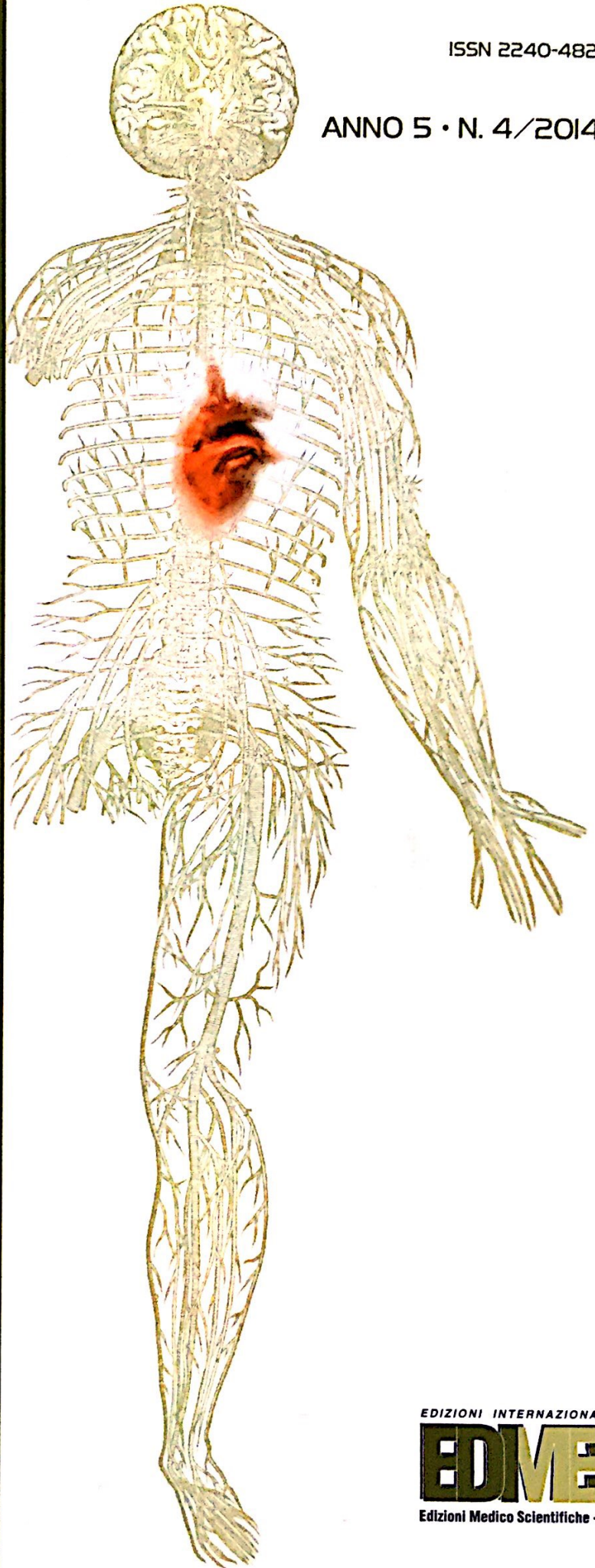


# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 5 • N. 4/2014



EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.  
**EDMES**  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

**Results.** Synthetic LpX is internalized in podocytes and mesangial cells, the principal glomerulus component, and localizes in lysosomes. LpX treatment was also shown to interfere with endothelial cell barrier function. LCAT knock-out mice injected with LpX showed more than 3-fold increase in microalbumin to creatinine ratio and significant enhanced expression of genes involved in nephrotoxicity. In contrast, wild-type mice were relatively unaffected by LpX treatment.

**Conclusion.** This work confirms the direct involvement of LpX in the pathogenesis of glomerulosclerosis in FLD and demonstrates that the lack of LCAT enzyme activity is crucial in the development of renal disease from LpX.

