



# La Prevenzione Cardiovascolare Personalizzata

DOCUMENTO 2016 DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE



**SIPREC**  
società italiana  
per la prevenzione  
cardiovascolare





Coordinamento Editoriale:



Via Roma, 10 - 16121 Genova  
Tel. 010 553591 - Fax 010 5535970  
e-mail: [genova@aristea.com](mailto:genova@aristea.com)  
[www.aristea.com](http://www.aristea.com)





## COORDINAMENTO SCIENTIFICO

**MASSIMO VOLPE**

U.O.C. Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,  
Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

## AUTORI

**PASQUALE ABETE**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**MARCELLO ARCA**

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche,  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**MARINA BORRO**

Dip. Neuroscienze Salute Mentale Organi di Senso (NESMOS),  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**STEFANO DEL PRATO**

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

**NICOLA FERRARA**

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**CRISTINA GIANNATTASIO**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,  
Università Milano Bicocca, Milano Italia

**LICIA IACOVIELLO**

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione,  
IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED

**RAFFAELE IZZO**

Divisione di Cardiologia, UTIC ed Emodinamica,  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**MARIAGRAZIA MODENA**

Dipartimento Chirurgico, Medico Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche  
con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa,  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**GIORGIO SESTI**

Dipartimento di Medicina Interna,  
Università degli Studi "Magna Grecia" di Catanzaro

**MAURIZIO SIMMACO**

Dip. Neuroscienze Salute Mentale Organi di Senso (NESMOS),  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**BRUNO TRIMARCO**

Divisione di Cardiologia,  
UTIC ed Emodinamica, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

**ROBERTO VOLPE**

Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma

## CO-AUTORI

**ALLEGRA BATTISTONI**

Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

**GIUSEPPE DANIELE**

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

**FRANCESCO GIANFAGNA**

Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Università dell'Insubria. Varese

**GIULIANO TOCCI**

Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"







## INDICE

PREFAZIONE .....	PAG	3
<i>Gaetano Crepaldi</i>		
INTRODUZIONE .....	PAG	5
<i>Massimo Volpe</i>		
1. PREVENZIONE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA.....	PAG	12
<i>Raffaele Izzo, Bruno Trimarco</i>		
2. DIABETE MELLITO.....	PAG	18
<i>Stefano Del Prato, Giorgio Sesti</i>		
3. LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PERSONALIZZATA: IPERCOLESTEROLEMIA .....	PAG	26
<i>Marcello Arca, Roberto Volpe</i>		
4. ETÀ E MALATTIE CARDIOVASCOLARI .....	PAG	33
<i>Pasquale Abete, Nicola Ferrara</i>		
5. PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PERSONALIZZATA: DONNE.....	PAG.	39
<i>Cristina Giannattasio, Maria Grazia Modena</i>		
6. GENOMICA-FARMACOGENOMICA, PROTEOMICA, METABOLOMICA .....	PAG.	46
<i>Marina Borro, Licia Iacoviello, Maurizio Simmaco</i>		





## Prefazione

### La Medicina personalizzata nella Prevenzione cardiovascolare

La **prevenzione** delle **malattie cardiovascolari** è spesso limitata a campagne di salute pubblica incentrate su attività fisica, alimentazione sana, riduzione del consumo di alcol e di fumo. Mentre tutto questo è assolutamente fondamentale e gli sforzi in questo senso devono continuare e rafforzarsi su tutto il territorio nazionale, è anche fondamentale poter includere nei nostri piani i nuovi concetti di Medicina personalizzata, ossia la possibilità di personalizzare la strategia preventiva e diagnostica per il singolo paziente.

La Medicina personalizzata ci permette diversi approcci innovativi nel settore della prevenzione cardiovascolare, in particolare:

1. **prevenzione pro-attiva** (in inglese pre-emptive medicine), attraverso la quale è possibile cercare di ridurre i fattori di rischio non-genetici e diminuire quindi le possibilità che la malattia cardiovascolare si sviluppi. Questo può essere realizzato attraverso modifiche nello stile di vita e nella dieta, ma anche attraverso l'introduzione di specifiche integrazioni alimentari, di farmaci (farmacoprevenzione) e di altre strategie validate secondo i criteri dell'evidence-based medicine. Grazie a queste strategie è possibile ridurre il rischio di ammalarsi delle patologie per le quali si sia individuata una maggiore suscettibilità individuale e di mantenere un corretto equilibrio per il proprio stato di benessere.

2. La Medicina personalizzata si avvale di pannelli diagnostici mirati su specifiche condizioni di rischio, che permettono l'individuazione precoce di determinate malattie e condizioni di rischio anche in fase pre-clinica. Grazie agli avanzamenti della **diagnostica genomica**, possiamo ampliare i nostri sforzi verso la prevenzione dell'ipertensione, dell'aterosclerosi, delle aritmie e della patologia ischemica cardiaca in chi è geneticamente predisposto. Questo è possibile grazie a precisi protocolli diagnostici e di monitoraggio, che ci permettono l'attuazione di strategie di prevenzione pro-attiva e, quindi, la riduzione dell'incidenza o dell'impatto della malattia sull'individuo.

In sintesi, la Medicina Personalizzata, in associazione alle strategie tradizionali di prevenzione, può offrire un percorso più valido ed efficace di prevenzione e monitoraggio creato su misura per il singolo paziente.

*Prof. Gaetano Crepaldi*





## Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi il problema sanitario più importante nei Paesi economicamente sviluppati, essendo la loro incidenza e prevalenza in rapido, costante e progressivo aumento anche in molti paesi in via di sviluppo<sup>1,2</sup>. Studi clinici indicano che nel 2010 il 29,6 % dei decessi mondiali era da attribuirsi alle malattie cardiovascolari, molto più della somma dei decessi causati dalle malattie infettive, neonatali e nutrizionali, e circa il doppio di quelli causati da patologie tumorali<sup>3</sup>. Inoltre, i dati più recenti mostrano come a partire dai primi anni 2000 il tasso di ospedalizzazione per le malattie cardiovascolari sia in continuo aumento. Allo stesso tempo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha previsto che il numero di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, dagli attuali 300 milioni raggiungerà oltre 600 milioni nel 2020, soprattutto a causa della larga diffusione nella popolazione generale dei principali fattori di rischio cardiovascolare e l'incremento marcato e progressivo di condizioni come il diabete e l'obesità<sup>4,5</sup>. Occorre precisare, inoltre, che l'aumento dell'aspettativa di vita, così come il rilevante incremento della sopravvivenza dopo eventi cardiovascolari acuti, come l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale, contribuiscono ad accrescere il numero di persone a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato.

Nei prossimi decenni, si prevede che la necessità di cure per malattie cardiovascolari gravi o disabilitanti, che si può valutare attraverso la stima degli anni di vita corretti per la disabilità (DALY), sia destinata a crescere significativamente. Se nel 1990 la perdita mondiale ammontava a 85 milioni di DALY, si prevede che essa aumenterà ad oltre i 150 milioni nel 2020, confermando che le malattie cardiovascolari costituiranno la principale causa di perdita di produttività mondiale<sup>6</sup>.

Infine, vale la pena di menzionare che l'aumento delle ospedalizzazioni ed i costi delle cure per le malattie cardiovascolari croniche minacciano la sostenibilità dei sistemi sanitari di molti Paesi<sup>7-12</sup>. Ciò è legato soprattutto al costo delle terapie farmacologiche e non farmacologiche, ma anche alla diffusione delle terapie a fasce sempre più vaste di popolazione ed al ricorso alle ospedalizzazioni.

Nel recente passato, la prognosi dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari è stata notevolmente migliorata grazie alla disponibilità di terapie emerse a seguito dello sviluppo di nuove molecole sottoposte al vaglio in ampi studi clinici controllati randomizzati o grandi studi di popolazione. Tali studi hanno fornito ai clinici un numero considerevole di indicazioni credibili ed autorevoli, attraverso le quali è stata costruita la cosiddetta "Medicina basata sulle Evidenze" ("Evidence-based Medicine"). Questo moderno approccio ha determinato risultati straordinari, come ad esempio la riduzione impressionante della mortalità conseguente alle sindromi coronariche acute ed all'ictus cerebrale<sup>13</sup>. Nel contempo, peraltro, il numero crescente di pazienti ad alto rischio cardiovascolare o affetti da malattie cardiovascolari croniche e l'ingente quantità di risorse impiegate per la loro gestione clinica (ed assistenziale), dimostra che le strategie di prevenzione primaria attuate finora non sono state soddisfacenti e che spesso sono state utilizzate in modo indistinto nella popolazione, secondo la logica del "one size fits all", secondo modalità applicative più tipiche delle strategie di popolazione che non di quelle basate sul rischio individuale. In altre parole, nonostante l'applicazione sistematica di strategie di prevenzione cardiovascolare, sia di popolazione che indirizzate agli individui ad alto rischio, il carico delle malattie cardiovascolari resta tuttora troppo oneroso, anche in considerazione dell'evoluzione demografica globale e della concomitante contrazione delle risorse disponibili per il Welfare Sanitario. Pertanto, è

necessario e doveroso interrogarsi sulle possibilità di sviluppo di alternative volte a migliorare l'attuale approccio alle malattie cardiovascolari al fine di ottenere ulteriori benefici grazie anche a modelli di prevenzione più efficaci, ma soprattutto più sostenibili<sup>13</sup>.

A tale riguardo, alcuni limiti insiti nell'applicazione "tout court" della Medicina basata sulle Evidenze sono ben noti. Gli studi clinici randomizzati controllati, infatti, forniscono risultati in termini di rischio relativo o "hazard ratio", che rappresentano un valore medio derivante dal trattamento di un gruppo eterogeneo di individui nell'ambito della popolazione generale inclusa negli studi. I dati ottenuti riflettono, pertanto, una stima media, considerando implicitamente il profilo demografico, clinico e di rischio cardiovascolare globale individuale del singolo soggetto come un profilo generale, caratterizzato dalla stessa risposta media osservata nella popolazione di riferimento ad un determinato trattamento. In altre parole, i risultati così ottenuti vengono applicati al trattamento di individui diversi, assumendo attraverso una non dimostrabile proprietà transitiva che tutti i soggetti affetti da quella specifica condizione clinica avranno una risposta favorevole oppure un esito sfavorevole, osservando i medesimi, previsti effetti benefici o avversi, rispettivamente. D'altro canto, per una gestione ottimale del paziente, i medici dovrebbero tradurre queste evidenze scientifiche e le conseguenti linee guida in interventi rivolti al singolo paziente, tenendo conto sia del valore non prescrittivo delle linee guida che delle differenze individuali<sup>14</sup>. Inoltre, la necessità di stabilire una gestione corretta di particolari gruppi di pazienti ha progressivamente promosso negli ultimi anni il concetto di "Medicina Personalizzata" definito come la scelta di strategie diagnostiche e terapeutiche basate sulle caratteristiche e le specificità del singolo paziente, che tengano quindi conto di parametri clinici, biochimici, di biomarcatori delle informazioni ambientali e psicosociali e persino del patrimonio genetico che contraddistingue un individuo rispetto agli altri malgrado le presentazioni cliniche siano simili. Quest'ultima connotazione della Medicina Personalizzata, basata sui diversi profili genetici e bioumorali, si identifica con la cosiddetta "Medicina di Precisione".

In qualche modo, la Medicina è sempre stata "personalizzata", ma l'orizzonte di questo concetto appare oggi notevolmente ampliato dal recente sviluppo di nuovi potenti e più precisi metodi per la caratterizzazione dei pazienti (quali la genomica, la proteomica, e la metabolomica), di banche-dati biologiche disponibili su larga scala (come per le sequenze del genoma umano), nonché di strumenti di calcolo per l'analisi di grandi insiemi di dati<sup>15-17</sup>. Questi cambiamenti ci mettono di fronte alla necessità di rivedere le strategie terapeutiche attuate finora. Lo sviluppo della tecnologia in ambito genetico ha, infatti, determinato l'esplosione di studi che forniscono nuovi riscontri genetici. Approcci come i "genome-wide-association studies" ed il sequenziamento del genoma intero hanno permesso di identificare determinanti genetici delle malattie cardiovascolari, il cui ruolo era finora sconosciuto. Per esempio, progetti come il CARDIoGRAM ed il C4D hanno preso in esame oltre 200.000 individui, identificando oltre 30 nuovi loci di suscettibilità per le malattie cardiovascolari<sup>18,19</sup>.

Se nel passato le informazioni genetiche si limitavano ad un'inferenza ricavata dall'anamnesi familiare ed alla razza o all'etnia, la disponibilità attuale di informazioni precise, anche a basso costo, permetterà presto di far acquisire alla genetica un ruolo fondamentale nello sviluppo della "Medicina di Precisione". In futuro, la combinazione dei dati genomici, epigenomici, trascrittomici e metabolomici potranno caratterizzare la cartella del singolo paziente, aumentando le possibilità di personalizzare la terapia e potenziandone l'efficacia, riducendo il numero di trattamenti inefficaci o non necessari e gli effetti avversi, determinando pertanto un contenimento dei costi legati a terapie applicate in modo acritico su larga scala<sup>20,21</sup>.

A tale riguardo, un esempio paradigmatico della potenziale ricaduta futura dell'impiego della Medicina Personalizzata sui sistemi sanitari è fornito dal discorso programmatico del Presidente degli Stati



Uniti d'America. I riferimenti alla Medicina di Precisione sono stati numerosi, essendo un ampio spazio della relazione stato occupato da questa nuova area della medicina, identificabile come strategia per superare gli attuali problemi di diagnosi, management e costo delle malattie. In questo contesto, la condivisione a livello globale di intuizioni scientifiche, conoscenze e competenze diventa di fondamentale importanza. Ad esempio, i dati provenienti da ampi studi randomizzati controllati e dalle meta-analisi sono una risorsa unica, in quanto possono essere infatti rianalizzati o riutilizzati e condivisi per sviluppare modelli di previsione che siano in grado di fornire una stima dell'effetto del trattamento nei singoli pazienti<sup>22</sup>. La caratterizzazione, fino al livello molecolare, del singolo individuo permetterà di identificare quali categorie di pazienti possano trarre i maggiori vantaggi (o evitare i maggiore svantaggi) da specifiche strategie<sup>23</sup>. D'altronde, è stato spesso dimostrato che negli studi clinici i fenomeni osservati e verificatisi in una minoranza dei partecipanti possano in realtà statisticamente guidare l'effetto di tutta la coorte.

La farmacogenomica rappresenta il campo di applicazione della medicina personalizzata attualmente più sviluppato. Sono oggi noti, infatti, molti dei fattori genomici implicati nelle reazioni avverse ai farmaci. Per esempio, si è scoperto recentemente che effetti avversi definiti precedentemente come non prevedibili, ovvero reazioni ai farmaci di tipo B, come per esempio la miopatia associata alle statine, sono strettamente associati a specifiche varianti genetiche<sup>24</sup>. Il profilo genetico può inoltre influenzare la prescrizione di alcuni farmaci, come nel caso del clopidogrel, sebbene vada sottolineato come l'impiego della farmacogenomica nelle malattie cardiovascolari sia tuttora poco diffuso rispetto ad altri ambiti della medicina<sup>25</sup>.

Malgrado siamo ancora lontani dall'aver una strategia preventiva e terapeutica "gene-tailored", si cominciano a muovere i primi passi nella direzione della personalizzazione. Un importante esempio è rappresentato dalla terapia dello scompenso cardiaco in soggetti di razza Afro-Americana. I risultati di studi clinici storici, come il *Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT)*<sup>26</sup> e lo *African-American Heart Failure Trial (A-HeFT)*<sup>27</sup> hanno dimostrato come, a differenza dei pazienti di razza caucasica, i pazienti di razza afro-americana traggono notevoli benefici in termini di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni dal trattamento con nitroderivati ed idralazina<sup>28</sup>. Viceversa, gli inibitori del sistema renina-angiotensina sono risultati meno efficaci in questa popolazione<sup>28</sup>. Sulla base di questi dati, le linee guida dell'*American College of Cardiology/American Heart Association* redatte nel 2013 raccomandano l'uso dell'associazione di isosorbide dinitrato ed idralazina al fine di ridurre la morbilità e la mortalità nei soggetti afro-americani affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta già in terapia medica ottimale.

Alla base della differente risposta alla terapia farmacologica osservata tra soggetti di razza caucasica e soggetti di razza afro-americana concorre certamente il diverso substrato genetico. Poiché l'ipertensione arteriosa rappresenta la principale causa di scompenso cardiaco nei soggetti di razza afro-americana<sup>29</sup>, in un sotto-studio del A-HeFT denominato *Genetic Risk Assessment in Heart Failure (GRAFH)*<sup>30</sup>, è stato indagato il ruolo di polimorfismi genetici a carico di geni coinvolti nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori e sulla risposta alla terapia con nitroderivati ed idralazina. In particolare, il genotipo omozigote per la presenza di una timina (TT) in posizione 344 della regione del promoter del gene dell'aldosterone sintetasi, riscontrato più frequentemente nei soggetti afro-americani, è risultato associato ad una maggiore risposta alla terapia con nitroderivati e con idralazina. Inoltre, sono stati identificati diversi polimorfismi del gene codificante per la ossido nitrico sintetasi endoteliale in grado di influenzare i livelli di ossido nitrico e di contribuire allo sviluppo di ipertensione arteriosa e di scompenso cardiaco in soggetti di razza afro-americana, sebbene questi non influenzino la risposta alla terapia farmacologica. I risultati di questi studi rappresentano, dunque,

un “apripista” per la Medicina Personalizzata e la terapia *gene-tailored*, anche nel trattamento dell’ipertensione arteriosa e dello scompenso cardiaco.

Diverse altre sono le situazioni in cui la conoscenza del patrimonio genetico del singolo paziente può indirizzare la scelta terapeutica più adeguata nella pratica clinica quotidiana. Per esempio, per l’ipercolesterolemia familiare, lo screening familiare ha ricevuto un livello 1 di raccomandazione dal CDC. L’uso di pannelli lipidici e test genetici si è dimostrato, infatti, molto conveniente nell’identificare, tra i familiari del probando, i casi da indirizzare alla terapia ipocolesterolemizzante, con conseguente miglioramento della prognosi di vita e diminuzione dei costi per il sistema sanitario nazionale.

D’altra parte, l’identificazione di specifici loci genetici associati con lo sviluppo di alcune cardiomiopatie, come le malattie dei canali (“channelopatie”), la cardiomiopia dilatativa ed ipertrofica, ha segnato l’origine della correlazione tra genotipo e fenotipo anche in ambito cardiovascolare. La conoscenza della mutazione alla base di questi fenotipi permette, infatti, non solo di eseguire una diagnosi più accurata, ma anche di migliorare la stratificazione prognostica e di intraprendere gli indirizzi terapeutici più adeguati. Per esempio, i pazienti affetti dalla sindrome del QT lungo con mutazione dei canali del potassio hanno manifestazioni cliniche diverse da quelli che esprimono mutazioni sul canale del sodio, e si giovano quindi di terapie mirate differenti<sup>31,32</sup>. Ancora, nell’ambito della cardiomiopia dilatativa, i pazienti con mutazione del gene per la laminina hanno prognosi peggiore, incorrendo spesso in aritmie ventricolari mortali ben prima di sviluppare il fenotipo completo. Tali considerazioni hanno incentivato la diffusione nella comunità scientifica della necessità di integrare le informazioni provenienti dalla genetica tra gli elementi a disposizione per la corretta gestione terapeutica<sup>33</sup>.

Essendo le malattie cardiovascolari generalmente caratterizzate da una genesi multifattoriale, appare ancora oggi difficile individuare “bandiere” genomiche o molecolari in grado di fornire informazioni utili nella selezione dei pazienti che otterrebbero maggior beneficio da strategie di prevenzione più aggressive, come per esempio dalla prescrizione precoce di farmaci o viceversa nell’identificare quelli a più basso rischio, in cui interventi farmacologici o non farmacologici possono essere ritardati o evitati del tutto. A questo proposito, sebbene alcuni studi recenti abbiano confermato la capacità di un punteggio di rischio genetico “*multi locus*” di identificare le persone a più alto rischio cardiovascolare, non è stata ancora dimostrata in modo convincente l’utilità clinica di questo approccio. Pertanto, la genotipizzazione di routine di questi marcatori genetici per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari non è attualmente raccomandata.

Sono numerosi e convincenti i motivi per prediligere un approccio preventivo “su misura” per ciascun individuo, piuttosto che applicare una strategia terapeutica generalizzata, come può essere suggerito dalla prescrizione di una polipillola multicomponente a tutti i soggetti al di sopra di una certa età, a prescindere dal loro profilo di rischio individuale. Questi motivi includono la prevalenza relativamente bassa di fattori di rischio cardiovascolare tra i soggetti anziani ma esenti da malattia, i possibili effetti collaterali dei farmaci, il rischio di interazione tra diversi principi attivi ed i costi. In passato è stato dimostrato che la strategia della “polipillola” non comporta alcun risparmio in popolazioni a rischio cardiovascolare moderato o nella popolazione totale qualora somministrata indipendentemente dai livelli di rischio individuali, mentre può rappresentare una valida alternativa nei paesi a “*basso income*” e livello socio-culturale o nei pazienti che assumono tanti farmaci per la presenza di numerose patologie<sup>34</sup>. Viceversa, la “medicina preventiva personalizzata” prevede un approccio che sia in grado di offrire la strategia più efficace ad ogni singolo individuo, riducendo i rischi collaterali ed evitando i trattamenti o gli interventi diagnostici inutili per lui, traducendosi in un beneficio per la salute ed in un risparmio economico globale<sup>35</sup>.

Quest’ampia definizione di “Medicina Personalizzata” ci permette di riconoscere che la gestione mo-



derna del paziente cardiologico è già connotata dal ricorso agli elementi tipici di una medicina personalizzata. La valutazione (o stima) del rischio cardiovascolare globale, basata sull'analisi dei singoli fattori di rischio cardiovascolare, anche convertita in punteggi di rischio facili da utilizzare (per esempio, mediante il sistema *SCORE risk chart*) potrebbe esserne un esempio <sup>36</sup>. Le linee guida internazionali per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa sottolineano, inoltre, la necessità di individuare la presenza di fenotipi di malattia o varianti cliniche (come la presenza di insufficienza renale concomitante, di diabete mellito o di ipertrofia ventricolare sinistra), al fine di scegliere il farmaco antipertensivo più appropriato per il singolo paziente. Tale tipo di approccio può essere allo stesso modo interpretato come un passo preliminare verso lo sviluppo di una gestione individualizzata. A tale riguardo, è stata recentemente proposta una piattaforma terapeutica nell'ipertensione arteriosa basata sui livelli di pressione e sulla presenza di specifici fattori di rischio cardiovascolare, di danno d'organo e di condizioni cliniche associate <sup>37</sup>. In quest'ottica è stato anche presentato il nuovo algoritmo circa la terapia antipertensiva, realizzato dall'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), sviluppato in collaborazione con la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA). L'algoritmo è un innovativo sistema disponibile in rete ed in grado di definire il percorso ottimale nel definire la terapia personalizzata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, proposto come un contributo all'appropriatezza e alla razionalizzazione dell'uso dei farmaci antipertensivi. Nonostante ciò, crediamo che tale approccio vada ulteriormente implementato nella attuale pratica clinica, proprio attraverso l'introduzione nell'algoritmo decisionale di parametri o fattori che consentano, mediante una maggiore e più precisa fenotipizzazione dei pazienti, un approccio clinico-terapeutico più individualizzato <sup>37</sup>.

