim of this study was to compare the lipid-lowering effect of a novel functional tomato sauce with a well-known functional food with a lipid-lowering effect, i.e. a sterol-enriched yogurt.

Methods and Results. In this cross-over study, we evaluated a population of 108 ambulatory patients affected by polygenic hypercholesterolemia of both gender, who were allocated to a tomato sauce (namely OsteCol) 150 ml/day or a sterol-enriched yogurt (containing sterols 1.6 g/die) treatment, for 6 weeks. Due to the expiry date of the yogurt, we consecutively enrolled subjects in sterol-enriched yogurt. Carotenoids content was 3.5 mg per gram of product. We measured serum lipids and creatinine and transaminases at basal and follow-up visit. A total of 91 subjects completed the protocol. A significant difference in LDL-cholesterol change was found between participants taking yogurt, tomato sauce (high adherence) and tomato sauce (low adherence) (-15.7; -11.8; +7.8 mg/dL respectively; $p < 0.001$). We found a greater LDL-cholesterol reduction in the participants with a basal LDL-cholesterol more than 152 mg/dL (15% for sterol-enriched yogurt and 12% for tomato sauce at high adherence).

Conclusion. A novel functional tomato sauce from vine-ripened tomatoes compares favourably with a commercialised sterol-enriched yogurt in term of absolute LDL-cholesterol change. Intake of a tomato sauce with a high carotenoid content in association with other lifestyle interventions may be the cornerstone treatment of patients affected by common hypercholesterolemia.

COMPARATIVE EFFECTS OF ADD-ON THERAPY WITH PCSK9 INHIBITORS OR EZETIMIBE ON LIPID PROFILE AND ON ARTERIAL STIFFNESS IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS WITH INADEQUATELY CONTROLLED LDL CHOLESTEROL DESPITE HIGH INTENSITY STATINS: TWO-CENTER EXPERIENCE

F. Savarino¹, G. Mandraffino¹, R. Scicali², J. Rodriguez Carrio^{3,4}, F. Mamone¹, M. Scuruchi¹, M. Cinquegrani¹, E. Imbalzano¹, A. Di Pino², S. Piro², A.M. Rabuazzo², G. Squadrito¹, F. Purrello², A. Saitta¹

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; ²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania; ³Area of Immunology, Department of Functional Biology, Faculty of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain; Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Spain; ⁴Bone and Mineral Research Unit, Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica, REDinREN Del ISCIII, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

Background. FH is characterized by elevated LDL-C levels and high CV risk. Prognosis correlates with lifelong LDL-C levels, and therapy aims to achieve and maintain LDL-C target over years. Despite high intensity statins, only few FH patients achieve the recommended low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) targets. Vascular dysfunction occurs years before atherosclerosis is detectable by instrumental tests. PWV is considered an early, reliable marker and independent prognostic predictor for CV mortality. **Aim.** We aimed to evaluate the efficacy of six-month add-on therapy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (PCSK9-i) or ezetimibe on lipid profile and on vascular arterial function, in a setting of LDL-C off-target HeFH patients (primary/secondary prevention).

Methods. We enrolled 98 genetically confirmed FH patients with an LDL-C off-target despite high-intensity statins; of these, 45 patients added ezetimibe (EZE group) and 53 added PCSK9-i (PCSK9-i group). At baseline and 6 months after add-on treatment we tested for blood chemistry, arterial stiffness (SphygmoCor) and anthropometric parameters.

Results. After 6 months of add-on therapy, the majority of patients achieving LDL-C targets were in the PCSK9-i group (77.3% PCSK9-i group vs 37.8% EZE group, $p < 0.001$). The PCSK9-i group also achieved a significant PWV reduction compared with the EZE group [-51% vs -22.8%, $p < 0.001$ and -15% vs -8.5%, $p < 0.01$, respectively]. In a linear regression analysis we showed a beta index of 0.334 for the relationship between Δ PWV and Δ LDL ($p < 0.05$); particularly, this relationship was stronger in FH patients without cardiovascular events ($\beta = 0.422$, $p < 0.01$).

Conclusions. The addition of PCSK9-i or ezetimibe to high intensity statin therapy significantly improves lipid and PWV profiles in FH patients; moreover, Δ PWV is associated with Δ LDL. Our study confirms the additional beneficial role of these novel therapies in FH subjects.

UN CASO DI INTOLLERANZA ALLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE RISOLTA CON SUCCESSO

S. Giampà¹, G. Marafioti¹, E. Santariga¹, M. Prastaro¹, F. Micale¹, A. Grimaldi¹, E. Mazza², M.D. Floccari¹, M.A. Salvati², T. Montalcini³, Arturo Pujia²

¹*U.O.C. Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia, Catanzaro;*

²*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro;*

³*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro*

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una patologia del metabolismo lipidico a trasmissione genetica mendeliana, molto rara in omozigosi (HoFH), relativamente comune in eterozigosi (HeFH), che interessa, solo nel nostro Paese, un numero di individui che, secondo le più recenti stime, potrebbe raggiungere le 250.000 - 300.000 unità. I soggetti affetti da tale patologia presentano, sin dalla nascita, elevati livelli di colesterolo LDL (C-LDL), associati ad aterosclerosi precoce.

