

Comunicazioni orali

La novità della ricerca italiana sull'ipertensione

C1

ANDAMENTO OSCILLATORIO DELLA DURATA DELL'ONDA P E DELL'INTERVALLO PR NELLO SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO

G. Piccirillo¹, D. Magri², G. D'Alessandro¹, C. Fiorucci¹, F. Moscucci¹, C. Di Iorio¹, F. Mastropietri¹, I. Parrotta¹, M. Fabietti¹, G. Vespignani¹, D. Crapanzano¹, T. Sabatino¹, M. Cacciafesta¹

¹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy, ²Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy

Background e obiettivi. La relazione tra la modulazione del nodo del seno da parte del sistema nervoso autonomo (SNA) e la variabilità della frequenza cardiaca è stata ampiamente investigata. Lo studio ha valutato, in modelli animali sperimentali con scompenso cardiaco congestizio (SCC), una possibile influenza del SNA sulla lunghezza dell'onda P e sulle oscillazioni dell'intervallo PR.

Metodi. L'analisi dei domini frequenza e tempo a breve termine (5 minuti) sono stati ottenuti per i seguenti intervalli ECG: durata onda P (P), inizio-picco onda P (Pp), inizio onda P-inizio complesso QRS (PR) e fine onda P-inizio dell'onda Q (PeR). L'attività vagale diretta (AVD) e l'attività del ganglio stellato (AGS) sono state valutate contestualmente.

Risultati. In condizioni basali, la VNA correlava direttamente con la deviazione standard ottenuta dal PeR ($b=0.087$; $p<0.05$) e dall'intervallo PP ($b=0.003$; $p<0.05$), parimenti all'elevata frequenza ottenuta dal Pp ($b=0.009$; $p<0.05$), P ($b=0.018$; $p<0.05$), e dalla coerenza spettrale Pp and PP. Con lo scompenso cardiaco congestizio, la maggior parte dei domini di tempo e frequenza diminuiscono drammaticamente ($p<0.05$) and la AGS correla inversamente con la bassa frequenza ottenuta dal PeR ($b=-0.037$, $p<0.05$) e PR ($b=-0.392$, $p<0.05$).

Conclusioni. I nostri dati mostrano una relazione significativa tra il SNA e le variabili atriali all'ECG. In particolare le oscillazioni sono mediate dal vago in condizioni basali, mentre sono mediate dal simpatico con lo SCC. Inoltre, con lo SCC la variabilità del dominio frequenza diminuisce drammaticamente. Laddove la variabilità dell'onda P potrebbe avere un'utilità clinica nella gestione dello SCC, si necessitano studi specifici in quest'ottica.

C2

IPERTONO ADRENERGICO E SUOI CORRELATI NELL'IPERTENSIONE ESSENZIALE: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

G.L. Seravalle¹, A. Pisano², D. Bolognani², G. D'Arrigo², F. Quarti Trevano³, F. Mallamaci², C. Zoccali², G. Mancini³, G. Grassi³

¹IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Ospedale San Luca, Milano, Italy, ²Clinical Epidemiology e Physiopathology of Renal Diseases and Hypertension, Reggio Calabria, Italy, ³Università di Milano-Bicocca, Milano, Italy

La registrazione del traffico nervoso simpatico (TNS) ha dimostrato che l'ipertensione essenziale (IE) è caratterizzata da una attivazione simpatica. Tuttavia le piccole dimensioni degli studi e l'eterogeneità dei pazienti oltre alla presenza di fattori confondenti non consentono conclusioni definitive.

Tra i 432 studi identificati in letteratura, 63 sono risultati adatti (totale di 1216 pazienti) per una meta-analisi sulla base di importanti quesiti clinici: 1) il TNS è aumentato negli IE di grado moderato e severo?; 2) l'attivazione simpatica è presente nell'ipertensione borderline, da camice bianco ed in quella mascherata?; 3) il TNS è correlato alla pressione clinica e ambulatoria e al danno d'organo?; 4) nella pratica clinica la frequenza cardiaca e la noradrenalina plasmatica sono validi marker surrogati di tono adrenergico?

I risultati dimostrano che il TNS è significativamente aumentato (1.5

volte, $p<0.001$) nella IE moderata e severa ma anche nella IE borderline, da camice bianco e mascherata. Interessante il riscontro che il TNS risulta essere significativamente aumentato sia nei soggetti non trattati che in quelli in trattamento ($p<0.001$ per entrambi), correlato alla pressione clinica e ambulatoria ($r=0.67$ e $r=0.83$, $p<0.001$), inversamente correlata alla frequenza cardiaca ($r=0.38$, $p<0.001$) e direttamente correlata alla noradrenalina plasmatica ($r=0.28$, $p<0.001$) e alla massa ventricolare sinistra indicizzata ($r=0.27$, $p<0.001$).

Si può definitivamente concludere che l'ipertensione essenziale è caratterizzata da un ipertono adrenergico che risulta essere proporzionale alla severità clinica. La noradrenalina plasmatica, in ambito clinico, rappresenta un valido marker adrenergico.

C3

FATTORE DI CRESCITA PLACENTARE (PLGF) COME NUOVO MODULATORE DEL SISTEMA NEUROIMMUNE ATTIVATO DA STIMOLI IPERTENSIVI DIFFERENTI ATTRAVERSO L'INNERVAZIONE SIMPATICA NELLA MILZA

M. Perrotta¹, L. Carnevale², F. Pallante², S. Fardella², G. Lembo^{1,2}, D. Carnevale^{1,2}

¹Sapienza Università di Roma, Roma, Italy, ²IRCSS Neuromed, Pozzilli, Italy

Uno dei più interessanti meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa è svolto dal sistema immunitario. Le cellule dell'immunità sono reclutate da stimoli ipertensivi e partecipano alla modulazione dei principali meccanismi di regolazione dei livelli di pressione arteriosa nel sistema cardiovascolare. Il nostro gruppo di ricerca ha investigato il ruolo del reservoir delle cellule dell'immunità nella milza in grado di rispondere a diversi stimoli ipertensivi. Una volta attivate, queste cellule migrano dalla milza verso reni e vasi, dove si infiltrano contribuendo all'aumento dei livelli di pressione arteriosa. In particolare, abbiamo osservato che challenge ipertensive differenti, come l'angiotensina II (AngII), il deossicorticosterone acetato (DOCA)-salt e la dieta ad alto contenuto in grassi (HFD), attivano nella milza l'espressione di un comune fattore di crescita angiogenico che fa parte della famiglia dei fattori di crescita vascolare (VEGF), il fattore di crescita placentare (PIGF). La sua aumentata espressione è necessaria alla costimolazione delle cellule T e alla loro conseguente fuoriuscita verso gli organi target dell'ipertensione. Data la diversa natura di queste challenge, abbiamo indagato quale potesse essere un attivatore comune di PIGF in una particolare zona della milza, la zona marginale stromale, dove sono presenti numerose fibre simpatiche che si interconnettono con le cellule immunitarie. Molto interessante, l'AngII, il DOCA-salt e la HFD sono stimoli in grado di promuovere un generalizzato aumento dell'attività del sistema simpatico. Così, abbiamo investigato se l'espressione di PIGF è dipendente dall'innervazione simpatica splenica, trovando che, in seguito a denervazione chirurgica dell'arteria splenica, l'AngII, il DOCA-salt e la HFD non sono in grado di attivare PIGF nella zona marginale della milza. Molto interessante, tramite ablazione del pathway neuroimmune mediato da PIGF o delezione del gene, i topi sono protetti dall'attivazione e infiltrazione delle cellule T nei reni e vasi, e quindi dall'aumento dei livelli di pressione arteriosa indotto dalle diverse challenge ipertensive.

