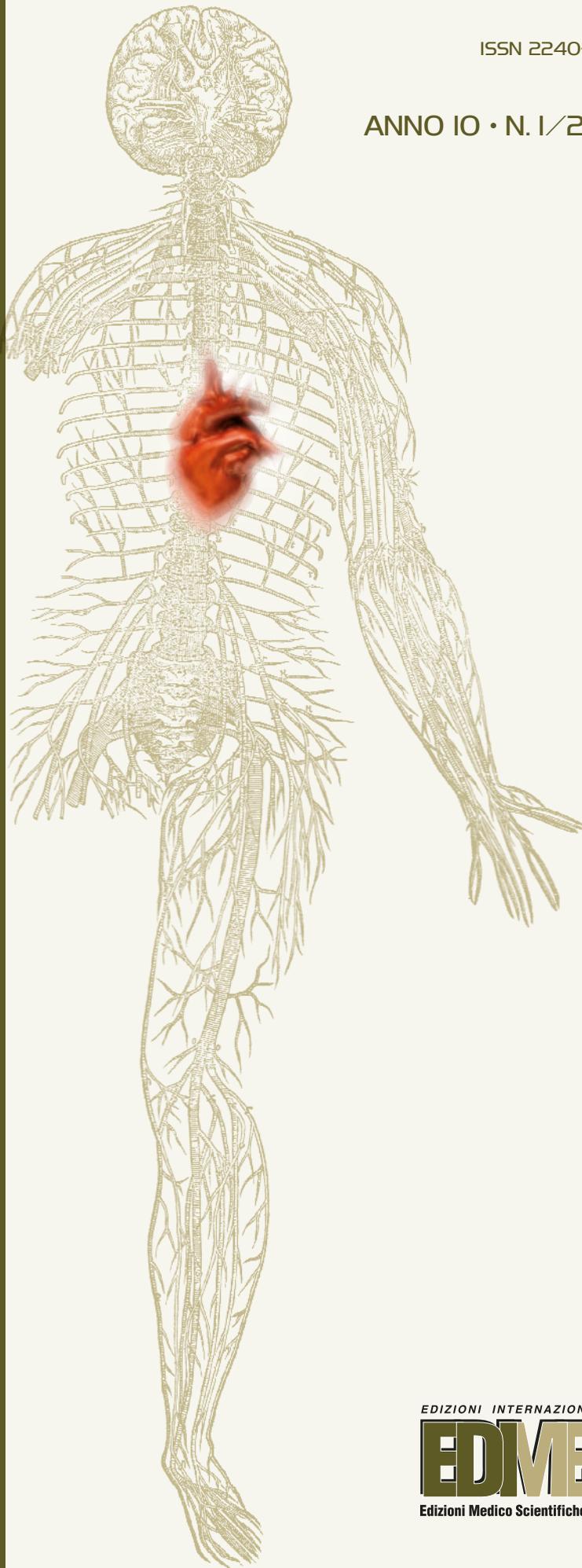


# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



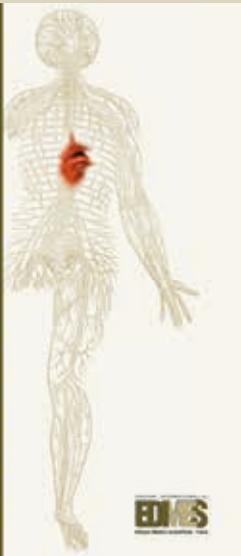
ISSN 2240-4821

ANNO 10 • N. 1/2019

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana  
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

**Direttori emeriti**

A. Ventura  
G.F. Salvioli  
G. Crepaldi  
E. Mannarino  
R. Fellin  
A. Mezzetti

**Direttore scientifico**

E. Manzato (Padova)

**Editore**

L. Cattin (Trieste)

**Vice Editore**

F. Angelico (Roma)

**Responsabili di area**

*Review e Linee Guida* – D. Sommariva (Milano)  
*Ricerca e Farmacologia* – G.D. Norata (Milano)  
*Studi Clinici* – M. Pirro (Perugia)  
*Epidemiologia* – Salvatore Panico (Napoli)

**Comitato di Redazione**

C.M. Barbagallo (Palermo)  
A. Belfiore (Bari)  
M. Del Ben (Roma)  
O. Guardamagna (Torino)  
M.R. Mannarino (Perugia)  
T. Montalcini (Catanzaro)  
L. Pisciotta (Genova)  
A. Poli (Milano)  
T. Sampietro (Pisa)  
R. Sarzani (Ancona)  
G.B. Vigna (Ferrara)  
A. Zambon (Padova)

**Segreteria editoriale**

V. Flores d'Arcais  
E. Loggia  
R. Zecca

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano  
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

*In copertina:* De Humani Corporis Fabrica  
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

## SOMMARIO

### EDITORIALE

**Atherosclerosis: necessità di una visione integrata ..... 7**  
**Atherosclerosis: need for an integrated vision**  
*Renato Fellin, Luigi Cattin, Enzo Manzato*

### FOCUS SULLA GENETICA

**Epigenetica e patologie Cardiometaboliche: nuove prospettive ..... 7**  
**Epigenetics and cardiometabolic diseases: new perspectives**  
*Raffaella Longo, Alessandra Ferrari, Rui Silva, Maria Marchesi,  
Nico Mitro, Donatella Caruso, Emma De Fabiani, Maurizio Crestani*

### INVECCHIAMENTO

**Approccio clinico alle malattie cardiovascolari  
nel soggetto anziano ..... 22**  
**Clinical approach to cardiovascular diseases in the elderly subject**  
*Anna Belfiore*

### FATTORI DI RISCHIO

**Ipercolesterolemia familiare e rischio cardiovascolare:  
c'è solo il colesterolo LDL? ..... 38**  
**Familial hypercholesterolemia and cardiovascular risk:  
is there only LDL cholesterol?**  
*Elena Cosentini, Massimo R. Mannarino, Matteo Pirro,  
Vanessa Bianconi*

### MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

**La simulazione nella formazione dello studente di medicina ..... 56**  
**Simulation-based medical student education**  
*Renzo Carretta*

### NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

**American Heart Association (AHA) ..... 60**

### LETTERA AL GIORNALE ..... 64

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES  
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA  
Via Riviera 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it



## Consiglio Direttivo SISA

Enzo Manzato - *Presidente*  
 Anna Belfiore  
 Giulia Chiesa  
 Francesco Cipollone  
 Gennaro Marotta  
 Antonino Saitta  
 Anna Solini  
 Patrizia Tarugi  
 Gaetano Vaudo  
 Maurizio Averna - *Past President*  
 Marcello Arca - *Segretario*

## Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Adriatica)  
 Piero Portincasa (Appulo-Lucana)  
 Arcangelo Iannuzzi (Campania)  
 Sergio D'Addato (Emilia-Romagna)  
 Lorenzo Loffredo (Lazio)  
 Alberico L. Catapano (Lombardia)  
 Luigi Gentile (Piemonte-Liguria-  
 Valle d'Aosta)  
 Antonio Baule (Sardegna)  
 Tiziana Montalcini (Siculo-Calabria)  
 Tiziana Sampietro (Toscana)  
 Nadia Citroni (Triveneto)  
 Giovanni Ciuffetti (Umbria)

## Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118  
 00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242  
 del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

## Norme editoriali

### Pubblicità/Abbonamenti

Redazione GIA  
 Via Balzaretto, 7  
 20133 Milano  
 Tel. 0249636373  
 Fax 0249633384  
 E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

### Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

### Periodicità

Trimestrale

### Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

### TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

### Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
  - **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
  - **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
  - **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

### Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

### Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

**Glossario:** È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

**Elenco degli argomenti trattati:** A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

**Bibliografia:** Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

**Questionario di auto-apprendimento:** Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

### Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

### Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

### NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

# PRESENTAZIONE DEL NUMERO

## ■ Focus

### **Epigenetica e malattie cardiometaboliche**

Il Giornale si è già occupato di epigenetica, in questa rassegna se ne parla in termini di meccanismi biochimico-molecolari - metilazione del DNA, modificazioni post trasduzionali ed altri - che influenzano le funzioni del genoma senza implicare cambiamenti della sequenza del DNA. In particolare si approfondisce la rilevanza della regolazione epigenetica nelle malattie metaboliche.

## ■ Invecchiamento

### **Approccio clinico alle malattie cardiovascolari nell'anziano**

Le attuali linee guida offrono poche e incerte raccomandazioni sulla gestione delle malattie cardiovascolari nell'anziano, spesso escluso dagli studi clinici. La rassegna, didattica e molto aggiornata, descrive la fisiopatologia dell'invecchiamento cardiovascolare e propone alcune considerazioni sulla gestione delle più comuni malattie, sottolineando la necessità di un approccio clinico centrato sul paziente.

## ■ Fattori di Rischio

### **Non solo colesterolo nel rischio dell'ipercolesterolemia familiare (FH)**

Nei pazienti FH con la stessa mutazione genica, le manifestazioni cliniche di danno vascolare e l'incidenza di eventi possono essere molto variabili. Oltre ai livelli di C-LDL, altri fattori possono contribuire a spiegare l'elevato rischio cardiovascolare. Questa rassegna discute il ruolo dei fattori di rischio tradizionali e l'impatto di alcuni fattori emergenti nell'insorgenza precoce della malattia aterosclerotica.

## ■ Medicina, Scienza e Società

### **La simulazione nella formazione**

L'articolo discute l'efficacia pedagogica degli strumenti di simulazione nella formazione degli studenti di medicina.

# BORSA DI STUDIO "Andrea Mezzetti" 2019

È stato pubblicato sul sito  
della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi  
il Bando per l'assegnazione delle Borsa di Studio "Andrea Mezzetti" 2019.

La domanda di partecipazione alla Borsa  
deve essere presentata entro il giorno 15 giugno 2019  
attraverso il portale dedicato disponibile all'indirizzo web:

[www.sisa.it/BorsaMezzetti2019](http://www.sisa.it/BorsaMezzetti2019)



The screenshot shows the website for the Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi (SISA). At the top, there is a navigation bar with the SISA logo (a red stylized 'A' inside a circle) and a search bar labeled "Cerca nel sito" with a "CERCA" button. Below the navigation bar, the main header reads "SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI". A secondary navigation bar contains links: "HOMEPAGE", "LA SOCIETÀ", "SEZIONI REGIONALI", "RICERCA E PREMI", "ISCRIZIONE", "FONDAZIONE SISA", and "CONTATTACI". The main content area features a section titled "Borsa di Studio Andrea Mezzetti - 2019". On the left of this section is a portrait of a man in a suit and glasses. To the right of the portrait, the text states: "La Fondazione SISA istituisce una borsa di studio del valore di 25.000€, riservata a giovani ricercatori che non abbiano ancora compiuto i 35 anni di età. Il Consiglio Direttivo di SISA e quello di Fondazione SISA vogliono in questo modo ricordare il nostro compianto Presidente che tanto aveva a cuore la crescita culturale dei nostri giovani." Below this text are two links: "Bando Borsa di Studio 'Andrea Mezzetti' 2019" and "Linee guida per la compilazione". To the right of the main content is a "Login" form with fields for "Email" and "Password", a "LOGIN" button, and a "Create new account" link. At the bottom of the page, a footer provides the address: "Fondazione SISA Per la Promozione della Ricerca sulle Malattie da Arteriosclerosi Via G. Balzaretti, 7 - 20133 - Milano".

## EDITORIALE

# ATEROSCLEROSI: NECESSITÀ DI UNA VISIONE INTEGRATA

## Atherosclerosis: need for an integrated vision.

I progressi compiuti negli ultimi 50 anni in ambito sperimentale e clinico sulla aterosclerosi (ATS) hanno ampliato enormemente le conoscenze della malattia, tanto da determinare un *jatus* tra comprensione teorica dei suoi vari aspetti e capacità di curarla, se non di prevenirla. Sono noti i rilievi epidemiologici nei Paesi occidentali e in quelli in via di sviluppo, la migliore definizione dei fattori di rischio, il ruolo dell'alimentazione, le alterazioni morfologiche e funzionali dell'endotelio nelle fasi iniziali dell'aterogenesi, i meccanismi di progressione delle lesioni e delle complicanze, il ruolo delle alterazioni genetiche, i quadri clinici dell'ATS distrettuale, il miglioramento delle tecniche diagnostiche, la disponibilità di nuovi farmaci, i risultati dell'intervento dietetico e farmacologico nella prevenzione primaria e secondaria, nonché della chirurgia vascolare in quest'ultima. In questo ampio panorama lo studio del binomio colesterolo - ATS dal punto di vista sperimentale, epidemiologico, genetico, clinico e farmacologico ha fornito una consistente base interpretativa dell'eziopatogenesi della malattia, della sua evoluzione e della possibile prevenzione, in una parola della sua storia naturale. Un progresso formidabile se osservato nella visione retrospettiva degli ultimi decenni. L'evoluzione della ricerca medica ha determinato tuttavia la frammentazione delle conoscenze in diversi settori, che rende spesso incerto o incompleto l'approccio clinico globale e, di conseguenza, l'efficacia dell'in-

tervento terapeutico. Siamo diventati specialisti, di volta in volta, in uno di questi settori, mentre la natura multifattoriale della malattia, la sua complessità e la varietà dei quadri clinici richiedono un intervento globale nella prevenzione di popolazione e ancor più nel singolo paziente.