L'HeFH è spesso diagnosticata tardivamente, se non addirittura misconosciuta. Sono disponibili approcci terapeutici in grado di contrastare l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci, che caratterizzano tale condizione patologica.

Giunge alla nostra attenzione un uomo di 52 anni, intollerante alla terapia ipolipemizzante convenzionale, ex fumatore, iperteso, obesità di I grado, pregresso IMA all'età di 26 anni sottoposto a Bypass Ao-Co nel 2013, con restenosi su Bypass Ao-Co nel 2018. Il paziente, in trattamento farmacologico con Simvastatina+ Ezetimibe 10/10 mg, presentava un'importante sintomatologia mialgica con lieve rialzo del CPK; il valore dell'LDLc risultava lontano dal target terapeutico (LDL 170 mg/dl). L'albero genealogico denotava una familiarità per malattie cardiovascolari precoci e dislipidemia. All'obiettività clinica si evidenziavano xantomi tendinei; il DUTCH LIPID SCORE era pari a 13, evocativo per una diagnosi di HeFH, poi confermata dal prelievo genetico. Conclusa la valutazione clinica, si decideva di sospendere la terapia in atto ed iniziare AB AntiPCSK9 140 mg 1 fiala ogni 14 giorni.

Il paziente ritornava a controllo dopo due mesi circa, recando in visione esami ematochimici, dai quali non si evinceva miglioramento dell'assetto lipidico (LDL 182 mg/dl); in anamnesi patologica prossima persisteva sintomatologia mialgica. Il paziente veniva avviato a terapia di combinazione con AB anti PCSK9+ Rosuvastatina 20 mg, unica statina tollerata. Alla visita successiva, dopo 4 mesi, il paziente portava in visione, nuovamente, esami ematochimici, con raggiungimento del target terapeutico (LDL 38,6 mg/dl). Il CPK rimaneva lievemente elevato, in assenza di sintomatologia mialgica. Ad oggi il paziente è in condizioni cliniche stazionarie, seguitando, con beneficio clinico, l'assunzione della terapia ipolipemizzante prescritta.

Alla luce del quadro clinico esposto rimane da chiarire la mancata risposta all'anticorpo nei mesi successivi all'inizio della terapia (mancata aderenza?). Sicuramente l'associazione AB antiPCSK9+ Rosuvastatina 20 mg è stata efficace nel raggiungimento del target terapeutico. In questo caso specifico il valore di CPK non necessitava la sospensione della terapia, ma è stato il quadro mialgico ad indurne la sospensione. Lo switch con un'altra statina è stato fondamentale per risolvere l'intolleranza.

EFFECT OF A FUNCTIONAL BRIOCHE CONTAINING BERGAMOT'S FIBER ON SERUM GLUCOSE AND INSULIN IN HEALTHY INDIVIDUALS

Y. Ferro¹, R. Mare², E. Mazza², G. Marafioti², A. Mirarchi², G. Boragina², E. Musolino¹, M. Gliozzi¹, S. Nucera¹, E. Mollace¹, T. Montalcini³, A. Pujia²

¹*Department of Health Science, University Magna Graecia, Catanzaro;* ²*Department of Medical and Surgical Science, Nutrition Unit, University Magna Graecia;* ³*Department of Clinical and Experimental Medicine, Nutrition Unit, University Magna Graecia, Catanzaro*

Background and aims. Several studies suggested a beneficial effect of Bergamot Citrus juice (*Citrus bergamia Risso et Poiteau*) in pathological conditions such as dyslipidemia, diabetes, hepatic steatosis and cardiovascular disease risk factors. Bergamot is a citrus found only in Calabria Region, which is rich in flavonoids. We assumed that also fibers deriving from Bergamot may improve serum glucose and insulin. Thus, we carried out a pilot clinical study to assess the acute effect of an enriched-fiber brioche from Bergamot on glucose and insulin profile.

Methods and Results. A total of 11 healthy individuals were enrolled in this pilot crossover intervention study. Participants consumed two different brioche: one with fiber from Bergamot and one without this fiber. They crossover from one arm of the study to the other and serve as their own control group. Serum glucose and insulin were measured at all the participants at the basal (t 0 min) and in their post-absorptive state (t 30 min, t 60 min, t 90 min and t 120 min) after the intake of these brioche. We, also, measured the Respiratory Quotient (RQ) and the Resting Energy Expenditure (REE) by Indirect Calorimetry instrument, at the basal and at 60 min and at 120 min after loading. Patients' mean age was 25±6 years and the 64% (n=7) were female. The mean BMI was 23±2 kg/m² and the 36% were overweight. In our study we found in participants who consumed the Berga-brioche had a significant 32% decrease in insulin iAUC_(0-120 min) compared with those who took the classic brioche (iAUC_(0-120 min) 1671±701 μU/L vs 2456±1019 μU/L; p=0.050, respectively). We did not found statistical significant differences on glucose, RQ and REE.

