

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ARTERIOSCLEROSI (SISA)

XV Convegno Interregionale di Sicilia e Calabria

Messina, lunedì 26 ottobre 2015

COMUNICAZIONI ORALI GIOVANI RICERCATORI

Abstracts selezionati dalla Commissione Scientifica

CELLULE ENDOTELIALI PROGENITRICI PRIMA E DOPO TRATTAMENTO CON METFORMINA IN PAZIENTI CON FCHL ED INSULINO RESISTENZA

C.O. Aragona¹, G. Mandraffino¹, C. Conte², A. Lo Gullo¹, V. Cairo¹, F. Mamone¹, M. Ardesia¹, A.G. Versace¹, C. Morace¹, M.A. Sardo¹, A. Giaccari², A. Saitta¹

¹U.O.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina;

²Divisione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Cattolica del Sacro Cuore, A. Gemelli, Università di Roma

Background. L'iperlipidemia familiare combinata (FCHL) è un comune disordine del metabolismo lipidico, associato ad elevato rischio cardiovascolare (CV), caratterizzato da iperproduzione di lipoproteine a densità molto bassa e alterato catabolismo dei remnanti, ed elevata prevalenza di insulino resistenza (IR).

Le Cellule Progenitrici Endoteliali (EPC) sono un gruppo eterogeneo di cellule che presentano la capacità di differenziarsi in diversi tipi cellulari.

Abbiamo già valutato le CD34+EPC in diverse condizioni cliniche caratterizzate da basso ed alto grado di infiammazione e abbiamo trovato un'associazione tra la severità della condizione patologica e la conta cellulare. L'IR è caratterizzata da un quadro infiammatorio cronico ed è noto associare con alta prevalenza di malattia CV. La metformina può aumentare la sensibilità insulinica di epatociti e adipociti e ridurre la gluconeogenesi. Diversi autori hanno suggerito che la metformina può aumentare la quota di EPC in soggetti diabetici, ma ad oggi non vi sono studi su CD34+EPC in soggetti con IR non diabetici.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato la conta di CD34+EPC in soggetti FCHL/IR di nuova diagnosi al basale (T0) e dopo 6

mesi (T1) di trattamento con metformina. Abbiamo arruolato allo scopo 29 pazienti (M:F 20:9; età 46±11) senza altri fattori di rischio CV o metabolico.

I risultati mostrano che, dopo sei mesi di terapia, si è ottenuta significativa riduzione dei valori di glicemia ($\Delta=-4,45\%$; $p<0,05$), insulinemia ($\Delta=-18\%$; $p<0,05$), HOMA-IR ($\Delta=-19,9$; $p<0,05$) e aumento della quota di CD34+ ($\Delta=+57,8\%$; $p<0,05$). Inoltre, abbiamo trovato correlazione tra conta cellulare e insulinemia ($r=0,571$, $p=0,01$) e HOMA-IR ($r=0,583$, $p=0,009$). L'analisi di regressione mostra associazione tra Δ HOMA e Δ CD34+ ($t=2,961$, $p=0,009$).

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce che in soggetti FCHL/IR il trattamento con metformina, anche migliorando l'insulino-sensibilità periferica, può aumentare la conta di CD34+EPC, riducendo il rischio CV.

ESPRESSIONE DI BIGLICANO, INDICI DI RIGIDITÀ ARTERIOSA E PROFILO PROATEROGENICO DOPO UN ANNO DI ASTENSIONE DAL FUMO DI SIGARETTA

M. Ardesia, G. Mandraffino, C.O. Aragona, V. Cairo, A. Lo Gullo, F. Mamone, E. Imbalzano, A.G. Versace, M.A. Sardo, A. Saitta

U.O.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Background. Giovani fumatori presentano precocemente segni di infiammazione e danno endoteliale. Biglicano (BGN) è stato dimostrato giocare un ruolo critico nella promozione e progressione delle lesioni vascolari, anche in giovani fumatori. Abbiamo voluto valutare la possibile riduzione dei livelli di BGN dopo astensione dal fumo di sigaretta, nonché l'eventuale miglioramento del profilo aterogenico e degli indici di rigidità vascolare e la loro relazione con il BGN.

Metodi. Avevamo già arruolato 251 giovani fumatori che avevano deciso di smettere l'abitudine al fumo; di questi, 71 hanno completato il periodo di osservazione di 12 mesi. Sono stati valutati all'arruolamento e dopo 12 mesi indici antropometrici, profilo laboratoristico, pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AIx), spessore medio-intimale carotideo (cIMT), espressione monocitaria di BGN.

Risultati. Dopo 12 mesi di completa astensione dal fumo di sigaretta, abbiamo trovato un significativo decremento degli indici infiammatori (Hs-CRP: -23,3%; Fibrinogeno: -11,8%; IL-6: -9,2%), e aumento dei livelli di HDL-C (+9,3%), ed anche significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa. Abbiamo ottenuto miglioramento di PWV (-6,55%) ed AIx (-20,1%), mentre non vi sono state modificazioni nei valori di cIMT. L'espressione di BGN risultava ridotta (-42,8% riduzione relativa). La riduzione di BGN appare correlata con la riduzione dei livelli di fibrinogeno, IL-6 e di PWV. Inoltre, mediante analisi di regressione multipla, le variazioni di PWV e AIx appaiono non essere dipendenti dal Δ BGN.

Conclusioni. Dopo 1 anno di astensione dal fumo i livelli di IL-6, CRP, Fibrinogeno, HDL-C, e l'espressione di BGN, così come gli indici di rigidità vascolare, sono significativamente migliorati rispetto al basale. Il nostro lavoro dimostra per la prima volta come l'allontanamento di un noto fattore di rischio cardiovascolare, quale è il fumo di sigaretta, riduce significativamente l'espressione monocitaria di BGN.