Un approccio globale è ancor più necessario nella didattica di tutti i giorni agli studenti e ai medici specializzandi, sia a livello universitario che ospedaliero. La chiarezza di come e quanto ridurre la colesterolemia, la sicurezza nell'affrontare pazienti complessi con diversi fattori di rischio, segnatamente diabete e/o ipertensione arteriosa e ATS sintomatica o silente, richiedono una preparazione culturale e uno sforzo operativo di ampio respiro, che vada oltre le singole problematiche lipidologiche. Si aggiunga la dimensione del problema sanitario tenendo presente che l'ATS rimane la prima causa di malattia e di morte nelle popolazioni occidentali.

Queste riflessioni hanno indotto chi scrive a proporre al Consiglio Direttivo della SISA e della Fondazione SISA l'opportunità di realizzare un numero monografico del Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi, nel quale trovi spazio una sintesi aggiornata di ogni aspetto riguardante l'ATS, offerta all'attenzione dei nostri soci e dei lettori della nostra rivista.

R. Fellin  
L. Cattin  
E. Manzato



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'ATEROSCLEROSI

**33° CONGRESSO NAZIONALE**

**S.I.S.A.**

**ROMA, 24/26 NOVEMBRE 2019**



**SEDE CONGRESSUALE**

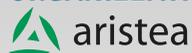
NH Vittorio Veneto  
Corso d'Italia, 1 • 00198 Roma  
Tel. 06 84951

**SEGRETERIA S.I.S.A.**



V.le Maresciallo Pilsudski, 118  
00197 Roma  
Tel. 06 845431 • Fax 06 84543700  
E-mail [info@sisa.it](mailto:info@sisa.it) • Web [www.sisa.it](http://www.sisa.it)

**SEGRETERIA  
ORGANIZZATIVA**



V.le Maresciallo Pilsudski, 118  
00197 Roma  
Tel 06 845431 • Fax 06 84543700  
E-mail [roma@aristeia.com](mailto:roma@aristeia.com)  
Web [www.aristeia.com](http://www.aristeia.com)

[www.sisa.it](http://www.sisa.it)



**FOCUS SULLA GENETICA**

# EPIGENETICA E PATOLOGIE CARDIOMETABOLICHE: NUOVE PROSPETTIVE

## Epigenetics and cardiometabolic diseases: new perspectives

**RAFFAELLA LONGO<sup>1</sup>, ALESSANDRA FERRARI<sup>1,2</sup>, RUI SILVA<sup>1,3</sup>, MARTA MARCHESI<sup>1</sup>,  
NICO MITRO<sup>1</sup>, DONATELLA CARUSO<sup>1</sup>, EMMA DE FABIANI<sup>1</sup>, MAURIZIO CRESTANI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>Indirizzo attuale: Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, USA;

<sup>3</sup>Indirizzo attuale: Department of Life Sciences of the Faculty of Sciences & Technology of the University of Coimbra, Coimbra, Portugal; CNC.IBILI – Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

### SUMMARY

In recent years the connection between metabolism and epigenetics in cardiometabolic diseases has been highlighted by numerous publications. The availability of metabolites is a crucial factor that affects not only cellular metabolism but also the epigenetic regulation of gene expression, two aspects that can be altered in cardiometabolic diseases. In fact, epigenome modifiers are enzymes that use as intermediate substrates or cofactors of metabolism. This review emphasizes the importance of epigenetic regulation in metabolic pathologies. In particular, we examine the correlations between epigenetics and obesity and type 2 diabetes, important risk factors for cardiovascular diseases. Closely interconnected to these pathologies, non-alcoholic fatty liver disease is also a metabolic pathology of great importance, and we examine possible relations with epigenetic mechanisms. Furthermore, we will discuss possible therapeutic approaches based on the remodeling of the “pathological” epigenome and of the metabolism.

**Keywords:** *Metabolic diseases, regulation of metabolism, epigenetics, diabetes, obesity, fatty liver disease.*

### Indirizzo per la corrispondenza

Maurizio Crestani, PhD  
Laboratorio “Giovanni Galli” di Biochimica e  
Biologia Molecolare – Spettrometria di Massa  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e  
Biomolecolari - DiSFeB  
Università degli Studi di Milano  
E-mail: maurizio.crestani@unimi.it

### Epigenetica

La definizione di epigenetica indica quei meccanismi che influenzano le funzioni del genoma senza implicare cambiamenti della sequenza del DNA. Tra questi meccanismi sono compresi la metilazione del DNA, le modificazioni post-traduziona-

### Elenco degli argomenti trattati

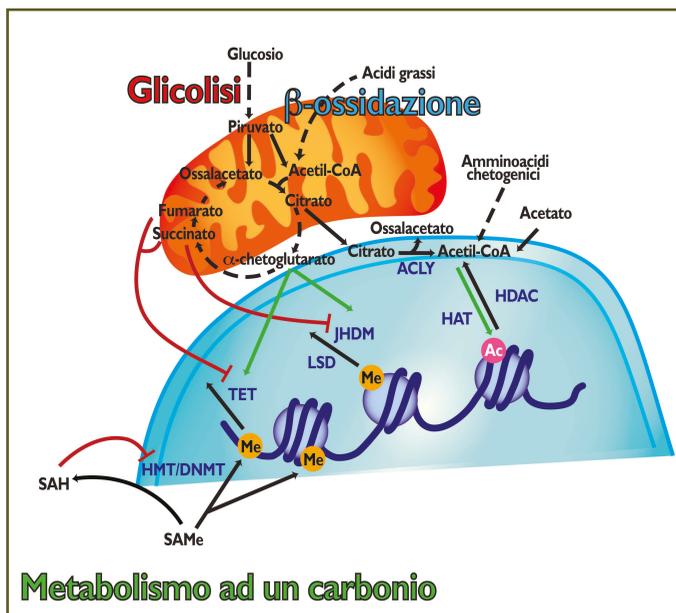
- Epigenetica.
- Intermedi del metabolismo regolano l'attività di enzimi modificatori dell'epigenoma.
- Epigenetica nelle malattie metaboliche.
- Interrelazioni tra obesità e diabete di tipo 2 e meccanismi epigenetici.
- Correlazioni tra NAFLD ed epigenetica.
- Prospettive future nell'epigenetica delle malattie metaboliche.

li degli istoni (es. acetilazioni, metilazioni, fosforilazioni, ADP-ribosilazioni) e meccanismi che implicano l'intervento di RNA non codificanti (microRNA, long non-coding RNA). Gli studi pubblicati nell'ultimo decennio indicano che la cromatina e le sue modificazioni rappresentano un'interfaccia tra l'ambiente (nel suo significato

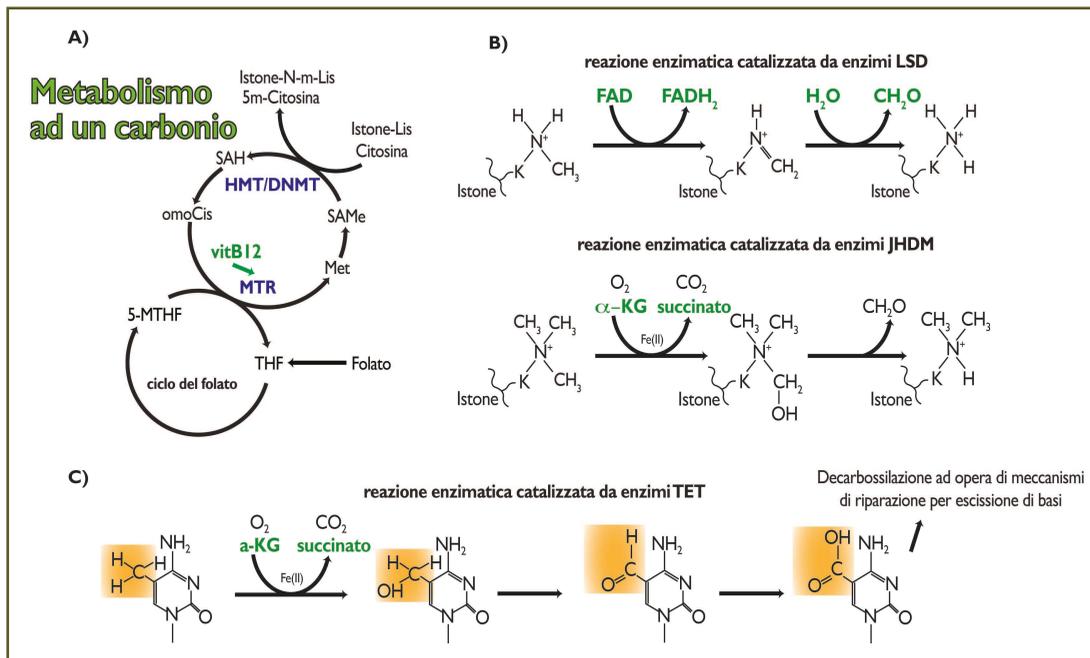
più ampio) che circonda un organismo vivente, il genoma e le funzioni cellulari ad esso sottese. Tramite questa interfaccia gli organismi viventi sono in grado di adattarsi ai cambiamenti ambientali, non solo attuando risposte cellulari ma anche incorporando una memoria epigenetica che può essere trasmessa a generazioni successive. I fattori nucleari che inducono modificazioni epigenetiche richiedono intermedi del metabolismo e cofattori per le relative reazioni enzimatiche e ciò mette in luce un forte legame tra epigenetica e metabolismo che in realtà possono essere riuniti in una visione comprensiva di questi processi (*Figura 1*). Da questa considerazione ne consegue che la disponibilità di intermedi metabolici può influenzare l'attività degli enzimi responsabili delle modificazioni dell'epigenoma e determinare il rimodellamento della cromatina.

In questa sezione, faremo una carrellata di meccanismi mediante i quali l'attività di enzimi coinvolti nelle modificazioni dell'epigenoma può essere modulata da intermedi metabolici.

La metilazione del DNA e degli istoni è mediata rispettivamente da DNA metiltransferasi (DNMT) e istone metiltransferasi (HMT). Questi enzimi catalizzano il trasferimento del gruppo metilico dalla S-adenosil metionina (SAmE) alle citosine presenti nelle isole CpG del DNA, sequenze genomiche ricche in G e C, e sui residui amminoacidici di lisina e arginina nelle code degli istoni; queste reazioni generano il sottoprodotto S-adenosil omocisteina (SAH) (*Figura 2A*). SAmE and SAH sono intermedi del cosiddetto metabolismo ad un carbonio. La diminuzione di assunzione di metionina, l'amminoacido precursore di SAmE e SAH, e di suoi derivati con la dieta altera la metilazione del DNA (1) e degli istoni (2). In quest'ultimo studio gli autori hanno anche evidenziato una ridu-



**Figura 1** - Integrazione del metabolismo e delle modificazioni dell'epigenoma. Intermedi del metabolismo influenzano l'epigenoma, fungendo da substrato o cofattore degli enzimi modificatori epigenetici. Le frecce verdi rappresentano meccanismi di attivazione; le frecce rosse rappresentano meccanismi di inibizione.



**Figura 2** - Intermedi metabolici e cofattori nelle reazioni di metilazione e demetilazione del DNA e gli istoni. a) ciclo della metionina e del folato; b) rappresentazione delle reazioni enzimatiche catalizzate dagli enzimi che demetilano gli istoni; c) demetilazione del DNA. In verde sono rappresentati i cofattori delle reazioni.

zione del marcatore istonico H3K4me3, indicatore di trascrizione attiva, nonché degli enzimi coinvolti nel metabolismo ad un carbonio, suggerendo quindi una regolazione a *feedback* per ridurre l'utilizzo di SAMe in carenza di metionina. Poiché in soggetti umani le variazioni dei livelli di metionina dipendono dalla dieta, è probabile che la metilazione del DNA e degli istoni possa dipendere dalla composizione dei nutrienti attraverso il metabolismo della metionina (2). È importante ricordare che anche folati, vitamina B12 e vitamina B6 sono coinvolti nel metabolismo ad un carbonio e quindi anche i livelli di questi composti possono contribuire alle metilazioni di DNA ed istoni. Si ipotizza che la demetilazione del DNA abbia luogo in due tappe: nella prima reazione gli enzimi Ten-eleven Translocation (TET) convertono le metilcitosine in idrossime-

tilcitosine che poi sono successivamente demetilate. Due differenti tipi di enzimi sono responsabili della demetilazione degli istoni: lysine-specific histone demethylases (LSDs), che utilizzano FAD come cofattore convertito a FADH<sub>2</sub>, and Jumonji-C domain containing histone demethylases (JHDM), che viceversa utilizzano ossigeno, Fe(II) e  $\alpha$ -chetoglutarato con un meccanismo catalitico simile a quello degli enzimi TET e producono succinato, che, assieme al fumarato, inibisce l'attività degli enzimi JHDM e TET (Figura 2B e 2C). Lo sbilanciamento degli intermedi del ciclo di Krebs  $\alpha$ -chetoglutarato, succinato e fumarato può, pertanto, influenzare le modificazioni epigenetiche.