C4

L'ECESSIVA PRODUZIONE DI ROS MITOCONDRIALI CAUSA L'ATTENUAZIONE DELLE RISPOSTE AGLI AGONISTI ENDOTELIALI INDOTTA DAL PTH. UN POSSIBILE MECCANISMO DELLA DISFUNZIONE ENDOTELIALE DA DEFICIT DI VITAMINA D

M. De Rosa¹, J. Gambardella¹, D. Sorriento², M. Ciccarelli¹, B. Trimarco², G. Iaccarino¹

¹Università di Salerno, Salerno, Italy, ²Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Il deficit di vitamina D è stato associato all'aumento del rischio cardiovascolare. Tra i possibili meccanismi, è stato invocato il ruolo dell'iperparatiroidismo conseguente. L'iperparatiroidismo correla con

un deficit di vasodilatazione endotelio-dipendente. I meccanismi di tale disfunzione restano misconosciuti.

Scopo. Valutare i meccanismi molecolari che causano la disfunzione endoteliale PTH-indotta.

Metodi. Gli effetti del PTH sono stati valutati in cellule endoteliali aortiche bovine (BAEC) sia come risposta acuta al PTH (0.1 nM-30 sec) che in risposta a agonisti vaso-attivi, bradichinina (BKA, 30 nM) e acetilcolina (ACh, 10-6M), dopo esposizione cronica al PTH (0.1 nM-24H). I flussi di calcio, citosolico [Ca²⁺]_i e mitocondriale [Ca²⁺]_{mt}, e il rilascio di NO sono stati valutati mediante probe fluorescenti (Fluo4AM, Rhod-2 e DAF-FM). La sintesi dei ROS totali (tROS) e mitocondriali (mROS) è stata quantificata tramite DCFH e Mitosox dopo stimolazione con PTH (0.1 nM-30min/1H/3H). L'accumulo di [Ca²⁺]_{mt} e la sintesi di mROS sono state inibite rispettivamente con Ru360 e Mitotempo.

Risultati. La stimolazione acuta con PTH induce un aumento del [Ca²⁺]_i e [Ca²⁺]_{mt} ma non ha effetto sulla produzione di NO. Il pretrattamento cronico riduce la mobilitazione di [Ca²⁺]_i e il rilascio di NO in risposta alla BKA ma non all'ACh, suggerendo il ruolo di un'interferenza selettiva del PTH con uno specifico pathway nella disfunzione endoteliale. Per determinare il ruolo dello stress ossidativo, abbiamo valutato la sintesi di tROS e mROS, che risultano aumentati a 1H e 3H. Lo scavenging degli mROS con Mitotempo previene la disfunzione PTH-indotta su BKA, suggerendo una maggiore sensibilità di questo pathway allo stress ossidativo. L'inibizione di [Ca²⁺]_{mt} riduce la sintesi di mROS e ripristina la risposta delle BAEC alla BKA.

Conclusioni. Il PTH interferisce selettivamente con le risposte endoteliali alla BKA attraverso lo stress ossidativo, indotto dall'accumulo di calcio mitocondriale. Tale meccanismo potrebbe promuovere la disfunzione endoteliale PTH-dipendente.

C5

PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE RENALE: DATI SPRINT

R. Del Pinto, D. Pietropaoli, C. Ferri

Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila, L'Aquila, Italy

Obiettivo. Il Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) ha fornito evidenza dell'efficacia e sicurezza di ottenere una pressione arteriosa (PA) sistolica <120 mmHg in pazienti ipertesi selezionati. È noto, tuttavia, il fenomeno della "curva J", per cui l'eccessiva riduzione pressoria, soprattutto diastolica, può risultare sfavorevole, particolarmente in soggetti con preesistente malattia cardiovascolare (MCV) o insufficienza renale cronica (IRC). Abbiamo pertanto valutato il rischio di eventi cardiovascolari stratificato per intervalli di PA diastolica in SPRINT, con focus su questi sottogruppi.

Metodi. Per ciascun paziente è stata calcolata la PA diastolica media (± DS) relativa all'intero follow-up. I pazienti sono stati quindi classificati in 5 gruppi in base alla PA diastolica ottenuta (<60 mmHg, 60-69 mmHg, 70-79 mmHg [riferimento], 80-89 mmHg, ≥90 mmHg); il rischio [HR (IC 95%)] di eventi cardiovascolari è stato valutato sull'intera popolazione ed in varie combinazioni dei sottogruppi predefiniti.

Risultati. Globalmente, il rischio di eventi cardiovascolari risultava più elevato nel range diastolico <60 mmHg [HR 1.46 (1.1-1.95), p<0.001]. In presenza di una o l'altra condizione di interesse, il rischio di outcome primario e di scompenso cardiaco era significativamente maggiore per valori medi di PA diastolica >80 mmHg in pazienti con MCV [HR 1.75 (1.02-2.99), p<0.04; HR 7.25 (1.24-42.40), p<0.02] e <70 mmHg in coloro con IRC [<60 mmHg: HR 2.44 (1.42-4.18), p<0.001; 60-69 mmHg: HR 1.70 (1.10-2.63), p<0.01; <60 mmHg: HR 4.78 (1.67-13.60), p=0.003; 60-69 mmHg: HR 3.74 (1.49-9.34), p=0.004]. In assenza di MCV o di IRC, invece, non vi erano differenze significative di rischio tra intervalli pressori. Valori di PA diastolica <70 mmHg si associavano ad un rischio particolarmente elevato di eventi renali, indipendentemente dalla funzione renale basale.

Conclusioni. I diversi profili di rischio osservati negli intervalli di PA diastolica esaminati, registrati con tecnica di automisurazione, sembrano correlare con specifiche caratteristiche cliniche in SPRINT. Questi risultati devono essere verificati in studi dedicati con adeguato follow-up.

C6

RELAZIONE TRA FATTORI PSICO-SOCIALI E SALUTE CARDIOVASCOLARE IDEALE NEGLI ADOLESCENTI. LO STUDIO MACISTE

G. Pucci, F. Battista, F. Anastasio, M.E. Crapa, L. Sanesi, L. Troiani, F. Desantis, G. Schillaci, G. Vaudo

S.C. Medicina Interna, AOU S. Maria, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia, Terni, Italy

Introduzione. I determinanti sociali di salute cardiovascolare, come lo status socio-economico e lo stress psico-sociale, condizionano l'insorgenza di malattie cardiovascolari (CV) nell'età adulta. Per salute CV ideale (ideal cardiovascular health, ICH) si definisce la presenza di valori ottimali di tre fattori di rischio CV (PAS/PAD <90° percentile, glicemia a digiuno <100 mg/dL, colesterolo totale <170 mg/dL) e quattro comportamenti salutari (BMI <85° percentile, no fumo, ≥4 alimenti salutari nella dieta, attività fisica moderata o intensa per almeno 1 h/gg). Abbiamo valutato la relazione tra fattori psico-sociali, personali e familiari e ICH negli adolescenti.