Conclusion. A functional brioche containing fiber from Bergamot reduces insulin response in the post-absorptive state of healthy individuals. The decrease in insulin iAUC_(0-120 min) should be due to the rheological characteristics of the bergamot fiber thus suggesting Berga-brioche and bergamot derivatives as candidates in coadjuvant treatment of diabetes

EFFETTI DEL PEPTIDE-C SUL CONTROLLO GLICEMICO, PROFILO LIPIDICO E SULLA RETINOPATIA IN UN MODELLO ANIMALE DI DIABETE

C. Russo¹, S. Maurotti², V. Musolino³, S. Nucera³, M. Scicchitano³, F. Bosco³, M. Gliozzi³, M. Ragusa⁴, C. Ceniti⁴, V. Morittu⁴, D. Britti⁴, A. Gagliardi¹, V. Mollace³, S. Romeo⁵, A. Pujia², T. Montalcini¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Grecia, Catanzaro; ²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Grecia, Catanzaro; ³IRC-FSH Centro Interregionale per la sicurezza alimentare e della salute, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Grecia, Catanzaro; ⁴Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Grecia, Catanzaro; ⁵Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Catanzaro; Sahlgrenska Center for Cardiovascular and Metabolic Research, University of Gothenburg, Göteborg, Svezia

Background. Il diabete comporta una serie di complicanze ad ampio raggio. Alterazioni del microcircolo, danni renali, alterazioni della retina, ma anche dislipidemie. Nei soggetti affetti da diabete di tipo 1 che mantengono ancora una bassa produzione di peptide C è stata osservata una minore tendenza allo sviluppo di complicanze del diabete microvascolari, nefrologiche e neuropatiche. A conferma di questo, studi mostrano come la terapia sostitutiva con peptide C nei soggetti affetti da diabete di tipo 1 potrebbe migliorare tali complicanze. Scarsi sono, invece, gli studi sull'effetto del peptide C sul metabolismo del glucosio. A tal proposito, uno studio mostra come l'infusione di peptide C in soggetti affetti da diabete di tipo 1 aumenta l'utilizzazione del glucosio. Inoltre, è stato osservato che concentrazioni fisiologiche di peptide C stimolano il trasporto di glucosio nel muscolo in soggetti sani e affetti da diabete di tipo 1. Questo porta a considerare un importante coinvolgimento del peptide C nel metabolismo del glucosio. Altro aspetto importante nel diabete è l'alterazione del profilo lipidico, condizione che contribuisce all'aumento del rischio di malattia cardiovascolare. Ad oggi non vi sono, tuttavia, studi che mostrino gli effetti del peptide C sul metabolismo lipidico. Quanto alle complicanze a livello oculare nel diabete, la retinopatia è molto diffusa. Studi suggeriscono che il peptide C potrebbe prevenire le complicanze a carico dell'occhio.

Ad oggi, è emerso che il peptide C svolge diverse azioni biologiche. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per comprendere le varie potenzialità di questa molecola anche nello scenario della produzione di una terapia sostitutiva nel diabete. A tal proposito l'obiettivo dello studio è quello di esaminare in un modello animale di diabete di tipo 1 gli effetti della somministrazione di peptide C sulla glicemia, sul profilo lipidico e sulla retinopatia.

Metodi. Sono stati impiegati n. 23 ratti Wistar maschi ai quali è stato indotto il diabete di tipo 1 mediante somministrazione intraperitoneale di streptozotocina alla dose di 60 mg/Kg. Dopo l'induzione del diabete, in un gruppo di animali è stato somministrato peptide C alla dose di 72 nM/kg/24 h per 42 giorni mediante inserimento di osmopompa sottocutanea. È stato eseguito il prelievo ematico a inizio e fine trattamento con peptide C per le valutazioni del quadro metabolico e il prelievo dell'occhio a fine studio per le analisi istologiche.

Risultati. Nel gruppo in cui è stato somministrato peptide C (C PEP) è stata osservata prevenzione dell'iperglicemia indotta da streptozotocina osservata nel gruppo con diabete ($p=0,04$ gruppo C PEP vs gruppo D-CTR). Inoltre, l'infusione di peptide C ha protetto il gruppo C PEP dall'ipertrigliceridemia osservata nel gruppo con diabete (D-CTR) ($p=0,026$). I dati istologici sull'occhio mostrano una prevenzione dai danni sulla retina e sul nervo ottico indotti dal diabete.