LIVELLI DI VITAMINA D NELL'ARTRITE REUMATOIDE: INFIAMMAZIONE, RIGIDITÀ ARTERIOSA E CELLULE PROGENITRICI CIRCOLANTI

V. Cairo, G. Mandraffino, A. Lo Gullo, C.O. Aragona, F. Mamone, M. Ardesia, E. Imbalzano, M.A. Sardo, A. Saitta
U.O.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Background. Livelli subottimali di vitamina D sono stati recentemente indicati come predittori indipendenti di malattia cardiovascolare e per tutte le cause di morte in diverse condizioni cliniche.

I livelli sierici di Vitamina D sono stati trovati ridotti in soggetti con Artrite Reumatoide (RA). Inoltre, in soggetti con RA è stata riportata alterazione del numero e dell'attività delle cellule ematopoietiche proangiogeniche circolanti (PHCs), incluse le CD34+, che possono giocare un ruolo nell'omeostasi vascolare. Scopo del nostro studio è studiare l'associazione tra vitamina D e PHC, indici di infiammazione e rigidità vascolare in pazienti con RA.

Metodi. Le cellule CD34+ sono state isolate in 27 pazienti RA con moderato grado di attività e 41 controlli. Sono stati valutati i valori di vitamina D, proteina C reattiva (CRP), fibrinogeno, pulse wave velocity (PWV), e spessore medio-intimale carotideo (cIMT).

Risultati. La conta CD34+ ($1,8 \pm 0,6$ vs $2,5 \pm 0,9$) e i livelli di Vitamina D ($23 \pm 7,6$ vs $31,7 \pm 5,2$) sono stati trovati più bassi in pazienti RA comparati ai controlli, mentre fibrinogeno, PWV, cIMT (tutti $p < 0,001$) e CRP ($p < 0,05$) erano più elevati in pazienti RA. Il numero delle CD34+ correlano positivamente con i livelli di Vitamina D (rs 0,706; $p < 0,001$), e negativamente con

fibrinogeno (rs -0,546; $p < 0,01$) ed altri indici precoci di danno cardiovascolare (PWV, $p < 0,01$; cIMT, $p < 0,05$); la Vitamina D, inoltre, si associa negativamente con i livelli di fibrinogeno (rs -0,491; $p < 0,01$).

Conclusioni. I pazienti RA con attività di malattia di grado moderato presentano più bassi livelli di Vitamina D e conta di cellule CD34+, aumentati valori di PWV e cIMT. Bassi valori di Vitamina D sono associati alla riduzione delle cellule CD34+ e ai livelli di fibrinogeno. Ciò suggerisce che la Vitamina D potrebbe contribuire all'omeostasi endoteliale in soggetti affetti da RA.

RIDOTTA OSSIDAZIONE DEI GRASSI IN SOGGETTI OBESI CON STEATOSI EPATICA DI GRADO AVANZATO

I. Carè, F. Provenzano, T. Lamprinouidi, T. Montalcini, A. Pujja
Polo di Innovazione Tecnologico della Salute - Biotecnomed, Università Magna Graecia, Catanzaro

Nella Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) l'insulino resistenza (IR) rappresenta il meccanismo patogenetico principale. L'IR dei tessuti periferici, e soprattutto del tessuto adiposo viscerale, determina un aumentato afflusso portale di acidi grassi liberi (FFA) che provoca accumulo di grasso epatico. È già stato dimostrato che l'IR blocca l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi e che questo si associa ad un elevato quoziente respiratorio (RQ). Nei pochi studi esistenti effettuati per valutare la relazione tra RQ e NAFLD è stata utilizzata la classificazione istologica di Brunt. Ad oggi non esistono studi che abbiano valutato tale relazione con la presenza di steatosi valutata mediante Fibroscan; l'elastografia è un'innovativa metodica che consente di valutare in modo non invasivo il grado di elasticità del fegato. Scopo dello studio è stato comparare il parametro RQ tra soggetti obesi con diversi gradi di steatosi valutata al Fibroscan.

Metodi. Abbiamo arruolato 75 soggetti obesi, di cui 21 sono uomini, afferenti al nostro ambulatorio dell'UOC di Nutrizione Clinica. Sono stati effettuati esami ematochimici di routine per dosare trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, glicemia. Sono stati misurati: l'indice di massa corporea (IMC), la pressione arteriosa sistolica (PAS) e la pressione arteriosa diastolica (PAD).

Inoltre è stato eseguito l'esame Bioimpedenziometrico (BIA Akern) per la determinazione della composizione corporea. Infine è stato effettuato Fibroscan epatico (FibroScan 502-touch axsan); la sonda viene posizionata in sede intercostale (VII spazio IC).

Risultati. Le caratteristiche della popolazione, divisa in tertili di Controlled Attenuation Parameter (CAP), sono riportate nella Tabella. L'RQ risulta essere significativamente differente tra i tre gruppi ($p=0,038$). L'analisi di regressione multivariata dimostra che l'RQ risulta essere associato ai valori di CAP ($B=0,001$; $SE=0,000$; $\beta=0,261$; $p=0,036$).