Un'altra importante modificazione delle code istoniche è l'acetilazione in corrispondenza del gruppo amminico  $\epsilon$  dei residui di lisina. L'equilibrio tra le attività de-

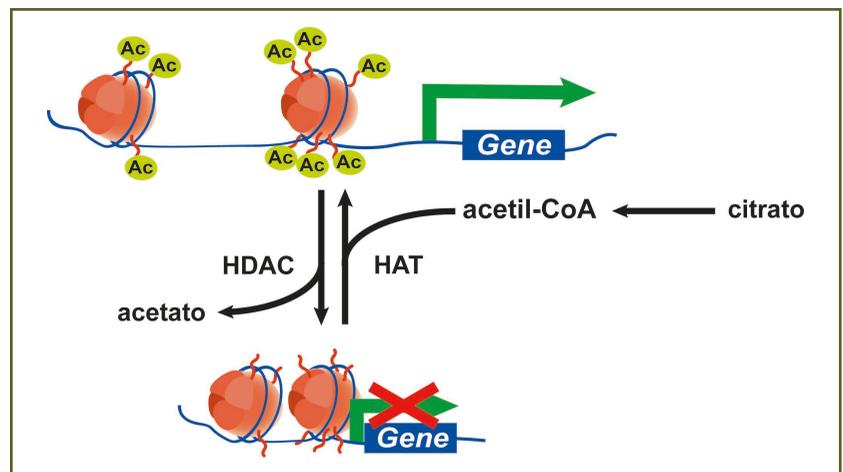
gli enzimi istone acetiltransferasi (HAT) e istone deacetilasi (HDAC) determina il livello di acetilazione degli istoni (Figura 3). In generale, l'acetilazione degli istoni si associa ad un aumento della trascrizione perché questa modificazione apre la cromatina rendendola più accessibile ai fattori di trascrizione. Mentre le HDAC, rimuovendo i gruppi acetile, compattano la cromatina e agiscono da corepressori della trascrizione. Il substrato per l'acetilazione degli istoni è l'acetil-CoA, prodotto dalla scissione del citrato operata dall'enzima ATP-citrato liasi (ACLY). Questo enzima è notoriamente coinvolto nelle vie biosintetiche degli acidi grassi e del colesterolo, tuttavia evidenze relativamente recenti hanno messo in luce che ACLY può localizzarsi anche nel nucleo dove consente la produzione di acetil-CoA necessario per l'acetilazione delle lisine nelle code istoniche (3). Oltretutto, è stato dimostrato che la disponibilità del glucosio influenza l'acetilazione degli istoni dipendente da ACLY. Ciononostante, le molecole di acetil-CoA per l'acetilazione della cromatina possono derivare da altre fonti. Recentemente, gruppi di ricerca indipendenti (4, 5) hanno dimostrato che gli acidi grassi

possono fornire acetil-CoA per l'acetilazione degli istoni, attraverso la  $\beta$ -ossidazione negli adipociti del tessuto adiposo bianco (WAT) sottocutaneo. Nelle cellule tumorali l'acetato è impiegato come donatore di gruppi acetile per l'acetilazione istonica in condizione di ipossia (6). Per contro, l'attività delle HDAC è regolata da metaboliti e cofattori. Il  $\beta$ -idrossibutirrato, un corpo chetonico circolante in condizioni di digiuno o sforzo fisico prolungato, inibisce l'attività delle HDAC di classe I (HDAC1, HDAC2 e HDAC3) e protegge dallo stress ossidativo aumentando l'espressione di superossido dismutasi 2 e di catalasi (7). Anche il cofattore  $NAD^+$  regola altre HDAC: le sirtuine, HDAC di classe III, sono attivate quando il rapporto  $NAD^+/NADH$  aumenta, condizione che si verifica quando lo stato energetico della cellula è basso in seguito per esempio ad attività fisica. Per questo motivo, le sirtuine sono considerate veri e propri sensori dello stato energetico della cellula.

In questa breve rassegna illustreremo come le alterazioni del metabolismo e la riprogrammazione di varie vie metaboliche possa influenzare la regolazione epigenetica dell'espressione genica in stati patologi-

**Figura 3** - Acetilazione e deacetilazione della cromatina.

L'aggiunta di gruppi acetile (Ac) alle code istoniche da parte di enzimi HAT rende accessibile la cromatina agli attivatori della trascrizione, promuovendo la trascrizione dei geni (freccia verde). Gli enzimi HDAC rimuovono i gruppi acetile e compattano la cromatina, agendo da corepressori della trascrizione.



ci su base metabolica. Faremo inoltre alcune considerazioni attuali e possibili opzioni terapeutiche che agiscono modulando l'attività di modificatori dell'epigenoma.

### Epigenetica nelle malattie metaboliche

Le malattie su base metabolica, tra cui diabete, obesità e aterosclerosi, affliggono milioni di persone sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo. Oltre ad una componente genetica, queste malattie sono legate all'alimentazione ed a modificazioni epigenetiche che possono alterare la trascrizione di specifiche regioni del genoma. Numerosi studi hanno analizzato l'effetto di componenti della dieta sull'epigenoma e sulla trascrizione genica. L'alimentazione può influenzare le modificazioni dell'epigenoma mediante l'inibizione degli enzimi DNA metiltransferasi e istone deacetilasi o fornendo i gruppi funzionali per la metilazione del DNA e le modificazioni post-traduzionali degli istoni. La disponibilità di nutrienti durante la gravidanza può alterare i marcatori epigenetici nella discendenza e questa evidenza rafforza l'ipotesi "siamo ciò che mangiamo ma anche ciò che i nostri genitori hanno mangiato".

Le principali sfide dell'epigenetica nelle malattie metaboliche sono l'identificazione di biomarcatori epigenetici predittivi di suscettibilità individuale all'insorgenza della malattia e della possibile loro trasmissione alle future generazioni, il riconoscimento di fattori ambientali in grado di modulare l'espressione genica mediante meccanismi epigenetici e lo sviluppo di farmaci o componenti della dieta che possano modificare i marcatori epigenetici. In questa sezione discuteremo il ruolo di alcuni metaboliti e di composti bioattivi nella modulazione di marcatori epigenetici collegati a disordini metabolici.

### Obesità e diabete mellito di tipo 2

L'obesità è una condizione patologica multifattoriale in cui la predisposizione genetica/epigenetica, il metabolismo, il comportamento alimentare, l'attività fisica e i fattori socio-culturali giocano un ruolo fondamentale. In generale, l'obesità è causata da uno sbilanciamento energetico in cui l'introito calorico supera la spesa energetica e induce un eccessivo accumulo di grasso. L'obesità è ormai considerata una vera e propria epidemia globale. Spesso è associata ad altre alterazioni del metabolismo come insulino-resistenza, intolleranza al glucosio, ipertensione e dislipidemia, a definire un quadro patologico indicato come "sindrome metabolica" o "sindrome X". L'obesità è inoltre un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 (T2DM). In anni più recenti la combinazione di studi di associazione genome-wide (GWAS) con approcci di metabolomica (mGWAS) ha offerto l'opportunità di studiare l'influenza di fattori genetici sui tratti metabolici. A questo proposito, Kim et al. (8) hanno dimostrato che uno specifico polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) sul gene *FTO* (*Fat mass and obesity associated*) influenza i livelli circolanti di sette metaboliti implicati nel metabolismo di fosfolipidi e aminoacidi, associati ad obesità e T2DM. Il gene *FTO* codifica per una DNA demetilasi  $\alpha$ -chetoglutarato-dipendente espressa nell'ipotalamo e coinvolta nella regolazione del bilancio energetico e dell'appetito (9). L'iperespressione di *Fto* in topi aumenta la massa corporea e la massa grassa a causa di un aumento del consumo di cibo (10), viceversa modelli murini *Fto* knock-in con mutazione *loss of function* o *Fto* knock-out hanno un fenotipo magro (11, 12). Nello studio di Jia e colleghi (13) si dimostra che il principale substrato dell'enzima FTO è il residuo di

N6-metiladenosina nell'RNA (m<sup>6</sup>A-RNA). Questa scoperta ha fatto emergere la possibilità che l'alterazione m<sup>6</sup>A-RNA potesse essere un importante marcatore epitrascrittomico (14). Infatti, è stato dimostrato che la presenza di questa alterazione è regolata in risposta a stimoli, quali la disponibilità di energia e di nutrienti (15, 16). Oltre a questa regolazione post-trascrizionale, FTO agisce come coattivatore trascrizionale interagendo con proteine CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs) (17).

Recentemente, lo sviluppo di tecnologie high-throughput e l'introduzione di epigenome-wide association studies (EWAS) hanno permesso di approfondire come lo stile di vita e le abitudini alimentari contribuiscano ai cambiamenti epigenetici e come queste alterazioni possano essere correlate allo sviluppo di disfunzioni metaboliche. A questo proposito, Demerath et al. (18) hanno evidenziato l'esistenza di un'associazione tra obesità e arricchimento nelle cellule circolanti di motivi di metilazione su siti CpG di geni che codificano enzimi appartenenti a vie metaboliche, come il metabolismo lipidico ed energetico. In un altro studio, Dick e collaboratori (19) hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione inversa tra l'espressione di *HIF3A* (*hypoxia inducible factor 3A*) nel tessuto adiposo e i suoi livelli di metilazione a livello dei leucociti. A questo proposito, un recente EWAS su profili di metilazione associati ad obesità ha identificato siti CpG nei leucociti i cui livelli di metilazione rispecchiano quelli presentati nel tessuto adiposo (20). La dimostrazione che i profili epigenetici nelle cellule circolanti possano fornire una buona rappresentazione dei profili epigenetici dei tessuti implicati nel metabolismo, come il tessuto adiposo, è molto rilevante in quanto permetterebbe di misurare fa-

cilmente e rapidamente marcatori epigenetici di obesità e comorbidità associate. Un altro studio ha validato 94 CpG associati a BMI (indice di massa corporea), di cui 70 CpG di nuova identificazione, e 49 associati a circonferenza vita (WC, waist circumference) (33 di nuova identificazione) (21). Gli autori hanno anche individuato che l'ipermetilazione di CpG nel gene *CUX1* (*cut-like homeobox 1*) è associato ad un alto BMI. Il gene *CUX1* è stato proposto come regolatore dell'espressione di *FTO* e *RPGRIP1L* (*retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1 like*) (22), e, poiché causa una riduzione della sensibilità alla leptina e un aumento dell'appetito e del consumo di cibo, predispone ad obesità. Ad ogni modo, è importante ricordare che le varianti di predisposizione genetica ed epigenetica forniscono solo una parziale spiegazione della suscettibilità allo sviluppo di obesità e T2DM.

Nella seguente sezione forniremo alcuni esempi di come diversi metaboliti possano regolare la risposta trascrizionale attraverso meccanismi epigenetici e di come questo possa correlarsi allo sviluppo di patologie metaboliche.

### Intermedi del ciclo di Krebs

Come già ricordato in precedenza,  $\alpha$ -chetoglutarato, fumarato e succinato giocano un ruolo importante nella regolazione delle modificazioni epigenetiche.  $\alpha$ -chetoglutarato è cofattore degli enzimi TET (*Figura 2C*), mentre l'accumulo di succinato e fumarato, causato da inibizione di succinato deidrogenasi o fumarato idratasi, a sua volta inibisce TET (*Figura 1*). Anche le istone demetilasi JHDM utilizzano  $\alpha$ -chetoglutarato come cofattore (*Figure 1 e 2B*). Disregolazioni della metilazione degli istoni sono state correlate allo sviluppo di disfunzioni metaboliche. Nel 2009 due studi hanno evidenziato il

ruolo di JHDM2A (*(H3K9-specific) demethylase 2a*): lo studio di Tateishi et al. (23) ha mostrato che topi con mutazioni *loss of function* di questo gene sviluppano obesità e iperlipidemia nell'età adulta. Gli autori attribuiscono ciò all'aumento di H3K9me2 in enhancer di *Ppara* (*peroxisome proliferator-activated receptor a*) e *Ucp1* (*uncoupling protein 1*) a livello del tessuto adiposo bruno. In un altro studio Inagaki e colleghi (24) hanno dimostrato che il fenotipo obeso dei topi *Jhdm2a*<sup>-/-</sup> è correlato ad una ridotta espressione di diversi geni, tra cui *ApoC1*, inibitore del legame di VLDL al loro recettore e quindi dell'accumulo di lipidi nel tessuto adiposo, *Glut4*, trasportatore del glucosio insulino-dipendente, il fattore anti-adipogenico *CoupTFII* ed infine *Adamts9* che codifica per una metallo-proteasi associata a T2DM.

Il ciclo di Krebs contribuisce alla definizione del rapporto NAD<sup>+</sup>/NADH, che, come già accennato in precedenza, influenza le modificazioni epigenetiche regolando l'attività delle sirtuine. A questo proposito, è stato dimostrato che la restrizione calorica, un regime alimentare proposto come possibile strategia per contrastare l'obesità, induce l'attivazione di SIRT1 aumentando il rapporto NAD<sup>+</sup>/NADH (25). Conseguentemente, a seguito dell'attivazione di SIRT1, è stata osservata un'associazione tra riduzione di *Pparg* e dei suoi geni bersaglio e immagazzinamento di grasso.