Conclusioni. Lo studio mostra un'azione del peptide C sul profilo glico-metabolico e sulle complicanze della retina nel diabete di tipo 1. Infatti, la somministrazione di peptide C previene l'iperglicemia e l'ipertrigliceridemia indotte dal diabete. Inoltre, il trattamento con peptide C sembra preservare la retina dalle alterazioni indotte dal diabete. I risultati di questo studio avvalorano l'ipotesi di un possibile impiego del peptide C come terapia sostitutiva nel diabete al fine di ridurre le insorgenze delle complicanze ad esso associate.

INIBIZIONE CON ANALOGHI SINTETICI DEL PEPTIDE EGFA DELLA DEGRADAZIONE DI LDL-R MEDIATA DAL MUTANTE PCSK9-D374Y: STUDI IN VITRO

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

Introduzione. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) lega il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) attraverso il dominio EGF-A determinandone l'internalizzazione e la degradazione e, pertanto, rappresenta un nuovo target terapeutico per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Studi clinici con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 hanno permesso di ottenere una notevole riduzione dei livelli di LDL-C; altri approcci terapeutici mediante l'impiego di piccole molecole che bloccano l'azione di PCSK9 possono offrire opzioni terapeutiche supplementari. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto degli analoghi sintetici dell'EGF-A sulla degradazione dell'LDL-R mediata dal mutante PCSK9-D374Y in vitro.

Materiali e Metodi. Cellule di epatoma umano HuH7 sono state trasfettate con il mutante PCSK9-D374Ye trattate con il peptide EGF-A ed EGF-A troncato (P1) a 3 differenti concentrazioni. Sono state eseguite analisi di Western Blot e saggi di internalizzazione per valutare l'espressione e la funzionalità di LDL-R.

Risultati. Nelle cellule HuH7 trasfettate con il vettore di espressione PCSK9-D374Y è stata osservata una marcata degradazione della proteina LDLR. Il trattamento con entrambi i peptidi, EGF-A e P1, determina un'inibizione della degradazione e un ripristino dell'espressione della proteina LDLR in maniera dose-dipendente. Inoltre, le cellule trattate hanno anche mostrato un aumento dell'internalizzazione di LDL marcate (LDL-Dil). Il risultato del nostro studio mostra che gli analoghi dell'EGF-A sono in grado di inibire efficacemente la degradazione dell'LDLR nelle cellule del fegato che esprimono PCSK9-D374Y.

PAZIENTE DISLIPIDEMICA AD ALTO RISCHIO CON INCREMENTO DEL CPK CUI È STATA SOSPESA LA STATINA: COME COMPORTARSI?

M. Prastaro¹, E. Santariga¹, G. Marafioti¹, S. Giampà¹, F. Micale¹, A. Grimaldi¹, M.D. Floccari¹, M.A. Salvati², E. Mazza², A. Pujia², T. Montalcini³

¹U.O.C. Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia, Catanzaro;

²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro

Le iperlipoproteinemie costituiscono un pool eterogeneo di condizioni metaboliche con incremento del rischio cardiovascolare secondario a malattia aterosclerotica quale denominatore comune.

Il caso clinico in oggetto concerne una donna di anni 66, afferente presso i nostri ambulatori per sintomatologia mialgica con innalzamento del CPK in risposta a trattamento ipocolesterolemizzante.

L'anamnesi della paziente poneva chiaramente in essere una suscettibilità familiare per alterazioni del metabolismo lipidico ed accidenti cerebrovascolari precoci. In A.P.R. figurava sistematica elevazione di trigliceridi e colesterolo totale fin dall'età giovanile-adulta, con intolleranza a simvastatina e pravastatina, caratterizzata da incremento del CPK e mialgie.

Comorbidità salienti: ipertensione arteriosa.

All'obiettività clinica emergeva un'obesità al II stadio con dinapenia. Entro i limiti della norma i parametri vitali registrati. Non reperti semeiologici riconducibili a disordini lipidemici. ABI index negativo. Referto Fibroscan compatibile con epatosteatosi di I grado esente da fibrosi epatica.