Metodi. 269 adolescenti (età media 17±2 anni, 56% ragazzi, PA media 124/67 mmHg) frequentanti il Liceo Scientifico "Donatelli", Terni, sono stati sottoposti ad un questionario a 21 domande. Tramite analisi fattoriale sono state identificate 4 componenti principali, esplicative di più del 30% della varianza complessiva, descrittive di fattori legati al sonno (ore di sonno, sonnolenza, irritabilità, capacità di attenzione), all'ambiente familiare (livello d'istruzione dei genitori, struttura familiare, sovrappeso/obesità familiare, genitori fumatori), al contesto sociale (fumo passivo, frequenza di consumo di drink, binge drinking), ed al tempo di esposizione a TV o computer. Per ognuna di tali componenti è stato calcolato un punteggio fattoriale, rappresentante la somma ponderata di ogni componente.

Risultati. La somma ponderata di tutte e 4 le componenti è risultata inversamente correlata con il numero di fattori ICH (p<0.001). Ciascuna delle 4 componenti mostrava relazione lineare ed inversa con il numero di fattori ICH (tutte p per trend <0.05). Ciascuna componente presentava specifiche relazioni con i singoli fattori ICH (Tabella). L'elevata pressione arteriosa è risultata inversamente e strettamente associata a fattori legati al sonno.

Conclusioni. Fattori negativi personali, familiari e psico-sociali tra gli adolescenti, come quelli legati al sonno, all'ambiente familiare, al contesto sociale ed al tempo trascorso guardando la TV, sono inversamente associati al numero di fattori ICH.

	Sleep-related	Family-related	Social-related	Screen-related
High BP	<0.01	0.76	0.75	0.92
High cholesterol	0.03	0.14	0.29	0.87
Smoking status	<0.01	0.98	<0.01	0.50
Blood glucose	0.15	0.33	0.18	0.16
Physical activity	0.03	0.04	0.27	0.04
Overweight/obesity	0.13	0.08	0.11	0.01
Healthy diet	0.28	0.03	0.53	0.70

C7

RUOLO DI ALLOPURINOLO E FEBUXOSTAT SULLA MORTALITÀ GLOBALE IN PAZIENTI IPERUREMICI CON SCOMPENSO CARDIACO LIEVE-MODERATO

E.R. Cosentino, A.F.G. Cicero, D. Degli Esposti, S. Bacchelli, G. Magri, M. Landolfo, M. Veronesi, E. Strocchi, I.R. Iamino, C. Borghi

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università di Bologna, Bologna, Italy

Introduzione. L'iperuricemia rappresenta un fattore di rischio di crescente interesse sia per lo sviluppo di scompenso cardiaco che per la prognosi negativa. Diversi dati suggeriscono che la riduzione dell'acido urico sierico (AUS), attraverso l'inibizione della xantina ossidasi, potrebbe contrastare gli effetti negativi dell'acido urico nella prognosi del paziente con scompenso cardiaco (SC).

Obiettivo. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare in un contesto clinico se il trattamento con diversi inibitori della xantina ossidasi modificasse la prognosi del paziente con (SC).

Metodi. In questo studio è stata considerata prospetticamente una coorte di 255 pazienti affetti da SC cronico e trattati con farmaci ipouricemizzanti. La coorte considerata includeva solamente pazienti ambulatoriali senza ricoveri precedenti in anamnesi, con SC lieve-moderato. I pazienti sono stati trattati con allopurinolo o, se intolleranti

a quest'ultimo, con febusostat. I due gruppi di pazienti trattati con allopurinolo (n=120) e febusostat (n=135) sono stati confrontati in merito a diverse variabili, sia continue che discrete. Non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguardava la distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare, i parametri ecocardiografici e la terapia in ambito cardiovascolare.

Risultati. Successivamente ad un periodo medio di 6.2 anni di follow-up, la sopravvivenza cumulativa dei pazienti trattati con febusostat era 0.96 (95% CI 0.93-0.99), mentre la sopravvivenza dei pazienti trattati con allopurinolo era 0.89 (95% CI 0.84-0.93). La differenza nella sopravvivenza dei due gruppi era statisticamente significativa ($p=0.04$).
Conclusioni. Dal nostro studio emerge che l'uso del febusostat, un inibitore della xantina ossidasi più selettivo dell'allopurinolo, è associato ad una riduzione del rischio di mortalità globale nei pazienti con SC.

C8

LA RELAZIONE TRA FUNZIONE ENDOTELIALE E RIMODELLAMENTO MICROVASCOLARE

S. Masi¹, G. Georgopoulos², E. Duranti¹, G. Grassi³, G. Serravalle⁴, C. Savoia⁵, D. Rizzoni⁶, A. Viridis¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italy, ²First Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, University of Athens, Athens, Greece, ³Clinica Medica, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italy, ⁴Dipartimento di Cardiologia, Ospedale S. Luca, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy, ⁵Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy, ⁶Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Brescia, Italy

Numerosi studi hanno dimostrato un possibile contributo della disfunzione endoteliale al rimodellamento dei grossi vasi, mentre il suo ruolo nel rimodellamento microvascolare rimane meno chiaro. In questo studio abbiamo analizzato la relazione tra Framingham e Heart scores (FRS e HS) con il rimodellamento microvascolare, valutando se l'aggiunta della funzione endoteliale a tali scores consenta di ottenere informazioni aggiuntive sull'entità del rimodellamento microvascolare.

Piccole arterie di resistenza isolate da biopsie di tessuto sottocutaneo durante interventi endoscopici sono state studiate con miografia a pressione in 188 pazienti per ottenere informazioni su: a) rimodellamento microvascolare, valutato tramite rapporto media-lume (M:L) e area cross-sectionale della tonaca media (MCSA); b) vasodilatazione endotelio-dipendente (EDD), tramite curve dose-risposta all'acetilcolina. Per quantificare il rimodellamento dovuto all'esposizione a fattori di rischio cardiovascolare, FRS e HS sono stati calcolati per ogni paziente.

In modelli di regressione multivariata includenti EDD, età, sesso, abitudine al fumo, colesterolo totale, BMI e diagnosi di ipertensione arteriosa, EDD (Beta=-0.009, $p<0.001$), l'ipertensione (Beta=-0.223, $p<0.001$) e l'età (Beta=-0.009, $p=0.033$) erano significativamente associate al rapporto M:L. Un più elevato rischio cardiovascolare al FRS era associato ad una elevato rapporto M:L (Beta=0.086, $p<0.001$) e MCSA (Beta=0.093, $p=0.020$). Simili associazioni, sebbene di più modesta entità, erano presenti con HS (rapporto M:L: Beta=0.058, $p=0.018$; MCSA: Beta=0.066, $p=0.077$). Quando EDD era aggiunta ai modelli di regressione, le associazioni di FRS e HS con M:L e MCSA diventavano non significative, mentre EDD rimaneva associata con entrambe i parametri di rimodellamento ($p<0.001$). Le associazioni di EDD con M:L e MCSA risultavano più evidenti in soggetti a basso rischio cardiovascolare sia con FRS che con HS (Figura 1).