### Acetil-CoA

*La disponibilità di acetil-CoA influenza il rimodellamento della cromatina e il metabolismo dei lipidi*

L'acetilazione/deacetilazione degli istoni è una delle modifiche epigenomiche più studiate. Citrato e acetil-CoA giocano un ruolo centrale nella regolazione dei livelli di acetilazione degli istoni, essendo

rispettivamente il substrato e il prodotto della reazione enzimatica catalizzata a livello nucleare da ATP-citrato liasi (ACLY). Inoltre, HAT e HDAC hanno un ruolo tessuto-specifico e la loro rilevanza nell'obesità è emersa in seguito a studi che hanno analizzato il fenotipo conseguente ad ablazione di specifiche isoforme di questi enzimi in diversi tessuti. HDAC3, HDAC di classe I, regola il metabolismo lipidico a livello epatico. Knutson e colleghi (26) hanno dimostrato che l'ablazione epatica di *Hdac3* causa una profonda disregolazione del metabolismo ed induce epatomegalia ed epatosteatosi con alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico. Questi effetti negativi sono dovuti all'attivazione del circuito regolatorio di PPAR $\gamma$  nel fegato. Successivamente, è stato dimostrato che l'associazione di HDAC3 con il genoma nel fegato segue una ritmicità circadiana (27). Mediante l'utilizzo di un altro modello knock out specifico nel fegato, è stato dimostrato che HDAC3 è reclutata sul genoma durante la fase non attiva e di digiuno nei roditori e reprime l'espressione dei geni importanti per la sintesi e il sequestro dei lipidi, permettendo così l'indirizzamento di intermedi metabolici alla gluconeogenesi (28). Viceversa, nella fase attiva HDAC3 non è reclutata sul genoma, permettendo così la derepressione dei geni lipogenici. È interessante notare che in questo modello knock out vi è epatosteatosi severa ma la tolleranza al glucosio non è alterata. Gli autori attribuiscono ciò all'aumentata espressione di geni importanti per un corretto sequestro di lipidi in gocce lipidiche. Tuttavia, è importante ricordare che in questo studio i topi knock out sono stati esposti a dieta arricchita in grassi per un breve periodo, presumibilmente non sufficiente per indurre alterazioni sistemiche del metabolismo. Il nostro gruppo ha dimostrato che

HDAC3 regola il metabolismo lipidico anche nel tessuto adiposo (4). L'ablazione di *Hdac3* in questo tessuto, infatti, induce un rimodellamento del metabolismo con l'instaurarsi di un ciclo futile di  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi e *de novo* lipogenesi, atto a supportare la termogenesi, un processo che richiede grandi quantità di energia, mediante il *browning* del WAT. Questo peculiare fenotipo metabolico è causato da un'aumentata acetilazione a livello di specifiche regioni della cromatina che regolano geni chiave, quali *Pparg*, *Ppara* e *Ucp1*. In questo contesto, citrato e acetil-CoA svolgono un ruolo fondamentale, essendo precursori sia della sintesi *de novo* di acidi grassi ma anche dell'acetilazione della cromatina. In linea con questi risultati, abbiamo anche mostrato che l'inibizione di HDAC di classe I contrasta l'aumento di peso in modelli murini di obesità genetici ed indotti dalla dieta attraverso l'aumento della capacità ossidativa del WAT (29, 30).

#### *Composti bioattivi possono modulare l'acetilazione degli istoni*

Sostanze naturali, come polifenoli e altri composti estratti dalle piante, sono considerati nuovi potenziali agenti terapeutici in grado di contrastare le patologie metaboliche tra cui obesità, T2DM e aterosclerosi. I polifenoli sono comuni in vegetali, frutti, tè verde e vino rosso e hanno proprietà antiossidanti. È interessante notare che alcune delle loro proprietà sono associate a modulazione dell'attività deacetilasi. Uno tra i polifenoli più noti, il resveratrolo, ha proprietà anti-obesogeniche perché inibisce il differenziamento adipocitario e la *de novo* lipogenesi, stimolando invece la lipolisi con meccanismi dipendenti da SIRT1 (31). La curcumina, invece, induce rimodellamento della cromatina alterando l'equilibrio tra acetilazione/deacetilazione in condizioni diabetiche (32).

#### **Metabolismo ad un carbonio**

I nutrienti possono regolare i livelli di metilazione principalmente attraverso due meccanismi:

- 1) cambiamenti nella disponibilità di molecole donatori di metili;
- 2) alterazione dell'attività di enzimi coinvolti nella metilazione. Inoltre, gruppi metili sono anche utilizzati per la modificazione post-traduzionale di alcune proteine, per la sintesi di ormoni e di altre molecole come creatina, carnitina e fosfatidilcolina (PC).

Il metabolismo ad un carbonio è costituito da un insieme di vie biochimiche che donano o rigenerano unità carboniose, mediando la metilazione di tutte le molecole con attività biologica.

#### *Folato e vitamina B12*

Il ciclo del folato è direttamente connesso al ciclo della metionina: la metilazione avviene mediante la conversione di SAME che, dopo aver donato un gruppo metile, si converte a SAH e omocisteina (Figura 2A). SAME è prodotta dalla metionina che può essere a sua volta rigenerata in presenza di un donatore di gruppi metili, il 5-metil-tetra-idrofolato (5-MTHF). La metionina sintasi (*MTR*, 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase) è un enzima chiave per la rigenerazione della metionina. La vitamina B12 funge da cofattore della metionina sintasi. Inoltre, questa vitamina è cofattore dell'enzima mitocondriale metil-malonil-CoA mutasi che produce il succinil-CoA, intermedio del ciclo di Krebs. Infatti, la carenza di vitamina B12 è associata ad un accumulo di malonil-CoA che, quindi, riduce la  $\beta$ -ossidazione mediante inibizione dell'enzima limitante CPT1 (carnitina palmitoil transferasi 1). Molte evidenze suggeriscono che lo stato nutrizionale durante le prime fasi della vita può indurre modificazioni dell'epigenoma

che predispongono al rischio di sviluppare patologie metaboliche nelle fasi adulte della vita. La malnutrizione paterna, sia come denutrizione sia come ipernutrizione, è stata associata ad aumentato rischio per la progenie di sviluppare malattie metaboliche. Ad esempio, figli di genitori obesi hanno un aumentato rischio di sviluppare obesità rispetto a figli di genitori magri. Uno dei casi di studio più famosi è quello concernente la cosiddetta “carestia invernale olandese”, verificatasi nei Paesi Bassi negli anni 1944-1945. Individui esposti alla carestia durante il periodo pre-natale hanno riportato un profilo di metilazione di geni importanti per lo sviluppo di malattie metaboliche differente da quello dei fratelli non esposti (33). Tra i vari geni è riportata una riduzione della metilazione a carico del gene *IGF2* (*insulin like growth factor 2*). Quest’ultimo è stato associato ad aumentato rischio di obesità, dislipidemia e insulino-resistenza (34). In un altro studio è riportato invece che l’integrazione di acido folico nel periodo peri-concezionale aumenta il livello di metilazione del gene *IGF2* nella progenie (35). Anche l’esposizione ad ipernutrizione materna durante il periodo pre-natale può causare alterazioni della metilazione di regioni CpG del promotore del gene *RXR $\alpha$*  (*retinoid x receptor  $\alpha$* ) associato ad successivo aumento di obesità (36). Parallelamente, è stato dimostrato che la supplementazione di alimenti che favoriscono la metilazione (colina, betaina, acido folico e vitamina B12) è in grado di prevenire l’amplificarsi dell’obesità attraverso le generazioni (37). Altre condizioni che possono associarsi a carenza di queste vitamine sono un insufficiente apporto con la dieta, per esempio nella popolazione che segue dieta vegana o vegetariana, o nell’alcolismo cronico. Anche la popolazione anziana è generalmente soggetta a carenze di macro- e micronutrienti

a causa di iponutrizione, a sua volta determinata dalla presenza di altre patologie o fattori psicologici.

Report clinici e studi di popolazione hanno associato il metabolismo della vitamina B12 a cardiomiopatie (38). Infatti, sia la carenza di folato che di vitamina B12 inducono ipertrofia cardiaca, accompagnata da alterazioni dell’ossidazione mitocondriale degli acidi grassi (39). A sua volta, questa osservazione si correla ad una ridotta espressione di *PPAR $\alpha$* , principale regolatore della  $\beta$ -ossidazione, e *ERR $\alpha$*  (*estrogen related receptor  $\alpha$* ); inoltre, in questa condizione è stato evidenziato uno sbilanciamento dei livelli di acetilazione/metilazione di *PGC1 $\alpha$* , regolatore mitocondriale, da parte di *SIRT1*, causando ridotta espressione dei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nell’ossidazione mitocondriale degli acidi grassi e nella respirazione mitocondriale.

### Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) è una patologia epatica strettamente connessa a obesità e T2DM. Caratterizzata da un accumulo patologico di grasso negli epatociti, questa patologia mostra diversi gradi di severità, da steatosi a fibrosi e cirrosi. Un sottogruppo di NAFLD, la cosiddetta steatoepatite (NASH), può progredire anche a stadi più severi e si correla ad un aumentato rischio di carcinoma epatocellulare (HCC). La NAFLD è multifattoriale ed è stata associata ad alterazioni dell’epigenoma. A questo proposito, è stato suggerito che un buon marcatore per valutare la progressione di NAFLD a NASH possa essere la metilazione del DNA in specifici CpG. Infatti, sono stati riportati 69.247 siti CpG differenzialmente metilati in pazienti con NA-

FLD avanzata confrontati a pazienti con NAFLD lieve (40). È stato anche osservato che la NAFLD si correla a uno spostamento della metilazione vicino a siti di inizio della trascrizione, influenzando così l'espressione di geni connessi all'omeostasi lipidica ed energetica. Tra questi geni, sono riportati cambiamenti nella metilazione di geni appartenenti alla famiglia delle apolipoproteine (*APO*), coinvolte nel trasporto dei lipidi, e *STARD* (*steroidogenic acute regulatory protein related lipid transfer domain*) associato a trasporto del colesterolo e lipidi. Un altro gene coinvolto, consistentemente alla letteratura precedente, è *FGF21* (*fibroblast growth factor 21*), che codifica per un ormone espresso a livello del fegato e del tessuto adiposo, regolatore del metabolismo energetico. L'espressione epatica di *FGF21* è indotta in condizioni di digiuno e da agonisti di PPAR $\alpha$  (41) e gioca un ruolo chiave nell'indurre perdita di peso e miglioramento delle alterazioni del metabolismo glucidico in topi obesi (42).

### Metabolismo ad un carbonio

Alterazioni del metabolismo ad un carbonio si associano spesso a disfunzioni del metabolismo epatico. Infatti, è stato dimostrato che diete povere di molecole donatori di metili inducono accumulo epatico di trigliceridi, predisponendo a NAFLD e alla progressione in NASH (43). Un altro studio ha dimostrato che topi nutriti con diete povere in donatori di metili sviluppano steatosi epatica, accompagnata da alternazione della metilazione del DNA e delle modificazioni istoniche (44). Viceversa, l'integrazione di donatori di metili può migliorare la steatosi epatica ripristinando la metilazione in siti CpG presenti in promotori di geni coinvolti nel metabolismo lipidico, per esempio *Fasn* (*fatty acid synthase*) (45). Inoltre, è stato dimostrato

che l'integrazione di donatori di metili con la dieta è in grado di prevenire la NAFLD indotta da una dieta ricca di grassi nei ratti (45). Quest'effetto protettivo si associa a modificazioni del profilo di metilazione di geni quali *Fasn* e *Srebf2* (*sterol regulatory binding factor 2*) (45). Anche la deplezione di folato può indurre steatosi epatica, aumentando l'espressione di geni coinvolti nella sintesi di lipidi (46).

### Acetil-CoA

La progressione della steatosi epatica è influenzata anche dall'acetilazione degli istoni. Ad esempio, p300, una proteina che fa parte della famiglia delle HAT, attiva il fattore di trascrizione ChREBP (carbohydrate-responsive element-binding protein) e aumenta l'espressione di geni importanti per la sintesi di lipidi tramite acetilazione degli istoni e di proteine non-istoniche, favorendo l'insorgenza di NAFLD (47). MeCP2 (Methyl CpG-binding protein 2), una proteina che lega le isole CpG e interagisce con HDAC3, induce condensazione della cromatina e repressione genica ed è stata implicata nell'insorgenza di steatosi epatica. Infatti, l'ablazione epatica di *Mecp2* impedisce il reclutamento di HDAC3 su specifici loci e aumenta l'acetilazione di H3K27 a livello di geni, quali *Sqle* (*Squalene epoxidase*), *Fasn* e *Cd36* (*cluster of differentiation 36*), inducendo dislipidemia e NAFLD (48). Vista la rilevanza dell'acetilazione degli istoni nella patogenesi di NAFLD, è possibile speculare che la modulazione dei livelli di acetil-CoA possa essere un approccio terapeutico perseguibile per il trattamento di questa patologia.

### Meccanismi epigenetici basati su RNA-interference

Oltre alle modificazioni del DNA e degli istoni, anche i microRNA (mi-RNA)

sono regolatori epigenetici coinvolti nella progressione di NAFLD. Infatti, i mi-RNA circolanti sono importanti regolatori per l'omeostasi epatica e sono stati proposti come possibili nuovi biomarcatori per la diagnosi e bersagli terapeutici per il trattamento di lesioni epatiche e di epatocarcinomi.

Ad esempio, la disregolazione dell'espressione di miR-122 è stata associata a diverse patologie epatiche: nei pazienti affetti da NASH i livelli di miR-122 sono fortemente ridotti rispetto a quelli di pazienti con steatosi o soggetti sani e questo induce la disregolazione dell'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico (49).

Un altro mi-RNA usato come marcatore di NAFLD è miR-21: la sua espressione è aumentata nei pazienti NAFLD rispetto ai controlli sani (50). È molto interessante notare che l'integrazione di folato può influenzare l'espressione dei mi-RNA importanti per la NAFLD, probabilmente inducendo cambiamenti nella metilazione dei loro promotori. È stato dimostrato, inoltre, che l'assunzione di diete povere di colina e folato in topi induce lesioni epatiche da NAFLD e i livelli circolanti di miR-34a, miR-122, miR-181a, miR-192 e miR200b correlano con la severità della patologia (51).

