

COMUNICAZIONI ORALI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Padova; ²Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano; ³Università degli Studi di Milano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Milano;

⁴Department of Medicine, University of Padova; ^{4,5}Medicina Generale P, Ca' Foncello Hospital, Treviso

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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