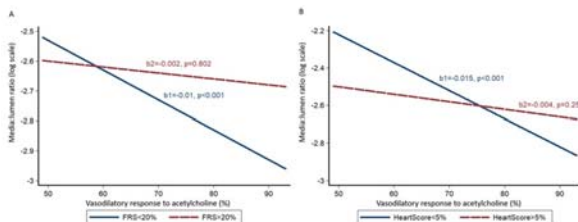


Figura 1. Scatter plot che riporta l'associazione tra funzione endoteliale e rapporto media:lume in soggetti ad alto (linea rossa) e basso (linea blu) rischio cardiovascolare secondo il Framingham (A) e Heart (B) scores. Un valore del 20% per il Framingham e del 5% per l'Heart score sono stati utilizzati per identificare la popolazione ad alto e basso rischio cardiovascolare. β indica la differenza in unità di rapporto media:lume per ogni unità di incremento della vasodilatazione da acetilcolina.

Il FRS sembra dare maggiori informazioni sull'entità del rimodellamento microvascolare rispetto all'HS. La determinazione della funzione endoteliale fornisce informazioni aggiuntive sull'entità del rimodellamento microvascolare rispetto agli score clinici, particolarmente in soggetti a basso rischio cardiovascolare.

C9

IL TRATTAMENTO CON L-ARGININA PREVIENE LA DIFFERENZIAZIONE OSTEOGENICA DELLE CELLULE INTERSTIZIALI VALVOLARI AORTICHE

M. Rattazzi¹, E. Bertacco¹, E. Faggini¹, C. Franchin², R. Millioni¹, G. Arrighi², P. Pauletto¹

¹Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova, Padova, Italy, ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova, Padova, Italy

Introduzione. Lo stress ossidativo e la ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) sono considerati meccanismi patologici potenzialmente responsabili della stenosi aortica calcifica (CAVD).

Scopo. Studiare gli effetti di L-arginina (L-Arg), principale precursore di NO, sulla differenziazione osteogenica delle cellule interstiziali valvolari aortiche (VIC).

Metodi. È stata utilizzata una popolazione clonale di VIC bovine che esprime marcatori di differenziazione osteogenica (come la fosfatasi alcalina, ALP) e induce la calcificazione di matrice collagene dopo stimolo con endotossina (LPS 500 ng/ml). Le VIC sono state trattate in vitro con diverse combinazioni di LPS \pm L-Arg (50 o 100 nM) ed estratti cellulari sono stati raccolti per condurre analisi in proteomica (iTRAQ) ed esperimenti di espressione genica (RT-PCR).

Risultati. Il trattamento con L-Arg previene l'over-espressione di ALP nelle VIC stimolate con LPS (LPS vs L-Arg 100 nM + LPS, $p<0.001$) e riduce la calcificazione della matrice (LPS vs L-Arg 100 nM + LPS, $p<0.05$). L'analisi in proteomica ha consentito di individuare 49 proteine con profilo di espressione alterato dopo stimolo con LPS e significativamente modificate dal trattamento con L-Arg. Fra queste sono presenti proteine coinvolte nell'omeostasi redox della cellula (come Xanthine Dehydrogenase, Catalase, Aldehyde Oxidase), nel rimodellamento della matrice extracellulare (ADAMTSL4, Basigin, COL3A1) e nel signalling cellulare (Fibrillin-1, Legumain, S100A13). L'analisi in RT-PCR ha confermato le modifiche di Fibrillin-1, ADAMTSL4, e Basigin, i cui livelli di espressione aumentano dopo stimolo con LPS e sono ridotti dalla L-Arg ($p<0.05$). Inoltre, il trattamento con L-Arg (100 nM) riduce in modo significativo la sovraespressione di molecole infiammatorie indotte dal LPS (TNF- α , $p<0.001$, IL-6, $p<0.001$ e IL-1 β , $p<0.001$).

Conclusione. Il trattamento con L-Arg previene la differenziazione osteogenica delle VIC e riduce la calcificazione della matrice. Tale effetto si realizza attraverso la modulazione di proteine coinvolte nel sistema redox cellulare, nel rimodellamento della matrice extracellulare e nell'attivazione infiammatoria delle VIC.

C10

CORRELAZIONE TRA FIBROSI EPATICA E DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA EPATOPATIA CRONICA HCV-RELATA

F. Crosta¹, C. Sanrocco¹, M. Paoloni², C. Ferri¹, G. Desideri¹

¹Università dell'Aquila, L'Aquila, Italy, ²Ospedale civile di Avezzano, Avezzano, Italy

Premessa. Diversi studi hanno dimostrato come i pazienti con infezione da HCV presentino una più alta prevalenza di aterosclerosi. Tuttavia, in letteratura non è stato ancora chiarito se l'infezione da HCV sia in grado di promuovere direttamente disfunzione endoteliale e se esista una correlazione tra grado di fibrosi epatica ed entità dell'ispessimento medio-intimale (IMT) carotideo.

Obiettivo. Valutare su una coorte di pazienti affetti da epatite cronica HCV-relata l'esistenza di una correlazione tra danno vascolare precoce, in termini di IMT carotideo, e fibrosi epatica, misurata attraverso fibroscan, al fine di stabilire se il meccanismo patogenetico che determina il processo fibrotico sia anche responsabile del danno aterosclerotico.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio paziente con infezione da HCV da almeno 20 anni nel periodo maggio-ottobre 2016. Sono stati esclusi pazienti con co-infezione da HIV o HBV, abuso

alcolico, coesistenza di altre patologie infiammatorie croniche e/o autoimmuni. Ogni paziente è stato sottoposto a raccolta dell'anamnesi con valutazione del profilo di rischio cardiovascolare, fibroscan, ecografia epatica per la determinazione del grado di steatosi, ed eco-Doppler-VEA.

Risultati. Sono stati arruolati 43 pazienti, di età media 65.34 ± 12.22 , di cui 28 di sesso femminile. L'analisi statistica di regressione multipla con metodo stepwise ha dimostrato che l'IMT carotideo (variabile dipendente) è risultato correlato in maniera statisticamente significativa ad età ($p < 0.001$), sesso femminile ($p = 0.018$), ipercolesterolemia ($p = 0.012$), diabete mellito tipo II ($p = 0.001$) e fibrosi epatica ($p = 0.006$).

Conclusioni. I risultati del nostro studio mostrano come la fibrosi epatica rappresenti di per sé un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di disfunzione endoteliale. Questi risultati, meritevoli di approfondimento su casistica più ampia, suggeriscono un'accurata valutazione del danno vascolare precoce nei pazienti con infezione cronica da HCV, anche in considerazione della reversibilità del processo aterosclerotico nelle sue fasi precoci.