Nei Paesi Bassi, è stato recentemente proposto, con risultati preliminari incoraggianti, un approccio di prevenzione cardiovascolare personalizzata che utilizza un questionario via web per la valutazione del rischio cardiovascolare individuale e propone un riscontro telematico che indica le opportune modificazioni di stile di vita che l'individuo deve intraprendere per migliorare la sua condizione e successivamente anche i potenziali interventi terapeutici. Questa strategia è stata ben accolta anche dai medici di medicina generale olandesi ed ha prodotto cambiamenti significativi nel comportamento della popolazione <sup>38</sup>.

Nell'ottica dello sviluppo di una "Medicina di Precisione" si iscrive anche il recente dibattito circa il ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. A questo proposito, è stato suggerito un approccio che riservi la terapia con aspirina a soggetti selezionati sulla base della valutazione del rischio atero-trombotico, neoplastico ed emorragico combinato, piuttosto che su strategie "di popolazione" <sup>39</sup>. In maniera simile, il punteggio *CHA2DS2-VASc* permette di individualizzare la terapia anticoagulante orale per la prevenzione del rischio trombo-embolico nei pazienti affetti da fibrillazione atriale <sup>40</sup>.

I recenti progressi nella genomica funzionale e nella biologia traslazionale forniscono le basi per trasformare la comprensione dei meccanismi che legano gli eventi molecolari allo stato di salute o alla malattia, per consentire la stratificazione precoce ed accurata del rischio cardiovascolare e la diagnosi delle malattie cardiovascolari, per lo sviluppo personalizzato di strategie di prevenzione e di regimi terapeutici ed infine per migliorare la salute pubblica. Applicazioni di prioritaria importanza includono la determinazione di varianti genetiche associate allo sviluppo delle malattie, la capacità di delineare meccanismi molecolari che rendano conto della suscettibilità o resistenza degli individui a determinate patologie, il reperimento di firme molecolari che permettano di stratificare in categorie cliniche diverse anche le patologie con i fenotipi clinici complessi e di prevedere la loro progressione e la risposta alla terapia. Per questo è necessaria una collaborazione interdisciplinare di specialisti con aree sinergiche di competenza, come scienziati di base, medici clinici, consulenti genetici ed esperti in epidemiologia ed informatica.

Questo documento della Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), che ha le caratteristiche di un *white paper* per aprire una traccia da percorrere in futuro, ha l'obiettivo principale di discutere sinteticamente lo stato dell'arte circa il potenziale ruolo della Medicina Personalizzata nella prevenzione delle malattie cardiovascolari ed in particolare nelle principali condizioni cliniche come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie, nonché in popolazioni selezionate (donne, anziani). Con questo documento desideriamo, infatti, promuovere, tra i primi, lo sviluppo della conoscenza e l'utilizzo della Medicina di Precisione in questo settore. Gli esperti che hanno contribuito alla produzione di questo documento nel tentativo di superare l'approccio "one-size fits-all", che ha in gran parte caratterizzato il panorama della prevenzione cardiovascolare nel corso degli ultimi 50 anni, hanno sviluppato le singole sezioni concentrandosi maggiormente su cosa già oggi è possibile fare e sulle più importanti proiezioni future.

## Referenze

1. Page-Reeves J, Mishra SI, Niforatos J, Regino L, Bulten R. An Integrated Approach to Diabetes Prevention: Anthropology, Public Health, and Community Engagement. Qualitative report. 2013;18:1-22.
2. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. *Eur J Prev Cardiol.* 2013 Jun;20(3):409-21.
3. Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke.* 2015 May;46(5):e121-2.
4. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 27;50(22):2128-32.
5. O'Flaherty M, Allender S, Taylor R, Stevenson C, Peeters A, Capewell S. The decline in coronary heart disease mortality is slowing in young adults (Australia 1976-2006): a time trend analysis. *Int J Cardiol.* 2012 Jul 12;158(2):193-8.
6. Selvarajah S, Haniff J, Kaur G, Guat Hiong T, Bujang A, Chee Cheong K, et al. Identification of effective screening strategies for cardiovascular disease prevention in a developing country: using cardiovascular risk-estimation and risk-reduction tools for policy recommendations. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:10.
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Jan 3;125(1):e2-e220.
8. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
9. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
10. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet.* 2011 Feb 12;377(9765):578-86.
11. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):31-40.
12. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet.* 2011 Feb 12;377(9765):568-77.
13. Volpe M, Mastromarino V, Battistoni A. Integrated preclinical cardiovascular prevention: a new paradigm to face growing challenges of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Jun;15(3):163-70.
14. van der Leeuw J, Ridker PM, van der Graaf Y, Visseren FL. Personalized cardiovascular disease prevention by applying individualized prediction of treatment effects. *Eur Heart J.* 2014 Apr;35(13):837-43.
15. Lee MS, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. Personalized medicine in cardiovascular diseases. *Korean circulation journal.* 2012 Sep;42(9):583-91.
16. Lenfant C. Prospects of personalized medicine in cardiovascular diseases. *Metabolism.* 2013 Jan;62 Suppl 1:S6-10.
17. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):793-5.
18. Coronary Artery Disease Genetics C. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nature genetics.* 2011 Apr;43(4):339-44.



19. Schunkert H, Konig IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature genetics*. 2011 Apr;43(4):333-8.
20. Salari K, Watkins H, Ashley EA. Personalized medicine: hope or hype? *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1564-70.
21. Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL, Basson CT, Chakravarti A, Ellinor PT, et al. Genetics and genomics for the prevention and treatment of cardiovascular disease: update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Dec 24;128(25):2813-51.
22. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2119-20.
23. O'Connor CM. Precision and predictive medicine: lessons learned from our oncology colleagues. *JACC Heart failure*. 2014 Dec;2(6):671.
24. Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL et al. Genetics and Genomics for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Update *Circulation*. 2013; 128: 2813-2851.
25. Tantry US, Gurbel PA. The next 10 years in personalized medicine in cardiology. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Aug;11(8):933-5.
26. Katz SD, Kubo SH, Jessup M, Brozena S, Troha JM, Wahl J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiostimulant and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1992 Jan;123(1):95-103.
27. Ghali JK, Tam SW, Ferdinand KC, Lindenfeld J, Sabolinski ML, Taylor AL, et al. Effects of ACE inhibitors or beta-blockers in patients treated with the fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine in the African-American Heart Failure Trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(5):373-80.
28. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2049-57.
29. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1477-86.
30. Rame JE, Tam SW, McNamara D, Worcel M, Sabolinski ML, Wu AH, et al. Dysfunctional corin i555(p568) allele is associated with impaired brain natriuretic peptide processing and adverse outcomes in blacks with systolic heart failure: results from the Genetic Risk Assessment in Heart Failure substudy. *Circ Heart Fail*. 2009 Nov;2(6):541-8.
31. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72.
32. Moss AJ, Zareba W, Schwarz KQ, Rosero S, McNitt S, Robinson JL. Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008 Dec;19(12):1289-93.
33. Hasselberg NE, Edvardsen T, Petri H, Berge KE, Leren TP, Bundgaard H, et al. Risk prediction of ventricular arrhythmias and myocardial function in Lamin A/C mutation positive subjects. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014 Apr;16(4):563-71.
34. Kernan WN, Launer LJ, Goldstein LB. What is the future of stroke prevention?: debate: polypill versus personalized risk factor modification. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S35-8.
35. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2229-34.
36. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
37. Volpe M, de la Sierra A, Kreutz R, Laurent S, Manolis AJ. ARB-Based Single-Pill Platform to Guide a Practical Therapeutic Approach to Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014 Feb 15.
38. van den Brekel-Dijkstra K, Rengers AH, Niessen MA, de Wit NJ, Kraaijenhagen RA. Personalized prevention approach with use of a web-based cardiovascular risk assessment with tailored lifestyle follow-up in primary care practice - a pilot study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jun 16.
39. Tocci G, Battistoni A, D'Agostino M, Palano F, Passerini J, Francia P, et al. Impact of hypertension on global cardiovascular risk stratification: analysis of a large cohort of outpatient population in Italy. *Clin Cardiol*. 2015 Jan;38(1):39-47.
40. Kapa S, Tester DJ, Salisbury BA, Harris-Kerr C, Pungliya MS, Alders M, et al. Genetic testing for long-QT syndrome: distinguishing pathogenic mutations from benign variants. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1752-60.

# 1 Prevenzione dell'Ipertensione Arteriosa

Grazie all'impegno congiunto delle principali società scientifiche internazionali ed alle campagne pubblicitarie a livello nazionale organizzate dai governi delle diverse Nazioni, oggi c'è molta più consapevolezza ed informazione sul problema dell'ipertensione arteriosa rispetto al passato, e più spiccata sensibilità per la prevenzione, che è possibile realizzare sia applicando strategie di popolazione, che con azioni mirate nei soggetti a maggior rischio di sviluppare ipertensione.

Nell'era della cosiddetta "Medicina cardiovascolare di precisione", ovvero una Medicina sempre più personalizzata, per superare questi ostacoli sono in via di sviluppo nuovi approcci, che basandosi su di un'analisi multi-parametrica, sono volti a creare nuovi algoritmi per la diagnosi e per la stratificazione del rischio. Questi approcci analitici complessi, infatti, oltre a valutare la presenza dei più comuni fattori di rischio sono in grado di integrare le informazioni provenienti da più ambiti di ricerca, dai più comuni esami ematochimici agli esami più complessi che analizzano il patrimonio genetico e metabolico di ciascun individuo<sup>1</sup>.

## PREDISPOSIZIONE GENETICA

Negli ultimi anni si è sviluppata una fervida corrente di ricerca volta a indagare i geni responsabili dello sviluppo dell'ipertensione arteriosa. La sua eziologia poligenica, tuttavia, rende difficile individuarne i determinanti genetici. Poiché la trasmissione della malattia non è mendeliana come avviene nei disordini monogenici, l'approccio più promettente degli ultimi anni è quello dei "genome wide association studies (GWAS)", in cui il genoma di intere popolazioni viene esaminato alla ricerca dei polimorfismi o mutazioni genetiche che correlino con la malattia. Questa tecnica ha permesso di individuare circa una decina di polimorfismi che sono associati a valori elevati di pressione arteriosa sistolica e diastolica. L'associazione più forte è stata trovata con quei geni che codificano per proteine coinvolte nella funzione renale e nell'omeostasi idro-elettrolitica dell'organismo. Queste associazioni tuttavia spiegano solo in minima parte le variazioni della pressione arteriosa, per cui probabilmente solo quando vi è l'interazione delle componenti geniche e di quelle ambientali, l'effetto complessivo risulta clinicamente significativo. In conclusione, si è ancora lontani dal trovare un'efficace strategia preventiva e terapeutica gene-tailored<sup>2</sup> le informazioni sul genotipo possono guidare l'approccio di prevenzione.

L'alterazione genetica più studiata nel campo dell'ipertensione è senz'altro quella che riguarda il polimorfismo per inserzione

Figura 1

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA		
RACCOMANDAZIONI	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b,d</sup>
È raccomandata la restrizione di sodio a 5-6g/die.	I	A
Restrizione del consumo di alcool con un introito non superiore a 20-30 g/die nell'uomo e 10-20 g/die nella donna.	I	A
Aumentare il consumo di frutta e verdura e di cibi a basso contenuto di grassi.	I	A
È raccomandata una riduzione del peso a circa 25 kg/m <sup>2</sup> e della circonferenza addominale <102 cm negli uomini e <88 cm nelle donne.	I	A
Esercizio fisico regolare, ad esempio almeno 30 min di esercizio dinamico moderato da 5 a 7 volte a settimana.	I	A
Si raccomanda di consigliare a tutti i fumatori di smettere di fumare.	I	A

<sup>a</sup> Classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup> Livello di evidenza.



o delezione di 367 paia di basi nel gene che codifica per l'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE). I soggetti con fenotipo omozigote Delezione\Delezione sono caratterizzati da più elevati livelli sierici di ACE e quindi corrispondono a quei soggetti ad elevato profilo reninico descritti da Alderman<sup>3</sup> come esposti ad un maggior rischio cardiovascolare. La genetica diviene così un meccanismo importante per decidere la terapia, se necessaria, e le misure di prevenzione più idonee.

Nasce così anche nel campo dell'ipertensione la cosiddetta medicina di precisione che tende a circoscrivere gli interventi a seconda della situazione che ci troviamo a fronteggiare.

Anche con questo tipo approccio le modifiche dello stile di vita rappresentano il caposaldo della prevenzione dell'ipertensione arteriosa.

Le ultime linee guida della Società Europea di Ipertensione in collaborazione con la società Europea di Cardiologia (ESH, ESC) indicano i principali cambiamenti nello stile di vita volti a prevenire l'ipertensione arteriosa e tutte le raccomandazioni sono di classe I con livello di evidenza A, ma nel concetto della medicina di precisione i diversi provvedimenti andranno realizzati in base alle caratteristiche del soggetto.

## RESTRIZIONE DI SODIO

Le attuali linee guida internazionali raccomandano di assumere una dose giornaliera di sodio non superiore a 100 millimoli (2,4 g di sodio o 6 g di sodio cloruro). Questo valore soglia deriva da metanalisi comprendenti migliaia di pazienti ipertesi arruolati in studi clinici randomizzati, in cui alla riduzione progressiva dell'introito di sale corrispondeva un progressivo decremento dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Ad esempio il passaggio da un'alimentazione ricca in sodio (escrezione urinaria media di sodio di 142 mmol/die) ad una ad introito di sodio intermedio (escrezione urinaria media di sodio di 107 mmol/die) riduce in media la pressione arteriosa sistolica di 2,1 mmHg (DASH). Questi risultati hanno portato in diversi Paesi europei a condurre estese campagne mediatiche per incentivare la popolazione ad assumere un'alimentazione povera in sodio e ricca in frutta e verdura. Alcune Nazioni, tra cui la Finlandia ad esempio, hanno registrato risultati sorprendenti, infatti negli ultimi 30 anni c'è stato un decremento di 10 mmHg dei valori medi di pressione arteriosa sistolica, con una riduzione della mortalità per ictus o malattia aterosclerotica coronarica del 75% e 80% rispettivamente<sup>4</sup>.

In particolare, la restrizione sodica si è dimostrata un metodo efficace nei pazienti più anziani; in questo sottogruppo di pazienti, infatti, la funzionalità renale subisce un progressivo deterioramento e con essa si riduce anche la capacità di eliminare l'eccesso di sodio, motivo per cui ridurne l'introito esercita effetti benefici. Infine studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato che anche nei pazienti di razza Afro-Americana, in cui la prevalenza d'ipertensione arteriosa è altissima, una dieta povera in sodio riduce i valori pressori<sup>5</sup>.

Tuttavia, sebbene il 30% dei pazienti ipertesi rispondono ad un carico di sodio con un aumento dei valori pressori e ad una restrizione del sodio con una riduzione degli stessi, esiste un'ampia parte di soggetti la cui pressione arteriosa risente in maniera trascurabile delle variazioni di sodiemia. Questa condizione è stata definita sodio-resistenza, e nella popolazione in cui per la prima volta fu descritta, è stata osservata nel 50% degli individui ipertesi e nel 25% dei normotesi. Questa distinzione tra individui sodio-sensibile e sodio-resistente è importante non solo per la scelta della misura di prevenzione più efficace ma anche dal punto di vista prognostico, infatti, gli ipertesi sodio-sensibili hanno un'incidenza tre volte più alta di eventi cardiovascolari e un'aumentata mortalità indipendentemente dai valori di pressione arteriosa<sup>6</sup>.

## ATTIVITÀ FISICA

Le attuali linee guida internazionali per la prevenzione dell'ipertensione arteriosa consigliano di svolgere una regolare attività fisica, soprattutto esercizi di tipo aerobico, per 30 minuti al giorno, per almeno 5 giorni a settimana.

L'attività fisica gioca un ruolo fondamentale nel ridurre la disfunzione endoteliale. Studi clinici sperimentali hanno dimostrato che essa migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente grazie all'aumento della disponibilità di ossido nitrico. Questo incremento è dovuto probabilmente all'aumentato flusso ematico che si ha durante l'esercizio fisico che aumenta lo stress di parete, e quindi stimola l'enzima endoteliale responsabile della produzione di ossido nitrico. Inoltre, l'attività fisica riduce i livelli di colesterolo LDL e lo stress ossidativo, per cui c'è una minore formazione di LDL ossidate, che dunque non reagiscono con l'ossido nitrico endoteliale e non ne riducono la disponibilità<sup>7</sup>.

L'esercizio fisico aerobico rappresenta pertanto un'ottima strategia non farmacologica per ridurre la pressione arteriosa, come evidenzia anche la metanalisi di Whelton condotta su più di mille pazienti normotesi, in cui si è registrata una riduzione media di 4 mmHg dei valori pressori nel gruppo assegnato all'attività fisica<sup>8</sup>. Di recente uno studio clinico randomizzato ha confermato l'efficacia di una regolare attività fisica nel ridurre la pressione arteriosa anche in pazienti con ipertensione arteriosa definita resistente, cioè non controllata nonostante l'utilizzo di almeno tre farmaci anti-ipertensivi<sup>9</sup>.

In conclusione, questo tipo di suggerimento va offerto a tutti i soggetti a rischio di sviluppare ipertensione o già ipertesi al fine di migliorare la loro prognosi ma deve essere particolarmente sollecitata in coloro che svolgono un'attività sedentaria, che soffrono di diabete o dislipidemia o che sono in sovrappeso o obesi.

## RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO

La relazione tra il peso corporeo e la pressione arteriosa ed il conseguente aumento del rischio di ipertensione nei soggetti sovrappeso o obesi è nota da tempo, infatti numerosi studi epidemiologici ed anche il Framingham Study hanno evidenziato una prevalenza doppia di ipertensione arteriosa tra gli obesi rispetto ai non obesi. È stato dimostrato che per ogni kilogrammo perso vi è una riduzione di 3 mmHg della pressione in individui ipertesi non soggetti a restrizione sodica. Tuttavia poiché la riduzione del peso si ottiene di solito grazie alla combinazione di un'attività fisica regolare e l'adozione di un regime dietetico a ridotto contenuto di grassi e calorie, risulta difficile capire quali siano i principali meccanismi alla base degli effetti benefici sui valori pressori. In ogni caso, studi clinici randomizzati e prospettici hanno dimostrato che individui normotesi, assegnati al braccio con restrizione sodica e riduzione del peso, sviluppavano meno ipertensione rispetto al braccio di controllo e l'effetto di riduzione dei valori pressori è duraturo nel tempo, ad esempio quelli che riuscivano a perdere 4,4 kilogrammi e a non riprendere peso per i successivi tre anni avevano in media una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente di 5 e 7 mmHg<sup>10</sup>.

## RIDUZIONE DEL CONSUMO DI ALCOOL

Molti studi hanno dimostrato l'esistenza di una relazione diretta, dose-dipendente tra l'assunzione di alcool e la pressione arteriosa. Tale relazione è risultata essere indipendente dall'età, dall'intake di sale, dal BMI e dal tipo di bevanda assunta<sup>11</sup>.

Una meta-analisi di 15 studi clinici controllati e randomizzati ha mostrato che la riduzione del consumo di alcool è associata ad una riduzione dei livelli della pressione arteriosa sistolica e diastolica, rispettivamente di 3.3 mmHg e di 2 mmHg, sia nei pazienti ipertesi sia nei soggetti normotesi (negli ipertesi la riduzione si verifica in poche settimane).

Le Linee guida 2013 ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa raccoman-



dano ai pazienti ipertesi di sesso maschile di ridurre l'assunzione di alcool a non più di 20-30 g/die. Nel caso delle donne ipertese non più di 10-20 g di alcool/die. Il consumo di alcool non dovrebbe eccedere i 140 g la settimana per gli uomini e 80 g per le donne.

Il consumo limitato a questi quantitativi deve essere ottenuto con l'assunzione di bevande a basso contenuto alcolico, preferibilmente ai pasti (bere quantità anche piccole o moderate al di fuori dei pasti aumenta la probabilità di sviluppare ipertensione arteriosa).

Mentre è fuori dubbio che l'eccessivo consumo di alcool è responsabile di gravi danni per la salute, sono ormai molte, e ben consolidate, le evidenze di natura epidemiologica, che correlano consumi moderati di alcool ad effetti favorevoli sul profilo di rischio cardiovascolare.

Il British Regional Heart Study, condotto su 7.735 soggetti valutati in ambulatorio di Medicina Generale e seguiti in follow-up per 2 anni, ha messo in evidenza che i pazienti che assumono un modesto quantitativo di alcool hanno una riduzione degli eventi cardiovascolari, della mortalità coronarica e della mortalità cardiovascolare globale, sia rispetto agli astemi che ai forti bevitori<sup>12</sup>.

Una recente metanalisi condotta su oltre un milione di soggetti ha dimostrato una riduzione della mortalità del 18% per i soggetti di sesso maschile che consumavano non più di due drinks/die e per i soggetti di sesso femminile che ne consumavano uno al giorno<sup>13</sup>.

Anche i soggetti ipertesi sembrano trarre giovamento dalla moderata assunzione di alcool; infatti, uno studio condotto su 11.711 soggetti ipertesi di sesso maschile, con follow-up di 16 anni, ha dimostrato che l'assunzione di non più di un drink al giorno riduce l'incidenza di IMA di circa il 30%, mentre un'assunzione alcolica superiore a un drink al giorno favorisce l'incremento della pressione arteriosa in maniera dose-dipendente.

Studi più recenti hanno documentato un effetto favorevole del consumo di dosi moderate di alcool anche sul rischio di eventi cerebrovascolari di natura ischemica<sup>14</sup>.

Le curve di correlazione tra uso di alcool e salute cardiovascolare hanno una forma denominata a "U" o a "J". Nel complesso, si osserva che chi fa un uso moderato di alcool ha una morbilità e una mortalità per malattie cardiovascolari significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo degli astemi ed a quello dei forti bevitori.

Sono numerosi i meccanismi mediante i quali l'alcool, moderatamente assunto, sembra avere effetto cardio-vasculo-protettivo. Oltre a un incremento di colesterolo HDL e una riduzione dei trigliceridi, l'alcool favorisce la riduzione degli indici infiammatori, ha proprietà vasodilatanti e migliora la disponibilità di ossido nitrico. In particolare nel diabetico esso sembra favorire l'insulino sensibilità e migliorare il metabolismo glucidico forse attraverso una riduzione del rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo.

## AUMENTO DELL'INTAKE DI POTASSIO

Numerosi studi hanno dimostrato che l'assunzione di alti livelli di sodio e bassi livelli di potassio con la dieta è associata con un aumento del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa.