### DIFFERENZE NELLA CATEGORIZZAZIONE DEI PAZIENTI NELLE RECENTI REVISIONI DELLA NOTA 13 AIFA: EFFETTI SULLA CONCESSIONE IN RIMBORSABILITÀ DELLE STATINE

C. Paganelli, D. Santovito, C. Mazzocchetti, M. Di Lanzo, A. Cocco, F. Cipollone, M. Bucci  
*Centro di Eccellenza Europeo e di Riferimento Regionale per lo studio dell'Aterosclerosi, dell'Ipertensione e delle Dislipidemie e Centro di Ricerca Clinica - CeSI - Università "G. D'Annunzio", Chieti*  
E-mail: camilla.paganelli@gmail.com

**Background.** Nel tempo, la nota 13 è stata sottoposta a periodiche revisioni che hanno ridefinito i criteri per l'inquadramento del rischio cardiovascolare (RCV) e, di conseguenza, la scelta terapeutica e la rimborsabilità della prescrizione farmacologica. Obiettivo del nostro studio è di valutare come siano cambiati la stratificazione del RCV e il suo impatto sulla scelta terapeutica con la nota 13 del 2007, 2011 e 2013.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo analizzato i dati di 1037 pazienti giunti per la prima volta presso il nostro Centro nel periodo 2010-2014 e valutato, in base alla classe di RCV definita da ciascuna delle tre note, la distanza dal target terapeutico.

**Risultati.** La percentuale di concordanza nella stratificazione del RCV fra le tre note è 58,1±3,18% con un coefficiente K di Cohen pari a 0,28±0,02. La versione più recente stratifica la maggior parte dei pazienti nella categoria a basso RCV (72% verso 36% del 2011 e 61% del 2007,  $p < 0,001$ ), mentre quella del 2011 includeva la maggior parte dei pazienti nella categoria a rischio moderato (51% vs 22% del 2007 e 26% del 2013,  $p < 0,001$ ) con conseguente possibilità di accesso ad un trattamento in regime di rimborsabilità. La distanza dal target terapeutico aumenta con il progredire della classe di RCV; la maggior parte dei pazienti naive che le versioni del 2007 e 2011 avrebbero classificato come a rischio moderato (88,64% e 84,28% rispettivamente) presentavano una distanza dal target <38% (massima riduzione attesa con una statina di 1° livello).

**Conclusioni.** Le diverse revisioni della nota 13 categorizzano gli stessi pazienti in differenti classi di RCV con effetti sulla rimborsabilità della terapia ipolipidizzante, che appare particolarmente ridotta nella versione del 2013, nonostante la distanza dal target per molti pazienti naive classificati come a rischio moderato nelle precedenti versioni (e ricategorizzate come a basso rischio nell'ultima) risulti tale da potersi avvalere di una statina di 1° livello (a basso costo) per il raggiungimento del target terapeutico.

### ATHEROGENIC INDEX OF PLASMA IN A COHORT OF MENOPAUSAL MEDITERRANEAN WOMEN: FINDINGS FROM PROGETTO ATENA

C. Pagano, M. Gentile, V. Cotarelli, M.F. Coppola, R. Maione, G. Marotta, F. Jossa, M. Nunziata, A. Mattiello, S. Panico, P. Rubba  
*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli*  
E-mail: carmen\_pagano@hotmail.it

Atherogenic index of plasma (AIP), a marker of atherogenicity (log triglycerides/HDL Cholesterol) was evaluated in a population-based cohort study in women, aged 30-69, living in the metropolitan area of Naples, Southern Italy (Progetto ATENA). Serum cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Triglyceride, Insulin, HOMA, Apo B, hs-CRP and small dense LDL were measured in 390 menopausal women, as a part of 5.062 participants of the cohort. LDL particle separation was performed by Lipoprint System: seven LDL subfractions were obtained and LDL score (% of sd-LDL particles) calculated.

Women with elevated AIP ( $\geq 0.27$ , 50° percentile of studied population) had different cardiovascular risk factor (Cholesterol, Triglycerides, Cholesterol LDL, Glucose, Insulin, BMI, LDL score, Systolic blood pressure) significantly ( $p < 0.05$ ) higher as compared to participants with AIP ( $< 0.27$ ).

This finding shows that in this group of menopausal women elevated AIP is associated with different cardiovascular risk factors. AIP could be an useful tool for identification of menopausal women at high risk of cardiovascular disease.