C11

EFFETTO ANTIPERTENSIVO EVOCATO DA SPIRULINA PLATENSIS: UNA NUOVA MATRICE ALGALE IN GRADO DI PROMUOVERE IL RILASCIO DI OSSIDO NITRICO

E. Sommella¹, A. Damato², M. De Lucia², M. Ambrosio², P. Campiglia¹, C. Vecchione^{1,2}, A. Carrizzo²

¹University of Salerno, Baronissi-Fisciano, Italy, ²IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

Background. Le proprietà farmacologiche dei composti naturali hanno destato crescente attenzione nell'area degli approcci terapeutici alternativi alle malattie cardiovascolari. Attualmente l'industria alimentare si è concentrata su molecole bioattive contenute in alimenti o matrici naturali, che oltre al valore nutrizionale, possono esercitare benefici nel trattamento delle malattie croniche. Tra le fonti naturali, le microalghe marine come la spirulina (*Arthrospira platensis*) sono considerate il superfood del futuro e una fonte straordinaria di composti bioattivi.

Scopo. Caratterizzare degli effetti vascolari evocati dal digerito gastrointestinale di Spirulina

Risultati. In questo studio, dopo un processo di digestione gastrointestinale (GID) simulato in vitro, abbiamo dimostrato, in arterie mesenteriche di topo, che la spirulina è in grado di esercitare una vasodilatazione dose-dipendente mediata dal reclutamento di PI3k/Akt che converge sull'attivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS). La somministrazione in vivo di spirulina, è in grado di ridurre il livello pressori in modelli animali di ipertensione arteriosa. Inoltre, utilizzando un approccio peptidomico dettagliato, abbiamo identificato il singolo peptide (SP6), proveniente dalla GID della spirulina, in grado di esercitare gli effetti vascolari ed emodinamici osservati sia in vitro che in vivo mediante il reclutamento dello stesso pathway molecolare reclutato dall'intero composto. Infine, abbiamo dimostrato che somministrando il peptide bioattivo in animali eNOS knockout, non vi era alcuna riduzione dei livelli pressori, confermando quindi che il peptide SP6 agisce mediante un meccanismo ossido nitrico dipendente.

Conclusione. L'identificazione di un singolo peptide bioattivo, isolato da una matrice complessa di spirulina, in grado di modulare la funzione endoteliale ed i livelli pressori apre un nuovo scenario per lo sviluppo di approcci terapeutici combinati, che integrano il trattamento farmacologico e non farmacologico, mirati ad implementare la funzione endoteliale ed a controllare i livelli pressori.

C12

ALTERAZIONI STRUTTURALI A LIVELLI DELLE ARTERIE RADIALI DI PAZIENTI CON FIBRODISPLASIA MUSCOLARE E DISSEZIONE CORONARICA SPONTANEA: LO STUDIO FUCHSIA

R.M. Bruno¹, N. Di Lascio², A. Al Hussaini³, D. Guarino¹, S. Vitali¹, P. Rossi¹, R. Gherardini¹, D. Caramella¹, F. Faista², L. Ghidoni¹, D. Adlam³, P. Boutouyrie⁴, S. Laurent⁴, S. Taddei¹

¹Università di Pisa, Pisa, Italy, ²Istituto di Fisiologia Clinica - CNR, Pisa, Italy, ³University of Leicester, Leicester, UK, ⁴INSERM - U970, APHP, Paris, France

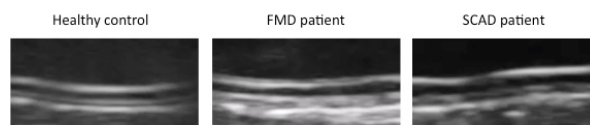
Razionale e scopo. La fibrodisplasia muscolare (FMD) è una patologia ad eziologia sconosciuta che coinvolge perlopiù le arterie muscolari di piccolo e medio calibro. Nella FMD sono presenti

alterazioni subcliniche anche a carico di distretti non interessati dal punto di vista clinico, suggerendo che si tratti di una malattia sistemica. La dissezione coronarica spontanea (SCAD) potrebbe essere anch'essa una manifestazione cardiaca di FMD. Questo studio caso-controllo è volto a identificare la presenza di alterazioni strutturali a carico delle arterie radiali mediante ecografia ad altissima frequenza.

Metodi. Sono state acquisite e analizzate due clips dell'arteria radiale sinistra utilizzando Vevo MD (70 MHz probe, FUJIFILM, VisualSonics). Sono stati misurati lo spessore intima-media (IMT) e intima-media-avventizia (IMAT), la wall cross-sectional area (WCSA), e il rapporto media/lume. La disomogeneità di parete delle due interfacce iperecogene è stata valutata calcolando l'errore quadratico medio (RMSE) di 20 profili di livelli di grigio, normalizzati per il loro picco medio (RMSE/mean).

Risultati. Sono stati arruolati 12 pazienti con SCAD, 21 FMD e 12 controlli (C), comparabili per età (51 ± 12 , 47 ± 7 , 43 ± 12 , $p = 0.12$) e sesso (2 M, 1 M, 2 M). IMT (0.182 ± 0.056 , 0.170 ± 0.033 , 0.133 ± 0.020 mm, $p = 0.01$), e IMAT (0.290 ± 0.076 , 0.286 ± 0.045 , 0.209 ± 0.029 mm, $p = 0.001$) erano più elevati in SCAD e FMD rispetto a C. Anche WCSA era significativamente aumentata, a differenza di M/L. RMSE/mean era significativamente più elevato in SCAD e FMD rispetto ai controlli sia per l'interfaccia prossimale (1.48 ± 0.84 , 1.28 ± 0.52 , 0.74 ± 0.26 , $p = 0.01$) che per quella distale (2.44 ± 1.38 , 1.56 ± 0.58 , 1.19 ± 0.93 , $p = 0.01$).

Conclusioni. I pazienti con FMD e SCAD presentano simili alterazioni a livello delle pareti vascolari delle arterie radiali, ed in particolare uno spessore aumentato e una maggiore disomogeneità rispetto ai controlli. È possibile ipotizzare un background fisiopatologico comune in queste due condizioni.



C13

ASSOCIAZIONE INDIPENDENTE TRA LA MECCANICA DELL'ACCORCIAMENTO CENTROPARIETALE DEL VENTRICOLO SINISTRO E LO STRAIN LONGITUDINALE GLOBALE IN PAZIENTI IPERTESI NAÏVE

M. Lembo, R. Esposito, C. Santoro, V. Fazio, A. De Roberto, B. Trimarco, G. de Simone, M. Galderisi

Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

Background. L'accorciamento centroparietale (midwall fractional shortening, MFS) è un indice che studia le fibre circonferenziali ventricolari sinistre (VS) del midwall. In pazienti ipertesi, una compromissione di questo parametro è stata descritta in presenza di geometria concentrica VS. Inoltre, una disfunzione longitudinale subendocardica VS, calcolata con lo strain longitudinale globale (GLS), è stata identificata negli ipertesi. Abbiamo valutato la disfunzione sistolica longitudinale e circonferenziale e le possibili correlazioni tra queste due componenti in pazienti ipertesi naive (PIN).