Recentemente, sono stati pubblicati i dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [dal 2005-2010] riguardo l'associazione dell'ipertensione arteriosa con l'intake di sodio e di potassio<sup>15</sup>.

I risultati di questo studio indicano che l'assunzione di sodio è positivamente associata alla pressione sistolica e all'ipertensione arteriosa, mentre l'assunzione di potassio è associata negativamente sia alla pressione sistolica che all'ipertensione arteriosa. Inoltre, il rapporto sodio - potassio è associato positivamente con entrambi. Questi dati, confermando i risultati di studi randomizzati e controllati, mostrano che il ridotto consumo di sodio e l'aumento del consumo di potassio possono essere un valido strumento per prevenire l'ipertensione arteriosa e le malattie cardiovascolari<sup>16</sup>.

Un'assunzione giornaliera di 1,9-5,6 grammi di potassio è quindi raccomandata nella popolazione generale. Se questi requisiti non vengono raggiunti attraverso la dieta, l'integrazione è essenziale per

una buona salute. L'effetto dell'integrazione del potassio è maggiormente evidente nei pazienti che hanno un elevato intake di sodio e negli anziani, molto probabilmente per la capacità del potassio di aumentare l'escrezione del sodio e per il suo effetto vasoattivo sui vasi sanguigni <sup>17</sup>.

## DIETA

Negli ultimi anni, una serie di studi controllati ha dimostrato che un'alimentazione ricca di frutta e verdura riduce i valori della pressione arteriosa e migliora il profilo di rischio cardiovascolare.

In particolare, lo studio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), condotto su 459 pazienti, sia uomini che donne, con un'età media di 46 anni, e con valori di pressione arteriosa sistolica inferiori a 160 mmHg e valori di pressione arteriosa diastolica compresi tra 80 e 95 mmHg, ha mostrato che rispetto a una dieta di controllo, la dieta DASH ricca di frutta e verdura e povera di grassi saturi e colesterolo riduce la pressione arteriosa sistolica di 2,8 mmHg e quella diastolica di 1,1 mmHg nella popolazione analizzata <sup>18</sup>.

L'effetto di questa dieta ricca di frutta e verdura sulla pressione arteriosa è probabilmente dovuto al fatto che questi alimenti sono poveri di grassi, ricchi di fibre e sali minerali, come il potassio, capaci di contrastare lo sviluppo di ipertensione arteriosa. Altri studi successivi hanno confermato tali dati, sottolineando che questo tipo di alimentazione è di facile attuazione e andrebbe promosso nella popolazione generale <sup>19</sup>.

Come indicazione di carattere generale, i pazienti affetti da ipertensione arteriosa dovrebbero essere invitati ad assumere 300 g al giorno di frutta e verdura che corrispondono a 4-5 porzioni di frutta al giorno. Inoltre, va promossa l'assunzione di almeno due porzioni la settimana di pesce e di cibi ricchi di potassio come alcuni frutti (banane, albicocche, datteri, arance, kiwi), i legumi e i vegetali a foglia verde. Va scoraggiato, invece, l'uso di alimenti ricchi di grassi saturi e di colesterolo (per esempio salame, uova e formaggi). Infine, va limitato il consumo regolare di carne rossa perché in uno studio, condotto su soggetti tra 40 e 59 anni, si è visto che quando si assumono più di 100 g al giorno di carne la pressione sistolica può aumentare di 1,25 mmHg <sup>20</sup>.

Studi di piccole dimensioni hanno evidenziato come anche un consumo giornaliero di grassi insaturi (almeno 3 g/die di acidi grassi polinsaturi omega-3) possa essere di beneficio nel ridurre la pressione arteriosa (-4 mmHg per la pressione sistolica e -3,5 mmHg per la pressione diastolica). Meno significative sono risultate, invece, le prove riguardanti il consumo di fibre e di supplementi di calcio e magnesio nel ridurre la pressione arteriosa <sup>21</sup>.

In merito all'assunzione di caffè una recente revisione sistematica ha mostrato che la maggior parte degli studi disponibili sono di qualità insufficiente per permettere di avanzare delle raccomandazioni a favore o contro l'assunzione del caffè in relazione all'ipertensione.

## ABOLIZIONE DEL FUMO

Il fumo è considerato, dopo l'età, il principale fattore di rischio cardiovascolare. I fumatori hanno una probabilità doppia di andare incontro ad ictus ed hanno un rischio cinque volte maggiore di avere problemi di cuore rispetto ai non fumatori.

Il fumo, in acuto, determina un incremento dei valori di pressione arteriosa e della frequenza cardiaca per stimolazione diretta del sistema nervoso simpatico da parte della nicotina, sia a livello centrale che periferico. Alcuni studi, utilizzando il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa delle 24 ore, hanno evidenziato valori di pressioni arteriosa più elevati nei fumatori normotesi e ipertesi non trattati rispetto ai non fumatori, durante il periodo diurno del monitoraggio <sup>22</sup>.

Smettere di fumare è la cosa più importante che un fumatore possa fare per tutelare la propria salute. Studi clinici hanno dimostrato che i benefici derivanti dall'astensione dal fumo iniziano subito: dopo un



anno il rischio di malattia cardiovascolare si dimezza e dopo qualche anno il rischio di malattia cardiovascolare dovuto al fumo scompare completamente<sup>23</sup>.

Per tale motivo la cessazione del fumo diventa essenziale sia nella prevenzione primaria sia nel trattamento non farmacologico dell'ipertensione arteriosa.

## Referenze

1. Pitt, G.S., Cardiovascular precision medicine: hope or hype? *Eur Heart J*, 2015. 36(29): p. 1842-3.
2. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association, S., et al., Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, 2011. 478(7367): p. 103-9.
3. Alderman, M.H., et al., Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 1991. 324(16): p. 1098-104.
4. Karppanen, H. and E. Mervaala, Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 2006. 49(2): p. 59-75.
5. Appel, L.J., et al., Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Non-pharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med*, 2001. 161(5): p. 685-93.
6. Rodriguez-Iturbe, B. and N.D. Vaziri, Salt-sensitive hypertension--update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22(4): p. 992-5.
7. Higashi, Y., et al., Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*, 1999. 100(11): p. 1194-202.
8. Whelton, S.P., et al., Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 2002. 136(7): p. 493-503.
9. Dimeo, F., et al., Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*, 2012. 60(3): p. 653-8.
10. Harsha, D.W. and G.A. Bray, Weight loss and blood pressure control (Pro). *Hypertension*, 2008. 51(6): p. 1420-5; discussion 1425.
11. Yang, H.K., et al., Different effect of alcohol consumption on hypertension according to metabolic health status. *J Hum Hypertens*, 2015.
12. Wannamethee, S.G. and A.G. Shaper, Lifelong teetotallers, ex-drinkers and drinkers: mortality and the incidence of major coronary heart disease events in middle-aged British men. *Int J Epidemiol*, 1997. 26(3): p. 523-31.
13. Di Castelnuovo, A., et al., Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*, 2006. 166(22): p. 2437-45.
14. Gronbaek, M., The positive and negative health effects of alcohol- and the public health implications. *J Intern Med*, 2009. 265(4): p. 407-20.
15. Zhang, Z., et al., Association between usual sodium and potassium intake and blood pressure and hypertension among U.S. adults: NHANES 2005-2010. *PLoS One*, 2013. 8(10): p. e75289.
16. Aaron, K.J. and P.W. Sanders, Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(9): p. 987-95.
17. Terker, A.S., et al., Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab*, 2015. 21(1): p. 39-50.
18. Siervo, M., et al., Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 2014: p. 1-15.
19. Golzarand, M., et al., Consumption of nitrate-containing vegetables is inversely associated with hypertension in adults: a prospective investigation from the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Nephrol*, 2015.
20. Sayer, R.D., et al., Dietary Approaches to Stop Hypertension diet retains effectiveness to reduce blood pressure when lean pork is substituted for chicken and fish as the predominant source of protein. *Am J Clin Nutr*, 2015. 102(2): p. 302-8.
21. Choi, S.H. and S. Choi-Kwon, The effects of the DASH diet education program with omega-3 fatty acid supplementation on metabolic syndrome parameters in elderly women with abdominal obesity. *Nutr Res Pract*, 2015. 9(2): p. 150-7.
22. Liakos, C.I., et al., Correlation of 24-Hour Blood Pressure and Heart Rate Variability to Renal Function Parameters in Hypertensive Patients. The Effect of Smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015.
23. Holzgreve, H., [For smoking cessation it is never too late]. *MMW Fortschr Med*, 2015. 157(11): p. 31.

## 2 Diabete Mellito

Il diabete tipo 2 è una patologia ad eziopatogenesi multifattoriale ed eterogenea, cui contribuiscono sia una alterata sensibilità insulinica a livello dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo) sia difetti della secrezione insulinica da parte delle cellule pancreatiche che non sono in grado di compensare per la ridotta azione dell'ormone. La patologia è particolarmente rilevante per le complicanze micro- e macro-vascolari a carico di diversi organi e apparati dell'organismo con un impatto molto rilevante sulla qualità della vita dei pazienti e, in generale, sulla salute pubblica.

L'iperglicemia non si presenta isolata ma fa parte integrante di una costellazione d'alterazioni metaboliche, quali dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità viscerale, alterazioni dell'assetto emo-coagulativo e uno stato infiammatorio cronico di basso grado che tendono a manifestarsi nello stesso paziente e concorrono ad incrementare il rischio di eventi cardiovascolari. Questa complessa interazione tra diversi fattori di rischio rende ragione della difficoltà di determinare una correlazione tra correzione terapeutica dell'iperglicemia e riduzione delle complicanze macro-vascolari altrettanto stringente come quella osservata nei confronti delle complicanze micro-vascolari. Un adeguato controllo glicemico è di fondamentale importanza nella cura del diabete in particolare per la prevenzione dell'insorgenza e dell'aggravamento delle complicanze micro- e macro-vascolari. Per tale motivo, la maggior parte degli studi osservazionali e di quelli d'intervento ha analizzato la relazione tra livelli di glicemia e di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) e incidenza di complicanze micro-vascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macro-vascolari <sup>1-10</sup>. Dalla pubblicazione dei risultati dello studio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) <sup>11,12</sup> (Tabella 1) e del suo follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio <sup>13</sup> la raccomandazione generale è stata quella di considerare un valore di HbA<sub>1c</sub> ≤7% come un target da raggiungere nel maggior numero possibile di persone con diabete tipo 2. Infatti, nel follow-up dello studio UKPDS, è stata osservata una riduzione del 15% del rischio d'infarto miocardico (P = 0.01) e del 13% del rischio di mortalità (P=0.007) nel gruppo che era stato inizialmente trattato in modo intensivo con sulfonilurea o insulina <sup>13</sup>. Questi dati suggeriscono come l'iperglicemia possa, nel lungo termine, svolgere un importante ruolo nella patogenesi anche delle complicanze macro-vascolari. Questo target glicemico "universale", tuttavia, è stato confutato dai risultati dei successivi trial d'intervento: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) <sup>14</sup>, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) <sup>15</sup>, e VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) <sup>16</sup> (Tabella 1). Nello studio ADVANCE si è osservata una riduzione significativa pari al 10% dell'endpoint primario nel gruppo trattato in modo intensivo. Questo risultato, in larga parte, era attribuibile alla riduzione degli eventi micro-vascolari in particolare l'insorgenza o progressione della nefropatia, mentre non si è osservata alcuna riduzione significativa dell'obiettivo composito macro-vascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) <sup>14</sup>. Nello studio ACCORD, si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo, mentre si è riscontrato un significativo aumento della mortalità globale che ha determinato l'interruzione dello studio con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista <sup>15</sup>. Nello studio VADT, si è osservata una riduzione non significativa pari al 12% dell'endpoint composito primario (infarto del



miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascularizzazione per patologie coronariche, cerebro-vascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) nel gruppo trattato in modo intensivo<sup>16</sup>.

Successive meta-analisi di questi trial hanno evidenziato come la terapia ipoglicemizzante intensiva potesse ridurre le complicanze micro-angiopatiche e l'infarto del miocardio non fatale, senza beneficio sulla mortalità e, in particolare, sugli eventi cardiovascolari fatali<sup>17,18</sup>.

Sulla base dell'analisi critica dei risultati di questi studi l'American Diabetes Association (ADA) e l'American Heart Association (AHA) hanno suggerito un target di HbA1c personalizzato da individuare in base alla durata del diabete, l'aspettativa di vita, la presenza e la gravità delle complicanze diabetiche, e la propensione all'ipoglicemia<sup>19</sup>. Questo suggerimento è stato ripreso dalle linee guida internazionali che suggeriscono l'adozione di target individualizzati per garantire un rapporto rischio-beneficio più appropriato per ogni paziente. Secondo la consensus congiunta dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dell'American Diabetes Association (ADA)<sup>20</sup>, l'individuazione del target personalizzato può essere ottenuto attraverso una valutazione equilibrata dell'efficacia, del rischio di ipoglicemia, degli effetti sul peso corporeo, e dei costi dei farmaci ipoglicemizzanti disponibili e della loro combinazione.

Sebbene il concetto di personalizzazione del trattamento sia largamente condivisibile, la sua applicazione in ambito clinico rimane oggetto di dibattito. A questo scopo è stato proposto un approccio basato su una caratterizzazione fenotipica della persona con diabete tipo 2<sup>21</sup>. Tale approccio, denominato ABCD, è fondato su quattro tratti fenotipici facili da ottenere: Età, Peso corporeo, Complicanze e co-morbilità, e Durata del diabete.

**Tabella 1 - Studi di intervento intensivo in soggetti con diabete tipo 2**

Studio	Popolazione esaminata e follow-up	Trattamento	Controllo metabolico	Outcomes cardiovascolari
UKPDS	3.867 soggetti con diabete tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10 anni	Trattamento convenzionale vs. trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina	HbA1c pari a 7.9% nel gruppo in trattamento convenzionale vs. 7.0% nel gruppo in trattamento intensivo (P<0.0001).	Riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio (P = 0.052)
UKPDS	1.704 soggetti sovrappeso o obesi con diabete tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10,7 anni	342 soggetti trattati con metformina vs. 411 in trattamento convenzionale, 265 trattati con clorpropamide, 277 con glibenclamide o 409 con insulina	HbA1c pari a 8.0% nel gruppo in trattamento convenzionale vs. 7.4% nel gruppo in trattamento con metformina. Nessuna differenza tra metformina, sulfoniluree e insulina.	Riduzione del 36% della mortalità globale (P=0.01) e del 39% il rischio di infarto del miocardio (P=0.01) vs. trattamento al trattamento convenzionale. Riduzione del 41% del rischio di ictus vs. trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina (P=0.03).
ADVANCE	11.140 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo con gliclazide a rilascio modificato.	HbA1c pari a 7.3% nel gruppo in trattamento standard vs. 6.5% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 6% dell'endpoint composito macrovascolare (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) (P =0.32).
ACCORD	10.251 soggetti con diabete tipo 2 a rischio cardiovascolare. Follow-up: 3,5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo.	HbA1c pari a 7.5% nel gruppo in trattamento standard vs. 6.4% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 10% dell'endpoint composito primario (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) (P=0.16). Aumento del 22% della mortalità globale (P=0.04) e del 35% della mortalità cardiovascolare (P =0.02).
VADT	1791 soggetti con diabete tipo 2 a rischio cardiovascolare. Follow-up: 5.6 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo.	HbA1c pari a 8.4% nel gruppo in trattamento standard vs. 6.9% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 12% dell'endpoint composito primario (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascularizzazione per patologie coronariche, cerebro-vascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) (P=0.14).

## A=AGE (ETÀ)

L'età è un importante fattore di rischio per il deterioramento del controllo metabolico, per il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità. Il trattamento del diabete in queste persone è difficoltoso in quanto può esporre al rischio di ipoglicemie e accelerare lo sviluppo di alterazioni cognitive. Il trattamento del diabete deve mirare a mantenere il paziente privo di complicanze metaboliche acute, impedendo lo sviluppo e/o la progressione delle complicanze del diabete, preservare la funzione cognitiva e l'attività fisica, garantendo una buona qualità di vita, ed evitare effetti collaterali dovuti alla politerapia <sup>22</sup>.

Anche se l'età di per sé non è una controindicazione alla metformina, il suo uso può essere limitato da effetti collaterali gastrointestinali, che possono essere indesiderabili nei soggetti più anziani e fragili. La metformina può inoltre ridurre i livelli di vitamina B12, che potrebbe accelerare la disfunzione cognitiva. La limitazione principale per l'uso del farmaco, tuttavia, rimane l'insufficienza renale e il pur raro rischio di acidosi lattica.

Il pioglitazone non è controindicato in persone con ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), ma il suo uso è limitato dall'aumentato rischio di fratture ossee, ritenzione idrica e insufficienza cardiaca.

La principale preoccupazione per quanto riguarda l'impiego di sulfoniluree e glinidi negli anziani rimane il rischio di ipoglicemia. È stato riportato che tra i pazienti che accedono al pronto soccorso a causa di un episodio d'ipoglicemia, il 92% dei casi era in trattamento con sulfoniluree/glinidi ± insulino-sensibilizzanti <sup>23</sup>. La glibenclamide era la sulfonilurea più frequentemente utilizzata (69%). Inoltre, tra i pazienti in trattamento con sulfoniluree, il 47% aveva un eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Pertanto, il rischio associato al trattamento con secretagoghi dovrebbe essere sempre attentamente valutata, in particolare nei pazienti con diabete tipo 2 vulnerabili.

Diversi trial condotti in pazienti anziani diabetici tipo 2 <sup>24</sup> hanno confermato che il trattamento con DPP4-inibitori risulta efficace, privo di effetti sul peso corporeo e associato a basso rischio di ipoglicemia. Nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, è possibile mantenere un buon controllo metabolico attraverso un aggiustamento della dose degli inibitori di DPP4, con l'eccezione di linagliptin che ha escrezione enterica, senza ulteriore perdita di funzione renale o aumento della frequenza di ipoglicemia.

Limitati sono, invece, gli studi clinici sull'uso degli analoghi del GLP-1 nella popolazione anziana con diabete tipo 2. Questi farmaci hanno un favorevole rapporto rischio-beneficio, ma il loro uso negli anziani potrebbe essere limitato in caso di funzione renale compromessa. Inoltre, gli analoghi del GLP-1, possono causare nausea e vomito, che potrebbero contro-indicare l'uso nei pazienti anziani magri o con alimentazione irregolare.

L'efficacia degli inibitori SGLT2 è diminuita in pazienti con ridotto eGFR. Peraltro un recente trial di outcome cardiovascolare con empagliflozin, un inibitore di SGLT2, ha dimostrato una riduzione del 38% del rischio di mortalità cardiovascolare <sup>25</sup>. Anche se nello studio non sono stati segnalati particolari effetti collaterali a parte l'aumento del rischio di infezioni genitali soprattutto nel sesso femminile, altre osservazioni hanno segnalato un aumento del rischio di disidratazione e ipotensione negli anziani e nei soggetti che utilizzano diuretici.

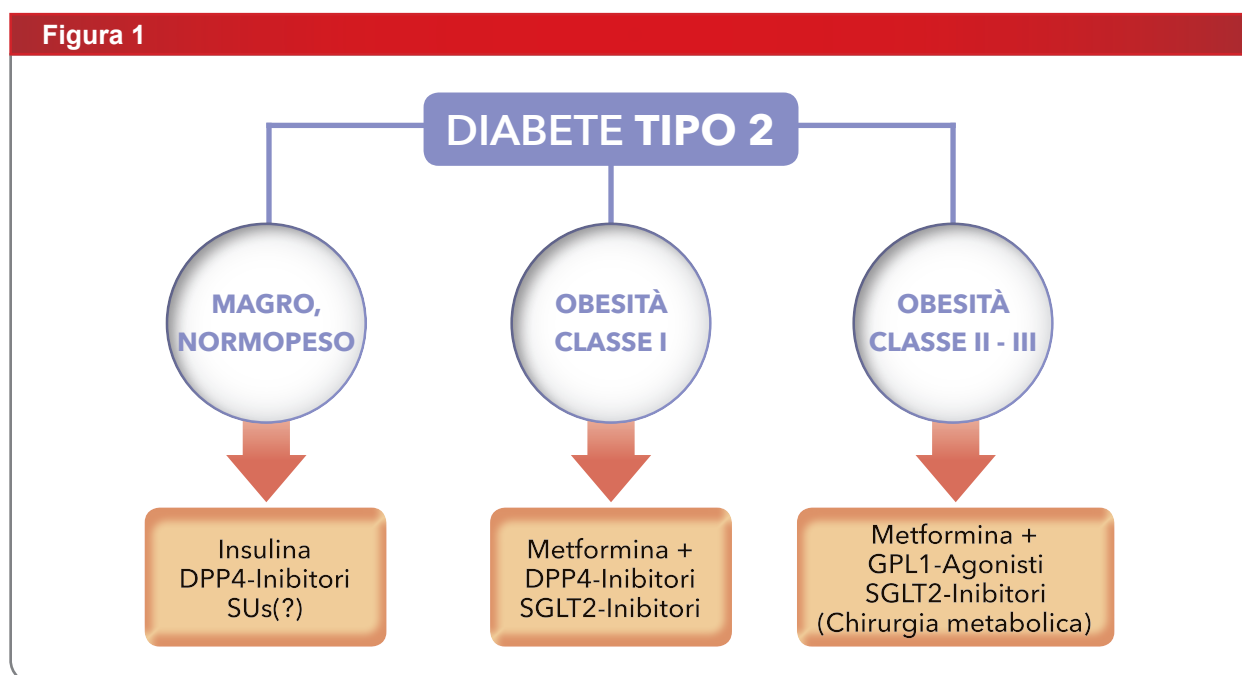
L'insulina resta un trattamento altamente efficace anche se non sono disponibili studi clinici randomizzati incentrati sulla terapia insulinica in soggetti diabetici anziani. D'altra parte, il rischio d'ipoglicemia durante trattamento con insulina è elevato e può diventare un problema particolarmente complesso nei pazienti anziani fragili e privi di supporto.