### Prospettive future nell'epigenetica delle malattie metaboliche

Nonostante un'aumentata sensibilità generale su questi temi, le patologie metaboliche hanno un'aumentata incidenza e colpiscono la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti affetti. Per queste ragioni, vi è una grande urgenza di strategie terapeutiche efficaci e sicure. Interventi sullo stile di vita, trattamenti farmacologici e chirurgici sono alcune delle strategie

### Glossario

- 5-MTHF:** 5-methyltetrahydrofolate
- ACLY:** ATP-citrate lyase
- CD36:** cluster of differentiation 36
- C/EBPs:** CCAAT/enhancer binding proteins
- ChREBP:** carbohydrate-responsive element-binding protein
- CPT1:** carnitine palmitoyltransferase
- CUX1:** cut-like homeobox 1
- DNMT:** DNA methyltransferases
- EWAS:** epigenome-wide association studies
- FASN:** fatty acid synthase
- FGF21:** fibroblast growth factor 21
- FTO:** fat mass and obesity associated
- H3K4me3:** histone H3 lysine 4 trimethylated
- H3K9me2:** histone H3 lysine 9 dimethylated
- HAT:** histone acetyltransferases
- HCC:** hepatocellular carcinoma
- HDAC:** histone deacetylases
- HIF3A:** hypoxia inducible factor 3A
- HMT:** histone methyltransferases
- IGF2:** insulin-like growth factor 2
- JHDM:** jumoni-C domain containing histone demethylases MeCP2, Methyl CpG-binding protein 2
- mGWAS:** metabomics genome-wide association studies
- MTR:** 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase
- NAFLD:** non-alcoholic fatty liver disease
- NASH:** non-alcoholic steatohepatitis
- PC:** phosphatidylcholine
- PPAR $\alpha$ :** peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$
- PPAR $\gamma$ :** peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$
- PGC1 $\alpha$ :** peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$
- RPGRIP1L:** retinitis pigmentosa GTPase regulator interacting protein 1 like
- RXR $\alpha$ :** retinoid X receptor  $\alpha$
- SAH:** S-adenosyl homocysteine
- SAMe:** S-adenosyl methionine
- SQLE:** squalene epoxidase
- SREBF2:** sterol regulatory element-binding transcription factor 2
- STARD:** steroidogenic acute regulatory protein related lipid transfer domain
- TET:** ten-eleven Translocation
- UCP1:** uncoupling protein 1
- WAT:** white adipose tissue

### Questionario di auto-apprendimento

#### A. L'acetilazione delle lisine degli istoni richiede:

1. metionina
2. acetil-CoA
3. corpi chetonici

#### B. Gli enzimi istone deacetilasi (HDAC):

1. rendono la cromatina più rilassata e più accessibile ai fattori di trascrizione
2. rendono la cromatina meno rilassata e meno accessibile ai fattori di trascrizione
3. rimuovono gruppi metilici dagli istoni

#### C. Quale tra i seguenti intermedi metabolici è coinvolto nella metilazione degli istoni e del DNA:

1. piruvato
2. S-adenosilmetionina (SAME)
3. acetil-CoA

#### D. La supplementazione di alcuni componenti della dieta che favoriscono la metilazione degli istoni (colina, betaina, acido folico e vitamina B12):

1. favorisce l'obesità
2. favorisce l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2
3. previene l'amplificarsi dell'obesità attraverso le generazioni

#### E. Le diete povere di molecole che donano gruppi metilici:

1. prevengono l'accumulo di lipidi nel fegato e la NAFLD
2. favoriscono l'accumulo di lipidi nel fegato e predispongono alla NAFLD
3. proteggono dall'insorgenza di diabete mellito di tipo 2

#### F. La carenza di folati può:

1. proteggere da steatosi epatica
2. prevenire l'insorgenza di insulino-resistenza
3. indurre steatosi epatica

#### G. Nei pazienti affetti da NASH:

1. i livelli di miR-122 sono aumentati rispetto ai soggetti sani
2. i livelli di miR-122 sono ridotti rispetto ai soggetti sani
3. i livelli di miR-122 non differiscono rispetto ai soggetti sani

*Risposte corrette:*

*A2, B2, C2, D3, E2, F3, G2*

ad oggi utilizzate, ma l'effetto terapeutico è ancora modesto e presenta variabilità individuali.

Recentemente, l'aumentata conoscenza degli aspetti genetici ed epigenetici di queste patologie ha stimolato nuovo interesse nello studio di possibili approcci di terapia personalizzata. I modificatori dell'epigenoma utilizzano intermedi del metabolismo per le loro reazioni enzimatiche. Conseguentemente, è possibile che le fluttuazioni dei livelli di questi metaboliti, principalmente determinati dalla dieta, possa avere un impatto sulla regolazione dell'espressione genica tale da indurre in alcuni casi alla progressione di queste patologie.

Molti marcatori epigenetici sono teoricamente reversibili, suggerendo che possibili terapie con molecole bioattive potrebbero favorire il ripristino di profili epigenetici più favorevoli. La nutriepigonomica/nutriepigenetica, che studia l'impatto di nutrienti bioattivi sulle modificazioni dell'epigenoma, potrebbe, infatti, fornire un ulteriore contributo su questi aspetti. Come abbiamo appena descritto, le modificazioni degli istoni e del DNA giocano un ruolo importante nella patogenesi delle malattie metaboliche. Ad ogni modo, bisogna puntualizzare che possibili approcci in grado di normalizzare l'epigenoma sono ancora da definire. A questo proposito, lo sviluppo di farmaci epigenetici che abbiano come bersagli i modificatori dell'epigenoma potrebbe essere una strategia promettente per ristabilire un corretto assetto dell'epigenoma e "correggere" il fenotipo patologico, soprattutto nelle prime fasi della progressione della patologia. Tuttavia, molto rimane da risolvere poiché è necessario chiarire i meccanismi di plasticità dell'epigenoma e come ciò si associ allo sviluppo di patologie metaboliche.

## Conclusioni

In questa rassegna abbiamo citato numerosi studi che evidenziano una stretta connessione tra metabolismo ed epigenetica nel contesto delle patologie su base metabolica. Una migliore e più profonda comprensione delle dinamiche molecolari che orchestrano la risposta epigenetica alla disponibilità di nutrienti consentirà di esplorare nuove possibili strategie terapeutiche per il trattamento delle patologie cardiometaboliche.

## Ringraziamenti

Ci scusiamo di non aver citato numerose ed importanti pubblicazioni per limitazioni di spazio. Questa rassegna è supportata dai progetti EU FP7 606806 NR-NET e FP7 602757 HUMAN a MC, da Progetto Fondazione CARIPLO 2015-0641 a MC da Progetto Dipartimento di Eccellenza del Ministero dell'Università e della Ricerca (MIUR). Desideriamo inoltre ringraziare la Sig.ra Elda Desiderio Pinto per la preziosa assistenza amministrativa.

### RIASSUNTO

Negli ultimi anni la connessione tra metabolismo ed epigenetica nelle patologie cardiometaboliche è stata evidenziata da numerose pubblicazioni. La disponibilità di metaboliti rappresenta un fattore cruciale che condiziona non solo il metabolismo cellulare ma anche la regolazione epigenetica dell'espressione genica, due aspetti che possono essere alterati nelle malattie cardiometaboliche. Infatti, i modificatori dell'epigenoma sono enzimi che utilizzano come substrati o cofattori intermedi del metabolismo. Questa rassegna pone l'accento sulla rilevanza della regolazione epigenetica nelle patologie su base metaboliche. In particolare, prendiamo in esame le correlazioni tra epigenetica e obesità e diabete di tipo 2, importanti fattori di rischio per le patologie cardiovascolari. Strettamente interconnessa a queste patologie, anche la steatosi epatica non alcolica è una patologia su base metabolica di grande rilevanza di cui esaminiamo possibili relazioni con i meccanismi epigenetici. Inoltre, discuteremo possibili approcci terapeutici basati sul rimodellamento dell'epigenoma "patologico" e del metabolismo.

**Parole chiave:** *Malattie metaboliche, regolazione del metabolismo, epigenetica, diabete, obesità, steatosi epatica*

## Bibliografia

1. Feil R, Fraga MF. (2012) Epigenetics and the environment: Emerging patterns and implications. *Nat. Rev. Genet.* 13, 97-109.
2. Mentch SJ, Mehrmohamadi M, Huang L, Liu X, Gupta D., Mattocks D, Gómez Padilla, et al. W. Histone Methylation Dynamics and Gene Regulation Occur through the Sensing of One-Carbon Metabolism. *Cell Metab.* 2015; 22: 861-873.
3. Wellen KE, Hatzivassiliou G, Sachdeva UM, Bui TV, Cross JR, Thompson CB. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science* (80-). 2009; 324: 1076-1080.
4. Ferrari A, Longo R, Fiorino E, Silva R, Mitro N, Cermenati, G., et al. HDAC3 is a molecular brake of the metabolic switch supporting white adipose tissue browning. *Nat. Commun.* 2017; 8: 93
5. McDonnell E, Crown SB, Fox DB, Kitir B, Ilkayeva OR, Olsen CA., et al. Lipids Reprogram Metabolism to Become a Major Carbon Source for Histone Acetylation. *Cell Rep.* 2016; 17: 1463.1472.
6. Gao X, Lin SH, Ren F, Li JT, Chen JJ, Yao CB, et al. Acetate functions as an epigenetic metabolite to promote lipid synthesis under hypoxia. *Nat. Commun.* 2016; 7: 1-14.
7. Imai SI, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 2000; 403: 795-800.
8. Kim YJ, Lee HS, Kim YK, Park S, Kim JM, Yun JH, et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on FTO genotype. *PLoS One.* 2016; 11: 1-11.
9. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Sau-

- dek V, Hewitson KS, et al. (The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007; 31: 1469-1472.
10. Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Wells S, et al. UKPMC Funders Group Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet*. 2011; 42: 1086-1092.
  11. Church C, Lee S, Bagg EAL, McTaggart JS, Deacon R, Gerken T, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene. *PLoS Genet*. 2009; 10.1088/0022-3700/17/7/024
  12. Fischer J, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, Rüther U. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*. 2009; 458: 894-898.
  13. Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, et al. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat. Chem. Biol.* 2011; 7: 885.
  14. Saletore Y, Meyer K, Korfach J, Vilfan ID, Jaffrey S, Mason CE. The birth of the Epitranscriptome: deciphering the function of RNA modifications. *Genome Biol*. 2012; 13: 175.
  15. Nowacka-Woszek J, Pruszyńska-Oszmalek E, Szydłowski M, Szczerbal I. Nutrition modulates Fto and Irx3 gene transcript levels, but does not alter their DNA methylation profiles in rat white adipose tissues. *Gene*. 2017; 610: 44-48.
  16. Mizuno TM, Lew PS, Luo Y, Leckstrom A. Negative regulation of hepatic fat mass and obesity associated (Fto) gene expression by insulin. *Life Sci*. 2017; 170: 50-55.
  17. Wu Q, Saunders RA, Szkudlarek-Mikho M, La Serna I, Chin K-V. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 401: 390-395.
  18. Demerath EW, Guan W, Grove ML, Aslibekyan S, Mendelson M, Zhou, et al. Epigenome-wide association study (EWAS) of BMI, BMI change and waist circumference in African American adults identifies multiple replicated loci. *Hum. Mol. Genet*. 2015; 24: 4464-4479.
  19. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Åissí D., Wahl S, et al. DNA methylation and body-mass index: A genome-wide analysis. *Lancet*. 2014; 383: 1990-1998.
  20. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A, Sandoval J, Milagro FI, Navas-Carretero S, Carreira M. et al. DNA methylation map in circulating leukocytes mirrors subcutaneous adipose tissue methylation pattern: A genome-wide analysis from non-obese and obese patients. *Sci. Rep*. 2017; 7: 1-13.
  21. Sayols-Baixeras S, Subirana I, Fernández-Sanlés A, Sentí M, Lluís-Ganella C, Marrugat, J, Elosua R. DNA methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study. *Epigenetics*. 2017; 12: 909-916.
  22. Stratigopoulos G, LeDuc CA, Cremona ML, Chung WK, Leibel RL. Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RP-GRIP1L) genes and coordinates leptin receptor signaling. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 2155-2170.
  23. Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, Zhang Y. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*. 2009; 458: 757-761.
  24. Inagaki T, Tachibana M, Magoori K, Kudo H, Tanaka T, Okamura, et al. Obesity and metabolic syndrome in histone demethylase JHD-M2a-deficient mice. *Genes to Cells*. 2009; 14: 991-1001.
  25. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, Machado de Oliveira R. et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- $\gamma$ . *Nature*. 2004; 429: 771-776.
  26. Knutson SK, Chyla BJ, Amann JM, Bhaskara S, Huppert SS, Hiebert SW. Liver-specific deletion of histone deacetylase 3 disrupts metabolic transcriptional networks. *EMBO J*. 2008; 27: 1017-1028.
  27. Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Laza MA. A Circadian Rhythm Orchestrated By Histone Deacetylase 3 Controls Hepatic Lipid Metabolism. 2012; 331: 1315-1319.
  28. Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H, et al. Hepatic Hdac3 promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat. Med*. 2012; 18: 934-942.
  29. Galmozzi A, Mitro N, Ferrari A, Gers E, Giaraldi F, Godio C. et al. Inhibition of class I histone deacetylases unveils a mitochondrial signature and enhances oxidative metabolism in skeletal muscle and adipose tissue. *Diabetes*. 2013; 62: 732-742.
  30. Ferrari A, Fiorino E, Longo R, Barilla S, Mitro N, Cermenati G. et al. Attenuation of diet-induced obesity and induction of white fat browning with a chemical inhibitor of histone deacetylases. *Int. J. Obes*. 2017; 41: 289-298.
  31. Fischer-Posovszky P, Kukulius V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S, Wabitsch M. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010; 92: 5-15.
  32. Yun M., Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J. Nutr. Biochem*. 2011; 22: 450-458.

33. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105: 17046-17049.
34. Martinez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalkinske KL. Epigenetics in Adipose Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.* 2014; 5: 71-81.
35. Gine R, Steegers-Theunissen P, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C. et al. Periconceptional Maternal Folic Acid Use of 400 mg per Day Is Related to Increased Methylation of the IGF2 Gene in the Very Young Child. *PLoS One.* 2009; 4: e7845.
36. Godfrey KM, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C. et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 2011; 60: 1528-1534.
37. RA, W, M, T, KG, T, MT, R, S, M. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int. J. Obes.* 2008; 32: 1373-1379.
38. Guéant JL, Caillerez-Fofou M, Battaglia-Hsu S, Alberto JM., Freund JN, Dulluc I, et al. Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie.* 2013; 95: 1033-1040.
39. Garcia MM, Guéant-Rodriguez RM, Pooya S, Brachet P, Alberto JM, Jeannesson E, et al. Methyl donor deficiency induces cardiomyopathy through altered methylation/acetylation of PGC-1 $\alpha$  by PRMT1 and SIRT1. *J. Pathol.* 2011; 225: 324-335.
40. Murphy SK, Yang H, Cynthia A, M, Herbert P, Andrew D, Abdelmalek MF, et al. Relationship Between the Methylome and Transcriptome in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: (Functional methylation in NAFLD). *Gastroenterology.* 2013; 145: 1076-1087.
41. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR $\alpha$ -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metab.* 2007; 5: 415-425.
42. Inagaki T. Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and its Association with NAFLD. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2015; 6: 147.
43. Kajikawa S, Imada K, Takeuchi T, Shimizu Y, Kawashima A, Harada T, Mizuguchi, K. Eicosapentaenoic acid attenuates progression of hepatic fibrosis with inhibition of reactive oxygen species production in rats fed methionine- and choline-deficient diet. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1065-1074.
44. Pogribny IP, Trynyak VP, Bagnyukova TV, Melnyk S, Montgomery B, Ross SA, et al. Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J. Hepatol.* 2009; 51: 176-186.
45. Cordero P, Gomez-Uriz AM, Campion J, Milagro FI, Martinez JA. Dietary supplementation with methyl donors reduces fatty liver and modifies the fatty acid synthase DNA methylation profile in rats fed an obesogenic diet. *Genes Nutr.* 2013; 8: 105-113.
46. Champier J, Claustrat F, Nazaret N, Montange MF, Claustrat B. Folate depletion changes gene expression of fatty acid metabolism, DNA synthesis, and circadian cycle in male mice. *Nutr. Res.* 2012; 32: 124-132.
47. Tian Y, Wong VWS, Chan HLY, Cheng ASL. Epigenetic regulation of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23: 471-482.
48. Kyle SM, Saha PK, Brown HM, Chan LC, Justice MJ. MeCP2 co-ordinates liver lipid metabolism with the NCoR1/HDAC3 corepressor complex. *Hum. Mol. Genet.* 2016; 25, 3029-3041.
49. Cheung O, Puri P, Eicken C, Contos MJ, Mirshahi F, Maher J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. *Hepatology.* 2008; 48: 1810-1820.
50. Yamada H, Suzuki K, Ichino N, Ando Y, Sawada A, Osakabe K, et al. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 99-103.
51. Tryndyak VP, Latendresse JR, Montgomery B, Ross SA, Beland FA, Rusyn I, Pogribny IP. Plasma microRNAs are sensitive indicators of inter-strain differences in the severity of liver injury induced in mice by a choline- and folate-deficient diet. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 262: 52-59.

**INVECCHIAMENTO**

# APPROCCIO CLINICO ALLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI NEL SOGGETTO ANZIANO

## Clinical approach to cardiovascular diseases in the elderly subject

**ANNA BELFIORE***Clinica Medica "A. Murri" Policlinico, Università degli Studi di Bari***SUMMARY**

Population aging is associated with an increasing prevalence of chronic disease, among which cardiovascular disease is the leading cause of death and major disability in adults >75 years of age. Changes in cardiovascular physiology with normal age and prevalent comorbidities result in increased susceptibility to cardiovascular disease. These problems may facilitate the manifestation of clinical frailty, geriatric syndrome due to impaired physiological reserve and vulnerability to stressors. The most common problems in elderly are hypertension, dyslipidemia, coronary heart disease and heart failure. Current guidelines are unable to provide evidence-based recommendations for managing older adults with cardiovascular disease, because patients aged >75 years with complex comorbidities have been underrepresented in most major cardiovascular trials. The article review some considerations in the management of common older people cardiac problems and underlines the patient-centered goals of care as quality of life, physical function and maintenance of independence.

**Keywords:** *cardiovascular disease, elderly, frailty, cardiovascular pathophysiology.*

**Introduzione**

Negli ultimi decenni la vita media nei paesi occidentali si è progressivamente allungata, determinando un invecchiamento della popolazione generale. Elemento peculiare del 21° secolo è la ridistribuzione demografica che per la prima volta nella

storia dell'umanità vede l'incremento della popolazione anziana a scapito di quella giovanile; si stima che entro il 2050 la percentuale degli anziani tenderà ad aumentare passando dall'11% al 22% della popolazione totale (*Figura 1*). Aumenterà in maniera significativa anche il numero degli ultraottantenni che entro il 2050 risulterà praticamente quadruplicato (1). In Italia il 22,6% della popolazione ha età superiore a 65 anni, mentre solo il 13,4% ha meno di 15 anni. Se nell'antica Roma la speranza di vita alla nascita era inferiore a

*Indirizzo per la corrispondenza*

Anna Belfiore

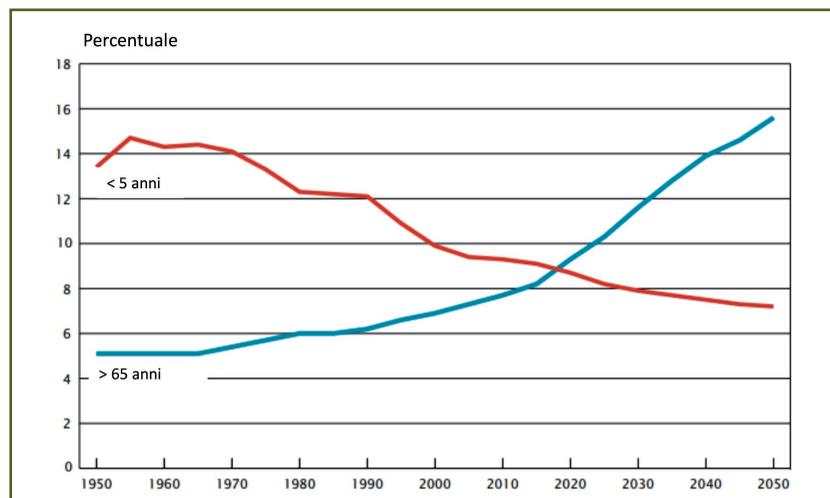
E-mail: belfiore.murri@gmail.com

25 anni, l'attuale attesa di vita di un uomo italiano è di circa 80 anni e di una donna di circa 84 anni (2). In considerazione del cambiamento demografico, la più recente letteratura medica considera i 75 anni come l'inizio della vecchiaia, spostando di 10 anni il precedente limite; si continua a far riferimento al "grande anziano" per soggetti di età superiore agli 85 anni (3). Questi parametri fanno supporre che la maggior parte dei soggetti di età >75 anni presenta disturbi età correlati. Le modificazioni demografiche impongono una sfida a più livelli, sociale, economica, culturale e medica, con l'obiettivo di favorire anche nella fase dell'invecchiamento una adeguata qualità della vita. All'inizio del 20° secolo le principali minacce per la salute erano costituite dalle malattie infettive e parassitarie, oltre che dalla malnutrizione, ed interessavano soprattutto bambini e neonati. Le malattie del 21° secolo sono essenzialmente quelle croniche degenerative che sono di pertinenza della popolazione adulta e anziana. Fra le patologie croniche un ruolo importante hanno le patologie cardiovascolari che costituiscono la principale causa di morbosità e mortalità nella popolazione anziana; si stima che

la prevalenza aumenti progressivamente nelle varie fasce di età, raggiungendo il 70-75% nei soggetti di età compresa fra 60 e 75 anni e il 79-86% fra quelli di età superiore agli 80 anni (4). La lotta all'aterosclerosi che è stata avviata negli ultimi decenni del secolo scorso ha profondamente modificato l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Le statine, ampiamente utilizzate per modificare la biologia della placca e renderla più stabile, hanno ridotto drasticamente il numero degli infarti dovuti a rottura di placca. Sono invece in aumento le patologie degenerative del sistema cardiovascolare quali lo scompenso cardiaco diastolico, la fibrillazione atriale e l'infarto senza sopraslivellamento del tratto ST; tali patologie interessano una popolazione sempre più anziana, in cui i problemi cardiologici si complicano per la contemporanea presenza di comorbidità determinando situazioni di crescente complessità.

### Invecchiamento e fisiopatologia del sistema cardiovascolare

L'età si associa ad alterazioni strutturali e funzionali del sistema cardiovascolare che favoriscono l'aumentata suscettibilità



**Figura 1** - Percentuale di bambini (<5 anni) e anziani (>65 anni) nella popolazione mondiale: 1950-2050.

Fonte: 1. He W, Goodkind D, Kowal P. An aging world: 2015. US Census Bureau. International Population Reports (P95/09-1). Issued March 2016.

alle malattie cardiovascolari e ne condizionano la gravità (5). L'interazione età-malattia è complessa e coinvolge diversi fattori: invecchiamento, stile di vita, costituzione genetica, fattori di rischio, comorbidità, e appartenenza ad un determinato stato sociale (6). Pertanto la relazione "età" e "alterazioni dell'apparato cardiovascolare" non è uniforme in tutti i soggetti, ma va intesa come un processo continuo su cui interferiscono variamente diversi fattori. Sul piano funzionale il "cuore senile" subisce una sorta di adattamento a livello inferiore che si evidenzia in particolare nell'incapacità di rispondere in maniera rapida ad una improvvisa richiesta di incremento del lavoro cardiaco. I meccanismi responsabili di tali modificazioni sono processi degenerativi del sistema vascolare e alterazioni della funzionalità cardiaca.

#### *Fisiopatologia vascolare*

L'invecchiamento si associa a una ridotta *compliance* delle grandi arterie dovuta a modificazioni nella struttura della parete con incremento del collagene e riduzione dell'elastina. La riduzione della *compliance* si traduce nella pratica clinica nell' "ipertensione sistolica isolata" tipica dell'età avanzata, caratterizzata da valori sistolici elevati, ridotti valori della pressione diastolica ed elevata pressione di polso (7). La rigidità dei vasi impedisce un adeguato assorbimento dell'energia dell'onda pulsatile generata dall'impulso cardiaco e la conversione in energia cinetica, che condiziona una maggiore velocità dell'onda di polso ed una precoce riflessione dell'onda stessa in corrispondenza delle biforcazioni del sistema arterioso. In condizioni di normale *compliance* arteriosa l'onda riflessa tende a tornare in aorta ascendente durante la fase diastolica e contribuisce al flusso coronarico; la precoce riflessione dell'onda di polso fa sì che la stessa rag-

giunga la base dell'aorta in fase sistolica, prima della chiusura della valvola aortica, e determini un aumento del post-carico. Le due condizioni, ridotta perfusione coronarica e aumento del post-carico, possono facilitare in condizioni di stress, l'ischemia miocardica.

#### *Fisiopatologia cardiaca*

Nel corso dell'invecchiamento una parte dei miocardiociti va incontro a morte per apoptosi o necrosi, mentre una parte dei miocardiociti vitali va incontro a ipertrofia da adattamento (8); si osserva inoltre aumento della fibrosi interstiziale e del tessuto adiposo. Il rimodellamento del ventricolo sinistro è fortemente influenzato da fattori extracardiaci fra i quali hanno un ruolo patogenetico la rigidità del sistema arterioso, le conseguenti modificazioni dell'onda di polso e l'ipertensione arteriosa (5). Ne risulta un ventricolo ipertrofico e rigido con alterato rilasciamento diastolico. Le anomalie della funzione diastolica non danno alcun sintomo, ma in presenza di processi patologici del ventricolo sinistro o di uno stress acuto (crisi ipertensiva, fibrillazione atriale parossistica, danno ischemico) possono esitare in uno scompenso cardiaco conclamato. La frazione di eiezione (FE), comunemente utilizzata per esprimere la performance sistolica, è generalmente conservata con l'età, ma la massima frazione di eiezione ottenuta durante un esercizio energetico, diminuisce con l'età (5).

#### *Elettrofisiologia*

Il sistema di conduzione subisce un progressivo processo di fibrosi con l'avanzare dell'età, parallelamente si osserva una riduzione delle cellule del nodo del seno. La degenerazione del nodo del seno condiziona una ridotta risposta agli stimoli simpatici e parasimpatici e determina nei

soggetti anziani una bassa frequenza cardiaca ed una elevata sensibilità ai farmaci cronotropi negativi. Il rischio di blocco della conduzione atrio-ventricolare è aumentato nei soggetti anziani (9).