Conclusioni. All'aumentare del grado di steatosi valutata mediante Fibroscan, in soggetti con obesità, aumenta l'RQ, ovvero si riduce l'ossidazione dei grassi. La misura dell'RQ può aiutare a chiarire i meccanismi alla base dell'obesità complicata e essere utile per comprendere lo stato metabolico del paziente, e probabilmente ad orientare la terapia nutrizionale.

| Variabili | I tertile n 25 219±44 | II tertile n 25 278±13 | III tertile n 25 327±22 | p | p post hoc |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------|---------------------------------|
| CAP (dB/m) | | | | | |
| Età (anni) | 45,2±14,2 | 43,4±14,1 | 53,1±12,6 | 0,035 | / |
| IMC (kg/m ²) | 33,9 ± 2,5 | 37,4±5,6 | 37,7±5,4 | 0,011 | I vs II 0,039 I vs III 0,019 |
| REE (Kcal) | 1605±322 | 1692±379 | 1767±410 | 0,307 | / |
| RQ | 0,84±0,2 | 0,91±0,2 | 0,93±0,2 | 0,044 | / |
| RQ adj BMI | 0,85±0,2 | 0,91±0,2 | 0,93±0,2 | 0,038 | / |
| PAS (mmHg) | 126,8±9 | 129±15 | 1,33±13 | 0,259 | / |
| PAD (mmHg) | 79,4±11 | 81,6±8 | 84,5±8 | 0,259 | / |
| Massa magra (kg) | 61,9±5,7 | 60,7±8,2 | 61,8±9,8 | 0,854 | / |
| Massa muscolare (kg) | 42,1±4,8 | 41,2±7,3 | 42,3±8,3 | 0,850 | / |
| Massa grassa (kg) | 38,1±5,6 | 39,3±8,2 | 38,2±9,8 | 0,854 | / |
| <i>Parametri di laboratorio</i> | | | | | |
| Glucosio (mg/dl) | 94±11 | 90±13 | 107±21 | <0,001 | I vs III 0,022 |
| Colesterolo Totale (mg/dl) | 192±35 | 205±39 | 201±28 | 0,440 | / |
| HDL (mg/dl) | 52±13 | 54±13 | 46±11 | 0,083 | / |
| LDL (mg/dl) | 116±29 | 127±33 | 120±33 | 0,514 | / |
| Trigliceridi (mg/dl) | 107±47 | 130±72 | 162±115 | 0,106 | / |

UN ELEVATO INTROITO DI GRASSI VEGETALI CON LA DIETA È ASSOCIATO AD UNA MAGGIORE OSSIDAZIONE DEI GRASSI IN SOGGETTI VEGETARIANI

D. De Bonis, Y. Ferro, E. Mazza, F. Provenzano, M. Moraca, I. Carè, S. Rotundo, T. Lamprinouidi, T. Montalcini, A. Pujia
U.O.C. di Nutrizione Clinica, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

Background. È stato dimostrato che la dieta vegetariana/vegana risulta efficace nella perdita del peso corporeo determinando un maggiore dimagrimento rispetto ad una dieta onnivora. I meccanismi che stanno alla base di questa maggiore perdita di peso non sono stati completamente chiariti.

Ci sono dati contraddittori riguardo il ruolo della dieta vegetariana sulla termogenesi e alcuni autori affermano che l'effetto positivo di tali diete è semplicemente legato alla restrizione energetica.

Un meccanismo interessante che rimane ancora da esplorare è l'ossidazione dei grassi che può essere misurata mediante calorimetria indiretta. Inoltre è interessante approfondire il potenziale anti-infiammatorio di una dieta ricca di prodotti vegetali. Scopo dello studio è quello valutare eventuali differenze di ossidazione dei grassi (misurata come quoziente respiratorio, RQ) tra i soggetti vegetariani e non vegetariani e una eventuale

correlazione con fattori nutrizionali e mediatori dell'infiammazione.

Disegno dello Studio. In questo studio osservazionale, sono stati arruolati soggetti vegetariani e non vegetariani comparabili per genere, età e indice di massa corporea.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo, Calorimetria indiretta e indagine dietetica per valutare differenze di RQ, di massa corporea e introito di nutrienti tra i vegetariani e i non vegetariani. Sono stati sottoposti ad analisi biochimica di routine e sono state dosate 12 differenti citochine e fattori di crescita.

Risultati. Un RQ significativamente inferiore è stato trovato nei vegetariani rispetto ai non vegetariani ($p=0,004$). Inoltre è stato trovato nel gruppo dei vegetariani un maggior introito di calorie con la dieta, di fibre, di proteine vegetali, di grassi vegetali e livelli di interleuchina-1 β . Nell'analisi di Regressione Lineare Multivariata, in un primo modello sono state incluse come variabili dipendenti, dispendio energetico, Status vegetariano e IMC; nel secondo modello sono state inserite sodiemia e lipidi vegetali e nel terzo sono state incluse IL-6, monociti e IL-10. Dall'analisi multivariata risulta che il QR risultava associato negativamente con lo status di vegetariano ($p=0,003$; $B=-0,089$; $SE=0,028$; $\beta=-0,396$) e con l'introito di lipidi vegetali ($p=0,005$; $SE=0,001$; $B=-0,002$; $\beta=-0,368$) mentre risulta essere correlato positivamente con l'IMC ($p=0,032$; $SE=0,005$; $B=0,012$; $\beta=0,277$), e l'IL-6 ($p<0,013$; $SE=0,008$; $B=0,019$; $\beta=0,367$).

| Variabili | Non vegetariani (Mean±SD) | Vegetariani (Mean±SD) | p |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------|
| Età (anni) | 30,5±6,7 | 32,6±8,4 | 0,330 |
| BMI (kg/m ²) | 21,82±2,72 | 21,93±2,74 | 0,886 |
| RQ | 0,95±0,11 | 0,87±0,10 | 0,004 |
| <i>Composizione dietetica</i> | | | |
| Intake energia (Kcal) | 1866±441 | 2118±554 | 0,079 |
| Proteine (g) | 80,74±32 | 67,06±21 | 0,080 |
| Carboidrati (g) | 236,91±64 | 292,83±91 | 0,014 |
| Lipidi (g) | 67,67±22 | 82,98±27 | 0,033 |
| Protein Animali (g) | 53,58±28 | 12,87±9 | <0,001 |
| Proteine Vegetali (g) | 26,05±8 | 52,50±26 | <0,001 |
| Lipidi Animal (g) | 26,53±11 | 14,18±11 | <0,001 |
| Lipidi Vegetali (g) | 40,17±15 | 68,46±26 | <0,001 |
| Fibre (g) | 21,54±6 | 36,57±17 | <0,001 |
| Colesterolo (mg) | 197,0±101 | 87,16±79 | <0,001 |

Conclusioni. L'RQ risulta positivamente correlato con la dieta vegetariana e con specifici componenti della dieta come i lipidi vegetali. Questi risultati possono contribuire a spiegare i meccanismi della maggiore perdita di peso ottenuta con una dieta vegetariana; inoltre abbiamo trovato un'associazione positiva tra IL-6 e RQ che suggerisce come tale parametro potrebbe essere utile per predire il diabete mellito, da confermare con studi prospettici.