## B=BODY WEIGHT (PESO CORPOREO)

L'incremento ponderale e l'adiposità viscerale sono fattori di rischio del diabete tipo 2 e delle malattie cardiovascolari. Nella popolazione generale l'incremento dell'Indice di Massa Corporea (BMI) è linearmente correlato all'incremento dei livelli di HbA<sub>1c</sub>, trigliceridi, pressione sistolica e diastolica e alla riduzione delle concentrazione di colesterolo HDL. Pertanto, nella personalizzazione del trattamento, il peso corporeo può fornire un utile criterio (Figura 1). Nei soggetti con obesità di classe II e III (ovvero coloro con BMI compreso tra 35 e 40 o con BMI  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>, rispettivamente) la riduzione del peso corporeo è un importante obiettivo al pari del buon controllo glicemico. Pertanto, i farmaci che inducono perdita di peso, quali gli analoghi del GLP-1<sup>26</sup> e gli inibitori di SGLT<sup>27</sup>, soprattutto se usati in combinazione con metformina, sono da preferirsi così come un'eventuale indicazione alla stessa chirurgia metabolica potrebbe essere considerata nei casi più gravi. Dal lato opposto della distribuzione del BMI, i pochi pazienti con diabete tipo 2 magri, in cui è verosimile che un'alterazione funzionale delle cellule beta pancreatiche costituisca il principale difetto patogenetico, potrebbero essere candidati a un precoce trattamento insulinico. Nei soggetti diabetici in sovrappeso o con obesità di classe I (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>), in cui i rischi associati al sovrappeso sono ancora oggetto di dibattito<sup>28</sup>, l'obiettivo della terapia dovrebbe essere quello di prevenire l'incremento ponderale o di indurre una moderata perdita di peso. In tal caso dovrebbero essere evitati i farmaci che possono favorire l'aumento di peso quali le sulfoniluree, il pioglitazone e l'insulina, mentre dovrebbero essere preferiti i farmaci con effetto neutro quali gli inibitori di DPP-4 o quelli che inducono una riduzione di peso duratura come gli inibitori di SGLT-2<sup>29</sup>.

Figura 1



## C=COMPLICATIONS AND CO-MORBIDITIES (COMPLICANZE E CO-MORBILITÀ)

L'esistenza di complicanze diabetiche richiede un'attenta valutazione del trattamento farmacologico. Un esempio tipico è la presenza di nefropatia diabetica e la riduzione della funzione renale perché diversi farmaci ipoglicemizzanti devono essere somministrati con dosaggio ridotto o non possono essere utilizzati (Tabella 2). Negli stati avanzati d'insufficienza renale cronica, solo l'insulina, il pioglitazone e gli inibitori di DPP4 possono essere utilizzati. Il rischio d'ipoglicemia è elevato con l'insulina e richiede

Tabella 2 - Terapia nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio di insufficienza renale cronica	Lieve	Moderata	Grave	Dialisi
eGFR	>60 ml/min	30-60 ml/min	15-30 ml/min	<15 ml/min
<b>METFORMINA</b>	≥2 g/die	Non raccomandato	NO	NO
<b>ACARBOSIO</b>	Da titolare	Da titolare	NO	NO
<b>GLIPTINE</b>				
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin	100 mg/die	50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin	5 mg/die	2.5 mg/die	2.5 mg/die	NO
Linagliptin	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Aloglipti	25 mg/die	12.5 mg/die <sup>a</sup>	6.25 mg/die	6.25 mg/die
<b>GLP1 AGONISTI</b>				
Exenatide	20 µg/die	Cautela <sup>b</sup>	NO	NO
Exenatide LAR	2 mg/die	NO <sup>c</sup>	NO	NO
Liraglutide	Dosi usuali	Dosi usuali	NO	NO
Lixisenatide	Dosi usuali	Cautela <sup>b</sup>	NO	NO
<b>Sulfoniluree</b>	Da titolare	NO <sup>d</sup>	NO	NO
<b>Repaglinide</b>	Da titolare	Non raccomandato	NO	NO
<b>Pioglitazone</b>	Dosi usuali	Dosi usuali	Dosi usuali	NO
<b>Gliflozine</b>				
Dapagliglozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Empagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
Canagliflozin	Dosi usuali	NO	NO	NO
<b>Insulina</b>	Da titolare	Da titolare	Da titolare	Da titolare

**Note:**

<sup>a</sup> La riduzione della dose da 25 a 12.5 mg/die è prevista per eGFR <50 ml/min

<sup>b</sup> Cautela necessaria per eGFR <50 ml/min

<sup>c</sup> Farmaco non indicato per eGFR <50 ml/min

<sup>d</sup> Alcune sulfoniluree (gliquidone, glimepiride) hanno metabolismo prevalentemente epatico ma non sono state studiate in pazienti con insufficienza renale

un'adeguata titolazione della dose. Il pioglitazone non è eliminato attraverso il rene e, quindi, può essere utilizzato senza alcuna limitazione ad eccezione del rischio di frattura ossea e di ritenzione di liquidi, condizioni di rischio in caso d'insufficienza renale cronica<sup>30</sup>. Gli inibitori di DPP-4, con appropriato aggiustamento del dosaggio ad eccezione di linagliptin, conservano efficacia comparabile a quella delle sulfoniluree con rischio d'ipoglicemia quasi assente in pazienti con insufficienza renale cronica da moderata a grave fino allo stadio terminale<sup>31,32</sup>. Insieme alle questioni di sicurezza, il medico può anche prendere in considerazione il valore aggiunto di un farmaco rispetto alla prevenzione delle complicanze. Ad esempio, in una serie di studi, l'uso degli inibitori di DPP-4 è stato associato a una riduzione dell'albuminuria<sup>33</sup>. Un effetto protettivo è stato recentemente segnalato anche dall'uso degli inibitori di SGLT2.

L'effetto dei farmaci ipoglicemizzanti sul rischio di eventi cardiovascolari (CV) ha suscitato un interesse ancora maggiore. Gli studi UKPDS<sup>11,13</sup> e HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects)<sup>34</sup>, avrebbero fornito iniziale evidenza per un effetto cardio-protettivo della metformina. Lo studio PROactive ha fornito evidenza a sostegno dei benefici effetti del pioglitazone sugli eventi CV, a eccezione dell'insufficienza cardiaca<sup>35</sup>. Il trattamento con insulina è privo di rischio come dimostrato dallo studio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), in cui non si è osservata alcuna differenza dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio



non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con ipoglicemizzanti orali <sup>36</sup>.

Gli inibitori di DPP-4 e gli analoghi del GLP-1 hanno destato grande aspettativa per un loro potenziale effetto protettivo sul sistema cardiovascolare <sup>37</sup>. I risultati dei trial SAVOR-TIMI <sup>38</sup>, EXAMINE <sup>39</sup>, e TECOS <sup>40</sup> che hanno valutato, rispettivamente, l'effetto degli inibitori di DPP-4 saxagliptin, alogliptin, e sitagliptin, e quelli di ELIXA <sup>41</sup>, dove è stato esaminato l'effetto dell'analogo del GIP-1 lixisenatide, hanno fornito convincenti evidenze sulla loro sicurezza in pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio CV. Sebbene non sia stata riscontrata alcuna riduzione degli eventi CV o della mortalità, deve essere tenuto presente che il disegno dei trial prevedeva l'accertamento della non inferiorità rispetto al migliore trattamento standard. I trial clinici di outcome CV finora completati supportano l'uso sicuro delle terapie a base di incretine in pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio CV, ma lasciano aperta la questione se il loro uso precoce nel corso della malattia possa offrire protezione in prevenzione primaria. Occorre, infine, segnalare che l'aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca osservata nello studio SAVOR, non riscontrata negli studi EXAMINE e TECOS, richiede ulteriori valutazioni per stabilire se si tratti di un effetto farmaco-specifico o se possa rappresentare un fenomeno legato ad altri fattori come, ad esempio, il disegno dello studio o le caratteristiche dei partecipanti.

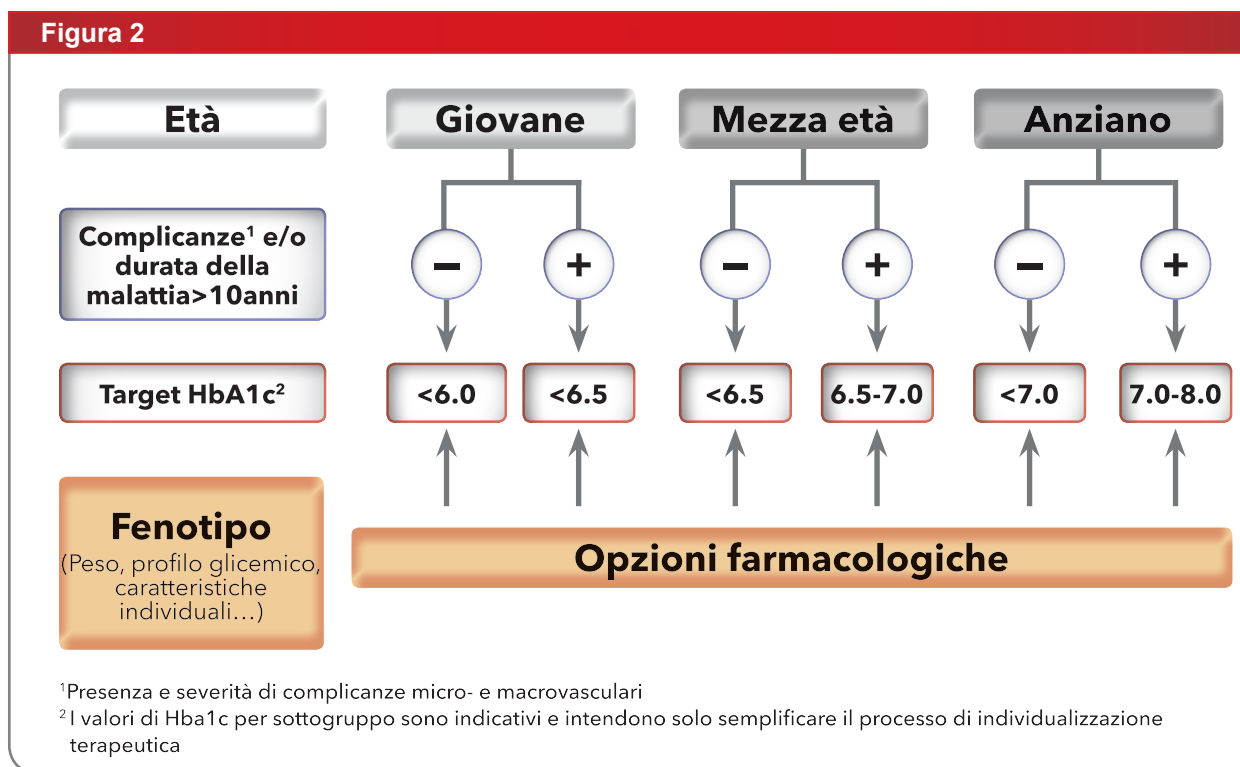
Gli inibitori di SGLT2 hanno il potenziale di ridurre il rischio CV in considerazione della loro efficacia sul controllo metabolico associato a perdita di peso, riduzione della pressione arteriosa e dei livelli di acido urico <sup>27,29</sup>. A sostegno del potenziale effetto protettivo CV degli inibitori di SGLT2, i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME <sup>25</sup>, che ha valutato gli effetti di empagliflozin rispetto a placebo in pazienti con diabete tipo 2 con precedenti eventi CV, hanno evidenziato come il trattamento con empagliflozin si associ a una riduzione del 14% del rischio di eventi CV maggiori (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al placebo con una riduzione del 38% del rischio di mortalità CV e del 35% di quello per ospedalizzazione per insufficienza contrattile.

Riassumendo, nel processo di personalizzazione della terapia, la voce "complicanze" è complessa, poiché richiede l'accertamento della presenza e della gravità delle complicanze, della relativa sicurezza del trattamento farmacologico e la valutazione del loro potenziale contributo alla prevenzione delle complicanze oltre al loro effetto ipoglicemizzante (Figura 2).

## **D=DURATION OF DIABETES (DURATA DEL DIABETE)**

Più lunga è la durata del diabete, maggiore è la possibilità di complicanze e minore aspettativa di vita <sup>42</sup>. Pertanto, la scelta del trattamento deve tenere in conto delle osservazioni precedentemente discusse relative a età e co-morbilità. Ciò che rimane più incerto è l'approccio terapeutico in caso di breve durata di malattia e nei casi di diabete tipo 2 di nuova diagnosi. I risultati ottenuti in questo tipo di pazienti nello studio UKPDS supportano un approccio basato su un intensivo e persistente controllo metabolico. Tuttavia, a oggi, sono disponibili pochi studi che abbiano valutato l'influenza delle caratteristiche demografiche e cliniche sulla risposta ai farmaci, rendendo difficile la selezione del farmaco di prima scelta. La metformina è universalmente accettata come trattamento di prima linea. Più incerta è la scelta su come procedere nel caso in cui la metformina non sia in grado di garantire da sola un adeguato controllo metabolico. Alcune risposte arriveranno dal trial clinico GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study), uno studio di confronto tra sulfoniluree, inibitori di DPP-4, analoghi di GLP-1, e insulina basale in pazienti con diabete tipo 2 di recente diagnosi trattati con metformina disegnato per esaminare la relativa efficacia di questi farmaci nel mantenere nel tempo il target glicemico <sup>43</sup>. Altri outcome valutati saranno gli effetti sulle complicanze microvascolari e sui fattori di rischio CV oltre che sul costo-efficacia.

In conclusione, l'approccio ABCD può identificare fenotipi comuni e semplici da misurare da utilizzare nella personalizzazione del trattamento farmacologico.



## Referenze

1. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*, 141:413-420, 2004
2. deVeegt F, Dekker JM, Ruhé HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 42:926-931, 1999
3. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 22:233-240, 1999
4. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*, 21:360-367, 1998
5. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk. *Diabetes Care*, 25:1845-1850, 2002
6. Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia*, 47:385-394, 2004
7. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*, 28:2626-2632, 2005
8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: Glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 141: 421-431, 2004.
9. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. *Lancet*. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375:481-9, 2010
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;21:405-412
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352:854-65, 1998
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359:1577-89, 2008
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572
15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J*



- Med 2009; 360:129-139
17. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288-2298, 2009
  18. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373:1765-1772, 2009
  19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am CollCardiol*. 2009;53:298-304.
  20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-442
  21. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato S. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-244
  22. Dardano A, Penno G, Del Prato S, Miccoli R. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. *Aging (Albany NY)*. 2014;6:187-206.
  23. Salutini E, Bianchi C, Santini M, Dardano A, Daniele G, Penno G, Miccoli R, Del Prato S. Access to emergencyroom for hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Jun 4. doi: 10.1002/dmrr.2667. [Epub ahead of print]
  24. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, Del Prato S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes. *Diabetes ObesMetab*. 2015;17:107-115.
  25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]
  26. Sesti G. Glycemic control impact on body weight potential to reduce cardiovascular risk: glucagon-like peptide 1 agonists. *Diabetes Care* 34 (Suppl. 2), S272-275, 2011
  27. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *CardiovascDiabetol* 14:142, 2015
  28. Costanzo P, Cleland JG, Pellicori P, Clark AL, Hepburn D, Kilpatrick ES, Perrone-Filardi P, Zhang J, Atkin SL. The obesity paradox in type 2 diabetes mellitus: relationship of body mass index to prognosis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162:610-618
  29. Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes ObesMetab* 17:581-590, 2015
  30. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompór T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J ClinPharmacol* 55:368-74, 2003
  31. Cheng D, Fei Y, Liu Y, Li J, Chen Y, Wang X, Wang N. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9:e111543, 2014
  32. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, Gonzalez EJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:579-587
  33. Avogaro A, Fadini GP. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. 2014;37:2884-2894
  34. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele' MG, Donker AJM, Stehouwer CDA Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 6:616-625, 2009
  35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005
  36. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-328, 2012
  37. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014;114:1788-1803
  38. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
  39. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C,ushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
  40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
  41. Presented at the 75th Scientific Session of the American Diabetes Association. Boston June 5-9, 2015
  42. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *NutrMetabCardiovasc Dis* 19:604-12, 2009
  43. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, Wexler D, Lachin JM; GRADE Study Research Group. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes Care* 2013;36:2254-2261.

## 3 La prevenzione cardiovascolare personalizzata: ipercolesterolemia

### INTRODUZIONE

Gran parte delle malattie cardiovascolari riconoscono la loro causa nella malattia aterosclerotica. Tra i suoi principali fattori di rischio, evidenziati in molteplici studi epidemiologici, un ruolo importante lo rivestono quelli lipidici, quali l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia (e con essi gli elevati livelli di apoproteina B) e il basso colesterolo-HDL (e con esso i bassi livelli di apoproteina A1). Questi fattori di rischio ben consolidati sono stati considerati in diversi algoritmi (ad esempio, Framingham, PROCAM, Progetto Cuore, European Cardiovascular Score) volti alla valutazione del rischio nella popolazione generale che, pur senza arrivare a definirlo completamente, hanno una buona capacità di consentire l'identificazione dei soggetti destinati a sviluppare gli eventi acuti e, pertanto, rappresentano un buon parametro sul quale impostare il trattamento preventivo. Infatti, la modificazione dei fattori di rischio lipidici è parte integrante della gestione delle malattie cardiovascolari e i grandi studi di intervento, in modo particolare sull'ipercolesterolemia e in modo particolare con le statine, hanno dimostrato che, riducendo i livelli ematici di colesterolo, è possibile ridurre l'incidenza degli eventi clinici (infarto miocardico, ictus cerebrale, morte improvvisa). Tuttavia, tali eventi si possono manifestare anche in soggetti privi o con modeste alterazione dei fattori di rischio lipidici. Anzi, i dati del "Progetto Cuore" ci suggeriscono che, se interveniamo solo sulle persone ad alto rischio, riduciamo effettivamente il rischio in questa fascia di popolazione, ma non la stragrande maggioranza degli eventi che si verifica nel resto della popolazione. Infatti, se gli uomini e le donne con un rischio uguale o superiore al 20% generano, rispettivamente, solo il 25% e il 4% degli eventi, quelli con un rischio inferiore al 20% generano, rispettivamente il 75% e il 96% degli eventi<sup>1</sup>. In altri termini, un basso rischio a cui è esposta tutta la popolazione produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto solo un piccolo gruppo di persone. Ne consegue che a tutt'oggi non siamo ancora nella condizione di poter mettere in atto dei veri interventi di prevenzione mirati. Questa mancanza di predittività ha spinto i ricercatori a cercare di individuare ulteriori parametri predittivi (fattori di rischio, parametri di laboratorio, segni di lesione vascolare, il cosiddetto "carico aterosclerotico", o di danno d'organo subclinico), attualmente non compresi negli algoritmi per il calcolo del rischio CV, che possano consentire un inquadramento più preciso dei pazienti a rischio.

Ad esempio, nel campo lipidico, i dati più consistenti hanno riguardato la lipoproteina(a). Essa è una lipoproteina costituita da una LDL la cui apoB è legata in modo covalente con l'apoproteina(a), una glicoproteina con una sequenza simile al plasminogeno. Proprio per questa sua analogia strutturale con il plasminogeno e per l'ossidazione intraparietale, presenta effetti protrombotici (per inibizione della fibrinolisi endogena da competizione con il plasminogeno) e proaterogeni. La concentrazione plasmatica di lipoproteina(a) è per lo più ereditabile e varia da 0,1 a 300 mg/dL. A rischio cardiovascolare (soprattutto coronarico) sono considerati i soggetti con livelli >30 mg/dL.



## IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE COSIDDETTO GENETICO

Recentemente, utili informazioni si sono ottenute grazie agli studi di genomica della cardiopatia ischemica (Genome Wide Association Studies, GWAS) e con lo score genetico (Genetic Risk Score, GRS). I GWAS hanno permesso di individuare alcuni loci associati alla coronaropatia grazie all'analisi delle varianti genetiche comuni (polimorfismi a singolo nucleotide, SNPs, con frequenze dell'allele minore >5%, vale a dire almeno 1:20 nella popolazione) sparse sull'intero genoma. In particolare, i loci più importanti ("golden loci") coinvolti nel metabolismo delle LDL sono risultati l'1p13.3, l'1p32.2 e il 19p13.2<sup>2</sup>. Per quanto riguarda, invece, l'assorbimento del colesterolo intestinale, varianti dei geni ABCG8 e ABO legate a un maggior assorbimento (evidenziato da un elevato rapporto colestano:colesterolo) sono risultate associate a un maggior rischio cardiovascolare. Ed è in questi soggetti che l'impiego dei fitosteroli (e dell'ezetimibe) può condurre a migliori risultati terapeutici e preventivi<sup>3</sup>.

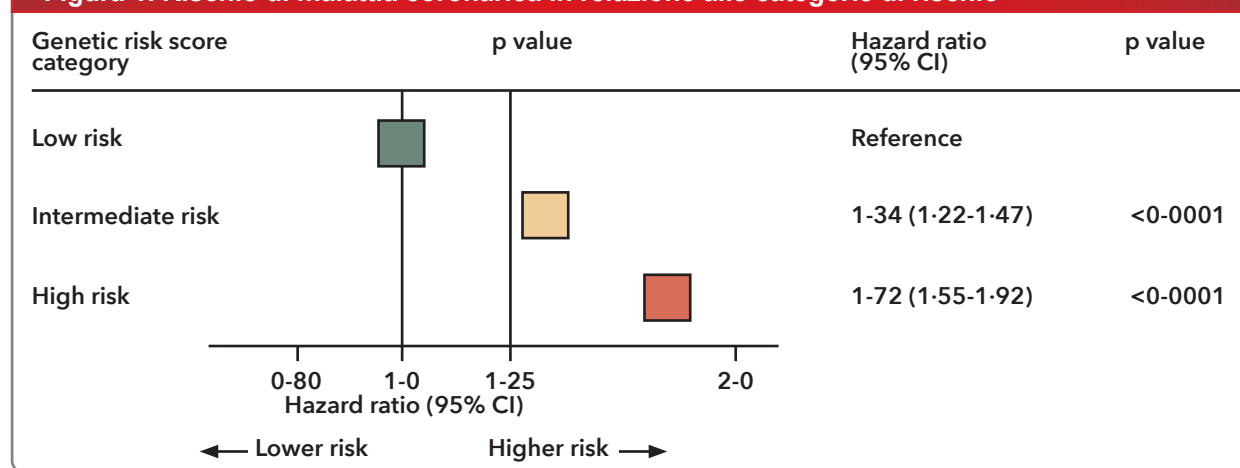
Ancora più interessanti sono risultati i dati che si basano su punteggi genetici. Ad esempio, un GRS il cui punteggio di rischio è stato calcolato contando il numero di alleli a rischio associati con elevati livelli di lipidi plasmatici, in una meta-analisi di 17 studi con oltre 60.000 soggetti, ha dimostrato una capacità predittiva di eventi cardiovascolari superiore al colesterolo-LDL<sup>4,5</sup>. Tra l'altro, questa meta-analisi ha anche suggerito un ruolo causale più per i trigliceridi che per il colesterolo-HDL.