#### *Effetto dell'età su altri apparati*

Le alterazioni cardiovascolari indotte dall'età procedono parallelamente a processi degenerativi che interessano altri apparati. Le alterazioni della funzione renale influenzano direttamente l'apparato cardiovascolare. Con l'età si osserva una progressiva riduzione della massa renale per riduzione del numero dei glomeruli e atrofia dei tubuli, con progressiva riduzione del filtrato glomerulare; a livello vascolare l'invecchiamento si associa a gradi variabili di sclerosi della parete dei grandi vasi renali, processo esaltato dalla presenza di elevati valori pressori (10). Strettamente associati al fattore età sono i disturbi cognitivi che si manifestano inizialmente con deficit della memoria e rallentamento dei processi ideativi ed esecutivi. Gli studi italiani ILSA (The Italian Longitudinal Study on Aging) (11) e CSBA (The Conselice Study of Brain Aging) (12) hanno evidenziato un'elevata incidenza età-correlata di demenza vascolare e malattia di Alzheimer. La possibilità di sviluppare una demenza di Alzheimer è favorita dall'esposizione a fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, arteriopatia periferica (13). Sono anche frequenti i disturbi depressivi con una prevalenza stimata fra l'1% e il 35%, con picchi elevati fra i soggetti che risiedono in strutture residenziali o istituti di lunga degenza (14). Disturbi dell'andatura sino all'immobilità sono comuni nei soggetti anziani di età superiore a 85 anni e si associano ad un aumentato rischio di cadute. Si calcola che circa il 50% dei soggetti di età superiore a 80 anni pre-

senta almeno una caduta per anno (15). Il rischio è esacerbato dall'uso frequente di farmaci psicotropi. La sedentarietà e l'immobilità condizionano negativamente gli effetti delle altre condizioni patologiche e peggiorano la qualità della vita.

#### *Fragilità*

L'associazione di diverse condizioni morbose e la ridotta riserva funzionale del soggetto anziano viene identificato con il concetto di "fragilità", una sindrome biologica che riflette uno stato di ridotta riserva fisiopatologica ed elevata vulnerabilità agli *stressors* (malattie acute o croniche, interventi chirurgici). Il quadro clinico della fragilità è caratterizzato da almeno 3 delle seguenti condizioni misurabili: debolezza muscolare, perdita involontaria di peso, rallentamento della velocità del cammino, riduzione delle abituali capacità fisiche e maggior senso di fatica (16). La condizione di "fragilità" ha un'elevata prevalenza nell'età più avanzata e conferisce un elevato rischio per eventi avversi, inclusi la mortalità, l'istituzionalizzazione, il rischio di cadute e le frequenti ospedalizzazioni. Considerare e misurare la fragilità è fondamentale nell'ambito della medicina cardiovascolare del paziente anziano, può infatti fornire utili informazioni sulla prognosi di una determinata patologia e/o sull'esito di un intervento chirurgico e quindi inferire sulle opportune decisioni terapeutiche. La chirurgia cardiaca in particolare ha compreso il valore della stratificazione preoperatoria del rischio fragilità-correlato. È stato dimostrato che la presenza di fragilità in fase preoperatoria è associata ad un elevato rischio di mortalità a 30 giorni o al ricovero in strutture di lunga-degenza dopo intervento di cardiocirurgia (17). Queste osservazioni permettono di affermare che misurare la fragilità non è un motivo per negare la cura, ma piuttosto

un mezzo per strutturare l'assistenza in un modo più centrato sul paziente.

### Obiettivi del trattamento delle patologie cardiovascolari

Nonostante l'elevata prevalenza delle malattie cardiovascolari nella popolazione anziana, molti studi clinici hanno escluso i grandi anziani o hanno arruolato soltanto soggetti di età avanzata con poche comorbidità. I risultati di tali studi sono stati comunque traslati per il trattamento delle patologie cardiovascolari di tutta la popolazione anziana, anche se con un certo grado di incertezza che si riflette nella pratica clinica. Inoltre, gli obiettivi formulati negli stessi studi non sono validi per i pazienti anziani per i quali vanno considerati in particolare la qualità della vita, il mantenimento dell'indipendenza nelle abituali attività della vita quotidiana e la riduzione dei sintomi della malattia (18).

### Malattie cardiovascolari nel soggetto anziano

Le alterazioni età-correlate del sistema cardiovascolare favoriscono in particolare lo sviluppo dell'ipertensione, della cardio-

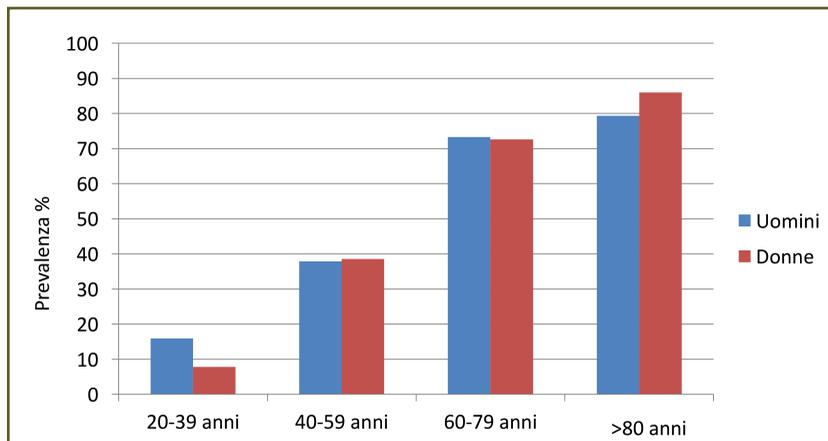
patia ischemica, dello scompenso cardiaco e di diverse aritmie. L'ipertensione e la dislipidemia rappresentano anche in età avanzata importanti fattori di rischio e meritano alcune considerazioni.

#### *L'ipertensione nel soggetto anziano*

L'elevata prevalenza dell'ipertensione nell'età avanzata è dovuta alle alterazioni strutturali e funzionali del sistema arterioso. Si stima che circa il 60 % dei soggetti di età > 60 e il 75% dei soggetti >75 anni sia iperteso (19). L'ipertensione sistolica isolata, più frequente in questa fascia di età, è un importante indicatore di mortalità e di eventi cardiovascolari. I dati del NHANES II e dello studio SHEP hanno evidenziato nei soggetti di età > 65 anni, una relazione lineare fra eventi cardiovascolari, in particolare l'ictus, e livelli di pressione sistolica (20-21). Se non vi sono dubbi circa il ruolo dell'ipertensione quale fattore di rischio anche nell'età avanzata, il livello ottimale di PA in pazienti ipertesi anziani è ancora oggetto di controversia, anche in considerazione degli effetti collaterali dei farmaci e delle conseguenze di una eccessiva riduzione dei valori pressori nei cosiddetti grandi anziani. In realtà è stato osservato un aumento della mortalità per valori di

**Figura 2** - Prevalenza delle malattie cardiovascolari negli adulti di età superiore a 20 anni, distinti per sesso. Le malattie cardiovascolari includono la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca, l'ictus e l'ipertensione.

Fonte: Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update. From NHANES 2005-2006.



pressione diastolica <65 mmHg; il rischio è da correlare probabilmente ad una ridotta perfusione tissutale, problema noto in letteratura come “fenomeno della curva J” (22). Gli studi clinici randomizzati che hanno arruolato pazienti di età >60 anni (SHEP, Syst-Eur, HYVET, SPRINT) hanno comunque dimostrato una riduzione del rischio cardio e cerebrovascolare per riduzione dei valori pressori sistolici da 160 a 140-145 mmHg (21, 23-25). Il dibattito è ancora aperto sulla protezione di valori pressori più bassi, in particolare nel sottogruppo dei “grandi” anziani e fragili, poco rappresentati negli studi clinici. In realtà, gli obiettivi terapeutici sono stati continuamente modificati a dimostrazione della difficoltà a definire il target pressorio ottimale nell’anziano. Le linee guida ESH-ESC 2013 ponevano come obiettivo terapeutico per tutti la riduzione della pressione a valori inferiori a 140/80 mmHg, mentre per i pazienti di età >80 anni erano accettati valori di sistolica sino a 150 mmHg (26). Le attuali linee guida ESH-ESC 2018 riportano il target sistolico a valori di 130-139/80 mmHg anche per i pazienti >80 anni, valutando i benefici che possono derivare da più bassi valori pressori anche in questa categoria di pazienti, in particolare negli anziani autonomi e in buone condizioni generali (27). Le principali classi di farmaci antipertensivi (diuretici, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell’angiotensina II, calcio-antagonisti, beta-bloccanti) sono tutti ugualmente utili nel trattamento del paziente anziano. Un’ampia metanalisi non ha evidenziato differenze sostanziali nel beneficio clinico conseguente all’impiego delle diverse classi di farmaci nel paziente anziano (28). La protezione cardiovascolare dipende essenzialmente dall’abbassamento della pressione in sé, indipendentemente dal farmaco usato. Nel soggetto anziano

è consigliabile iniziare la terapia con un singolo farmaco a basse dosi e incrementare gradualmente il dosaggio sino alla dose massima tollerata. Si raccomanda di valutare attentamente gli effetti dell’ipoperfusione degli organi vitali, in particolare il peggioramento della funzione renale che può costituire un segnale di allarme dell’eccessiva riduzione dei valori pressori. In particolare è da evitare l’associazione di diuretici e alfa-bloccanti che possono indurre rapide riduzioni della pressione arteriosa e facilitare le cadute. Non ci sono evidenze chiare circa la terapia nei pazienti fragili con multiple comorbidità (insufficienza renale, ipotensione ortostatica, demenza) poiché tali pazienti non vengono mai inclusi negli studi clinici; pertanto in tale contesto la decisione di trattare e i livelli pressori da raggiungere vanno valutati per il singolo paziente in rapporto alle condizioni generali, alle patologie e alle terapie concomitanti e alla condizione di fragilità. Le stesse linee guida ESC 2018 sollevano ancora dubbi circa il trattamento del paziente fragile e istituzionalizzato (27).

#### *La dislipidemia nel soggetto anziano*

Alterazioni del profilo lipidico e lesioni aterosclerotiche diffuse sono di frequente riscontro nell’anziano, ma esistono ancora incertezze e dati discordanti sui livelli lipidici ottimali e sulla reale necessità di trattamento nella fascia di età più avanzata, almeno in prevenzione primaria. Alcuni studi hanno evidenziato che il valore predittivo di eventi cardiovascolari del colesterolo LDL si riduce nei soggetti anziani e parallelamente si riduce l’effetto protettivo dei livelli elevati di colesterolo HDL (29-30). È stato anche evidenziato che bassi livelli di colesterolo totale e di HDL correlano con la condizione di fragilità e con una maggiore suscettibilità ad

eventi avversi. I dati a disposizione non sono comunque univoci e pongono problemi decisionali non risolti dalle linee guida a disposizione. La metanalisi del Prospective Study Collaboration pubblicata nel 2007, relativa a 61 studi prospettici (circa 900.000 pazienti arruolati senza precedenti eventi cardiovascolari e più di 55.000 morti cardiovascolari registrate) aveva evidenziato che una riduzione di 40 mg/dL di colesterolo totale correlava con la riduzione della malattia coronarica in tutte le fasce di età, seppure tale correlazione diventava meno stringente nelle età più avanzate. Veniva anche evidenziato che, mentre nei soggetti di età media (40-69 anni) c'era un'associazione positiva fra colesterolo totale e mortalità per stroke, tale correlazione non era più evidente nei soggetti di età più avanzata (70-89 anni) (31). Risultati confondenti derivano dagli studi di intervento con statine che hanno arruolato anche soggetti anziani. Tra gli studi di maggiore rilevanza, l'Heart Protection Study (HPS), che ha arruolato soggetti con elevato rischio cardiovascolare (età 40-80 anni), ha evidenziato che l'uso della simvastatina 40 mg riduce gli eventi cardiovascolari in tutte le fasce di età (32). Risultati diversi sono stati ottenuti dallo studio PROSPER e dallo studio ALLHAT-LLT, che non hanno evidenziato significativi benefici dal trattamento con pravastatina nei soggetti anziani senza precedente cardiopatia ischemica (33-34). Gli anziani sono a rischio di intolleranza alle statine; diversi fattori possono favorire la comparsa di effetti avversi, in particolare la riduzione della massa magra, il ridotto metabolismo epatico e la riduzione del filtrato glomerulare che condizionano l'accumulo del farmaco. Con maggiore frequenza si osservano disturbi muscoloscheletrici, tra i quali miopatie, mialgie, astenia, artropatie che possono

aumentare il rischio di cadute e di disabilità. Questo spiega il minor uso di questi farmaci nell'età più avanzata (35). Le linee guida ESC 2016 raccomandano un atteggiamento di prudenza nel trattamento della dislipidemia nel soggetto di età >75 anni e sottolineano le incertezze e le controversie ancora in atto. In particolare non si considera strettamente necessario il trattamento con statine nei pazienti anziani senza precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione primaria), attribuendo a tale contesto una classe di raccomandazione II ed un livello di evidenza B. La terapia con statine è invece raccomandata in prevenzione secondaria anche ai soggetti anziani (36). Il recente documento italiano di consenso sul rischio cardiovascolare e colesterolo, in considerazione dell'invecchiamento della popolazione e dell'elevato rischio cardiovascolare assoluto associato all'età, nonché dei benefici dimostrati dalle statine anche in popolazioni di soggetti anziani, consiglia un uso più estensivo del farmaco anche in prevenzione primaria (37). In assenza di chiare raccomandazioni per l'uso delle statine nella popolazione anziana, la decisione di iniziare la terapia con statine o altri farmaci atti a ridurre i livelli di colesterolo deve essere preceduta da una valutazione individuale per ogni singolo paziente; in particolare vanno considerati diversi fattori: le condizioni generali, l'assenza o la presenza dei parametri di fragilità, le aspettative di vita e la volontà del paziente, la presenza di patologia aterosclerotica e di precedenti eventi cardiovascolari, nonché il rischio associato all'uso del farmaco e alla politerapia. La recente introduzione dei nuovi farmaci, gli inibitori di PCSK9, potrà forse offrire un'alternativa terapeutica ai pazienti anziani intolleranti alle statine, ma con rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