Metodi. 150 PIN (M/F 95/55, età 43.4 ± 14.6 , pressione arteriosa [PA] $143.2 \pm 13.5/88.7 \pm 8.7$ mmHg) sono stati sottoposti ad ecocardiogramma compreso il calcolo del GLS e MFS. La popolazione è stata suddivisa in due gruppi in base al cut-off di normalità del GLS, considerato in valore assoluto, come descritto nelle raccomandazioni ASE/EACVI Chamber Quantification del 2015: pazienti con GLS $>20\%$ ($n = 104$, normale GLS) e con GLS $\leq 20\%$ ($n = 46$).

Risultati. I due gruppi erano comparabili per età, frequenza cardiaca, indice di massa corporea, pressione sistolica, diastolica e media, spessore relativo di parete (SRP), massa VS indicizzata, frazione di eiezione e parametri diastolici. Il MFS era più basso nei pazienti con GLS $\leq 20\%$ (16.1 ± 3.0 vs. $17.8 \pm 3.7\%$, $p < 0.01$) rispetto ai pazienti con GLS $> 20\%$. Il GLS è risultato positivamente correlato al MFS ($r = 0.23$, $p = 0.007$) e negativamente alla pressione diastolica ($r = -0.17$, $p = 0.03$). Mediante un'analisi multivariata, correggendo per sesso, pressione diastolica, E/e' e SRP, il GLS è risultato associato positivamente ed indipendentemente al MFS ($\beta = 0.28$, $p = 0.003$).

Conclusioni. Nei PIN si verifica una disfunzione sistolica precoce. Il GLS è indipendentemente e positivamente associato al MFS. Sia il GLS che il MFS esprimono una meccanica intrinseca di parete su piani differenti. La loro correlazione suggerisce che queste misure vadano

oltre la semplice determinazione della contrazione miocardica in una direzione specifica. Pertanto, il loro uso può identificare un sottogruppo di PIN con iniziale compromissione VS e a rischio di progressione verso lo scompenso cardiaco.

C14

IL VALORE PREDITTIVO DELL'URICEMIA PER EVENTI CARDIOVASCOLARI E MORTALITÀ È INDIPENDENTE DAGLI INDICI DEL MONITORAGGIO PRESSORIO DELLE 24 ORE

F. Saladini¹, G. Reboli², P. Verdecchia³, F. Angelini⁴, L. Beilin⁵, K. Eguchi⁶, Y. Imai⁷, K. Kario⁸, T. Ohkubo⁹, P. Pierdomenico⁸, J. Schwartz⁹, L. Wing¹⁰, P. Palatini¹

¹Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova, Italy, ²Università di Perugia, Perugia, Italy, ³Ospedale di Assisi, Assisi, Italy, ⁴University of Western Australia, Perth, Australia, ⁵Jichi University, Tochigi, Japan, ⁶Tohoku University, Sendai, Japan, ⁷Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan, ⁸Università di Chieti, Chieti, Italy, ⁹Columbia University, New York, NY, USA, ¹⁰Flinders University, Adelaide, Australia

Scopo. Elevati livelli di acido urico (UA) sono associati ad aumentati valori di pressione arteriosa (PA), tuttavia è poco conosciuto il valore predittivo per eventi cardiovascolari (CVE) e mortalità indipendentemente dagli indici del monitoraggio pressorio delle 24-h.

Metodi. 5244 soggetti, dallo studio Ambulatory Blood Pressure International (ABPI), sono stati suddivisi in quartili di UA stratificati per sesso (cut-off interquartile 4.6, 5.4, e 6.4 mg/dl nei maschi; 3.4, 4.2 e 5.0 mg/dl nelle femmine). Il valore predittivo dell'UA è stato valutato con analisi di Cox multivariata, incorporando indici dell'ABPM. I modelli sono stati confrontati utilizzando Akaike e Bayes information criteria (AIC, BIC).

Risultati. PA sistolica diurna, notturna e delle 24-h cresceva in maniera lineare dal primo a quarto quartile sesso-specifico di UA (p<0.001), mentre non c'era correlazione con PA diastoliche. I soggetti nel quartile più elevato di UA erano più anziani (p<0.001), più frequentemente diabetici (p<0.001), con ridotta funzione renale (p<0.001), più elevato colesterolo (p<0.001) e BMI (p<0.001). Durante follow-up di 35,087 persone/anno sono occorsi 423 CVE e 185 eventi fatali. Il rischio di CVE era di 0.99, 0.95, 1.11, 1.81, passando dal primo al quarto quartile di UA, mentre per la mortalità era di 1.01, 0.55, 0.93, e 2.01. Includendo nell'analisi multivariata anche gli indici pressori dell'ABPM, la predittività del quartile più elevato di UA manteneva significatività statistica (p<0.05 e p<0.02 per CVE e mortalità rispettivamente), in assenza di eterogeneità per gli HR (p=0.965 per CVE, p=0.999 per mortalità). Secondo AIC e BIC il valore predittivo per lo sviluppo di CVE dei modelli che contenevano PA media delle 24-h o notturna è risultato simile e superiore a quello del modello che includeva solo PA diurna.

Conclusioni. Nello studio ABPI, l'UA risultava un potente predittore di CVE e mortalità con un valore prognostico aggiuntivo indipendente dai tradizionali indici dell'ABPM.

C15

REGRESSIONE DELLE ALTERAZIONI MICROVASCOLARI NELLE ARTERIOLE RETINICHE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ABATACEPT, UN INIBITORE DELLA CO-STIMOLAZIONE LINFOCITARIA

S. Caletti¹, S. Piantoni², C. De Ciuceis¹, M.A. Coschignano¹, C. Rossini¹, P. Airò², A. Tincani², C. Agabiti Rosei¹, R. Kuman², D. Rizzoni^{1,3}

¹Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Brescia, Italy, ²Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, Brescia, Italy, ³Istituto Clinico Città di Brescia, Divisione di Medicina, Brescia, Italy

Premessa e scopo. È stato precedentemente dimostrato che i linfociti T (in particolare i linfociti Th1 e Th17) sono coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione e del rimodellamento microvascolare; inoltre i livelli circolanti di linfociti T effettori possono aumentare nell'ipertensione (De Ciuceis C et al, Am J Hypertens 2017, 30:51-60; Itani HA et al. Hypertension 2016; 68:123-132). Abatacept è una proteina di fusione composta dalla regione Fc dell'immunoglobulina IgG1 fusa con il dominio extracellulare di CTLA-4 che si lega alle molecole CD80 e CD86, e prevenendo l'attivazione linfocitaria, evita l'impiego ripetitivo di

CD28. Abatacept è attualmente indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a severa nei pazienti adulti (>18 anni), che non abbiano ottenuto un'adeguata risposta con altri farmaci. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare in maniera non invasiva le caratteristiche morfologiche delle arteriole retiniche in pazienti con artrite reumatoide prima e dopo trattamento con abatacept.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati nello studio 5 pazienti con artrite reumatoide. Il rapporto parete lume (WLR) delle arteriole retiniche è stato misurato tramite ottica adattiva (RTX-1, Imagine Eyes, Orsay, France), tecnica recentemente validata (De Ciuceis C et al. J Hypertens 2018) per lo studio non invasivo della morfologia delle arteriole retiniche, ottenendo anche una stima del diametro interno ed esterno e dell'area della sezione trasversale della parete. La valutazione morfologica è stata eseguita prima (basale) e dopo 6 e 12 mesi di trattamento.