### RUOLO DEL POLIMORFISMO ILE148MET DEL GENE PNPLA3 NELLA STEATOSI ASSOCIATA ALLA IPOBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE

O. Palesano<sup>1</sup>, G. Misiano<sup>1</sup>, R. Spina<sup>1</sup>, V. Valenti<sup>1</sup>, I. Altieri<sup>1</sup>, V. Ingrassia<sup>1</sup>, F. Fayer<sup>1</sup>, E. Di Leo<sup>2</sup>, L. Magnolo<sup>2</sup>, I. Minicocci<sup>3</sup>, A. Di Costanzo, A. Montali<sup>3</sup>, D. Noto<sup>1</sup>, A.B. Cefalù<sup>1</sup>, P. Tarugi<sup>2</sup>, M. Arca<sup>3</sup>, M.R. Averna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università di Palermo; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma "La Sapienza"  
E-mail: ornellapalesano@hotmail.it

Il gene PNPLA3 è stato associato alla steatosi epatica (NAFLD). Il prodotto del gene, l'adiponutrina, è una proteina di 481 aminoacidi. Il polimorfismo rs738409 (Ile148Met) che è stata correlata al contenuto epatico di grasso. La ipobetalipoproteinemia familiare (FHBL) riconosce diversi geni causali, tra cui prevalentemente APOB, PCSK9 e adesso anche ANGPTL3. Mentre la FHBL legata ad APOB è caratterizzata dalla presenza di steatosi epatica, quella legata a PCSK9 non sembra invece presentare questa caratteristica. Incerto è il caso della FHBL legata a mutazioni del gene ANGPTL3.

Lo scopo del presente studio è stato quello di investigare se il polimorfismo Ile148Met del gene PNPLA3 possa rappresentare un elemento condizionante lo sviluppo della steatosi nella varie forme genetiche di FHBL. A tale scopo lo SNP rs738409 è stato valuta-

to tramite real time PCR con tecnologia TaqMan in 1.008 soggetti normolipemici, 227 soggetti con NAFLD e 142 HBL di cui 79 FHBL.

Il primo risultato è stata la dimostrazione della assenza di maggiore prevalenza del polimorfismo Ile149Met nei soggetti HBL, con presenza della condizione omozigote Met/Met nell'11% dei controlli, nell'8% dei soggetti NAFLD e nel 7% dei soggetti con HBL ( $p=ns$ ). Inoltre, nessuno dei parametri metabolici esaminati era correlato al genotipo rs738409. Infatti colesterolo totale, HDL ed LDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi, non risultavano significativamente differenti in soggetti Ile/Ile, Ile/Met o Met/Met secondo il test ANOVA corretto per età e sesso.

La presenza di steatosi non era correlata al polimorfismo Ile148Met nell'intera casistica esaminata, con prevalenze del genotipo Met/Met del 11% dei soggetti senza steatosi e dell'8% ( $p=ns$ ) nei soggetti con steatosi. L'analisi dei sottogruppi non è stata effettuata per la scarsa numerosità del gruppo HBL.

In conclusione il ruolo del polimorfismo Ile148Met non sembra essere rilevante nel determinare la steatosi dei soggetti FHBL.

### DETERMINANTS OF EARLY CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN HYPERTENSIVE ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

D. Pastori, L. Perri, P. Pignatelli, F. Angelico, M. Del Ben, L. Loffredo, F. Violi

*I Clinica Medica, Sapienza Università di Roma*

E-mail: daniele.pastori@uniroma1.it

**Objectives.** Carotid intima-media thickness (cIMT) is a measure of subclinical atherosclerosis and early vascular aging, and is a predictor for myocardial infarction (MI) and stroke. An association between cIMT and the risk of new onset atrial fibrillation (AF) has been described. Factors associated with cIMT in AF patients are unknown.

**Methods.** We evaluated cIMT in 724 consecutive hypertensive non-valvular AF patients. All patients were treated with oral vitamin K antagonists. For the analyses, we used the mean value of IMT resulting from right and left common carotid arteries.