DIETA A BASSO CONTENUTO DI AGES; EFFETTO SUL PROFILO LIPIDICO, MARKERS DI INFIAMMAZIONE E DI DANNO VASCOLARE IN SOGGETTI CON PRE-DIABETE

A. Di Pino, W. Currenti, F. Urbano, C. Mantegna, G. Purrazzo, S. Piro, F. Purrello, A.M. Rabuazzo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi Nesima, Università degli Studi di Catania

Background. I pazienti con pre-diabete rappresentano una popolazione ad elevato rischio di sviluppare diabete e patologie cardiovascolari rispetto a chi ha valori glicemici nella norma. Per spiegare l'associazione tra iperglicemia e complicanze vascolari nei pazienti con alterazione dell'omeostasi glicemica, uno dei più importanti meccanismi proposti è la formazione e l'accumulo irreversibile di prodotti di glicosilazione non enzimatica di proteine e lipidi, attraverso cui si formano addotti intermedi e avanzati, questi ultimi chiamati collettivamente Advanced Glycation End-products (AGEs). Oltre agli AGEs che si formano all'interno dell'organismo, anche gli alimenti sono un'ulteriore fonte di AGEs specialmente quando l'alimen-

to viene sottoposto a cottura ad alta temperatura per migliorarne le caratteristiche organolettiche. Diversi studi hanno indagato l'effetto di una dieta a basso contenuto di AGEs sul peso e sul compenso glicemico in soggetti con diabete di tipo 2, tuttavia, l'effetto di questo tipo di intervento dietetico sui marcatori precoci di danno cardiovascolare non è ancora stato preso in considerazione.

Obiettivo. L'obiettivo del nostro studio è quello di paragonare gli effetti di una dieta a basso contenuto di AGEs (L-dAGEs) rispetto ad una dieta standard sul profilo lipidico, markers infiammatori (esRAGE ed hs-CRP) e di danno cardiovascolare precoce [pulsewaveanalysis (PWA), pulsewavevelocity (PWV) e IMT] in pazienti con pre-diabete.

Materiali e Metodi. Lo studio è un trial randomizzato della durata di 12 settimane che ha coinvolto 40 pazienti con pre-diabete diagnosticato in accordo con le linee guida ADA. I soggetti sono stati randomizzati a seguire 2 diversi regimi dietetici: dieta a basso contenuto di AGEs (L-dAGEs) e dieta standard.

Risultati. Dopo 12 settimane d'intervento dietetico i pazienti a dieta L-dAGEs presentavano riduzione significativa dei livelli di colesterolo totale, LDL e non-HDL rispetto ai controlli (203,7±42,1 vs 216,2±30,5, P<0,05; 136,8±16,5 vs 142±20,4, P<0,05; 149±44 vs 167,8±27,3, P<0,05 rispettivamente). Inoltre, i soggetti in dieta L-dAGEs presentavano una significativa riduzione dell'hs-PCR [0,12 (0,08-0,48) vs 0,20 (0,15-0,51), P<0,05]. Alla fine dello studio nessuna differenza è stata riscontrata nei livelli di esRAGE rispetto al baseline e tra i due gruppi (0,27±0,15 vs 0,31±0,15, P=0,8). Inoltre, i pazienti in trattamento dietetico L-dAGEs presentavano una riduzione dell'IMT significativa rispetto al loro stesso valore di base [basale 0,77 (0,73-0,81) vs 12 sett. 0,73 (0,70-0,75), P<0,05]. Non si osservava la stessa riduzione nei soggetti sottoposti dieta standard [basale 0,78 (0,68-0,85) vs 12 sett. 0,76 (0,67-0,84), P=0,3]. Non sono state riscontrate differenze negli indicatori di danno cardiovascolare precoce (PWA e PWV) tra i due gruppi in studio.

Conclusioni. Una dieta L-dAGEs sembra ridurre i livelli di colesterolo e dei marcatori dell'infiammazione rispetto ad una dieta standard. La riduzione del colesterolo osservata potrebbe essere dovuta alla ridotta formazione di complessi AGEs-apolipoproteine nei soggetti a dieta L-AGEs, che aumenterebbe la clearance del colesterolo LDL.

Tuttavia, per confermare eventuali benefici cardiovascolari della dieta L-AGEs sono necessari ulteriori studi su popolazioni più ampie e con follow up più lunghi.

TRATTAMENTO CON PLASMA EXCHANGE A LUNGO TERMINE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA CHILOMICRONEMIA FAMILIARE ED EPISODI DI PANCREATITE RICORRENTE: UTILIZZO DI DUE DIVERSI FLUIDI DI SOSTITUZIONE A CONFRONTO

A. Giammanco, D. Di Bona, A.B. Cefalù, E. Sciré, G.M. Lima, C.M. Rizzo, C.M. Barbagallo, M.R. Averna, S. Rizzo, R. Spina, V. Ingrassia, V. Valenti, G.I. Altieri, D. Noto, O. Palesano, F. Fayer, A. Ganci, C. Caruso

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo, U.O. di Immunoematologia e medicina trasfusionale, A OUP "Paolo Giaccone", Palermo

Introduzione. La sindrome chilomicronemica è una condizione metabolica caratterizzata da severa ipertrigliceridemia a digiuno (>1.000 mg/dl) associata ad altre manifestazioni cliniche che includono dolore addominale cronico e pancreatiti acute ricorrenti. Nei pazienti con pancreatiti acute o ricorrenti, il plasma Exchange (PEX) è indicato per il trattamento della patologia acuta e per la prevenzione delle recidive. L'uso di plasma piuttosto che di albumina come liquido di sostituzione è stato suggerito per la sua presunta abilità di rimpiazzare l'enzima deficitario portando possibilmente ad una migliore risposta clinica.