Risultati. I risultati ottenuti sono riportati nella Tabella.

Conclusioni. I nostri dati mostrano una riduzione del WLR, dello spessore della parete e dell'area della sezione trasversale della parete nei pazienti dopo 12 mesi di trattamento con abatacept, suggerendo la possibilità di determinare una regressione delle alterazioni microvascolari attraverso la modulazione del sistema immunitario.

	Basale	6 mesi	12 mesi
WLR	0.31±0.03	0.29±0.05	0.26±0.03*
Diametro interno (µm)	95.0±9.36	95.7±16.3	101±14.4
Diametro esterno (µm)	125±11.0	123±18.0	127±16.7
Spessore della parete (µm)	14.6±1.55	13.6±1.82	12.8±1.84*
Area della sezione trasversale della parete (µm ²)	5073±959	4708±1128**	4631±1107*

*p<0.05, **p<0.01 vs basale.

C16

CARATTERISTICHE ED OUTCOME DI PAZIENTI CHE GIUNGONO A VISITA AMBULATORIALE CON URGENZA IPERTENSIVA

G. Albano, G. De Stefano, M.I. Arnone, A. D'Amato, F. De Pisapia, A. Gasparini, C. Mancusi, G. de Simone, B. Trimarco, N. De Luca Centro Interdipartimentale di Ricerca per l'Iipertensione Arteriosa e Patologie Associate, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italy

La prevalenza e l'outcome dell'urgenza ipertensiva non sono ben conosciute. Scopo dell'analisi è descrivere la prevalenza dell'urgenza ipertensiva e le caratteristiche e l'outcome dei pazienti che alla prima visita ambulatoriale presentavano urgenza ipertensiva (HypUrg).

Questo studio retrospettivo ha analizzato i pazienti con HypUrg (PA sistolica >180 mmHg e/o PA diastolica >110 mmHg) presenti nel registro del Campania Salute network. I pazienti avevano età >18 anni, anamnesi negativa per eventi cardiovascolari maggiori, insufficienza renale cronica fino massimo al III stadio, disponibilità di follow-up e di dati ecografici cardiaci e carotidici.

Di 7389 pazienti, 491 si sono presentati con HypUrg alla prima visita. Tali pazienti, confrontati con i pazienti senza HypUrg, sono più frequentemente di sesso femminile, obesi, diabetici (tutte le p<0.05), mostrano una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra e placche carotidiche e hanno bisogno di più farmaci per il controllo della pressione (tutte le p<0.05).

Variabili	HypUrg (n=491)	Non-HypUrg (n=6898)	p
Età (anni)	54±11	54±11	0.989
Donne (%)	47	43	0.065
PA sistolica media al follow-up (mmHg)	156±17	136±12	0.0001
PA diastolica media al follow-up (mmHg)	93±10	84±7	0.0001
Obesità (%)	31	25	0.003
Diabete (%)	13	10	0.005
Clearance della creatina stimata (ml/min/1.73 m ²)	79.6±15.9	81.1±15.2	0.036
N. farmaci antipertensivi utilizzati al follow-up	1.2±1.2	1.1±1.1	0.003
Iipertrofia ventricolare sinistra (%)	58	36	0.0001
Placche carotidiche (%)	55	44	0.0001

Nel corso del follow-up i pazienti che presentavano HypUrg avevano un rischio 5 volte maggiore di non riuscire a controllare la pressione arteriosa (OR 5.3, 95% CI 4.1-6.8, p<0.0001). Durante un follow-up

medio di 62 mesi, tra tutta la popolazione arruolata nello studio si sono verificati complessivamente 311 eventi cardiovascolari tra maggiori e minori. Nell'analisi della regressione di Cox dopo aver aggiustato per le covariate il gruppo HypUrg non è associato ad un aumentato rischio cardiovascolare (HR 1.42, 95% CI 0.96-1.54, p=0.08)

Le HypUrg sono un evento comune negli ambulatori per la diagnosi e cura dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia, nonostante l'alto profilo di rischio cardiovascolare, il gruppo di pazienti che presentavano HypUrg non è associato ad un rischio aumentato di eventi cardiovascolari.

C17

RISULTATI PRINCIPALI DEL PAPPHY (PROSPECTIVE APPRAISAL ON THE PREVALENCE OF PRIMARY ALDOSTERONISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS PRESENTING WITH ATRIAL FLUTTER OR FIBRILLATION) STUDY

T.M. Seccia¹, S. Lerco¹, C. Letizia², M.L. Muiiesan³, M. Cesari¹, G. Maiolino¹, V. Bisogni¹, L. Petramala², G.P. Rossi¹

¹Dipartimento di Medicina - DIMED, Padova, Italy, ²Dipartimento di Medicina, Sapienza Università di Roma, Roma, Italy, ³Dipartimento di Medicina, Università di Brescia, Brescia, Italy

L'ipertensione arteriosa è la condizione più frequentemente associata alla fibrillazione atriale (AF) e dati osservazionali e sperimentali supportano un'associazione tra aldosteronismo e AF. Obiettivo dello studio è stato testare l'ipotesi che l'AF sia una manifestazione clinica dell'aldosteronismo primario (PA) indagando la prevalenza di PA e dei suoi sottotipi nei pazienti ipertesi con AF apparentemente idiopatica ("lone").

Sono stati arruolati pazienti ipertesi consecutivi che si presentavano con AF confermata all'ECG in assenza di cause note di aritmia. Criteri di esclusione erano cardiopatia ischemica, valvulopatie, insufficienza cardiaca, distiroidismo, ipertensione arteriosa secondaria nota, insufficienza renale. Dopo preparazione farmacologica secondo linee-guida (Funder J. JCEM 2016) i pazienti arruolati sono stati sottoposti a work-up diagnostico secondo protocollo dello studio PAPY (Rossi GP. JACC 2006) opportunamente modificato (ClinicalTrials.gov: NCT0126774). Nei pazienti con diagnosi biochimica di PA si è proceduto a subtyping secondo linee-guida. La diagnosi di adenoma produttore aldosterone (APA) era formulata seguendo i "four corner criteria", fondati sulla cura del PA dopo surrenectomia.

Dal 2015 al 2017, sono stati reclutati 296 pazienti (76±12 anni; 48/52 F/M, %) in 3 centri di eccellenza ESH (Padova, Brescia, Roma); di questi, 55 pazienti che non presentavano alcun criterio d'esclusione sono stati sottoposti all'algoritmo diagnostico per il PA secondo linee-guida. Ciò ha permesso di rilevare che la prevalenza di PA era 34.5% e che nel 42% dei casi ciò dipendeva dalla presenza di un APA.