**Results.** Mean age was  $73.3 \pm 8.8$  years; 42,7% were females. In the whole cohort mean cIMT was  $0.99 \pm 0.21$  mm. cIMT was correlated with age ( $R:0.253$ ,  $p<0.001$ ), systolic blood pressure ( $R:0.115$ ,  $p=0.010$ ) and CHA2DS2-VASc score ( $R:0.251$ ,  $p<0.001$ ). An increased cIMT was found in patients with previous stroke/TIA ( $1.04 \pm 0.25$  vs.  $0.98 \pm 0.20$ ,  $p=0.007$ ) and MI ( $1.02 \pm 0.25$  vs.  $0.98 \pm 0.20$ ,  $p=0.016$ ). In a multivariable stepwise linear regression analysis, Age ( $B: 0.201$ ,  $p=0.003$ ), Smoking ( $B: 0.154$ ,  $p=0.019$ ), History of MI ( $B: 0.203$ ,  $p=0.002$ ), Statins ( $B: -0.171$ ,  $p=0.009$ ),  $\beta$  blockers ( $B: -0.161$ ,  $p=0.012$ ), History of Stroke/TIA ( $B: 0.153$ ,  $p=0.016$ ), Persistent/Permanent AF ( $B: 0.152$ ,  $p=0.019$ ) were independently associated with cIMT ( $R^2=0.173$ ) after adjustment for potential confounders.

**Conclusions.** In hypertensive AF patients, subclinical atherosclerosis, assessed by cIMT, is associated with previous cardiovascular and cerebrovascular events, smoking and persistent/permanent AF. Statin and  $\beta$  blockers use seems to have a favorable effect on carotid atherosclerosis.

### GENETIC CHARACTERIZATION OF LDL-RECEPTOR IN PATIENTS WITH A CLINICAL DIAGNOSIS OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA: TWO NOVEL MUTATIONS

C. Pavanello<sup>1</sup>, C. Tarlarini<sup>2</sup>, S. Penco<sup>2</sup>, L. Calabresi<sup>3</sup>, G. Mombelli<sup>1</sup>, C.R. Sirtori<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Dislipidemie, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano;

<sup>2</sup>S.C. Analisi Chimico Cliniche e Patologia Clinica Dipartimento di Medicina di Laboratorio Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano;

<sup>3</sup>Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

E-mail: chiara.pavanello@ospedaleniguarda.it

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder of lipoprotein metabolism. In the majority of patients, FH is caused by mutations in the gene encoding the low density lipoprotein receptor (LDLR).

Aim of the present study was the characterization of mutations of the LDLR gene in 65 patients with clinical definitions of possible (N=5), probable (N=2) or certain (N=58) FH.

Patients were aged between 9 and 81 years. Plasma LDL cholesterol (LDL-C) level ranged from 168 to 488 mg/dl. LDLR defects were detected in 57 patients, in various regions of the gene with 26% in the LDL binding domain (exons 2-6), 65% in the EGF precursor homology domain (exons 7-14) and 9% in the membrane spanning region (exons 16-17). Two patients were found homozygous for the described mutations V523M and c.2312-3C>A. The most common mutations (E288X, V523M, G549D) were detected in 3 or more unrelated patients. Nonsense mutations accounted for 5.3%, missense for 64.9% and frame-shift mutations for 12.3%. We found one "in frame" deletion (I624del) and 9 (15.8%) intronic mutations.

Two heterozygous mutations were not described before. One of these is a duplication of the nucleotide in 1125 position which causes a frame-shift, ending in a stop at position 5 (p.K376Qfs\*5) and one concerns a deletion of an adenine in intron 10 (c.1587-2delA). All genotypes do not significantly differ in plasmatic LDL-C level. Tendon xanthomata were present in 72% of genetically defined FH. Future analyses will be performed on genotype-negative patients to investigate other mutations involved in the development of the FH phenotype (i.e. apoB100, PCSK9, ARH).

### CAROTID STIFFNESS IN GLOMERULOPATHIES WITHOUT SEVERELY REDUCED KIDNEY FUNCTION

D. Pazzano<sup>1</sup>, M.R. Iannuzzi<sup>2</sup>, A. Iannuzzi<sup>3</sup>, A. Tortori<sup>4</sup>, L. De Serio<sup>5</sup>, A. D'Angelillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia e Dialisi, Università di Messina;

<sup>2</sup>Nefrologia e Dialisi, A.O.R.N. Cardarelli, Napoli;

<sup>3</sup>Medicina Interna, A.O.R.N. Cardarelli, Napoli;

<sup>4</sup>Seconda Università Napoli;

<sup>5</sup>Campus Biomedico, Roma

E-mail: dario\_pazzano@hotmail.it

**Background.** Arterial stiffness represents one of the strongest markers for the risk of death and cardiovascular outcomes in dialysis patients. The gold standard for assessing arterial stiffness is carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV). Recently, the carotid stiffness measured with a radiofrequency ultrasound technique.