Conclusa la visita, si formulava diagnosi di iperlipidemia familiare combinata. Terapia farmacologica all'ingresso: ezetimibe 10 mg/die; atenololo clortalidone 50+12,5 mg/die; idroclorotiazide 12,5 mg/die. La paziente, malgrado la recente interruzione della terapia statinica, lamentava persistenza mialgica di entità lieve/moderata. In ragione di tale sintomatologia, veniva impostato regime dietetico con alimenti funzionali ad azione ipocolesterolemizzante (dieta portfolio), da combinare dapprima con un nutraceutico a base di monacolina K 10 mg, quindi con ezetimibe 10 mg/die. Ai follow-ups, stante l'assenza di episodi mialgici e la regressione al I stadio di obesità in risposta alla terapia dietetica prescritta, non emergeva un miglioramento in seno ai valori di LDLc. La terapia in corso veniva quindi integrata con una statina ad alta potenza e basso dosaggio: atorvastatina 10 mg/die, con conseguimento del target terapeutico, in assenza di fenomenologia mialgica riferita. Il CPK, nondimeno, subiva progressivo rialzo (336 U/L). Al fine di perfezionare l'iter diagnostico, si richiedevano CPK-MB e troponina, con lieve aumento della prima e normalità della seconda. Si prescriveva, dunque, videat cardiologico di approfondimento, con esito negativo; nondimeno, il cardiologo, presumibilmente allarmato per il graduale rialzo del CPK, stabiliva solerte interruzione di atorvastatina 10 mg/die. Tale condotta conduceva ad un decremento, moderato, del CPK (253 U/L), con contestuale aggravamento del profilo lipidemico. Convocata nuovamente presso i nostri ambulatori, presa visione del referto cardiologico della paziente, si riconfermava terapia con atorvastatina 10 mg/die, in associazione ad ezetimibe 10 mg/die e dieta portfolio.

Da quanto sopra è possibile desumere che, nei pazienti affetti da iperlipoproteidemia ad alto rischio di MCV, il goal terapeutico deve primariamente ambire all'abbattimento dell'LDLc. Modici rialzi del CPK (<5x ULN), soprattutto se in assenza di fenomeni mialgici riferiti, non possono e non devono influire sulla scelta del migliore trattamento ipolipemizzante disponibile. La storia clinica della pa-

ziente, inoltre, collideva con i criteri di eleggibilità AIFA per l'avvio al trattamento con Ab anti-PCSK9. In questa categoria di pazienti, pertanto, la statina, se maneggiata prudentemente, costituisce un presidio farmacologico d'imprescindibile utilità.

VALUTAZIONE DELLO SPESSORE MEDIO-INTIMALE CAROTIDEO E DEL TENDINE DI ACHILLE IN SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE IN ETÀ PEDIATRICA

M. Trevisin, A. Giammanco, A.M. Cardella, R. Spina, C.M. Barbagallo, C. Scrimali, F. Brucato, G.I. Altieri, F. Fayer, V. Ingrassia, V. Valenti, D. Noto, A.B. Cefalù, M. Averna
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza
"G. D'Alessandro" - PROMISE - Università degli Studi di Palermo

Background. L'ipercolesterolemia familiare (FH) è un disordine congenito del trasporto lipidico a trasmissione autosomica dominante caratterizzato da elevati livelli plasmatici di LDL colesterolo (LDL-C) e malattie cardiovascolari ad esordio precoce a causa della esposizione agli elevati livelli di LDL-C fin dalla nascita. È pertanto auspicabile la diagnosi di FH in età pediatrica al fine di identificare marcatori di esposizione vascolare e tendinea a elevati livelli di LDL-C e intraprendere interventi terapeutici appropriati. L'ecografia dei tronchi sovraortici per la valutazione dello spessore medio-intimale (cIMT) e l'ecografia del tendine di Achille rappresentano approcci non invasivi utilizzabili per questo scopo.

Obiettivi e Metodi. Abbiamo valutato l'effetto dell'esposizione a livelli plasmatici di LDL-C sullo spessore medio-intimale (cIMT) e su quello del tendine di Achille in un gruppo di pazienti FH in età pediatrica (età media 10,9±4,9) presso il centro per le Dislipidemie Genetiche del Policlinico Universitario di Palermo. Soggetti non affetti comparabili per età e sesso sono stati arruolati in qualità di controlli. Sono stati registrati dati antropometrici, parametri clinici e biochimici, stile di vita (attività fisica), cIMT e spessore del tendine d'Achille.

Risultati. Sono stati valutati 38 soggetti (n=20 FH e n=18 controlli). I soggetti FH sono stati sottoposti ad analisi genetico-molecolare. Al momento della valutazione 10 soggetti FH erano già in terapia ipolipemizzante standard con statine e/o ezetimibe. Non sono state riscontrate differenze significative di cIMT e spessore del tendine d'Achille tra FH e non-FH sebbene sia possibile osservare un trend verso un maggiore spessore medio-intimale carotideo associato ai livelli plasmatici di LDL-C, il BMI e l'età.

Conclusioni. Non abbiamo evidenziato differenze significative di spessore medio-intimale in questo gruppo di bambini affetti da FH confrontati con bambini non affetti anche se è possibile osservare una associazione tra livelli di LDL-C e cIMT. Tale dato sembra supportare il concetto che una esposizione ad elevati livelli di LDL-C fin dalla nascita espone allo sviluppo più precoce di aterosclerosi e sottolinea l'importanza di identificare e intraprendere il trattamento ipolipemizzante quanto prima possibile.