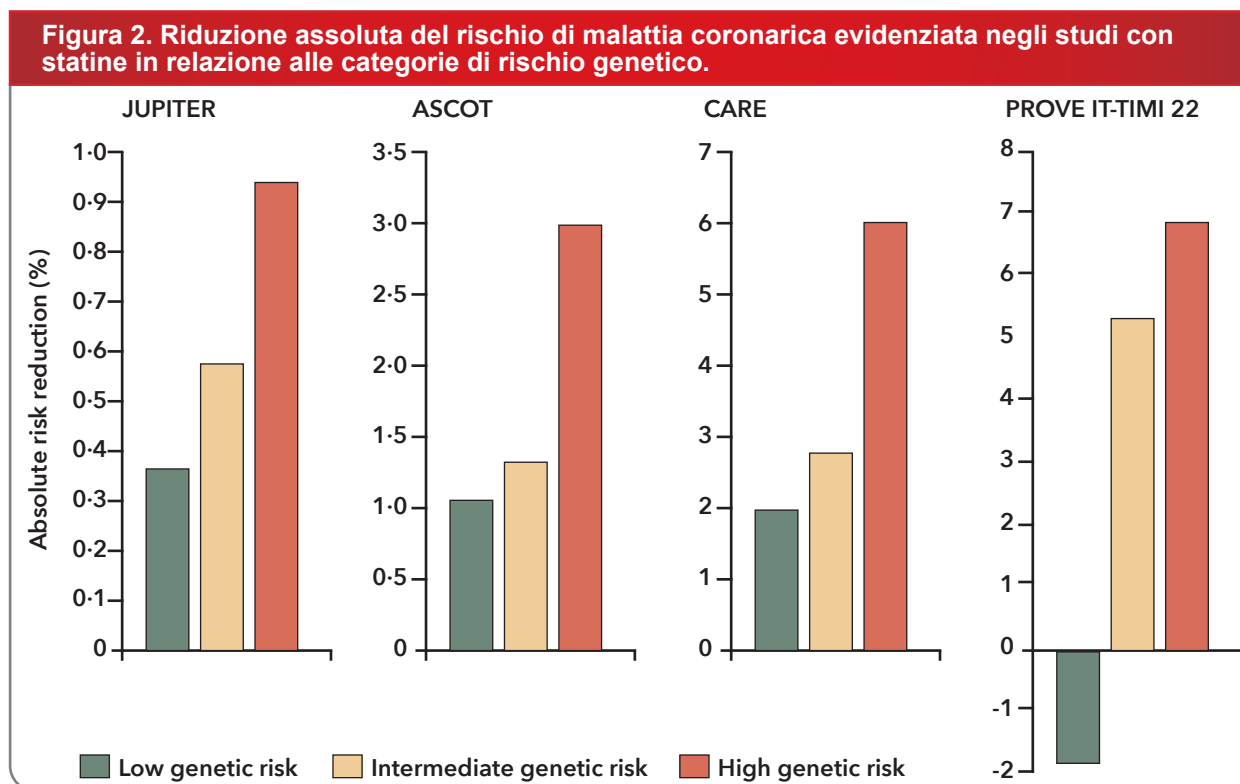
Un GRS basato, invece, su 27 varianti genetiche che in precedenti analisi erano risultate associate a malattia coronarica, è stato applicato ad alcuni importanti studi condotti con le statine sia in prevenzione primaria (ASCOT-LLA, JUPITER) che secondaria (CARE, PROVE IT-TIMI 22)<sup>6</sup>. Dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, queste varianti hanno permesso di individuare i soggetti con diverso rischio genetico classificato in basso, medio ed elevato (Figura 1).

Se quest'ultimo gruppo effettivamente era quello a maggior rischio cardiovascolare, esso, però, è stato anche quello che ha avuto maggiore probabilità di trarre beneficio dalla terapia con statine, sia in termini di maggior riduzione assoluta e relativa di eventi cardiovascolari, che in termini di minor numero di pazienti da trattare per evitare un evento cardiovascolare (Figura 2).

Al di là di questi risultati che sono molto interessanti da un punto di vista scientifico, ma hanno al momento una limitata applicazione nella pratica clinica, vale ricordare come la diagnosi molecolare e "di

**Figura 1. Rischio di malattia coronarica in relazione alle categorie di rischio**





precisione” può essere di grande aiuto nella diagnosi di quelle forme di ipercolesterolemia che hanno una natura genetica. L’esempio più importante è quello rappresentato dall’ipercolesterolemia familiare (familial hypercholesterolemia, FH).

### LA DIAGNOSI DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: UN ESEMPIO PRATICABILE DI MEDICINA DI PRECISIONE

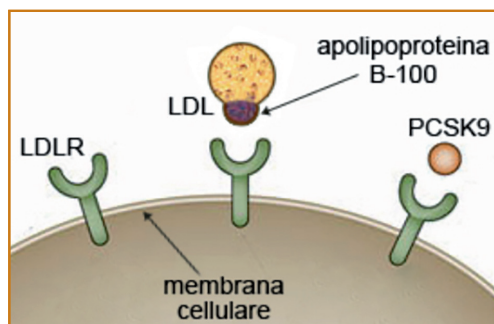
La FH è uno delle più comuni malattie ereditarie del metabolismo lipidico nella pratica clinica <sup>7</sup>. Essa causa un aumento della concentrazione del colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), che causa un alto rischio di malattia coronarica prematura (coronary heart disease, CHD). Circa la metà degli uomini con FH, se non trattata, sviluppa CHD clinicamente evidente prima dei 55 anni, e circa un terzo delle donne prima dei 60 anni <sup>8,9</sup>. A livello mondiale, è stato stimato che più di 10 milioni di persone sono affetti da FH, di cui ben 200.000 prematuramente muoiono prematuramente per CHD ogni anno <sup>10</sup>.

La FH è causata da mutazioni nel gene del recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) <sup>1</sup> (Figura 3). Il gene LDLR è localizzato sul cromosoma 19p13.2 e codifica per una glicoproteina transmembrana che si trova sulla superficie della maggior parte delle cellule ed è responsabile per la rimozione di circa due terzi di LDL circolanti nel plasma <sup>7</sup>. Pertanto, difetti nella funzione del LDLR si accompagnano da un rallentato catabolismo delle particelle LDL che provoca l’accumulo di LDL-C nel plasma <sup>7</sup>. Inoltre, accanto al gene LDLR, altri geni sono stati coinvolti nel causare una sindrome ipercolesterolemica che somiglia a FH. In particolare, è stato dimostrato che alcuni pazienti FH portano una mutazione in un



Figura 3. Ipercolesterolemia Familiare (FH)

## MALATTIA AUTOSOMICA CO-DOMINANTE



## MUTAZIONE DI:

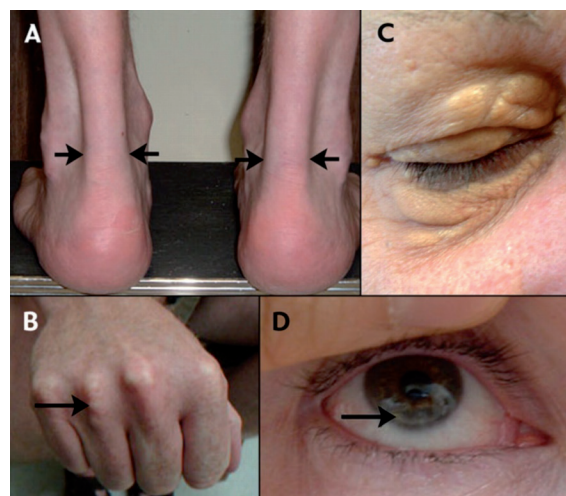
- LDL-R >90% CASI
- APO B ~ 5% CASI
- PCSK9 ~ 1% CASI

## CARATTERISTICHE CLINICHE FORMA ETEROZIGOTE

- IPERCOLESTEROLEMIA: LDL-C > 95 PERCENTILE (190 MG/DL)
- XANTOMI TENDINEI: TENDINE D'ACHILLE, TENDINI ESTENSORI DELLE DITA, TENDINE ROTULEO
- ARCO CORNEALE
- MALATTIA CORONARICA PREMATURA (ENTRO LA V DECADE NEGLI UOMINI, ENTRO LA VI NELLE DONNE)

## CARATTERISTICHE CLINICHE FORMA OMOZIGOTE

- LDL-C MARCATAMENTE ELEVATO (>300 MG/DL)
- XANTOMATOSI TENDINEA E CUTANEA (INFANZIA)
- STENOSI AORTICA E STENOSI OSTI CORONARICI
- MALATTIA CORONARICA PREMATURA (ENTRO LA III DECADE)



gene chiamato PCSK9 (tipo proprotein convertasi subtilisina / kexine 9)<sup>11</sup>. Questo gene, localizzato sul cromosoma 1p32 codifica per una proteina di 692 aminoacidi denominato Npc1. Le mutazioni che portano ad un aumento della capacità proteolitica (guadagno di funzione mutazioni) di Npc1 causa una distruzione accelerata di LDLR e, di conseguenza, una ridotta disponibilità di questa proteina sulla superficie cellulare<sup>12</sup>. Come conseguenza il catabolismo delle LDL è ridotto con un conseguente aumento della concentrazione di LDL-C.

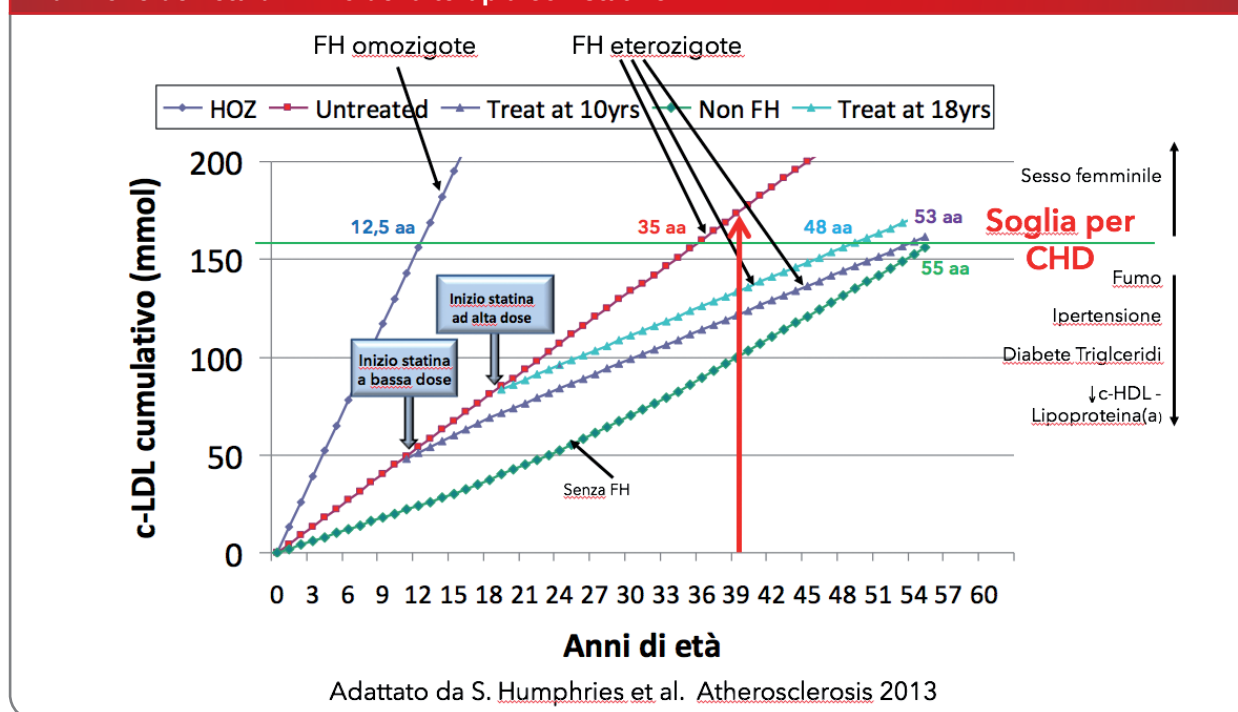
La FH è ereditata come carattere autosomico dominante e appare presto nella vita con due forme cliniche: quella eterozigote (heterozygous FH, HeFH), la cui prevalenza è intorno ad 1 caso ogni 350-250 individui nella popolazione generale<sup>13</sup>, e il omozigote uno (homozygous FH, HoFH), che è più rara essendo presente in 1 oltre 300.000 di persone<sup>7</sup>. Tipicamente, queste due forme mostrano fenotipi

distinti come i livelli plasmatici di colesterolo totale in HeFH sono tra 300-500 mg/dl, mentre quelli in ipercolesterolemia familiare omozigote sono molto più elevati (da 600 a 1200 mg / dl) <sup>7</sup>. Tuttavia, ipercolesterolemia in FH è associata con un alto grado di variabilità nell'età di insorgenza e la gravità. Oltre all'ipercolesterolemia, i pazienti FH possono mostrare xantomi tendinei (ad esempio, nei tendini delle articolazioni metacarpo-falangee o a livello dei tendini achillei), la cui presenza deve essere considerata come un segno patognomonico di questa malattia <sup>7</sup> (Figura 3). Purtroppo, xantomi tendinei sono presenti solo nel 30% dei pazienti FH e, di conseguenza, la mancanza di questo segno non certo esclude la presenza di FH.

Da quanto detto, si deve riconoscere che non esiste un unico parametro clinico con specificità e sensibilità tali da poter rilevare in modo affidabile la FH. Pertanto, diversi gruppi internazionali hanno sviluppato criteri diagnostici basati sui segni clinici, storia familiare e misurazioni del colesterolo <sup>14</sup>. Sfortunatamente, è stato dimostrato da diversi rapporti che il semplice utilizzo di criteri clinici per diagnosticare FH identifica circa il 50-60% degli individui affetti <sup>15</sup>. A causa della natura genetica della FH, lo standard per una diagnosi definitiva dovrebbe essere quello di individuare la mutazione nel gene LDLR. Finora, più di 1700 diverse mutazioni sono stati trovati per causare FH <sup>16</sup>.

Questo dà alla FH una estrema variabilità da un punto di vista molecolare. Tuttavia, l'uso diffuso di tecniche dirette sequenziamento del DNA può definitivamente facilitare la diagnosi genetica di FH offrendo una elevata possibilità (~ 70-80%) di individuare le mutazioni causative in un tempo relativamente breve ed a costi ragionevoli <sup>17</sup>. Inoltre, quando la mutazione è nota per una probando (prima noto caso indice in quella famiglia), test del DNA a parenti daranno un risultato inequivocabile entro 1-2 giorni, in modo che una volta che una mutazione è stata identificata, altri membri della famiglia possono essere

**Figura 4. Esposizione cumulativa al colesterolo-LDL in pazienti con e senza FH in funzione dell'età di inizio della terapia con statine**





diagnosticati rapidamente e facilmente.

Una questione ancora aperta è se lo screening genetico dovrebbe essere universale o limitato a pochi individui, ben selezionati. Sulla base del fatto che la probabilità di trovare casi è più elevata tra i familiari di soggetti affetti, l'orientamento attuale è quello di indicare l'analisi molecolare all'interno delle famiglie (screening a cascata). Tuttavia altri autori sostengono l'utilità di applicare la ricerca genetica anche ai casi di pazienti ipercolesterolemici con diagnosi dubbia per FH.

Ma là di questi aspetti, la diagnosi molecolare nel caso di forme di ipercolesterolemia causate da FH, determina numerosi vantaggi. Innanzitutto pone fin dall'inizio, in prevenzione primaria e anche in soggetti giovani o molto giovani, l'indicazione all'uso di terapie ipocolesterolemizzanti ad alta efficacia in virtù anche del beneficio in termini di minor esposizione cumulativa al colesterolo-LDL<sup>14</sup> (Figura 4). Inoltre, è stato dimostrato in modo convincente che fornire ai pazienti con una diagnosi definitiva di FH basata su test genetici migliora l'efficacia del trattamento. A tal riguardo, è stato riportato che 2 anni dopo la diagnosi molecolare FH numero di pazienti che assumono regolarmente farmaci ipolipemizzanti aumentato del 50%<sup>18</sup>. In 361 portatori della mutazione, 6 mesi dopo i test genetici si ottenuta una ulteriore riduzione del 14% dei livelli di colesterolo-LDL e il raddoppio dei soggetti con colesterolo totale inferiore a 200 mg/dL, in quanto il 53,0% di essi aveva modificato in senso migliorativo la terapia farmacologica<sup>19</sup>.

## CONCLUSIONI

Questi dati suggeriscono come l'applicazione delle moderne metodologie per lo studio del genoma possa fornire un reale avanzamento sulle conoscenze delle basi genetiche delle malattie cardiovascolari, una migliore valutazione del rischio cardiovascolare individuale dei soggetti ipercolesterolemici e un miglior rapporto costo/beneficio delle terapie ipocolesterolemizzanti, aspetto fondamentale soprattutto in prevenzione primaria. Tuttavia, dobbiamo anche valutare che i su citati parametri genetici necessitano ancora di studio per una loro completa valutazione e validazione. In effetti: essendo di recente individuazione, non sempre hanno ancora il supporto definitivo degli studi epidemiologici; siccome necessitano di metodiche ancora troppo specialistiche (e costose), non sono del tutto applicabili all'epidemiologia e alla pratica clinica; in diversi casi, presentando una prevalenza nella popolazione generale molto bassa, non presentano un potere statistico rilevante.

È indubbio, comunque che, in un futuro molto prossimo, la loro misurazione al fianco dei fattori di rischio "classici", potrà essere utilizzata per una migliore stratificazione del rischio individuale dei nostri pazienti, premessa per stabilire le modalità e l'intensità dell'intervento terapeutico e la sua ottimizzazione in termini di costo/beneficio, al fine anche di permettere un uso sostenibile delle risorse economiche. Queste considerazioni sottolineano l'importanza della "Medicina di precisione", un sistema integrato di informazioni progettato proprio per aumentare l'efficienza dei nostri interventi preventivi e terapeutici. E ciò conferma anche l'importanza del lavoro di equipe, in cui il lipidologo va a integrarsi non più solo con l'epidemiologo e biostatistico, ma anche e sempre di più con il biologo molecolare.

## Referenze

1. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: cardiovascolare degli italiani. *Terzo Atlante italiano delle Malattie Cardiovascolari*. *G It Cardiol* 2014;15(4 Suppl 1):75-315.
2. Tosi F, Martinelli N, Busti F, et al: Genomics of ischemic heart disease. From Genome Wide Association Studies to the Next-Generation Sequencing era. *G Ital Arterioscl* 2015;6:26-37.
3. Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, et al: High Intestinal Cholesterol Absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO. *J Am Coll cardiol* 2013;62:291-9.
4. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, et al \_ Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1240-9.
5. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al: Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-50.
6. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al: Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 2015;385:2264-71.
7. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. *Familial hypercholesterolemia*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic bases of inherited diseases*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Book Co, 1995: 1981-2030.
8. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *The Lancet* 1969;1380 -2.
9. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperproteinemia. *Circulation* 1974;49:476-88.
10. Williams RR, Hamilton-Craig I, Kostner GM, et al.: MED PED: An integrated genetic strategy for preventing early deaths; in Berg K, Boulyjenkov V, Christen Y (eds): *Genetic approaches to non-communicable diseases*. Berlin, Springer, 1996, pp 35- 46
11. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2: 154-156, 2003
12. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, et al. NARC:1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem* 2004; 47: 48865-48875
13. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrin Metab* 2012. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1563>.
14. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769-1818.
15. Lambert H, Humphries SE, Neil HA: Screening for hypercholesterolemia versus case finding for familial hypercholesterolemia: systematic review and cost effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2000; 4:1- 123
16. UCL LDLR Database. <http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.o/>. [accessed 20.10.15].
17. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ* 2002; 324: 1303-1308
18. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, Kastelein JJ, Hutten BA Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS One*. 2010;5:e9220.
19. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 2008;11:26-35



## 4 Età e Malattie Cardiovascolari

### INTRODUZIONE

Complessi sono i rapporti tra il processo di invecchiamento e le malattie cardiovascolari. L'aterosclerosi, il principale substrato anatomo-fisiopatologico della malattia ischemica, sul piano clinico inizia a manifestarsi intorno ai 40-50 nell'uomo e dopo i 60 nella donna e l'incidenza delle manifestazioni cliniche acute e/o croniche si incrementano esponenzialmente con il crescere dell'età con la presenza di malattia in alcuni distretti elettivi vascolari come cuore, cervello, arti inferiori e vasi intestinali.

Sebbene lo stretto rapporto tra invecchiamento ed aterosclerosi è ampiamente definito, non è ancora chiaro se le lesioni aterosclerotiche sono legate intrinsecamente al processo di invecchiamento di per sé o sono dipendenti dalla cronica esposizione nel tempo dei fattori di rischio (Costa E. et al. 2015)<sup>1</sup>.

Per quanto attiene le manifestazioni acute delle malattie cardiovascolari, la base dell'incrementato rischio età-dipendente cardiovascolare e cerebrovascolare sembra essere legato allo sbilanciamento tra l'attività protrombotica e gli elementi fibrinolitici. Per esempio l'invecchiamento sembra essere responsabile di un progressivo mutamento del sistema fibrinolitico inducendo modificazioni pro trombotiche nella concentrazione dei fattori dell'omeostasi coagulativa. È interessante notare che uno dei fattori maggiormente studiati del sistema fibrinolitico è il PAI-1 (Inibitore dell'attivatore del plasminogeno - 1) non solo è significativamente aumentato nei soggetti anziani, ma è anche incrementato in numerose condizioni patologiche età-correlate (North and Sinclair, 2012)<sup>2</sup>.

### FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI ED ETÀ

Anche se il fattore età ha un ruolo fondamentale come rischio cardiovascolare nelle decadi di età più avanzate, i tradizionali fattori di rischio modificabili (ipertensione, dislipidemia, ridotta tolleranza ai carboidrati, incremento di fibrinogeno, etc) mantengono il loro ruolo anche nei pazienti più anziani.

In realtà alla luce dell'incrementata incidenza di eventi cardiovascolari con l'invecchiamento, quel rischio relativo legato al fattore età (il principale fattore di rischio non modificabile) è responsabile di un numero enormemente grande di eventi patologici in età geriatrica. Confrontando i dati dell'ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (ARIC Investigators, 1989) e del CHS (Cardiovascular Health Study) (Fried LP, 1991)<sup>3</sup> e valutando l'influenza dei fattori di rischio in 5 anni in una popolazione adulta ed in una popolazione anziana, i classici fattori di rischio modificabili erano associato di morbilità cardiovascolare. La potenza della dell'associazione non differiva significativamente con l'età per l'ipertensione, l'LDL-colesterolo, il fibrinogeno o il body mass index (BMI) suggerendo che i principali fattori di rischio continuano ad essere associati ad aumento della malattia aterosclerotica in età geriatrica.

### L'EPIDEMIOLOGIA AL ROVESCIO (FATTORE DI RISCHIO "PARADOSSO")

Fattori di rischio di morte cardiovascolare tra cui l'elevato indice di massa corporea (BMI), l'elevato colesterolo e l'aumento della pressione arteriosa in alcuni casi si associano alla mortalità nella popolazione geriatrica, ma in senso opposto: questo fenomeno è definito "epidemiologia al rovescio" o "fattore di rischio paradossale" [Ahmadi SF et al., 2015]<sup>4</sup>. Tale fenomeno si osserva in numerose patologie cronico-degenerative quali l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza renale e l'insufficienza respiratoria cronica. Il meccanismo non è noto. Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi: la presenza della sindrome "malnutrizione/infiammazione" e la conseguente presenza in circolo di endotossine, responsabili

anche del basso livello di colesterolo, è una delle ipotesi più accreditate [Kalantar-Zadeh K et al., 2014]<sup>5</sup>.