Questo studio dimostra la fattibilità di diagnosticare PA e i suoi sottotipi negli ipertesi con "lone" AF attraverso l'utilizzo dell'algoritmo diagnostico mutuato dalle linee-guida. I risultati ottenuti in uno studio prospettico con solido disegno dimostrano per la prima volta l'altissima prevalenza di PA in questi pazienti. Ciò suggerisce l'opportunità di modificare l'approccio diagnostico ai pazienti ipertesi con "lone" AF implementando la ricerca sistematica di PA al fine di identificare i pazienti che esigono una terapia mirata medica o chirurgica.

C18

INDICE DI EFFICIENZA MECCANO-ENERGETICA DEL VENTRICOLO SINISTRO IN PAZIENTI CON IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

F. Bertacchini, A. Pains, C. Aggiusti, C. Agabiti Rosei, D. Stassaldi, M. Riviera, E. Agabiti Rosei, M.L. Muiiesan, M. Salvetti

Medicina Interna, Università di Brescia, Brescia, Italy

Introduzione. I dati disponibili indicano che nei pazienti con iperaldosteronismo primario (IP) si registra un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (CV); inoltre, il rischio CV parrebbe, almeno in parte, indipendente dall'aumento della pressione arteriosa (PA). Precedenti studi hanno mostrato che i pazienti con IP hanno una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra, che potrebbe essere alla base dell'aumento del rischio CV. Di recente il gruppo di De Simone e coll. ha proposto un approccio non invasivo volto alla stima dell'efficienza meccanica del ventricolo sinistro attraverso il calcolo del rapporto tra stroke volume (SV) e frequenza cardiaca (FC). Questo indice di efficienza mecano-energetica (MMEi) può essere ottenuto a partire da una normale ecocardiografia. Lo scopo dello studio è stato

valutare i determinanti del MMEi calcolato come SV/FC ed indicizzato per la massa del ventricolo sinistro (MMEI = MME/LVM) in un ampio gruppo di pazienti con IP e in un gruppo di ipertesi essenziali (IE).

Metodi. L'IP è stato diagnosticato in presenza di un rapporto aldosterone/renina positivo (>30) e di un aldosterone post-infusione salina >100 pg/mL. 99 pazienti con IP sono stati confrontati con 99 IE paragonabili per età e valori di PA.

Risultati. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per età, genere, BMI, valori di PA, glicemia, assetto lipidico e funzione renale. L'indice di massa del ventricolo sinistro è risultato maggiore nel gruppo dell'IP vs IE (101±34 vs 84±20, g/m², p<0.05); anche lo spessore parietale relativo è maggiore nel gruppo dell'IP vs IE (0.36±0.1 vs 0.32±0.4, p<0.05). La frazione di eiezione non è risultata differente tra i due gruppi, mentre la frazione di accorciamento centroparietale ed endocardica erano inferiori nel gruppo IP rispetto a IE (40±7 vs 43±6 e 18±3 vs 21±2, entrambi p<0.05). Il MMEI era inferiore negli IP vs IE (0.44±0.14 vs 0.52±0.10, p<0.05). È stata osservata una correlazione inversa tra i livelli di aldosterone ed il MMEI (r=-0.20, p<0.05).

Conclusioni. Nei pazienti con iperaldosteronismo primario il MMEI è inferiore rispetto agli IE. Questi risultati possono contribuire a spiegare l'aumentato rischio di eventi CV nei pazienti con IP.

C19

ANALISI DELLE DINAMICHE DEL CALCIO INTRACELLULARE NELL'IPERTENSIONE UMANA CAUSATA DA ALDOSTERONISMO PRIMARIO

S. Zanin¹, B. Carocchia¹, G. Di Benedetto², R. Rizzuto³, G. Pallafacchina⁴, G.P. Rossi¹

¹Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova, Italy, ²Istituto di Neuroscienze - CNR e Istituto Veneto di Medicina Molecolare, Padova, Italy, ³Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova, Padova, Italy, ⁴Istituto di Neuroscienze - CNR e Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova, Padova, Italy

Background. L'aldosteronismo primario (PA) coinvolge oltre l'11% dei pazienti che afferiscono ai centri specializzati dell'ipertensione (HT) e allorché si utilizzi sistematicamente il cateterismo surrenalico (seguendo le linee-guida) è chirurgicamente guaribile nella maggioranza dei casi (circa due terzi nello studio PAPY) che sono dovuti a un adenoma produttore aldosterone (APA). La recente scoperta di mutazioni genetiche dei canali K+ (KCNJ5, TASK2) e che generano alterazioni nell'omeostasi intracellulare del Ca²⁺ suggerisce un ruolo fondamentale di queste ultime nello sviluppo dell'APA. Nelle cellule della zona glomerulosa, biosintesi e secrezione di aldosterone (aldo) sono finemente regolata dai livelli citosolici di Ca²⁺ (citCa²⁺). Infatti, secretagoghi dell'aldo, come angiotensina II (AngII) e K⁺, attivano oscillazioni ripetute di citCa²⁺ che si traducono in variazioni del Ca²⁺ mitocondriale (mtCa²⁺), attivatore fisiologico di CYP11B2, l'enzima chiave per la produzione di aldo.

Ipotesi. Il citCa²⁺ e mtCa²⁺ possono essere misurati nelle cellule di APA e le mutazioni genetiche associate all'APA ne alterano i livelli in modo specifico.

Metodi e Risultati. Abbiamo sviluppato tool molecolari per la misurazione di citCa²⁺ e mtCa²⁺ basate non solo sull'utilizzo dell'indicatore raziometrico Fura-2 per citCa²⁺, ma anche di una sonda fluorescente mitocondriale 4mt-GCaMP6f. Li abbiamo quindi utilizzati in esperimenti di imaging in 2 diversi modelli cellulari: la linea cellulare adrenocorticale HAC15 e cellule primarie di APA CD56+ isolate ex vivo (CD56+APA). Ciò ha permesso di scoprire che in HAC15, il silenziamento del canale TASK2 aumenta del 20% il citCa²⁺, cui segue un aumento di quasi il 50% di mtCa²⁺ dopo stimolazione con AngII o K⁺. In cellule CD56+APA isolate ex vivo da pazienti surrenectomizzati abbiamo potuto accertare una frequenza 4 volte maggiore delle oscillazioni di citCa²⁺ dopo stimolazione con AngII e un raddoppio della quantità totale di Ca²⁺ rispetto alle cellule adrenocorticali umane normali. Inoltre, CD56+APA hanno livelli maggiori di mtCa²⁺ in condizioni basali e mostrano un maggior aumento di mtCa²⁺ dopo stimolazione con AngII rispetto alle cellule del tessuto circostante.

Conclusioni. Questi risultati rappresentano la prima evidenza che le alterazioni delle dinamiche di citCa²⁺ e mtCa²⁺ sono un connotato delle cellule di APA. Essi evidenziano l'importanza cruciale della modulazione del segnale Ca²⁺ nel PA umano e aprono la via ad approcci farmacologici innovativi per il trattamento di questa comune forma di HT umana.