ENDOCAN LEVELS ARE ASSOCIATED TO CD34+ CIRCULATING CELL NUMBER IN SYSTEMIC SCLEROSIS

D. Sinicropi¹, A. Lo Gullo¹, M. Cinquegrani¹, F. Savarino¹, M. Scuruchi¹, S. Loddo¹, J. Rodriguez Carrio², A. Saitta¹, G. Squadrito¹, G. Mandraffino¹

¹*Department of Clinical and Experimental Medicine, Internal Medicine Unit, University of Messina, Messina;*

²*Area of Immunology, Department of Functional Biology, Faculty of Medicine, University of Oviedo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Spain*

Background. Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune chronic disease characterized by vascular alterations of small arteries and microvessels. Circulating CD34+ cell number is acknowledged to be associated to cardiovascular health status in several chronic conditions, including chronic immune-inflammatory disease. CD34+ cell number was found inconstantly reduced in SSc. Endocan is a proteoglycan expressed by endothelial cells likely interacting with white blood cells, recently suggested as a marker of vascular stress.

Methods. We selected 27 (26 female, 61±13.5 years) patients out of 36 SSc patients (35 female) we have previously enrolled; CD34+ cell number (2.6±0.73), CRP (0.59±0.97), ESR (22.09±17.57), serum uric acid (SUA, 3.90±1.05), creatinine (0.76±0.37), Vitamin D3 (27.26±10.98), Rodnan skin score (28.89±10.24) and two frozen plasma samples should be available for all of these patients. Then, we randomly selected 15 patients to determine plasma Endocan levels.

Results. We found no correlation between Endocan and Rodnan skin score, ESR, fibrinogen or SUA; we found a trend of correlation between Endocan and Vitamin D levels ($r=-0.315$), red blood cells distribution width ($r=0.310$), CRP ($r=0.310$), but statistical significance was not reached due to the small sample size. We found an association between endocan levels and PAPs ($\rho=0.442$, $p=0.045$). The only significant (inverse) correlation we found was between Endocan and CD34+ cell number ($\rho=-0.605$, $p=0.017$).

Conclusion. In our study population, we found a significant correlation between CD34+ cell number and Endocan plasma levels; Endocan and CD34+ progenitor cells can be suggested as potential marker of disease status.

USO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA RICERCA DI PATTERN COMPLESSI NEL GENOMA UMANO

D. Noto

Dipartimento PROMISE, Università degli Studi di Palermo

L'intelligenza artificiale (IA) ha rivoluzionato il mondo della ricerca in molti campi e rappresenta l'ultima frontiera della innovazione tecnologica. Le applicazioni di uso corrente sono ormai diffuse, dai sistemi di guida autonoma, al riconoscimento facciale ai sistemi di sorveglianza tramite sensori di ogni tipo. Nel campo medico la IA ha dati risultati eclatanti nel campo fotografico, come nella diagnostica per immagini e nel campo dermatologico, per fare un esempio. Recentemente la AI è stata utilizzata anche nel campo della genomica, poiché la struttura del DNA si presta ad essere analizzata dai sistemi di reti neurali. Il sistema che più si adatta alla ricerca di "pattern" genetici si definisce come "convolutional neural network" (CNN). Il CNN ha la capacità di identificare patterns invisibili all'occhio umano e di ricercarli in altre sedi, e ha il vantaggio di potere identificare tali patterns indipendentemente dalla posizione fisica nella quale vengono sottoposti alla rete. La problematica principale nei CNN è l'elevato numero di dati che devono essere sottoposti per "addestrare" la rete, e questi vengono generati attraverso un sistema guidato di permutazioni, che nel caso del DNA sono rappresentate da varianti con mutazioni introdotte più o meno casualmente nella sequenza principale. Una volta che la rete viene addestrata a lungo è in grado di cercare i patterns caratteristici dei geni target in tutto il genoma umano. Nel lavoro proposto mostriamo l'analisi delle sequenze 5' e 3' untraslated dei geni della catena sintetica del colesterolo, e l'analisi della struttura intronica del LDL recettore.

COMPARISON OF THE EFFECTS OF A PORTFOLIO-MEDITERRANEAN DIET PLUS A STEROL-ENRICHED DAIRY PRODUCT, AND MEDITERRANEAN DIET ALONE ON LIPIDS IN INDIVIDUALS WITH HYPERLIPIDAEMIA

M.A. Salvati¹, Y. Ferro², E. Mazza¹, E. Santariga¹, S. Giampà¹, R. Pujia¹, A. Pujia¹, T. Montalcini³

¹Department of Medical and Surgical Science, Nutrition Unit, University Magna Grecia, Catanzaro; ²Department of Health Science, University Magna Grecia, Catanzaro; ³Department of Clinical and Experimental Medicine, University Magna Grecia, Catanzaro

Background and Aim. A growing number of functional foods have been proposed to reduce cholesterol levels and the Portfolio Diet, which includes a combination of plant sterols, fibres, nuts and soy protein, reduces LDL-cholesterol from 20 to 30% in individuals with hyperlipidaemia. In this study, the aim was to investigate whether a Mediterranean Diet incorporating a new combination of cholesterol-lowering foods, excluding soy and nuts (namely Portfolio-Mediterranean diet), would reduce LDL-cholesterol levels, in the short-term, better than a Mediterranean Diet plus a sterol-enriched yogurt or a Mediterranean Diet alone.