## LA RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Il Rotterdam Elderly Study (Hofman A et al. 2007)<sup>6</sup> ha dimostrato che, in soggetti anziani asintomatici con ipertensione sistolica isolata e presenza di ispessimento medio-intimale, il trattamento antipertensivo era in grado di ridurre ictus fatali o non fatali in pazienti ipertesi ed anziani sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria. Anche lo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) ha dimostrato che in soggetti con anziani affetti da ipertensione sistolica isolata il trattamento antipertensivo è efficace nel ridurre l'incidenza di ictus del 36%, con un beneficio assoluto a 5 anni di 30 eventi per 1000 soggetti. Interessante ricordare che nel sottogruppo dello studio Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) la terapia diuretica è stata efficace nella riduzione di ictus e insufficienza cardiaca anche nei soggetti ultraottantenni (Hulley SB et al. 1985)<sup>7</sup>.

Più recentemente è stato implementato lo studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), il più vasto trial mai organizzato sull'ipertensione negli anziani ultraottantenni (3.845 soggetti arruolati in 11 paesi di tutto il mondo) interrotto in anticipo per eccesso di beneficio confermando l'efficacia della terapia antiipertensiva in termini di riduzione di mortalità globale (-28%), di ictus (-45%) e scompenso cardiaco (-72%) ed indirettamente il ruolo dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio cardiovascolare anche nelle decadi di età più avanzata (Beckett NS et al.)<sup>8</sup>.

## LA RIDUZIONE DEL COLESTEROLO

Gli studi di prevenzione secondaria si sono concentrati su gruppi selezionati di soggetti anziani con un'età compresa fra 60 e 75 anni affetti da cardiopatia ischemica (CAD), ad alto rischio per lo sviluppo di CAD o con precedente ictus. Lo studio prospettico "PROSPER", che ha utilizzato la Pravastatina in anziani a rischio di malattia cardiovascolare di età compresa tra 60 e 72 anni, non ha dimostrato alcun beneficio in un follow-up di 3 anni. Nello studio "SPARCL", sulla prevenzione secondaria dell'ictus mediante l'intensa riduzione dei livelli di colesterolo, solo pochi pazienti di età superiore ai 75 anni sono stati arruolati nello studio (0,15%) [Amerenco P et al., 2006]<sup>9</sup>. Mentre livelli sempre più bassi di colesterolo LDL che richiedono dosi sempre più elevate di statine, sono stati raccomandati dalle linee guida (Colesterolo-LDL inferiore a 100 mg%) [Fihn SD et al., 2012]<sup>10</sup>, nel "Treating to New Targets Trial/TNT", soggetti di età superiore ai 75 anni erano esclusi dallo studio [Fraker T et al., 2007]<sup>11</sup>. Gli studi di prevenzione "primaria" (Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study/AFCAPS, West of Scotland Coronary Prevention Study/WOSCOPS, Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin/JUPITER e PROSPER) non hanno arruolato soggetti con età superiore ai 75 anni. Una recente meta-analisi, che ha verificato se le statine sono in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause o gli eventi cardiovascolari in soggetti anziani in assenza di malattia cardiovascolare, ha dimostrato la riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico e di ictus, ma non della mortalità a 3.5 anni [Saverese G et al., 2013]<sup>12</sup>. Il numero di pazienti da trattare (NNT=number needed to treat) era stimato in 83 per prevenire n.1 evento cardiovascolare e 142 per prevenire n.1 ictus in soggetti con età superiore ai 65 anni [Sigurdsson A et al., 2014]<sup>13</sup>. Un'analisi condotta da "Cochrane Collaboration" ha combinato i dati di soggetti anziani arruolati a numerosi studi di prevenzione "primaria", stimando la necessità di trattare 196 soggetti per prevenire n.1 ictus, 56 per evitare qualsiasi evento cardiovascolare e 96 per evitare n.1 morte a 5 anni [Taylor FC et al., 2013]<sup>14</sup>. Tale risultato è simile al Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaboration dove l'analisi dei dati di 27 studi clinici (età media=60 anni) ha messo in evidenza la necessità di trattare 167 soggetti con basso rischio e 67 soggetti con elevato rischio cardiovascolare per prevenire n.1 evento vascolare entro 10 anni [Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaboration, 2012]<sup>15</sup>.



Le recenti linee-guida dell'ACC/AHA non danno indicazione al trattamento in prevenzione primaria di soggetti con età superiore ai 75 anni in considerazione della mancanza di dati da studi controllati randomizzati [Stone NJ et al., 2014]<sup>16</sup>. L'“American Association of Clinical Endocrinologists” e l'“AHA Women's Cardiovascular Disease Prevention Guidelines” consiglia di utilizzare il punteggio del “Reynolds score”, ottenuto nelle donne di età inferiore ai 60 anni, ma seguite per 9.6-10.2 anni [Ridker P et al., 2007]<sup>17</sup>. La “Canadian Society” raccomanda di utilizzare il punteggio del “Framingham score” ed il trattamento in soggetti ad alto rischio con colesterolo LDL superiore a 135 mg/dL, e di prendere in considerazione per il trattamento soggetti con rischio intermedio e colesterolo LDL superiore a 135 mg/dl [Anderson TJ et al., 2012]<sup>18</sup>. Le linee guida “NICE” riconoscono l'assenza di dati negli adulti di età superiore a 85 anni, ma concludono che è opportuno prendere in considerazione l'uso delle statine per elevati livelli di colesterolo LDL in tali pazienti, poiché il rischio di eventi cardiovascolari può essere più alto in questo gruppo per l'elevato grado di comorbidità e per la ridotta funzionalità renale, raccomandando 20 mg di Atorvastatina in prevenzione primaria [<http://www.nice.org.uk/guidance/CG181>; 2014]. Bisogna sottolineare, inoltre, che l'uso di statine nella pratica clinica è stata associata ad elevati tassi di effetti collaterali, con evidenza di miopatia in soggetti oltre gli 80 anni di età (tra il 12 ed il 20%), maggiormente nelle donne rispetto agli uomini ed in quelli con più elevata comorbidità (soprattutto l'insufficienza renale cronica) e soprattutto con elevati dosaggi [Bruckert E et al., 2005]<sup>19</sup>. Sono stati descritti effetti negativi sul deficit cognitivo, che rappresenta la seconda denuncia più comune dei soggetti che assumono statine [Desai C et al., 2014]<sup>20</sup>, e segnalazioni di disturbi cognitivi reversibili o peggioramento della demenza in soggetti trattati con tali farmaci [Rojas-Fernandez CH Cameron JC, 2012; Padala KP et al., 2012]<sup>20,21</sup>. Le linee guida delle ACC/AHA suggeriscono, infine, che il trattamento con statine può essere preso in considerazione per i soggetti con età superiore a 75 anni di età solo dopo aver individualizzato il processo decisionale, tenendo in considerazione la modifica dello stile di vita, il consenso informato, la comorbidità, la polifarmacoterapia, la fragilità e l'aspettativa di vita [Stone NJ et al., 2014]<sup>16</sup>. Pertanto, considerando il rapporto rischio/beneficio vi è un razionale all'uso della terapia ipolipemizzante solo in soggetti anziani con un'aspettativa di almeno 3-5 anni di vita e un elevato rischio di eventi cardiovascolari, mentre il trattamento di soggetti anziani a basso rischio di eventi cardiovascolari non è supportato da nessuna evidenza clinica.

## L'ESERCIZIO FISICO

Non ci sono studi di grandi dimensioni e/o follow-up sul ruolo dell'esercizio fisico per la prevenzione delle malattie cardiovascolari in soggetti di età avanzata. Studi epidemiologici e osservazionali mostrano un'associazione tra elevati livelli di attività fisica e una ridotta prevalenza di malattie cardiovascolari [Eckel RH et al., 2013]<sup>23</sup>. L'analisi di oltre 10.000 soggetti anziani ha mostrato una probabilità 2 volte maggiore di morire senza disabilità per i soggetti fisicamente più attivi rispetto ai sedentari [Leveille SG et al., 1999]<sup>24</sup>. L'inizio dell'attività fisica anche in età più avanzata è in grado di migliorare la longevità [Blair SN et al., 1995]<sup>25</sup>. Una recente analisi dei partecipanti al “Framingham study” ha indicato una diminuzione delle malattie cardiovascolari nei soggetti che mostravano una maggiore attività fisica rispetto a chi aveva uno stile di vita sedentario [Shortreed SM et al., 2013]<sup>26</sup>. I dati del Framingham mostrano anche una significativa riduzione delle cadute, un aumento della velocità di cammino, una maggiore capacità di svolgere le attività della vita quotidiana e un ridotto tasso di ospedalizzazione nei soggetti anziani con elevati livelli di attività fisica [Eckel RH et al., 2013]<sup>23</sup>. Studi di intervento hanno dimostrato, inoltre, che l'esercizio fisico nei soggetti anziani determina una riduzione dei trigliceridi, del colesterolo LDL, della rigidità arteriosa, una migliore funzione endoteliale e del baroriflesso ed un aumento del tono vagale [Hirosaki M et al., 2013]<sup>27</sup>. Recentemente, infine, nel “Lifestyle Interventions and Independence for Elders” (LIFE), è stato dimostrato come l'attività sedentaria nei soggetti anziani

è associata ad un aumento del HCHD (10-year Hard Coronary Heart Disease) e che la durata, ma non l'intensità, dell'esercizio fisico sia inversamente correlato a questo rischio [Fitzgerald JD, 2015]<sup>28</sup>. Negli Stati Uniti, attualmente, le linee guida consigliano in soggetti di età superiore ai 65 anni almeno 150 minuti di attività fisica aerobica moderata a settimana, in periodi di 10 minuti o più in associazione a esercizi muscolari [Tremblay MS et al., 2011]<sup>29</sup> (vedi: <http://www.health.gov/paguidelines/guidelines/chapter5.aspx>).

## LA TERAPIA ANTI-AGGREGANTE CON ASPIRINA

L'utilizzo di basse dosi di aspirina rappresenta uno strumento di prevenzione secondaria in soggetti con cardiopatia ischemica e ictus, in assenza di controindicazioni e indipendentemente dall'età. Studi che hanno riportato gli effetti positivi dell'aspirina indicano che, su 10.000 persone in terapia con aspirina per 10 anni, sono stati evitati in media n.72 eventi cardiovascolari maggiori. Tuttavia la maggior parte dei dati presenti in letteratura sono provenienti da studi su soggetti con età media di 65 anni a basso rischio cardiovascolare e con risultati non stratificati per età [Halvorsen S et al., 2014; Sutcliffe P et al., 2013]<sup>30,31</sup>. La mancanza di dati da studi clinici ha determinato differenti raccomandazioni dell'aspirina. Tali raccomandazioni comprendono linee guida che sconsigliano l'uso di aspirina o di clopidogrel in soggetti senza malattia cardiovascolare, a causa di un aumento del rischio di sanguinamento maggiore, e linee guida che supportano l'uso di aspirina a basso dosaggio in tutte le persone di età superiore o uguale a 50 anni anche senza malattia cardiovascolare. L'effetto collaterale più comune dell'aspirina è il sanguinamento. Su 10.000 soggetti che hanno assunto quotidianamente aspirina per 10 anni, un numero di soggetti compreso tra 46-48 presentavano un sanguinamento maggiore, mentre un numero di soggetti compreso tra 117-182 presentavano un grave sanguinamento gastrointestinale. Il rischio di ictus emorragico è aumentato con l'uso di aspirina ed il rischio relativo attribuito all'aspirina è di circa 1.84 volte superiore a quello delle statine. Per quanto riguarda gli anziani che presentano sia un aumentato rischio di sanguinamento che di cardiopatia ischemica e ictus, è indispensabile considerare l'eventuale rapporto rischio beneficio. Il soggetto anziano, che più si gioverà della terapia anti-aggregante con aspirina, è sicuramente quello a più elevato rischio cardiovascolare, con un basso rischio di sanguinamento, con una buona capacità funzionale e un'aspettativa di vita notevolmente superiore rispetto a quella considerata per il trattamento dell'ipertensione e/o della dislipidemia. Infine, un aspetto estremamente interessante sono gli effetti anti-cancro dell'aspirina che si realizzano nel corso di 3-5 anni, a fronte del rischio di sanguinamento che solitamente è immediato [Rothwell PM et al., 2012]<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONI

Al momento non sono disponibili evidenze forti per la prevenzione primaria del paziente anziano di età superiore ai 75 anni che normalmente si incontra nella pratica clinica. Nei pazienti più anziani gli obiettivi terapeutici si spostano dal prolungamento della vita ad un miglioramento della qualità della vita e della capacità funzionale. Da un punto di vista statistico/epidemiologico nell'anziano bisogna tenere in considerazione il rischio relativo, assoluto e paradossale, la cui valutazione può inficiare l'interpretazione corretta dei risultati. Il trattamento dell'ipertensione ha effetti positivi sicuramente sulla durata di vita media della maggior parte di questi pazienti con un target di pressione diastolica sicuramente al di sotto di 90 mmHg, come per gli adulti, ma con un target di sistolica di 150 mmHg nei pazienti di età più avanzata e con comorbidità. Il trattamento dell'ipercolesterolemia e/o l'utilizzo della terapia anti-aggregante necessita di un tempo molto lungo per mostrare i suoi benefici, tenendo in considerazione gli effetti collaterali di tali farmaci. Pertanto, un esercizio fisico aerobico moderato rappresenta lo strumento ideale, soprattutto in prevenzione primaria.



## Referenze

1. Costa E, Santos-Silva A, Paúl C, Gallego JG. Aging and Cardiovascular Risk. *BioMed Research International Biomed Res Int.* 2015;2015:871656.
2. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012 Apr 13;110(8):1097-108.
3. Fried LP, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, Kuller LH, Manolio TA, Mittelmark MB, Newman A. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1:263-76.
4. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H, Molnar MZ, Reddy U, Amin AN, Kovessdy CP, Kalantar-Zadeh K. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;S1525-8610(15): 493-494.
5. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1439-44.
6. Hofman A, Breteler MM, Duijn CM, Krestin GP, Pols HA, Stricker BH, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(11):819-829.
7. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, Schoenberger JA, Smith WM, Vogt TM. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am J Cardiol.* 1985 Dec 1;56(15):913-20.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1887-98.
9. Amerenco P, Bogousslavsky J, Callahan J, Goldstein L, Hennerici M, Rudolph A, et al. High-dose at Aorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Eng J Med* 2006;355: 549-59.
10. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: are part of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;126 (25):e354-471.
11. Fraker T, Fihn S. Writing on behalf of the 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines writing group to develop the focused update of the 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116:2762-72.
12. Saverese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
13. Sigurdsson A. Benefits of statins in healthy elderly subjects. What is the number needed to treat? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2302.
14. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013; 310:2451-2.
15. Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
16. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, BaireyMerz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report to the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25PtB):2889-934.
17. Ridker P, Buring J, Rifai N, Cook N. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women the Reynolds risk score. *J Am Med Assoc* 2007;297:611-9.
18. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini J, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151-67.
19. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14. [48] Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK, Leveille SG, Davis RB, Mittleman MA. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012;125:176-82.
20. Desai C, Martin S, Blumenthal IRS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *Br Med J* 2014;349:g3743. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3743>.
21. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother* 2012 46:549-57.

22. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective with drawal and rechallenge pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:296–302.
23. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, deJesus JM, Lee I-M, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;63(25Pt B):2960–84.
24. Leveille SG, Guralnik JM, Ferrucci L, Langlois JA. Aging successfully until death in old age: opportunities for increasing active life expectancy. *Am J Epidemiol* 1999;149:654–64. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (CG181), <http://www.nice.org.uk/guidance/CG181>; 2014.
25. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *J Am Med Assoc* 1995;273:1093–8.
26. Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart* 2013;99:649–54.
27. Hirotsuki M, Ohira T, Kajiura M, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Iso H. Effects of a laughter and exercise program on physiological and psychological health among community-dwelling elderly in Japan: randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13:152–60.
28. Fitzgerald JD, Johnson L, Hire DG, Ambrosius WT, Anton SD, Dodson JA, Marsh AP, McDermott MM, Nocera JR, Tudor-Locke C, White DK, Yank V, Pahor M, Manini TM, Buford TW; LIFE Study Research Group. Association of objectively measured physical activity with cardiovascular risk in mobility-limited older adults. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2).
29. The ARIC investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *American Journal of Epidemiology* 129 (4): 687–702. Apr 1989. Tremblay MS, Warburton DER, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36:36–46.
30. Halvorsen S, Andreotti F, tenBerg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:319–27.
31. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Ngianga-Bakwin K, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review of the balance of evidence from reviews of randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e81970.
32. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602–12.



## 5 Prevenzione Cardiovascolare Personalizzata: Donne

### DIFFERENZA FRA SESSO E GENERE

Nel 1998 l'OMS ha pubblicato una "sfida di genere" per le nazioni e le organizzazioni internazionali, un invito alla migliore valutazione dei fattori di rischio che coinvolgono la salute delle donne, che vivono di più, ma con minore salute<sup>1</sup>. Pertanto l'OMS ha in un certo senso anticipato di qualche decennio l'invito alla "medicina personalizzata e di precisione" di cui recentemente il Dottor Victor Dzau sul numero di luglio di Lancet ha espresso l'urgente necessità di sviluppo. "New developments in personalised and precision medicine (PPM) could offer enormous gains in healthy life expectancy ... PPM tailors medical treatment to the individual characteristics of each patient, according to their susceptibility to a particular illness. But PPM goes beyond just targeting therapies at individuals who are ill; it includes the ability to identify those at highest risk of developing a disease, and who would benefit most from prevention measures."

È noto che la risposta terapeutica dipende dalle interazioni tra geni, ambiente e cultura perciò è importante definire i concetti di sesso e genere. Il sesso comprende tutto ciò che riguarda la biologia (geni, cromosomi, ormoni ecc.), mentre il concetto di genere, approdato alle scienze biomediche dopo essere stato, per molti anni, un patrimonio delle scienze umane, include le influenze culturali, ambientali e sociali. Per alcuni anni i concetti di sesso e genere sono stati contrapposti, ma tale distinzione nella prassi è difficile, poiché il concetto di sesso è molto più complesso di quanto si sia pensato in precedenza. Devono infatti essere considerate numerose, costanti e significative interazioni tra sesso (vita biologica) ed esperienze socio-culturali. In altre parole, potremmo dire che i "fatti" biologici possono essere socialmente costruiti; fatti, poi, che sono selezionati e definiti, nella loro importanza, dal genere<sup>2</sup>. Per questi motivi parlare di "prevenzione e medicina personalizzata" nelle donne è più che mai appropriato, attuale ma anche controverso. In teoria infatti i Medici hanno esercitato da sempre una medicina personalizzata incorporando i fattori comportamentali, ambientali e genetici che condizionano le malattie e la risposta ai farmaci nelle decisioni diagnostico - terapeutiche della gestione dei pazienti, ma non l'hanno applicata in una prospettiva di genere. Inoltre le informazioni genetiche prendevano origine dalla storia familiare e da razza o etnia. La medicina basata sull'esperienza individuale, cosiddetta aneddottica, ha poi lasciato il campo alla medicina basata sull'evidenza, che nel campo delle malattie cardiovascolari ha visto il massimo sviluppo. La "evidence based medicine" si è fondata e si fonda sui risultati dei grandi trials. Si deduce pertanto che sia la medicina basata sull'esperienza individuale che quella *evidence based* in campo cardiovascolare, preventivo e terapeutico, sono state fortemente condizionate dal bias genere, semplicemente perché per molto tempo la cardiopatia ischemica (presa come riferimento, in quanto prevalente dal punto di vista epidemiologico) è stata considerata una "malattia maschile". Recentemente si sono cominciati ad intravedere i limiti della medicina basata sull'evidenza, perché, rigorosamente vincolata ai criteri di arruolamento dei grandi trials, esclude molti sottogruppi, fra cui le donne, gli anziani ecc. Per questo si sta facendo prepotentemente strada la necessità di intraprendere nuovi approcci che validino l'efficacia della terapia

in popolazioni selezionate, promuovendo il concetto di “medicina personalizzata” definita come la selezione di strategie diagnostico-terapeutiche basate su caratteristiche validate prospetticamente e integrate da parametri clinici, biochimici, in genere biomarkers ematici, e informazioni genetiche. Con il crollo dei costi della determinazione delle sequenze geniche, la disponibilità di specifiche informazioni genetiche sulle malattie e soprattutto sulla risposta ai farmaci, incrementerà la disponibilità clinica dei metodi utili a definire il rischio genetico. Ecco perché la medicina personalizzata si prospetta particolarmente importante per la donna <sup>3</sup>. La farmacogenomica, lo studio di come i geni modulano la risposta a un farmaco fra gli individui, si prospetta come una delle prime applicazioni della genomica personalizzata alla medicina clinica, con molti esempi ormai evidenti e disponibili. I geni che sottendono le differenze nella risposta ai farmaci possono, infatti, coprire varianti genetiche coinvolte nella farmacocinetica del farmaco stesso (ovvero assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e nella farmacodinamica del farmaco, ovvero come il farmaco interagisce con il target e potenzialmente predice efficacia ed eventuale tossicità. Alcune semplici considerazioni aiutano a capire perché questo approccio personalizzato si prospetta particolarmente importante per la donna.

## DONNE E STUDI CLINICI

Il reclutamento delle donne negli studi di fase 3 è stato scarso fino ai primi anni del terzo millennio per una serie di motivazioni, tra cui l'assunto implicito che il corpo della donna fosse essenzialmente lo stesso dell'uomo, solo più piccolo, la difesa del feto da un eventuale rischio tossico, la preoccupazione per la maggiore variabilità dovuta alla ciclicità di vita riproduttiva della donna. Tuttavia, si è assistito a un maggior arruolamento delle donne in fase 3 quando le autorità regolatorie hanno imposto negli Stati Uniti l'inclusione delle donne negli studi in maniera proporzionale all'incidenza della malattia e in modo tale da garantire il potere statistico per evidenziare le differenze. L'inserimento delle donne negli studi clinici pone la necessità di implementare l'analisi dei dati in maniera genere-mirata, ad esempio includendo le fasi mestruali, l'uso di contraccettivi, la menopausa ecc. I critici dell'analisi di genere dicono che per fare ciò gli sponsor vanno incontro a costi proibitivi <sup>4</sup>. Le donne rimangono ancora sottorappresentate nelle fasi 1 e 2; eppure l'analisi della farmacocinetica che si effettua durante queste fasi potrebbe essere vantaggiosa per individuare le potenziali differenze di dosaggio atte a prevenire gli effetti collaterali. Questo rappresenta un primo punto a favore della medicina personalizzata.