Caso clinico. Un uomo di 40 anni affetto da sindrome chilomicronemica causata da una mutazione con perdita di funzione recentemente identificata nel gene che codifica per la lipoproteina lipasi (LPL) (IVS2, c.250-1G/C) è stato trattato presso il Centro delle Dislipidemie Genetiche fin dall'età di 13 anni. Dai 13 fino ai 34 anni, il paziente ha sofferto di cinque episodi di pancreatite acuta e i suoi livelli plasmatici di trigliceridi (TG) erano estremamente elevati (in media 2.500 mg/dl fino a ca. 4.000 mg/dl). La persistenza di ipertrigliceridemia severa con livelli di TG stabilmente >4.000 mg/dl nonostante il trattamento farmacologico massimale, il paziente ha intrapreso il trattamento con PEX a lungo termine a cadenza settimanale. Sia l'albumina che il plasma sono stati usati come fluidi di sostituzione. Nei trenta mesi successivi dall'inizio di questo trattamento, non sono stati riportati episodi di pancreatite acuta e il dolore addominale è completamente scomparso. Non si sono verificate differenze tra uso di albumina o plasma come fluido di sostituzione.

Conclusione. La PEX a lungo termine è stata efficace nella prevenzione della ricorrenza di pancreatiti acute e nel trattamento del dolore addominale cronico in questo paziente affetto da sindrome chilomicronemica. Il plasma non è risultato più efficace dell'albumina nella riduzione dei lipidi, probabilmente perché ha un contenuto estremamente basso di enzimi lipolitici. Di conseguenza, nei pazienti affetti da deficit di LPL, l'albu-

mina sierica dovrebbe essere preferita al plasma come liquido di sostituzione per il basso rischio di effetti collaterali e per i costi ridotti.

UNA NUOVA MUTAZIONE NONSENSE DEL GENE CREB3L3 IN UNA FAMIGLIA CON IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE A TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE

A. Giammanco, R. Spina, V. Ingrassia, A.B. Cefalù, M.D. Panno, V. Valenti, G.I. Altieri, D. Noto, C. Scrimali, M.P. La Spada, G. Misiano, O. Palesano, F. Fayer, A. Ganci, C.M. Barbagallo, M.R. Averna

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

cAMP responsive element binding protein 3-like 3 (CREB3L3) è un nuovo gene candidato di ipertrigliceridemia a trasmissione autosomica dominante. Ad oggi sono state identificate solo quattro famiglie portatrici di due mutazioni nonsense del gene CREB3L3 (245fs e W46X).

Abbiamo studiato una famiglia con ipertrigliceridemia a trasmissione autosomica dominante. Il probando era una donna di 49 anni con ipertrigliceridemia severa (fino a 1.300 mg/dl; 14,68 mmol/l). Veniva riferita una ipertrigliceridemia moderata nel padre e severa nel fratello (trigliceridemia di 1.600 mg/dl - 18,06 mmol/l). Per identificare la mutazione causale in questa famiglia, abbiamo analizzato tramite sequenza diretta dei geni candidati delle forme dominanti e recessive di ipertrigliceridemia primitiva. La sequenza del gene CREB3L3 ha permesso di identificare una nuova mutazione frame shift a carico dell'esone 3 del gene CREB3L3, che è responsabile della sintesi di una proteina troncata priva di funzione. La mutazione in eterozigosi (c.359delG) è responsabile di un fenotipo severo con espressione tardiva nel probando e nel fratello e una buona risposta alla dieta e al trattamento ipotrigliceridemizzante. La stessa mutazione è stata identificata nella figlia tredicenne che attualmente è normotrigliceridemica.

In conclusione, abbiamo identificato una nuova mutazione patogenetica nel gene CREB3L3 in una famiglia affetta da ipertrigliceridemia con grado variabile di penetranza.

IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE LMF1 IN UN PAZIENTE CON IPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING

V. Ingrassia, R. Spina, A. Giammanco, A.B. Cefalù, M.D. Panno, V. Valenti, G.I. Altieri, D. Noto, C. Scrimali, M.P. La Spada, G. Misiano, O. Palesano, F. Fayer, A. Ganci, C.M. Barbagallo, M.R. Averna

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Obiettivo. L'ipertrigliceridemia (HTG) severa è un disordine primitivo o secondario caratterizzato dai livelli plasmatici di trigliceridi (TG) >1.000 mg/dl (>11,3 mmol/litro).

Le forme primitive o genetiche di HTG sono generalmente forme severe monogeniche a trasmissione autosomica recessiva e sono causate da mutazioni con perdita di funzione in omozigosi o in eterozigosi composta, in geni coinvolti pato-fisiologicamente nella lipolisi delle lipoproteine ricche in TG quali la lipasi lipoproteica (LPL), apolipoproteina CII (APOCII), apolipoproteina AV (APOAV), glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1), fattore di maturazione della lipasi (LMF1) e glicerolo-3-fosfato deidrogenasi 1 (GPD1).