Materials and Methods. We retrospectively evaluated 24 individuals with a Portfolio-Mediterranean diet and 48 matched individuals at Mediterranean Diet with or without a sterol-enriched yogurt (24 each groups) as controls.

Results. At follow-up (after 48±12 days), we observed an LDL reduction of 21±4, 23±4 and 44±4 mg/dl in the Mediterranean Diet alone, Mediterranean Diet plus yogurt and Portfolio-Mediterranean Diet respectively (p<0.001).

Conclusion. A Portfolio-Mediterranean Diet, incorporating a new combination of functional foods such as oats or barley, plant sterols, chitosan and green tea but not soy and nuts, may reduce LDL of 25% in the short term in hyperlipidemic individuals.

ENDOCAN LEVELS AS MARKER OF CARDIOVASCULAR HEALTH IN IBD PATIENTS

M. Cinquegrani, M. Scolaro, F. Savarino, A. Lo Gullo, M. Scuruchi, G. Costantino, C. Zito, G. Di Bella, W. Fries, A. Saitta, J. Rodriguez Carrio, G. Squadrito, G. Mandraffino
Department of Clinical and Experimental Medicine, Internal Medicine Unit, University of Messina, Messina; Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Images, University of Messina; Area of Immunology, Department of Functional Biology, Faculty of Medicine, University of Oviedo, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Spain

Background. Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) are systemic disorders characterized by increased CV risk; however, CV risk assessment is not always easy, and it is often underestimated mainly in earlier phases of the ill, when CV involvement is generally subclinical. Endocan, a novel biomarker of endothelial dysfunction, plays a key role in endothelial and systemic inflammatory reaction; recently, Endocan was found significantly increased in IBD patients.

Aim. To evaluate novel potential markers of early cardiovascular involvement in patients with refractory (as considered after six months of conventional therapy with CCS plus mesalazine) IBD before and after treatment with biological drugs (infliximab, adalimumab, vedolizumab). Consistently, circulating CD34+ cell count and Endocan levels were assessed, along with Carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cf-PWV), global longitudinal strain (GLS) assessment.

Methods. Clinical and instrumental examination was performed in 27 IBD patients; PWV, GLS, endocan levels and circulating CD34+ cells were evaluated before (T0) and after (T1) a six-months treatment with biological drugs. GLS was measured by speckle tracking echocardiography. Circulating CD34+ were counted by flow cytometry. In addition, inflammatory indices and EF% were also evaluated.

Results: At T1, we found a significant reduction of Endocan levels (-22.16%, p=0.045), and CRP (-67%, p<0.005) as well CD34+ cell count (+6.5%, p=0.047) and GLS (+26%, p<0.001) were increased. No statistically significant difference as regards ESR, PWV, EF with respect to T0. The interdependence analysis performed on the mean percent changes showed a significant correlation between ΔEndocan and ΔGLS (r=0.80), and a trend with ΔCD34+ (r=-0.31).

Conclusions. In our study we have shown that biological drugs may improve inflammatory status, clinical compensation and CV risk as suggested by favorable change of CRP, Endocan and CD34+ plasma levels and GLS values. This study is limited by short patients cohort to confirm this preliminary data. Endocan is involved in a variety of biological processes including cell proliferation, migration, and neovascularization. Its levels are closely related to the development and progression of CVD. Patients with IBD have a greater risk of developing CV disease, especially when IBD is clinically uncontrolled.

DISFUNZIONE TIROIDEA TRATTATA CON LEVOTIROXINA E FIBROSI EPATICA: STUDIO PILOTA

S. Maurotti¹, R. Pujia¹, C. Russo², A. Gagliardi², R. Isabella¹, R. Mare¹, A. Galluccio¹, S. Romeo¹, T. Montalcini², A. Pujia¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro

Introduzione. Numerosi studi riportano un'associazione tra steatosi epatica non alcolica (NAFLD) ed ipotiroidismo subclinico. La plausibilità del legame tra steatosi epatica e gli ormoni tiroidei dipende dal loro ruolo di regolatori del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati, dal peso corporeo e dalla sensibilità all'insulina. Gli ormoni tiroidei possono stimolare la sintesi del collagene e attivare la fibrogenesi, quindi sono coinvolti nella progressione dalla steatosi semplice verso la fibrosi. È stato inoltre dimostrato che la somministrazione di ormoni tiroidei esogeni, come la levotiroxina, possa causare danni al fegato, sebbene scarsamente riportato. La fibrosi epatica è una risposta di riparazione al danno cronico e rappresenta il fattore patogeno sottostante alla carcinogenesi. A questo proposito, i tessuti del carcinoma epatocellulare (HCC) sovra esprimono il recettore dell'ormone stimolante la tiroide (TSHr). Pertanto, l'associazione tra ormoni tiroidei e fibrosi epatica può rappresentare una nuova area di crescente preoccupazione.