Le differenze di genere coinvolgono i diversi parametri della farmacocinetica ma, cosa ancora più importante, esse possono variare in funzione della fase del ciclo mestruale, della gravidanza, dell'allattamento ed essere anche funzione dell'età. In parte esse dipendono dalle differenze di dimensione e composizione corporea, dal metabolismo e dall'escrezione. Studi di bio-equivalenza, valutati dalla Food and Drug Administration, evidenziano che il non aggiustamento del dosaggio per il peso porta a un aumento dell'area sottesa dalla curva nelle donne, che varia dal 20 all'88% rispetto all'uomo <sup>5</sup>. È evidente che ciò può avere notevoli conseguenze per i farmaci con basso indice terapeutico. Considerando che il corpo femminile pesa mediamente meno e che ha una quantità di tessuto adiposo superiore (25%) rispetto a quello maschile, non meraviglia che le differenze farmacocinetiche possano essere molto frequenti. Il grasso varia in funzione dell'età, passando dal 33% nelle donne in età fertile al 48% nelle donne anziane, mentre nell'uomo sale dal 18 al 36% nello stesso arco di età. Queste differenze fanno sì che nelle donne i farmaci lipofili tenderanno ad accumularsi nel tessuto adiposo per poi essere rilasciati successivamente, come nel caso di alcune statine.

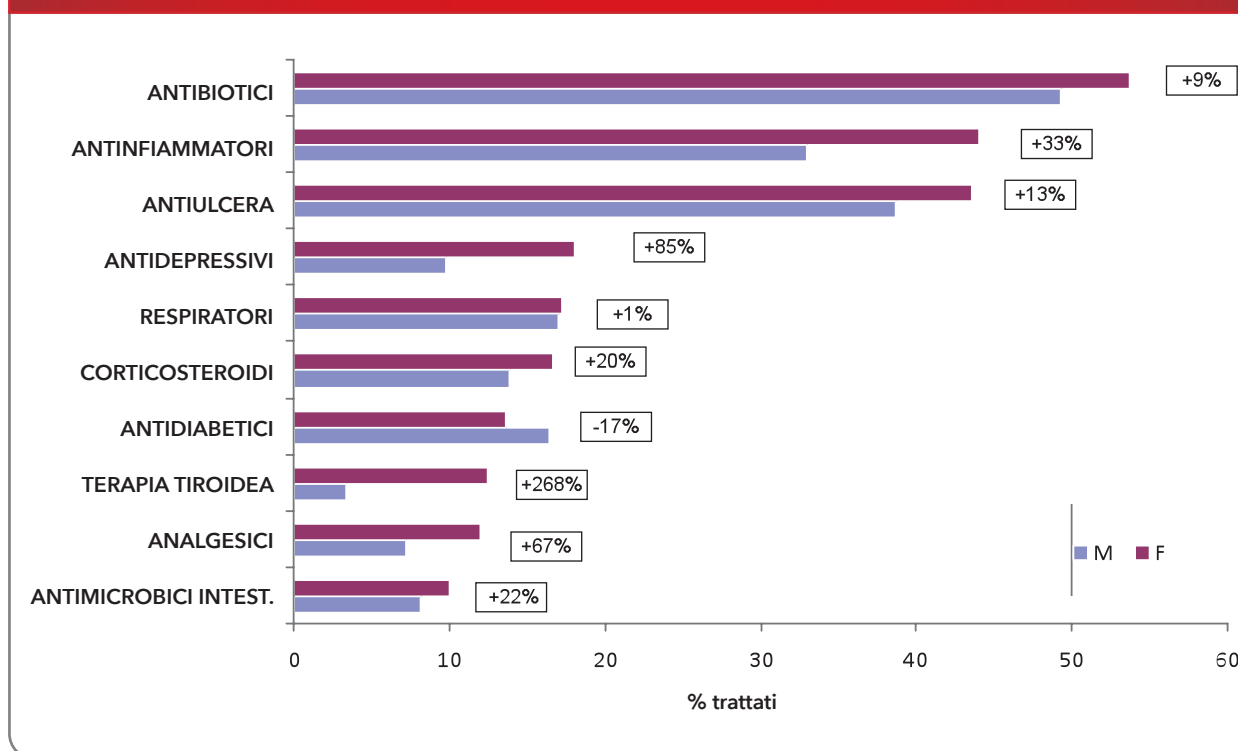


## DONNE E REAZIONI AVVERSE DA FARMACI

Il metabolismo dei farmaci è sessualmente dimorfico per quanto riguarda gli enzimi di fase 1 e 2. Ad esempio, l'attività della CYP3A4, che metabolizza circa il 50% dei medicinali, è maggiore nel sesso femminile e sembra essere modulata dagli estrogeni e dai progestinici. Molte donne, durante l'arco della loro vita, sono trattate con associazioni estroprogestiniche, per cui diventa indispensabile conoscere le interazioni tra queste associazioni e gli altri medicinali. Questo perché gli ormoni possono influenzare il metabolismo di altri farmaci o, viceversa, il metabolismo degli ormoni può essere influenzato dalla contemporanea assunzione di altri medicinali. La presenza di induttori e di inibitori degli enzimi e di polimorfismi genetici impedisce di arrivare a conclusioni generali, per cui diventa necessario studiare ogni singola molecola, considerando addirittura ogni singolo periodo della vita. Inoltre, bisogna anche tenere conto che gli enzimi del citocromo P450 sono presenti non solo nel fegato, ma anche in altri organi e che il metabolismo dei farmaci potrebbe variare nei singoli organi in funzione del genere. Infine, si prospetta che i processi d'induzione siano genere-specifici. Questo aspetto si estende ai nutrienti, ai supplementi e ai rimedi botanici, e questo è importante per l'uso sempre più crescente che se ne fa attualmente. Le donne, inoltre, hanno un rischio maggiore (1,5-1,7 volte) di sviluppare reazioni avverse ai farmaci (ADRs) al punto il 59% dei ricoveri dovuto a ADRs sarebbe a loro carico.

In particolare, oltre alla maggiore suscettibilità delle donne a sviluppare la sindrome del QT lungo con alcuni farmaci (Indometacina, antidepressivi), sono state descritte ADRs che colpiscono prevalentemente le donne come le fratture a livello degli arti in seguito a terapia con tiazolidindioni, la tosse con Ace-Inibitori, gli edemi malleolari con calcio-antagonisti (Figura 1).

**Figura 1. Le prime 10 prescrizioni di altri farmaci nei pazienti in trattamento con farmaci cardiovascolari, distribuzione percentuale per genere, secondo l'Osservatorio ARNO, anno 2014. Le differenze in percentuali si sono mantenute relativamente omogenee negli ultimi 5 anni.**



In termini di prevenzione non farmacologia personalizzata, l'analisi dell'andamento per età di alcuni fattori di rischio (pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, glicemia ed indice di massa corporea) nella popolazione femminile confrontata con quella maschile mostra aspetti molto differenti. Pressione arteriosa sistolica media e glicemia media aumentano con l'età sia negli uomini che nelle donne ma l'incremento nel sesso femminile è molto più pronunciato; l'indice di massa corporea nelle donne aumenta stabilmente con l'età e più che negli uomini; anche l'assetto lipidico ha un andamento differente da quello che si osserva negli uomini: la colesterolemia aumenta sino alla decade 55-64 anni per poi declinare, i trigliceridi mostrano uno spiccatissimo e costante aumento con l'età, mentre il colesterolo HDL tende a decrescere. Parte delle maggiori variazioni nelle donne è dovuta al fatto che nella decade 35-44 anni i loro valori sono generalmente migliori rispetto agli uomini, ma questo significa che l'incremento nelle decadi successive è ancora più marcato. La prevalenza elevata di condizioni di rischio cardiovascolare nelle donne, soprattutto in quelle in età avanzata, indica come sia indispensabile disporre di indicatori di salute (morbosità, letalità, prevalenza di condizioni a rischio) per orientare ed implementare le azioni di prevenzione primaria e secondaria ed identificare in tempo situazioni suscettibili di miglioramento tali da consentire una buona qualità di vita anche in età avanzata. Le donne ultrasessantenni, periodo di maggiore vulnerabilità, costituiscono una quota considerevole della popolazione generale. Ciò porta alla necessità di sviluppare strategie mirate alla prevenzione primaria e secondaria nelle fasce di età giovane, adulta ed anche più avanzata al fine di garantire una adeguata qualità di vita a tutte le età. Studi di prevenzione primaria hanno dimostrato infatti che modificazioni dello stile di vita apportano beneficio anche in età avanzata. Rimane importante il principio per cui, proprio perché destinate a vivere più a lungo, è bene che le donne comincino fin dalla età più giovane a migliorare il proprio stile di vita attraverso la adozione di una sana alimentazione, la abitudine ad una regolare attività fisica e la abolizione del fumo di sigaretta.

## LA PROTEZIONE NATURALE DELLA DONNA E GLI ESTROPROGESTINICI

Sebbene il fisiologico alternarsi degli ormoni estroprogestinici rendano la donna in età fertile maggiormente protetta dell'uomo dal punto di vista cardiovascolare, e quindi, come più sopra già sottolineato, destinata ad una maggiore longevità, quello stesso assetto ormonale è fonte di specifiche genere relate di notevole importanza ed impatto clinico. Nell'ottica di una medicina personalizzata occorre di fatto tenere in considerazione che la donna, è, in ogni decade della sua vita specifica e meritevole di un trattamento e di un approccio individualizzato.

È innanzitutto ben noto da tempo<sup>13, 14</sup> ed anche frequente riscontro nella pratica clinica, che gli estroprogestinici assunti a scopo contraccettivo, si associano, non solo a possibili alterazioni della coagulazione ed ad un aumento della probabilità di trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare, ma anche a un piccolo ma sensibile incremento dei valori pressori, che può determinare l'evidenziarsi di vera e propria ipertensione arteriosa. Ciò è sembrato meno evidente con le associazioni estroprogestiniche di più recente utilizzo, ma è tuttavia ancora presente, e va tenuto in considerazione di fronte ad una giovane donna che manifesti per la prima volta e senza evidenti altri fattori predisponenti un incremento dei valori pressori, in quanto la sospensione dell'estroprogestinico è seguita molto frequentemente e dopo soli pochi mesi, da normalizzazione del quadro. La sostituzione ormonale in donne in menopausa non sembra peggiorare la probabilità che queste sviluppino ipertensione arteriosa, ma



non è d'altra parte efficace, come inizialmente si era sperato nel ridurre il rischio cardiovascolare; se deve essere intrapresa, non vede come indicazione la prevenzione primaria o secondaria<sup>15</sup>. D'altro canto, ed in maniera anche più percentualmente quantificabile, l'intrapresa di terapia sostitutiva ormonale nella donna in menopausa si accompagna spesso al manifestarsi di ipertensione arteriosa, al peggioramento di una ipertensione arteriosa precedentemente diagnosticata, o comunque al peggiorarsi di una tendenza già propria della donna in questo periodo della vita a manifestare incremento pressorio. Tali note ci permettono di fare una prima riflessione sull'evidenza che, se in effetti estrogeno e progesterone endogeni hanno un ruolo preciso e dimostrabile sul sistema cardiovascolare ed esercitano una attività protettiva sul sistema in toto, gli estroprogestinici di sintesi, assunti per qualsivoglia necessità clinica o di scelta della donna non riescono a riprodurre/replicare tale attività benefica. Una seconda riflessione ci viene dalla necessità che nella valutazione della paziente di sesso femminile, via sia una attenzione specifica da riservare alla ricerca dei trattamenti di cui sopra, allo scopo di verificare se, prima di impostare una terapia farmacologica specifica, non sia sufficiente la sospensione degli stessi per tornare a valori di norma.

## IPERTENSIONE IN GRAVIDANZA

Una specifica attenzione va poi riservata per le donne in età fertile affette da ipertensione arteriosa, quando questa richieda trattamento farmacologico. È fortemente opportuno verificare il desiderio della donna di una gravidanza, e/o la protezione con anticoncezionali prima di decidere quali terapia impiegare. Infatti, l'esposizione agli inibitori del sistema renina angiotensina aldosterone in gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, è stata associata a una specifica fetopatia<sup>16</sup>; uno studio pubblicato nel 2006 osservava poi che l'esposizione agli ACE inibitori nel primo trimestre si associava in realtà a un aumento del rischio di malformazioni maggiori di 2,7 volte rispetto ai controlli non esposti. Sebbene gli studi sopra citati abbiano ricevuto conferme contraddittorie, è tuttavia evidente che, in attesa di dati più consistenti, è auspicabile chiarire con la giovane paziente quale sia la sua posizione rispetto ad una possibile gravidanza ed optare per classi di farmaci considerate più sicure durante la gravidanza. Laddove l'ipertensione insorga in gravidanza o sia presente prima della gravidanza, è innanzitutto meritevole di nota il fatto che i valori pressori che devono essere mandatoriamente trattati sono più alti che non nella popolazione generale, essendo considerati valori fino a 155/95 mmHG valori tollerabili nella donna gravida. È, d'altra parte, altrettanto vero che in presenza di proteinuria e /o di qualsiasi evidenza di danno d'organo o sintomo, andranno considerati anche valori pressori inferiori, parimenti a quelli della popolazione generale, ovvero uguali o superiori a 140/90 mmHG, pur restando invece le classi di farmaci e le molecole utilizzabili raccomandate poche e legate a vecchie esperienze cliniche. In particolare il labetalolo, la nifedipina e l'alfa metildopa sono storicamente i farmaci considerati sicuri e utilizzabili, mentre tutti gli altri non possono essere considerati in assoluto esenti da rischi potenziali per il nascituro<sup>17,18</sup>.

## DONNA E STRUMENTI DIAGNOSTICI

Sempre concentrando la attenzione sulla diagnosi e cura della ipertensione, vale la pena ricordare che alcune delle metodiche diagnostiche sia in ambito di studio del danno d'organo che di valutazione e di studio di una possibile evoluzione in senso cardiopatico della ipertensione, hanno alcune loro pe-

culiarità specifiche nel genere femminile. È innanzitutto una semi ovvietà ricordare che gli ultrasuoni utilizzati per lo studio ecocardiocolorDoppler possono ed in genere la diagnostica ecocardiografica transtoracica può presentare problematiche di tipo anatomico e rendere l'esame meno diagnostico nella donna rispetto all'uomo, e che parimenti occorre tenere in considerazioni diversi livelli di normalità, di norma più bassi nelle donne rispetto agli uomini<sup>19</sup>. Parimenti nella donna le metodiche elettrocardiografiche ed in particolare il test da sforzo può essere meno specifico e sensibile sia per sintomi che per morfologia del tracciato .

Ma un'ultima caratteristica del genere femminile che merita una riflessione è che, sebbene più protetto dalla ipertensione arteriosa e dalla cardiopatia ischemica nelle decadi fertili della vita, quando manifesta la cardiopatia in forma conclamata , ha spesso quadri gravi ed importanti del tutto sovrapponibili a quelle dell'uomo, e gravati da una elevata morbosità<sup>20</sup>. Se questo sia l'inevitabile conseguenza di condizioni genetiche o di altri fattori ad oggi non noti non è possibile in questa sede discuterlo, ma certamente ciò suggerisce una particolare attenzione alla paziente ipertesa e /o cardiopatica, sia per le sottolineature più sopra indicate, sia per la paucisintomaticità e aspecificità dei sintomi che spesso la malattia coronarica ha nel genere femminile, sia infine per la maggiore probabilità che una sottostima del quadro clinico conduca a complicanze gravi o anche fatali, e che comunque l'outcome inteso come qualità della vita sia meno ottimale che non per l'uomo<sup>21</sup>.



## Referenze

1. Organizzazione Mondiale della Sanità 1998, *The World Health Report 1998*, Ginevra
2. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol.* 2013 Aug 27
3. Salari K, Watkins H, Ashley EA. Personalized medicine: hope or hype? *Eur Heart J* 2012;33:1564–1570
4. Ding EL, Powe NR, Manson JE, Sherber NS, Braunstein JB. Sex differences in perceived risks, distrust, and willingness to participate in clinical trials: a randomized study of cardiovascular prevention trials. *Arch Intern Med* 2007;167:905-12.
5. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:19-29.
6. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007;41:2014-8.
7. Flavia Franconi, Giorgio Cantelli Forte “Manuale di Medicina : Sesso-genero”. Bononia University Press. 2013
8. Guidelines
9. *Klin Padiatr* 2011;223:10-4.
10. *Am J Med* 1994;95:451-6. CDI NS
11. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51. CDI #ffn#
12. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:633-46. CDI NS
13. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; 15:1063–1068
14. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19:451–455
15. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28:2028–2040.
16. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr *J Am Soc Nephrol.* 1993 Mar;3(9):1575- 1083, Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy
17. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147–3197.
18. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK) London: RCOG Press, August 2010
19. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (Eo) and the ratio of transmitral early peak velocity to Eo (E/Eo). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020–1023.
20. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Käb S, Abergel H, Fox KM, Ferrari R; CLARIFY Registry Investigators. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(22):2831-40.
21. Colleen MN, WA Ghali , P D Galbraith, M M Graham, LA Jensen, M. L Knudtson Women with coronary artery disease report worse health-related quality of life outcomes compared to men, *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;2:21

## 6 Genomica-farmacogenomica, proteomica, metabolomica

Le scienze “-omiche” sono costituite da un insieme di discipline nate e cresciute in forte sinergia con uno sviluppo tecnologico specificamente volto all’analisi integrata di sistemi complessi. La genomica, la trascrittomica, la proteomica, come le altre scienze “-omiche”, si propongono non solo di catalogare dal punto di vista qualitativo e quantitativo tutte le componenti del sistema oggetto di studio, ma anche di fornire un modello interpretativo che tenga in considerazione la dinamicità dei sistemi stessi con lo scopo finale di prevedere l’effetto determinato da specifiche perturbazioni dell’omeostasi.

L’approccio olistico adottato da tali discipline ha favorito il riconoscimento di una miriade di determinanti fisio-patologici, rendendo reale la possibilità di caratterizzare “impronte molecolari” con valore clinico predittivo e/o prognostico. In ambito cardiovascolare, dove le strategie preventive, e quindi il riconoscimento precoce dei soggetti a rischio, hanno ruolo fondamentale, le scienze “-omiche” sono state da subito riconosciute come strumento chiave per migliorare gli algoritmi di stratificazione della popolazione in base al rischio individuale. Tuttavia, sarà necessario pensare e mettere in atto, in maniera sistematica, strategie specifiche che permettano di tradurre le conoscenze “-omiche” in strumenti utili ed utilizzabili nella corrente pratica clinica. Di seguito un breve excursus sulle problematiche e sulle potenzialità delle principali discipline “-omiche” nella ricerca cardiovascolare e nella pratica clinica.

### La genomica e la medicina personalizzata

Il concetto di medicina personalizzata è nato con l’identificazione dell’associazione dei primi marcatori genetici con le malattie multifattoriali. L’auspicio era che un giorno avremmo potuto prevedere in anticipo le patologie per intervenire con la prevenzione, oppure per prescrivere i farmaci più adatti al background genetico del malato, per ottimizzarne l’efficacia e ridurre gli effetti collaterali. È ormai acquisito che le patologie croniche hanno una componente genetica importante. Tale effetto è dovuto alla presenza di varianti nella sequenza del DNA, i polimorfismi, diffusi nella popolazione e pertanto facilmente misurabili su grandi gruppi di individui. Negli ultimi 25 anni molti studi hanno cercato di analizzare le associazioni tra polimorfismi del DNA e sviluppo di patologie croniche, grazie al miglioramento delle tecnologie di genotipizzazione e alla disponibilità sempre maggiore di grandi studi o di consorzi di studi con campioni biologici conservati in biobanche <sup>1</sup>.

Il primo approccio epidemiologico utilizzato è stato lo studio di singoli polimorfismi in singoli geni (**candidate gene approach**), basato sull’ipotesi di un potenziale effetto di un dato polimorfismo sulla funzione o sulla concentrazione della proteina risultante e, di conseguenza, di un potenziale coinvolgimento nella patogenesi della malattia. Nell’ambito cardiovascolare, il primo studio risale al 1992 <sup>2</sup>. Gli autori mostrarono che chi era omozigote per un polimorfismo nella regione del gene dell’enzima di conversione dell’angiotensina II, che determinava un aumento dell’espressione della proteina, aveva un maggior rischio di infarto miocardico.

Tuttavia l’approccio del gene candidato non poteva portare molto lontano, considerando che oggi abbiamo identificato più di 5 milioni di polimorfismi in tutto il DNA. Nel 1998 si iniziarono a studiare più polimorfismi contemporaneamente nello stesso gene (**gene-wide approach**) <sup>3</sup> Il limite in questo caso era che alcuni polimorfismi potevano essere associati tra loro (linkage disequilibrium) e potevano quindi mascherarsi a vicenda o esprimere l’associazione di un altro polimorfismo presente in quella



stessa regione. Con il progetto genoma si è riusciti a identificare tutte le combinazioni di polimorfismi e sono nati così i primi studi di associazione tra fenotipi e aplotipi, ovvero sequenze più o meno lunghe di più polimorfismi, presenti su uno stesso filamento del DNA.

La crescente disponibilità di dati genomici, favorita dallo sviluppo di internet e dei database bioinformatici, e il miglioramento delle tecnologie di genotipizzazione che permettono la misura di più polimorfismi in minor tempo e con minori costi, hanno favorito lo sviluppo degli studi genome-wide, studi cioè in cui vengono valutati contemporaneamente centinaia di migliaia di polimorfismi sparsi su tutto il genoma umano. La prima regione genica associata con il rischio di infarto del miocardio in uno studio di genome wide e riconfermata in più studi è stata la regione 9p21, nella quale sono presenti vari geni coinvolti in diverse patologie croniche e una sequenza codificante un “long mRNA”, che regola l’espressione di altri geni, anche distanti. Abbiamo oggi diversi set di polimorfismi associati a diverse patologie cardiache, confermati in più studi o in meta-analisi. Le evidenze più convincenti sono disponibili per gli eventi cardiovascolari maggiori, con più di 100 polimorfismi sparsi nel genoma, associati allo sviluppo di infarto del miocardio o stroke <sup>4</sup>.

Purtroppo però questi polimorfismi spiegano solo una piccola parte della variabilità individuale dovuta ai fattori di rischio genetici, circa il 5%, a fronte del 50% atteso. Ulteriori informazioni stanno arrivando dagli studi di sequenziamento di nuova generazione (**next generation sequencing**), che permettono di studiare praticamente tutti i polimorfismi presenti in una determinata area genica, inclusi quelli con frequenza molto bassa, che sfuggivano invece alle precedenti analisi. Il costo di questa metodica è però ancora troppo alto per permettere il sequenziamento di ampie popolazioni.