Approccio e Risultati. Il sequenziamento di nuova generazione permette di analizzare simultaneamente i geni candidati, responsabili di ipetrigliceridemia severa. A tal proposito, è stato creato un pannello di oligonucleotidi per la costruzione di librerie e il sequenziamento attraverso l'utilizzo della piattaforma Ion Torrent PGM. Per l'analisi sono stati reclutati pazienti con HTG severa.

Il flusso di lavoro consiste delle seguenti fasi:

- costruzione delle librerie,
- preparazione del template,
- sequenziamento e analisi dei dati.

Sono stati utilizzati chip 314 caratterizzati da un range di lettura della sequenza da 400-500 mila basi. L'analisi bioinformatica è stata condotta per mezzo del sistema Ion Reporter che è una soluzione combinata di hardware e software per analizzare dati di sequenze di DNA.

Conclusioni. In questo lavoro descriviamo l'applicazione della tecnologia Ion Torrent per l'analisi molecolare in pazienti con HTG severa. Quest'approccio di sequenziamento ha portato all'identificazione di una nuova mutazione patogenetica del fattore di maturazione della lipasi 1 (LMF1).

MANCATA UTILIZZAZIONE DEI GRASSI IN ACUTO IN SOGGETTI OBESI DOPO CARICO LIPIDICO

E. Mazza, M. Maurotti, M. Moraca, T. Montalcini, A. Pujia
U.O.C. di Nutrizione Clinica, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche; Università "Magna Graecia" di Catanzaro

Introduzione. È stato dimostrato che l'obesità complicata da alterazioni metaboliche è associata alla mancata utilizzazione dei grassi, che può essere misurata stimando il Quoziente Respiratorio (QR) a digiuno, mediante Calorimetria Indiretta. Questi soggetti hanno un incremento del QR e non rispondono al calo ponderale indotto dalle diete. Ad oggi la differente risposta ad un carico lipidico acuto tra soggetti normopeso e obesi non è stata studiata. Lo scopo dello studio è valutare se vi è differenza nell'utilizzazione dei grassi tra soggetti normopeso e obesi dopo assunzione di un alimento ricco di grassi.

Soggetti e Metodi. Sono stati arruolati soggetti di entrambi i sessi, di età compresa fra i 20-45 anni ai quali è stata fornita una dieta bilanciata isocalorica. Tutti i partecipanti non erano affetti da patologie debilitanti croniche. La composizione corporea è stata valutata mediante BIA Akern. Il QR è stato misurato a digiuno (basale) e dopo 90 min dall'assunzione di 190 g di prodotto alimentare (valori nutr. per 190 g: 568 kcal, prot 4,18 g, gluc 22,42 g, lip 51,50 g).

Risultati: I soggetti arruolati erano 27, il 33% maschi; sono stati divisi in due gruppi in base all'indice di massa corporea (IMC): normopeso (IMC 18-25 kg/m²) e obesi (IMC ≥29,9 kg/m²) (Tabella 1). In seguito all'assunzione del prodotto alimentare, i soggetti normopeso hanno risposto incrementando

Tabella 1 - Caratteristiche antropometriche e nutrizionali della popolazione divisa in base all'IMC.

| Variabili | Normopeso (n 10) | Obesi (n 17) | p-values |
|--------------------------|---------------------|-----------------|----------|
| Età (anni) | 25±5 | 30±5 | 0,034 |
| Genere Maschi n (%) | 5 (50) | 4 (23) | 0,219 |
| IMC (kg/m ²) | 23±1 | 34±3 | <0,001 |
| Glicemia (mg/dl) | 90,5±8,7 | 92,8±9,7 | 0,539 |
| Massa Muscolare (kg) | 36±7 | 40±9 | 0,213 |
| Massa Muscolare (%) | 53±3 | 42±6 | 0,001 |
| Massa Magra (kg) | 52±9 | 57±9 | 0,203 |
| Massa Magra (%) | 77±4 | 60±6 | <0,001 |
| Massa Grassa (kg) | 15±3 | 37±8 | <0,001 |
| Massa Grassa (%) | 22±4 | 39±6 | <0,001 |
| Energia dieta (kcal) | 1927±511 | 2062±768 | 0,595 |
| Carboidrati (g) | 258±80 | 249±90 | 0,784 |
| Lipidi (g) | 80±36 | 83±38 | 0,866 |
| Proteine (g) | 71±14 | 86±23 | 0,054 |
| BMR basale (kcal) | 1659±322 | 1874±293 | 0,103 |
| BMR 90 (kcal) | 1631±287 | 1857±240 | 0,052 |
| QR basale | 0,88±0,07 | 0,87±0,07 | 0,759 |
| QR 90 | 0,84±0,04 | 0,86±0,05 | 0,368 |
| Δ QR | -0,04±0,04 | -0,01±0,04 | 0,109 |

Tabella 2 - Variazioni nei due gruppi dopo assunzione di 190 g di prodotto alimentare.

| Variabili | Normopeso | | p-values | Obesi | | p-values |
|-------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
| BMR basale-BMR 90 | 1659±322 | 1631±287 | 0,554 | 1874±293 | 1857±240 | 0,536 |
| QR basale-QR 90 | 0,88±0,07 | 0,84±0,04 | 0,007 | 0,87±0,07 | 0,86±0,05 | 0,125 |

l'utilizzazione dei grassi (diminuzione del QR, delta-0,04±0,04; p=0,007) mentre i soggetti obesi non hanno modificato l'utilizzazione dei grassi (p=0,125) (Tabella 2).

Conclusioni. I soggetti giovani normopeso sottoposti ad un carico lipidico sono in grado di modulare la loro risposta ai grassi alimentari riducendo il QR, diversamente dai soggetti obesi nei quali un carico lipidico non stimola l'utilizzazione dei grassi. Questi ultimi probabilmente sono immagazzinati contribuendo al mantenimento dell'eccesso di grasso corporeo e verosimilmente alla comparsa di future complicanze metaboliche, come ipetrigliceridemia, steatosi epatica, ispessimento medio intinale ed aterosclerosi.