Lo scopo del nostro studio, il primo su questo tema, era di valutare l'eventuale differenza nella rigidità del fegato negli individui obesi che assumevano o meno Levotiroxina.

Materiali e Metodi. In questo studio osservazionale sono stati arruolati individui obesi che assumevano levotiroxina e con ormoni tiroidei nell'intervallo normale. Per la diagnosi di fibrosi (stiffness) e steatosi (CAP) è stato utilizzato il Fibroscan.

Risultati. Sono stati arruolati un totale di 103 soggetti con età media di 51±2 anni e con BMI medio di 35±3 kg/m². Come previsto, il BMI era correlato alla rigidità epatica (r=0,28, p<0,001) e all'uso di levotiroxina (r=0,65, p<0,001). La prevalenza di fibrosi epatica in individui appartenenti al gruppo con e senza levotiroxina era rispettivamente del 50% e 1,2%. I partecipanti che utilizzavano levotiroxina avevano una rigidità epatica superiore rispetto a quelli che non l'assumevano (p<0,001), anche dopo aggiustamento per BMI. I partecipanti che utilizzavano levotiroxina avevano una concentrazione GOT e GPT più elevata rispetto al gruppo che non l'assumeva (rispettivamente p<0,016 e p=0,005). Nel gruppo levotiroxina era presente un grado di steatosi più elevato rispetto ai partecipanti che non l'assumevano.

Conclusioni. Per la prima volta dimostriamo che, in una popolazione di persone obese in trattamento con levotiroxina e con gli ormoni tiroidei nell'intervallo di normalità, vi è un valore di stiffness epatica maggiore rispetto a coloro che non assumono questo farmaco. Se confermati, questi risultati possono aiutare a ipotizzare nuovi fattori coinvolti nella patogenesi della fibrosi epatica e potrebbero cambiare le linee guida sullo screening da effettuare sui pazienti che utilizzano questo farmaco.

EFFECTS OF A NUTRACEUTICAL FROM BERGAMOT CITRUS AND WILD CARDOON ON LIVER STEATOSIS AND BODY WEIGHT IN NON-DIABETIC INDIVIDUALS: A DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL

E. Mazza¹, Y. Ferro², M.A. Salvati¹, G. Boragina¹, A. Mirarchi¹, D. Foti², E. Angotti³, M. Gliozzi², S. Nucera², S. Paone², E. Bombardelli⁴, I. Aversa, V. Musolino², V. Mollace², A. Pujia¹, T. Montalcini³

¹Department of Medical and Surgical Science, University Magna Graecia, Catanzaro; ²Department of Health Science, University Magna Graecia, Catanzaro; ³Department of Clinical and Experimental Medicine, University Magna Graecia, Catanzaro; ⁴Plantexresearch srl, Milano

Background and Aim. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of liver-related morbidity and mortality in the world. However, no effective pharmacological treatment for this condition has been found. This study evaluated the effect of a nutraceutical containing bioactive components from Bergamot citrus and wild cardoon as a treatment for individuals with liver steatosis.

Methods. A total of 102 patients with liver steatosis were enrolled in a double-blind placebo controlled clinical trial. The intervention group received a nutraceutical containing a Bergamot polyphenol fraction and *Cynara Cardunculus* extract, 300 mg/day for 12 weeks. The control group received a placebo daily. Liver fat content, by transient elastography, serum transaminases, lipids and glucose were measured at the baseline and the end of the study.

Results. We found a greater liver fat content reduction in the participants taking the nutraceutical rather than placebo (-48.2±39 vs -26.9±43 dB/m, p=0.002); The percentage CAP score reduction was statistically significant in those over 50 years, or in overweight/obese individuals. Body weight significantly decreased in both groups (-2.7±2 vs -4.2±3 kg in placebo and the nutraceutical respectively p=0.004).

Conclusion. The nutraceutical reduces the liver fat content in individuals with liver steatosis, especially in overweight-obese individuals over 50 years and could become the cornerstone treatment of patients affected by liver steatosis.

References

- Koutoukidis D.A., et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2019.
- Parafati M., et al. Bergamot Polyphenols Boost Therapeutic Effects of the Diet on Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Induced by "Junk Food": Evidence for Anti-Inflammatory Activity. *Nutrients.* 2018.
- Mahmoud A.M., et al. Hesperidin protects against chemically induced hepatocarcinogenesis via modulation of Nrf2/ARE/HO-1, PPARγ and TGF-β1/Smad3 signaling, and amelioration of oxidative stress and inflammation. *Chem. Biol. Interact.* 2017.