## IL CONTRIBUTO DELLA GENOMICA NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE INDIVIDUALE.

Il punto di partenza negli studi di genetica era la possibilità di sviluppare una medicina predittiva e personalizzata. La capacità cioè di migliorare la predizione del rischio di ammalare di una determinata malattia per così adattare sempre di più gli interventi preventivi, terapeutici e riabilitativi al singolo individuo. Nel caso delle malattie cardiovascolari abbiamo la possibilità di valutare il rischio individuale mediante specifici algoritmi, come lo *SCORE* sviluppato a livello europeo e il *punteggio CUORE* specifico per la popolazione italiana <sup>5</sup>. Tali algoritmi utilizzano i dati relativi a 8 fattori di rischio (età, sesso, colesterolemia totale e HDL, pressione arteriosa sistolica e terapia anti-ipertensiva, fumo, diabete) e calcolano il rischio di avere un evento cardiovascolare maggiore entro 10 anni <sup>6</sup>. I buoni risultati ottenuti con l’aggiunta della semplice familiarità per malattie cardiovascolari negli algoritmi di rischio aveva fatto sperare in un buon contributo dei marcatori genetici al miglioramento della predittività <sup>7</sup>. Aggregando poi insieme in un unico score tutti i polimorfismi per cui era stata identificata un’associazione se pur piccola con le malattie cardiovascolari o con i loro fattori di rischio, si è potuto testare cumulativamente la loro capacità predittiva. Tuttavia, né l’aggiunta di singoli polimorfismi genetici, né quella degli score genetici ha dato i risultati sperati <sup>8</sup>: il miglioramento della predizione se pur presente è minimo, riguarda solo alcune classi di rischio ed espone a molti falsi positivi. Il problema è quello di trattare inutilmente le persone classificate erroneamente a maggior rischio, con un aumento notevole dei costi sanitari, considerando anche il grande numero di persone da testare per ottenere un beneficio. Per questo motivo le linee guida non ancora supportano l’utilizzo di marcatori genetici per la predizione del rischio <sup>9</sup>.

## Farmacogenomica delle malattie cardiovascolari

I farmaci per la prevenzione ed il trattamento della malattie cardiovascolari sono molto diffusi e molto efficaci. Tuttavia anche per loro esiste una variabilità di risposta da paziente a paziente che può essere spiegata con l'influenza della variabilità genetica sulla risposta al farmaco. È questa la farmaco-genomica, la branca della farmacologia che correla l'espressione genica o la variazione dei singoli nucleotidi con l'efficacia, la tossicità e le interazioni tra i farmaci.

La farmacogenetica è parte della farmacogenomica e riguarda l'interazione del singolo gene con il farmaco.

Proprio perché individui diversi possono avere risposte diverse allo stesso farmaco si può oggi pensare ad una "personalizzazione" della terapia farmacologica, rischiarando "la notte farmacologica" dei grandi trial clinici dove "tutti i pazienti sono neri" <sup>10</sup>. Le indicazioni terapeutiche vengono derivate da grandi studi epidemiologici o da gruppi di pazienti che raramente sono rappresentativi della popolazione generale. Inoltre l'effetto benefico della maggior parte dei farmaci varia tra il 20 e il 40%, che, pur se statisticamente significativo, riguarda, in fondo, un piccolo gruppo di "responders". Prendiamo come esempio l'aspirina a basse dosi che riduce del 30% il rischio di un secondo infarto: di 100 pazienti con infarto del miocardio dieci avranno un altro infarto entro un anno. Noi daremo a tutti l'aspirina, ma solo 3 beneficeranno del trattamento ("responders"), mentre 7 no ("non responders") e gli altri 90 saranno trattati inutilmente <sup>11</sup>.

I numerosi polimorfismi genetici identificati per la loro influenza sulla patologia cardiovascolare, in termini protettivi o di rischio, sono stati anche testati per identificare individui con differente sensibilità ai farmaci.

Nel campo dei farmaci cardiovascolari particolare interesse ha avuto lo studio dei citocromi, il gruppo di enzimi responsabili del metabolismo di più di 30 tipi di farmaci, tra i quali anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici. La funzionalità di questi enzimi determina quanto farmaco, quanto in forma attiva e per quanto tempo sarà disponibile nell'organismo. È intuitivo che variazioni di origine genetica dell'attività di questi enzimi possono essere responsabili della variabilità degli effetti clinici del farmaco che viene da loro metabolizzato. Il citocromo P450, in particolare, è l'enzima responsabile del metabolismo di due farmaci antitrombotici di largo utilizzo nella pratica clinica quali il warfarin e il clopidogrel, gli unici farmaci per i quali potrebbe esistere attualmente un'applicazione clinica della farmacogenomica.

### L'ESEMPIO DEL WARFARIN

Il Warfarin, un anticoagulante orale, anti-vitamina K, ampiamente usato per la prevenzione e il trattamento di malattie tromboemboliche, è un farmaco difficile da utilizzare a causa delle risposte altamente variabili fra i pazienti e anche all'interno di un singolo paziente. I pazienti in terapia con warfarin richiedono un monitoraggio frequente delle attività di coagulazione del sangue, in particolare nelle prime settimane dopo l'inizio del farmaco, quando il dosaggio terapeutico stabile è ancora in fase di determinazione. Per questo anticoagulante, infatti, il dosaggio di mantenimento può variare fino a dieci volte (da 1 a 10 mg/die), per cui per una stessa dose di farmaco c'è un rischio significativo sia di sanguinamento, se il dosaggio è troppo alto, sia di tromboembolismo, se il dosaggio è troppo basso. Polimorfismi del gene del citocromo 450 (l'allele VKORC1 -1639G>A e gli alleli CYP2C9\*2 e \*3) possono giustificare fino al 45% della variabilità nella risposta terapeutica negli europei e fino al 30% negli africani. Per questo motivo la Food and Drug Administration (FDA) ha riconosciuto, nella scheda tecnica del farmaco, l'utilità dell'analisi genotipica per la gestione della terapia anticoagulante orale.

Il Medco-Mayo Warfarin Effectiveness Study (MM-WES) è stato il primo grande studio progettato per



verificare se l'uso di informazioni genotipiche nella gestione della terapia poteva ridurre l'incidenza di ospedalizzazioni a causa degli eventi avversi (sia sanguinamento che tromboembolismo) da warfarin<sup>12</sup>. I 900 soggetti nei quali era stata effettuata la genotipizzazione in rapporto alla terapia avevano il 31% di riduzione delle ospedalizzazioni totali e il 28% in meno dei ricoveri per sanguinamento o tromboembolismo rispetto al gruppo di controllo, nei sei mesi successivi all'inizio della terapia. Va però tenuto conto della necessità di poter disporre in tempi molto brevi della genotipizzazione del paziente, infatti il vantaggio terapeutico del dato genotipico nell'indirizzare la terapia con warfarin si riduce col tempo: dopo 4-6, 7-9 e 14 giorni dall'inizio della terapia, la percentuale di miglioramento passa rispettivamente da 4-15% a 2-14% e a 4%.

Tuttavia le metanalisi più recenti concludono concordemente che il trattamento con warfarin genotipo-guidato, pur migliorando i marker surrogati di qualità del controllo terapeutico (come il tempo nella finestra terapeutica), non determina un miglior controllo dell'efficacia clinica<sup>13</sup>.

### L'ESEMPIO DEL CLOPIDOGREL

Un'altra potenziale applicazione farmacogenomica alla terapia cardiovascolare riguarda il clopidogrel, un antiaggregante piastrinico ampiamente usato nelle sindromi coronariche post-acute (ACS) e in particolare dopo intervento coronarico percutaneo (PCI). I pazienti presentano risposte variabili alla terapia con clopidogrel, legate alla conversione del clopidogrel nel suo metabolita attivo da parte di uno specifico enzima epatico della famiglia del citocromo P450, denominato CYP2C19. Esistono diverse varianti del gene CYP2C19: l'allele più frequente nella popolazione e che porta ad una proteina normalmente funzionante è denominato \*1, ma l'allele \*2, che invece risulta in una perdita di funzione della proteina codificata, è comune in molte popolazioni. Gli omozigoti per l'allele che determina perdita della funzione (metabolizzatori lenti) rappresentano dal 2% al 3% degli individui di razza bianca e nera, e dal 15% al 20% degli orientali; gli eterozigoti rappresentano dal 30% al 35% e dal 40% al 45%, rispettivamente, di queste popolazioni. Gli alleli associati a una perdita di funzione diminuiscono l'azione del farmaco in modo gene-dipendente; perciò, gli individui trattati con clopidogrel con il genotipo \*2/\*2 presentano una minore risposta rispetto ai soggetti con genotipo \*1/\*2 (metabolizzatori intermedi), che a loro volta presentano una risposta minore rispetto ai pazienti con genotipo \*1/\*1<sup>14</sup>.

Nel marzo 2010 è stato pubblicato il "boxed warning" dell'FDA<sup>15</sup>, che raccomandava ai medici di essere consapevoli che esistono varianti alleliche del citocromo 2C19 (CYP2C19) che non permettono una corretta metabolizzazione del farmaco portando ad un calo della concentrazione del principio attivo del clopidogrel e conseguentemente una sua minor azione antiaggregante. Inoltre l'FDA forniva suggerimenti vaghi sia sul riconoscimento dei portatori che sul modo di trattarli una volta individuati. Informava inoltre dell'esistenza di test in grado di determinare il grado di attività di CYP2C19 e invitava a considerare la possibilità di terapie alternative in caso d'ipofunzionamento CYP2C19 e ad essere consapevoli che, sebbene siano possibili dosi di clopidogrel più elevate (anche doppie) in caso di soggetti ipometabolizzatori, non esistono schemi di terapia approvati per questi pazienti.

Gli studi sulla farmacogenetica del clopidogrel, però, non hanno sempre dato risultati concordii. Recentemente una revisione sistematica di 11 metanalisi sull'associazione tra polimorfismi del CYP2C19 ed efficacia clinica del clopidogrel ha messo in evidenza i limiti e le contraddizioni delle varie metanalisi, concludendo che la gestione personalizzata della terapia con clopidogrel basata sulla genotipizzazione non è sostenuta dall'evidenza clinica attualmente disponibile<sup>16</sup>.

## Metabolomica

I “metaboliti” sono una ampia ed eterogenea classe di composti, di diversa natura chimica, generati come prodotti terminali o intermedi del metabolismo. La determinazione delle concentrazioni dei metaboliti in diversi fluidi biologici ha un ruolo chiave per identificare disfunzioni nei meccanismi di controllo metabolico. Il “profiling” metabolomica sta emergendo prepotentemente come strumento per la previsione del rischio cardiovascolare, dal momento che numerosi marcatori sono stati associati in maniera specifica non solo con particolari eventi cardiovascolari <sup>17-21</sup>, ma anche con condizioni predisponenti come l'aterosclerosi <sup>22</sup>, l'iperglicemia <sup>23</sup>, il diabete di tipo 2 <sup>24</sup>, l'obesità <sup>25, 26</sup> o con fattori protettivi, come l'esercizio fisico <sup>27</sup>. L'analisi del profilo metabolomica come strumento predittivo ha l'indubbio vantaggio di includere una maggioranza di molecole piccole e facilmente determinabili, spesso in una unica analisi e con tecnologie non particolarmente di nicchia. Ciò comporta in genere un maggior grado di trasferibilità alla pratica clinica.

Un caso particolare che non si adatta a questa considerazione è costituito dalla lipidomica <sup>28</sup>, una specifica branca della metabolomica volta a caratterizzare in maniera qualitativa e quantitativa il complesso dei lipidi in cellule, tessuti e fluidi biologici. L'analisi, sia qualitativa sia quantitativa, dei lipidi presenta infatti particolari sfide tecniche e metodologiche, ma sta assumendo notevole interesse considerato il ruolo delle disfunzioni lipidiche nell'evolversi delle patologie cardiovascolari. Ad oggi una pletora di specie lipidiche plasmatiche è stata associata con condizioni quali obesità, diabete, sindrome metabolica, ipertensione, aterosclerosi, malattia coronarica <sup>29-31</sup>.

## Proteomica

Il livello di complessità del proteoma, dovuto in larga parte alla molteplicità ed alla dinamicità delle modifiche post-trascrizionali subite dalle proteine, ha rappresentato una sfida tecnologica e metodologica che per molti anni ha frustrato le speranze di introdurre nella clinica nuovi marcatori proteici. Nel campo della ricerca proteomica cardiovascolare, la difficoltà è stata accresciuta dalla peculiarità del campione biologico di elezione, il plasma <sup>32</sup>. La presenza nel plasma di poche proteine molto abbondanti (come albumina e globuline), rappresentanti circa il 99% della quantità di proteine totali, e l'ampissimo range di concentrazione (12 ordini di grandezza) ha richiesto lo sviluppo di metodi preparativi ed analitici ad hoc, in grado di aumentare la sensibilità di rilevazione.

Dunque, sebbene la proteomica abbia prodotto una quantità considerevole di conoscenze, il tasso di introduzione dei marcatori proposti nella pratica clinica è ad oggi trascurabile. Recentemente, l'American Heart Association ha delineato in maniera esaustiva le problematiche inerenti al trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica <sup>33</sup>. La standardizzazione delle procedure sperimentali ed analitiche è stata riconosciuta come fattore limitante per la riproducibilità e si auspica che l'adozione di linee guida emanate dai maggiori consorzi internazionali dia un'accelerazione alla validazione dei candidati marcatori su larga scala <sup>34</sup>.

La revisione e riorganizzazione dei dati proteomici in base a tali linee guida sembra ad oggi un passo cruciale da compiere. In questa ottica, il consorzio Human Diabetes Proteome Projects (HDPP) ha proceduto ad una riesamina dal punto di metodologico dei maggiori studi proteomici, stilando una lista di priorità dei candidati, in base alla robustezza dei dati sperimentali. Si sono così identificate 25 proteine con il più elevato potenziale di implementazione per la diagnosi del diabete e delle condizioni associate <sup>35</sup>.

Ulteriore beneficio dalla ricerca proteomica è atteso inoltre dallo studio di un campione biologico alternativo al plasma, le piastrine, dato il loro ruolo centrale nella patofisiologia delle malattie cardiovascolari. Lo studio delle variazioni nel complemento proteico piastrinico in diversi stati di malattia mira



a identificare non solo potenziali marcatori, ma anche possibili bersagli terapeutici <sup>36</sup>.

### Conclusioni e prospettive

La sintetica panoramica sullo stato dell'arte di alcune delle maggiori scienze “-omiche” rivela come sia ancora limitato l'impatto reale sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari, soprattutto se paragonato alle enormi aspettative create dalla rivoluzione tecnologica cui abbiamo assistito in anni recenti. Per quanto riguarda la genomica, nonostante le interessanti premesse teoriche e i numerosi dati sperimentali, gli studi clinico-epidemiologici sottolineano la necessità di ulteriori dati e riflessioni prima di ipotizzare un uso estensivo dei test genetici per la predizione del rischio. L'entità del miglioramento del potere predittivo degli algoritmi di rischio comunemente utilizzati, dopo integrazione dei dati genomici, appare deludente rispetto alle aspettative, tuttavia ciò potrebbe suggerire un riposizionamento della strategia di screening genomico. Infatti, il valore aggiunto della caratterizzazione genomica potrebbe essere ben superiore nella fase precedente allo stabilirsi di altri fattori di rischio cardiovascolare, giocando un ruolo chiave nell'aumentare il coinvolgimento del soggetto nella prevenzione primaria proattiva. È chiaro che una tale visione potrà essere avvalorata solo da adeguati studi di popolazione, ma la diminuzione verticale dei costi di caratterizzazione dell'intero genoma che sta avendo luogo potrebbe rendere fattibili tali studi in un tempo ragionevole.

Per quanto riguarda la farmacogenomica, abbiamo visto come questa si sia molto focalizzata sulla gestione clinica dei pazienti in terapia con warfarin o con clopidogrel, con risultati promettenti, ma non ancora ben definiti. Anche in questo caso però, maggior utilità clinica potrà essere ottenuta adottando una visione più ampia sull'utilizzo della farmacogenomica. Ovvero, bisognerà spostare l'attenzione sull'effetto che il profilo farmacogenomico individuale esercita non solo sul singolo farmaco, ma anche sulle interazioni farmaco-farmaco. Considerando quanto spesso il paziente cardiovascolare sia un paziente poli-trattato e quanto le interazioni farmaco-farmaco siano importanti nel determinare l'efficacia e l'aderenza alle terapie, la caratterizzazione di un profilo farmacogenomico ampio (comprendente i maggiori geni polimorfici implicati nel metabolismo farmaci, in particolare i vari citocromi CYP450) consentirebbe di migliorare l'appropriatezza nella prescrizione delle poli-terapie, evitando di somministrare combinazioni con interazioni genotipo-farmaco e farmaco-farmaco deleterie per il paziente, in termini di efficacia ed effetti collaterali.

Infine, ci si attende che gli sforzi posti in essere per riorganizzare, standardizzare e coordinare a livello internazionale la ricerca di nuovi marcatori metabolomici e proteomici possano portare in un futuro prossimo ad introdurre nuovi indici dinamici dello stato di rischio cardiovascolare del paziente, utili al monitoraggio sia dello stato di rischio sia dell'efficacia delle strategie preventive applicate.

La valutazione della sostenibilità dell'implementazione a livello di popolazione di sistemi di screening “-omico”, ovvero la comparazione dei costi economici e sociali imputabili alla strategia di prevenzione con i costi imputabili agli eventi cardiovascolari evitati, rimane un obiettivo primario.

## Referenze

- Gianfagna F, Cugino D, Santimone I, Iacoviello L. From candidate gene to genome-wide association studies in cardiovascular disease. *Thromb Res* 2012;129:320-4.
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
- Iacoviello L, Di Castelnuovo A, De Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:79-85.
- CARDIoGRAMplusC4D Consortium. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47:1121-30.
- Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S; CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol.* 2005;34:413-21.
- Kirchhof P, Sipido KR, Cowie MR, Eschenhagen T, Fox KA, Katus H, Schroeder S, Schunkert H, Priori S; ESC CRT R&D and European Affairs Work Shop on Personalized Medicine. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;35:3250-7.
- Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancina G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. *Prev Med* 2014;64:75-80.
- Brautbar A, Ballantyne CM, Lawson K, Nambi V, Chambless L, Folsom AR, Willerson JT, Boerwinkle E. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:279-85.
- Smith JA, Ware EB, Middha P, Beacher L, Kardia SL. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Rep* 2015;2:180-190.
- de Gaetano G, Cerletti C, Iacoviello L, Donati MB. The epidemiological night where all patients are black: will pharmacogenetics shed some light? *Thromb Res.* 2003;112(5-6):273-4.
- de Gaetano G, Cerletti C, Dejana E, Vermeylen J. Current issues in thrombosis prevention with antiplatelet drugs. *Drugs.* 1986;31:517-49.
- Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-12.
- Rane A, Lindh JD. Pharmacogenetics of anticoagulants. *Hum Genomics Proteomics* 2010;2010:754919.
- Angiolillo DJ, Ferreiro JL, Price MJ, Kirtane AJ, Stone GW. Platelet function and genetic testing. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17 Suppl):S21-31.
- Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-41.
- Osnabrugge RL, Head SJ, Zijlstra F, ten Berg JM, Hunink MG, Kappetein AP, Janssens AC. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med.* 2015;17:3-11
- Kordalewska M, Markuszewski MJ. Metabolomics in cardiovascular diseases. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;113:121-36.
- Shah SH, Newgard CB. Integrated metabolomics and genomics: systems approaches to biomarkers and mechanisms of cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Apr;8(2):410-9
- Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: form and function. *Circulation.* 2012; 126: 1110-1120
- Würtz P, Havulinna AS, Soininen P et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation.* 2015;131:774-785
- Rasmiena AA, Ng TW, Meikle PJ. Metabolomics and ischaemic heart disease. *Clinical Science (2013)* 124, 289-306
- Würtz P, Raiko JR, Magnussen CG et al. High-throughput quantification of circulating metabolites improves prediction of subclinical atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2012;33:2307-2316.
- Stancáková A, Civelek M, Saleem NK et al. Hyperglycemia and a common variant of GCKR are associated with the levels of eight amino acids in 9,369 Finnish men. *Diabetes.*2012;61:1895-1902.
- Mahendran Y, Cederberg H, Vangipurapu J et al. Glycerol and fatty acids in serum predict the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in Finnish men. *Diabetes Care.* 2013;36:3732-3738
- Perng W, Gillman MW, Fleisch AF et al. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity (2014)* 22, 2570-2578.
- Chen HH, Tseng Y2, Wang SY et al. The metabolome profiling and pathway analysis in metabolic healthy and abnormal obesity. *Int J Obes.* 2015;39(8):1241-8
- Huffman KM, Koves TR, Hubal MJ et al. Metabolite signatures of exercise training in human skeletal muscle relate to mitochondrial remodelling and cardiometabolic fitness. *Diabetologia.* 2014;57(11):2282-95.
- Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med.* 2011;365:1812-1823.
- Zhao YY, Miao H, Cheng XL et al. Lipidomics: Novel insight into the biochemical mechanism of lipid metabolism and dysregulation-associated disease. *Chemico-Biological Interactions* 2015; 240: 220e238
- Weir JM1, Wong G, Barlow CK et al. *Lipid Res.* 2013; 54: 2898e2908. Plasma lipid profiling in a large population-based cohort, J.



31. Meikle PJ, Wong G, Barlow CK et al. Plasma lipid profiling shows similar associations with prediabetes and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(9):e74341
32. Van Eyk JE. Overview: The Maturing of Proteomics in Cardiovascular Research. *Circ Res*. 2011;108(4):490-8
33. Lindsey ML, Mayr M, Gomes AV, et al.. Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(9):852-72
34. Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature*. 2011;469(7329):156-7.
35. Schvartz D, Bergsten P, Baek KH et al. The Human Diabetes Proteome Project (HDPP): The 2014 update. *Translational Proteomics* 2015; 8:1-7
36. Vélez P, García A. Platelet proteomics in cardiovascular diseases. *Translational Proteomics* 2015; 7: 15-29



## DICHIARAZIONE CONFLITTI D'INTERESSE AUTORI

TITOLO DEL DOCUMENTO:

### LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PERSONALIZZATA

I sottoscritti Autori trasferiscono la proprietà dei diritti di autore al documento “La Prevenzione Cardiovascolare Personalizzata”. Essi dichiarano che il capitolo è originale, non è stato inviato per la pubblicazione ad altro documento e non è stato già pubblicato né integralmente né in parte. Essi dichiarano di aver partecipato alla stesura e alla revisione del manoscritto presentato, di cui approvano i contenuti.

Si impegnano, infine, a segnalare a SIPREC i seguenti conflitti di interesse, in particolare accordi finanziari con ditte farmaceutiche o biomedicali i cui prodotti siano pertinenti all'argomento trattato nel manoscritto:

Professor Marcello Arca: MSD, Regeneron, Pfizer, Sanofi, Astra Zeneca, Aegerion, Yonis

Professor Stefano Del Prato: Merck Sharpe & Dohme, Novartis Pharmaceutical Co, Novo Nordisk, Astra Zeneca, Boheringer Ingelheim, Eli Lilly & Co, GlaxoSmithKline, Hanmi Pharmaceuticals, Intarcia, Janssen Pharmaceutics, Sanofi, Servier, Takeda Pharmaceuticals.







Con il patrocinio di:

 **Centro Studi  
Nazionale su Salute  
e Medicina di Genere**



Società Italiana Medicina Personalizzata



**Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa  
Legg Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa**



SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'ARTERIOSCLEROSI