DISMETABOLISMO E INCIDENZA DI NEOPLASIE IN UNA POPOLAZIONE SICILIANA. VENTICINQUE ANNI DEL PROGETTO EPIDEMIOLOGICO "VENTIMIGLIA HEART STUDY"

O. Palesano, G.I. Altieri, F. Fayer, D. Noto, V. Ingrassia, R. Spina, A. Giammanco, A.B. Cefalù, M.D. Panno, V. Valenti, C. Scrimali, M.P. La Spada, G. Misiano, A. Ganci, C.M. Barbagallo, M.R. Averna

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

L'obesità viscerale e le sue conseguenze metaboliche rappresentano un fattore di rischio per aterosclerosi e malattia cardiovascolare, in particolare nelle aree Mediterranee caratterizzate da una elevata prevalenza di sovrappeso ed obesità associate ad uno stile di vita sedentario. Negli ultimi anni si è accresciuta la consapevolezza che le alterazioni fisiopatologiche che conducono alla sindrome metabolica possono condizionare una maggiore predisposizione allo sviluppo di neoplasie. In particolare l'alterato equilibrio delle adipochine (adiponectina e leptina) e delle citochine infiammatorie sembra giustificare questi risultati. Questo studio prospettico sulla popolazione Siciliana del "Ventimiglia Heart Study" nella fascia di età 25-75 anni ha messo in correlazione i parametri metabolici rilevati nel 1989 e nel 2003 con l'incidenza di nuovi casi di neoplasia nei 25 anni successivi. I risultati delle analisi univariate hanno mostrato che l'età e il sesso maschile condizionano pesantemente lo sviluppo di neoplasie. Inoltre, prendendo in considerazione i criteri di sindrome metabolica ATPIII, la cinconferenza vita e l'ipertensione presentavano un rischio significativo di neoplasie (HR e IC al 95% erano 1,6 (1,0-2,5) e 1,5 (1,0-2,3) rispettivamente). Tuttavia i valori soglia secondo ATPIII per le alterazioni metaboliche potevano non essere predittivi per l'incidenza di neoplasie. Pertanto si sono valutate nuove soglie mediante curve ROC. Con le nuove soglie l'analisi multivariata ha mostrato che l'età [45-65, HR =2.4 (1.3-4.3), 65-75 HR =3.6 (1.9-6.9)], il sesso ma-

schile [HR =2.0 (1.3-3.0), la glicemia >92,5 mg/dL (HR =1,5 (1,0-2,3)] ed il rapporto TG/HDL-C >3,12 [HR =2,1 (1,9-3,8)] predicono il rischio di neoplasie a 25 anni. Per valutare il ruolo delle adiponectine sono stati valutati i polimorfismi ADQ (intron) rs1501299 e LEPT-R Q223R (rs1137101), associati a neoplasie in letteratura, su una parte (54%) della popolazione. Nessuno dei due polimorfismi ha mostrato un effetto sull'incidenza di neoplasie. In conclusione le alterazioni di glicemia, trigliceridi e HDL-C predicono l'incidenza di neoplasie in una popolazione Siciliana, ma il ruolo delle adipochine, valutato qui tramite studio dei polimorfismi, dovrà da essere chiarito da ulteriori studi.

RIGIDITÀ ARTERIOSA COME PREDITTORE DELLA CAPACITÀ DI RECUPERO DELLA FUNZIONE SISTOLICA DOPO INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO SOTTOPOSTO AD ANGIOPLASTICA PRIMARIA

S. Quartuccio, G. Mandraffino, E. Imbalzano, G. Trapani, C.O. Aragona, V. Cairo, A. Lo Gullo, F. Mamone, M. Ardesia, F. Napoli, M.A. Sardo, A. Saitta
U.O.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

Background. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e la pulse wave velocity (PWV) sono riconosciute come fattori indipendenti di rischio cardiovascolare in popolazioni ad alto rischio. Abbiamo valutato la capacità predittiva della PWV come indice di rigidità vascolare sulla funzione ventricolare a distanza di 3 e 6 mesi da un infarto miocardico acuto.

Metodologia. Le variazioni della LVEF sono state valutate in 136 pazienti con sindrome coronarica acuta e sovrallivellamento del tratto ST sottoposti a rivascolarizzazione percutanea coronarica primaria. La PWV carotido-femorale è stata valutata con metodo ultrasonografico Doppler 2D.

Risultati. Suddividendo i valori di PWV in tertili, abbiamo rilevato che, tanto più elevati erano i valori basali di PWV, tanto peggiore era il recupero della LVEF (cambiamento della frazione di eiezione a 3 mesi: +9,9±5,0% vs +5,9±3,4 vs +3,8±1,6; p<0,001; a 6 mesi: 18,5±7,0% vs 11,5±5,2 vs 7,3±3,0; p=0,002). L'analisi di regressione multipla suggerisce che la PWV possa predire l'outcome in termini di recupero di frazione di eiezione a 3 e 6 mesi anche dopo correzione per età e altri potenziali fattori confondenti ($\beta=-0,566$, p<0,001).

Conclusioni. I nostri dati evidenzerebbero un legame fisiopatologico tra la rigidità vascolare e la capacità di recupero ventricolare sinistro dopo infarto acuto del miocardio.

In conclusione, la valutazione della PWV entro le 48 ore successive ad un evento coronarico acuto potrebbe aggiungere informazioni cliniche addizionali sulle possibilità di recupero a distanza della performance cardiaca.

SCREENING DELLE IPERCOLESTEROLEMIE FAMILIARI: IL RUOLO DELLA MEDICINA DEL LAVORO

R. Scicali, C. Mantegna, R. Platania R, G. Purrazzo, F. Urbano, A. Filippello, S. Piro, A.M. Rabuazzo, B. Farruggia, F. Purrello

ARNAS Garibaldi Nesima, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Premessa e Scopo dello studio. L'ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) è una delle malattie monogeniche più frequenti ed è strettamente correlata a malattie cardiovascolari (infarto miocardico, ictus). ADH è clinicamente caratterizzata da alti livelli plasmatici di colesterolo LDL, xantomatosi tendinea, arco corneale e coronaropatia in età precoce. I geni classicamente associati con ADH sono il gene del recettore LDL (ipercolesterolemia familiare o FH) e Apo B gene (Detective familiare ApoB o FDB). Negli ultimi anni sono state descritte due mutazioni del gene PCSK9, responsabile della terza forma di ADH (FH3). La frequenza di FH in eterozigosi è stimata essere di circa 1/500 nella popolazione generale; per tale motivo, questa malattia è una delle sindromi monogeniche più comuni. ADH è scarsamente sintomatica in fase preclinica, e ancora oggi, in un certo numero di casi, la diagnosi viene effettuata soltanto dopo un evento vascolare acuto. Pertanto, lo scopo di questo studio è valutare il ruolo dello screening lipidico nella diagnosi precoce di ADH.

Materiali e Metodi. Da gennaio 2014, sono stati studiati 656 soggetti (F 339, M 317, età media 49,4±1,8). I dati sono stati estrapolati dai dipendenti del P.O. Garibaldi di Catania, in collaborazione con la Divisione di Medicina del Lavoro. Abbiamo valutato il profilo lipidico di ogni soggetto e abbiamo escluso ipercolesterolemie secondarie attraverso esami ematochimici di secondo livello. La possibilità di ipercolesterolemia familiare è stata valutata mediante il Dutch Clinic Lipid Network score; un punteggio 3-5 (colesterolo LDL >190 mg/dl) rendeva possibile tale diagnosi. Inoltre, in un sottogruppo della popolazione studiata (16 soggetti), abbiamo effettuato l'analisi genetica per la ricerca di mutazioni genetiche responsabili di ipercolesterolemia familiare, all'interno del network LIPIGEN della Società Italiana per lo Studio di aterosclerosi (SISA).

Risultati. 93 soggetti della popolazione in esame (14%) aveva valori di Col. LDL >190 mg/dl parametro necessario per avere il sospetto di ipercolesterolemia familiare. All'interno del sottogruppo, l'analisi genetica ha confermato la diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare in 2 soggetti (13%).

Conclusioni. Ancora oggi, molti soggetti non sanno di avere elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL. Effettuare, in questi soggetti, un'accurata prevenzione cardiovascolare, è fondamentale. In questo lavoro, abbiamo proposto una strategia di screening, tramite la valutazione del profilo lipidico ad opera della Divisione di Medicina del Lavoro, per la diagnosi precoce di ipercolesterolemia familiare.

NEXT GENERATION SEQUENCING PER L'IDENTIFICAZIONE DI MUTAZIONI NEI GENI CANDIDATI RESPONSABILI DI FORME MONOGENICHE DI IPERCOLESTROLEMIA FAMILIARE

R. Spina, V. Ingrassia, A.B. Cefalù, M.D. Panno, V. Valenti, A. Giammanco, G.I. Altieri, D. Noto, C. Scrimali, M.P. La Spada, G. Misiano, O. Palesano, F. Fayer, A. Ganci, C.M. Barbagallo, M.R. Averna

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Obiettivo. L'ipercolesterolemia Autosomica Dominante (ADH) e l'ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) sono caratterizzate da elevati livelli plasmatici di LDL-C. L'ADH è causata da mutazioni nel gene LDLR (recettore del LDL, ADH1), nel gene APOB (apolipoproteina B, ADH2), e nel gene PCSK9 (proprotein convertase subtilisina/kexina tipo 9, ADH3); l'ARH invece è causata da mutazioni nel gene LDLRAP1 (proteina adattatrice dell'LDL recettore) e da mutazioni nel gene CYP7A1 (citocromo P450, famiglia 7, sub famiglia A, polipeptide 1). Presentiamo i risultati di uno studio condotto su una famiglia con ipercolesterolemia ad apparente trasmissione autosomica dominante.

Materiali e Metodi e Risultati. Il probando è un uomo di 47 anni. I genitori sono apparentemente non consanguinei. Il padre è normocolesterolemico mentre la madre presenta elevati livelli di colesterolo totale (fino a 320 mg/dL) ed è in trattamento con statine. All'età di 35 anni è stata riscontrata una severa ipercolesterolemia (circa 500 mg/dL), con xantomatosi tendinea. All'età di 36 anni è stato sottoposto a sostituzione della valvola aortica e il trattamento di associazione con statine ed ezetimibe non ha permesso di raggiungere il target di LDL-C. Per identificare la mutazione causale di ipercolesterolemia abbiamo eseguito l'analisi genetico-molecolare dei geni candidati come causa di ipercolesterolemia dominante e recessiva mediante l'impiego di pannelli custom Next Generation Sequencing basati su tecnologia Ion Torrent.

Questo approccio ci ha permesso di identificare una mutazione nel gene LDLRAP1 (c.430-431insA; p.His144fs) in omozigosi. La mutazione, nota come ARH1, è una delle più frequenti mutazioni del gene LDLRAP1 presente nella popolazione sarda e risulta rara nelle altre aree geografiche. L'identificazione di questa mutazione in una famiglia siciliana ci ha indotto ad eseguire lo studio della frequenza dell'allele ARH1 in due diverse popolazioni siciliane free living.

Conclusioni. Abbiamo identificato una mutazione patogenetica nel gene LDLRAP1 in una famiglia siciliana con un'apparente forma di ipercolesterolemia autosomica dominante ed è stato condotto uno studio della frequenza allelica della mutazione in due diverse popolazioni siciliane free living.