## Malattia coronarica

L'età è il più potente predittore di malattia coronarica che costituisce la principale causa di mortalità e morbilità nei soggetti anziani; è stimato che circa l'81% dei soggetti >65 anni muore per cardiopatia ischemica (38). Anche nell'età avanzata sono predittivi di coronaropatia tutti i principali fattori che favoriscono la progressione dell'aterosclerosi: ipertensione, fumo, diabete, ipercolesterolemia. Le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica sono varie e comprendono l'aterosclerosi asintomatica, la sindrome coronarica acuta (angina instabile e infarto del miocardio) e la cardiopatia ischemica stabile che fa riferimento a pazienti con angina stabile, con post-sindrome coronarica acuta stabilizzati da terapia medica o rivascolarizzazione e pazienti asintomatici con stress test positivi (39). In età avanzata la malattia coronarica presenta particolari peculiarità: si associa ad una più grave e diffusa aterosclerosi con una prevalenza di malattia dei tre vasi e del ramo principale della coronaria sinistra; ha manifestazioni cliniche non tipiche che possono mascherarne il riconoscimento. Frequentemente i sintomi di presentazione sono malessere generale, dispnea, dolore addominale, nausea e vomito. Le Linee Guida ESC 2013 sottolineano la difficoltà diagnostica e terapeutica in questa popolazione per ulteriori fattori: elevata prevalenza di comorbidità; popolazione non ben rappresentata nei trial clinici; difficoltà diagnostica per i segni atipici di presentazione e per la difficoltà ad effettuare test di stress; difficile decisione circa la rivascolarizzazione (40). Il sospetto della patologia richiede comunque un particolare algoritmo diagnostico che è in parte sovrapponibile a quello effettuato nei soggetti più giovani. L'ECG presenta frequentemente alterazioni che

possono influenzare il significato dei successivi esami. L'ecografia transtoracica, esame di facile esecuzione, può essere utile nella diagnosi grazie alle informazioni sulla funzione ventricolare sinistra e sulle anomalie della contrattilità distrettuale. L'ECG da sforzo, l'esame più semplice ed economico per la ricerca dell'ischemia inducibile, spesso non è diagnostica nel soggetto anziano che non è in grado di sviluppare uno sforzo sufficiente per raggiungere la frequenza cardiaca necessaria a provocare sintomi o modificazioni ischemiche all'ECG (41). È preferibile pertanto utilizzare o associare tecniche di *imaging* con stress farmacologico (ecocardiografia o scintigrafia perfusionale da stress) per migliorare la specificità e la sensibilità per ischemia. Per i pazienti con caratteristiche cliniche e test di stress indicative di severa malattia coronarica, o in corso di malattia acuta (sindrome coronarica acuta) è indicata l'esecuzione della coronarografia per la selezione dei pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione. Sebbene l'indagine sia generalmente sicura, il rischio di complicanze (sanguinamenti, stroke, danno renale) è più elevato nei pazienti anziani che più frequentemente sono avviati a trattamento conservativo con terapia medica (40).

La terapia medica è efficace anche nel soggetto anziano con un buon rapporto rischi/benefici. Lo studio COURAGE ha mostrato che nei pazienti di età >65 anni, la terapia medica ottimale fornisce gli stessi risultati della terapia invasiva, relativamente alla protezione dagli eventi cardiaci maggiori (42). Gli stessi risultati erano stati ottenuti dallo studio TIME che non aveva evidenziato differenze nella sopravvivenza dei pazienti trattati con terapia medica o rivascolarizzazione (43). La terapia medica deve rispettare diversi approcci, fra i quali non va trascurata l'educazione del paziente e la modifica dello stile di vita

che sono efficaci anche nelle fasce di età più avanzate; si deve insistere per l'abolizione del fumo, il mantenimento dell'attività fisica e l'adozione di una dieta salutare. La terapia farmacologica va raccomandata per la correzione dei fattori di rischio: ipertensione, dislipidemia e diabete. La terapia antiaggregante ha la finalità di prevenire il rischio di eventi ischemici. L'acido acetilsalicilico (ASA) rimane il farmaco antiaggregante di prima scelta; si raccomanda comunque di valutare il rischio di lesività gastrica e di sanguinamenti che sono maggiori in questa popolazione. La terapia anti-ischemica si avvale degli stessi farmaci utilizzati nella popolazione più giovane (Tabella 1). La scelta dei singoli farmaci deve essere individualizzata considerando le comorbidità, le controindicazioni, gli effetti avversi più frequenti negli anziani e le interferenze da politerapia. Per ciò che riguarda i farmaci più moderni sia la ranolazina che l'ivabradina si sono dimostrate sicure ed efficaci anche nell'anziano alle dosi raccomandate, prestando cautela nei soggetti con insufficienza renale grave.

La rivascolarizzazione coronarica, percutanea o chirurgica, andrebbe riservata solo ai soggetti refrattari alla terapia medica e in presenza di stress test indicativi di alto rischio. La scelta della procedura deve considerare la complessità delle lesioni ischemiche, il rischio chirurgico, le comorbidità, nonché le preferenze del paziente. La rivascolarizzazione chirurgica offre il vantaggio di un più elevato grado di rivascolarizzazione, ma la procedura è gravata da maggiori rischi di stroke e di sequele neurologiche (44).

La rivascolarizzazione coronarica, percutanea o chirurgica, andrebbe riservata solo ai soggetti refrattari alla terapia medica e in presenza di stress test indicativi di alto rischio. La scelta della procedura deve considerare la complessità delle lesioni ischemiche, il rischio chirurgico, le comorbidità, nonché le preferenze del paziente. La rivascolarizzazione chirurgica offre il vantaggio di un più elevato grado di rivascolarizzazione, ma la procedura è gravata da maggiori rischi di stroke e di sequele neurologiche (44).

### Lo scompenso cardiaco nell'anziano

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica che interessa essen-

Tabella 1 - Principali farmaci anti ischemia.

Classe	Effetti Collaterali	Controindicazioni	Interazioni farmacologiche	Precauzioni
Nitrati	Cefalea Ipotensione Tachicardia riflessa	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva	$\alpha$ -bloccanti Ca-antagonisti	
$\beta$ -bloccanti	Stanchezza Bradycardia Broncospasmo Vasocostrizione periferica	Bradycardia Asma Severa arteriopatia periferica	Ca-antagonisti non diidropiridinici Farmaci che inibiscono il nodo del seno e la conduzione AV	Diabetici Pazienti con BPCO
Ca-antagonisti non diidropirid.	Bradycardia Stipsi Iperplasia gengivale	Bradycardia Ipotensione M. Del nodo del seno	$\beta$ -bloccanti Substrati del CYP3A4	
Ca-antagonisti diidropiridinici	Cefalea Edemi declivi Tachicardia riflessa	Shock cardiogeno Stenosi aortica severa Cardiomiopatia ostruttiva	Substrati del CYP3A4	
Ivabradina	Disturbi del visus Cefalea, Bradycardia	Bradycardia Cirrosi epatica	Farmaci che allungano il QT	Severa IR
Ranolazina	Nausea e stipsi	Cirrosi epatica	Substrati del CYP450 (digossina, simvastatina) Farmaci che allungano il QT	

Modificata da: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34: 2949-3003.

zialmente l'età avanzata. Già nel 2001 M. Rich definiva lo SC una "*sindrome cardiogeriatrica*", sottolineando come la sfera di interesse non fosse soltanto quella cardiologica ma riguardasse il soggetto anziano in tutta la sua complessità (45). Si stima che la problematica interessi il 2-3% della popolazione generale e il 10-15% se si considerano le fasce di età più avanzata (46, 47). Con l'aumentare della prevalenza dello SC si osserva un concomitante incremento delle ospedalizzazioni per la gestione delle fasi di riacutizzazione. In Italia lo SC rappresenta la causa più frequente di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni; si stima che nel 2016 ci sono stati circa 180.000 ricoveri per SC (48). Le cause più comuni di SC nell'anziano sono la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa; sono frequenti anche le patologie valvolari, in particolare la stenosi aortica e l'insufficienza mitralica. Nei soggetti anziani la diagnosi è spesso sottostimata o ritardata per diversi fattori: la progressiva diminuzione delle attività sociali e della vita attiva e la contemporanea presenza di comorbidità, che riducono la mobilitazione e mascherano la dispnea da sforzo; la scarsa specificità dei sintomi spesso attribuiti a patologia respiratoria; l'insorgenza della patologia con sintomatologia atipica; l'elevata prevalenza di SC a frazione d'eiezione conservata (49). La dispnea, l'ortopnea e la dispnea parossistica notturna che hanno elevata specificità per la diagnosi di SC nel soggetto più giovane, ma una bassa sensibilità e scarso potere predittivo negativo nel soggetto anziano. Spesso i sintomi di esordio sono aspecifici: disturbi cognitivi, irritabilità, scarso interesse per le attività abituali e nausea; tali disturbi possono spostare la diagnosi su altre patologie. Una grave complicanza dello SC nel paziente anziano con lunga storia di SC è la "cachessia

cardiaca" che si associa a prognosi infuata e diventa parte integrante della condizione di fragilità.

L'iter diagnostico, come suggerito dalle linee guida (50), prevede esami di facile esecuzione: ECG ed ecocardiogramma transtoracico. L'ecografia è la metodica di elezione per la diagnosi: permette di documentare la patologia responsabile dello SC (cardiopatia ipertensiva, patologia valvolare, cardiopatia ischemica); di valutare l'entità della disfunzione sistolica e di porre diagnosi di scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata, la forma più comune di SC nei soggetti di età avanzata e di sesso femminile. La valutazione dei livelli del peptide natriuretico di tipo B (BNP) o del suo frammento amino-terminale (NT-proBNP) è particolarmente utile per porre o escludere la diagnosi di SC. Si deve considerare comunque che nell'anziano, in particolare in presenza di fibrillazione atriale o insufficienza renale, i valori del BNP sono superiori alla norma, conferendo al dato un più basso potere predittivo positivo, ma un valore predittivo negativo ancora più potente. Il profilo bioumorale è spesso alterato, infatti anemia, alterazioni del metabolismo del ferro e iposodiemia sono di frequente riscontro. La gestione del paziente anziano con SC richiede un modello di cura che prenda in considerazione la globalità del soggetto e non solo la patologia cardiovascolare. Fra le malattie croniche lo SC incide pesantemente sulla qualità di vita poiché l'intolleranza all'esercizio fisico condiziona una progressiva limitazione delle attività e della vita sociale del paziente, sino all'isolamento entro le mura domestiche. L'isolamento e la mancanza di un adeguato supporto sociale e familiare condiziona lo sviluppo di disturbi psichici fra i quali la depressione è la manifestazione più comune (51). La continuità assistenziale e la creazione di

una rete integrata fra ospedale e territorio sono requisiti essenziali per garantire un'adeguata assistenza al paziente con SC. In tale rete un ruolo privilegiato ha l'"ambulatorio dello scompenso cardiaco" che si pone a ponte fra ospedale e territorio e favorisce la prescrizione delle terapie convalidate, l'aderenza alla terapia stessa, la rivalutazione periodica delle condizioni cliniche, l'ospedalizzazione quando necessario, e garantisce il supporto di diverse figure professionali (cardiologi, internisti, cardiocirurghi, cardiologi della riabilitazione). L'esperienza del nostro gruppo ha evidenziato che la gestione a lungo termine di pazienti con SC dopo la dimissione ospedaliera, in ambulatorio dedicato, ha permesso di ridurre il numero di ricoveri ripetuti (52). Gli obiettivi della terapia medica sono il miglioramento della qualità di vita e la riduzione delle ospedalizzazioni. Gli studi clinici che hanno evidenziato i benefici della terapia farmacologica, hanno incluso soggetti di età media di 60 anni, senza comorbidità e con elevata *compliance* terapeutica (53). I risultati dei vari studi sono stati validati anche per il paziente anziano; la loro applicazione deve comunque tener presente la maggiore complessità del quadro clinico per la presenza di comorbidità, di frequenti effetti collaterali dei farmaci e di ridotta tolleranza a vari farmaci. Un recente studio europeo, che ha valutato la gestione del paziente anziano ricoverato per SC, ha evidenziato che gli ACE-inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, i beta-bloccanti e gli antialdosteronici, erano meno usati nei pazienti più anziani rispetto ai soggetti più giovani (54). Il trattamento farmacologico si avvale anche nei soggetti anziani di:

- 1) farmaci che hanno evidenziato la riduzione della mortalità e delle re-ospedalizzazioni nei vari trial clinici: ACE-inibitori (ACE-i) o antagonisti recettoriali

dell'angiotensina II (ARBs), beta-bloccanti, antialdosteronici;

- 2) farmaci che riducono i sintomi (diuretici e glicosidi cardioattivi).

Si raccomanda di iniziare sempre la terapia con ACE-i o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, e soprattutto con i beta-bloccanti a basso dosaggio e di incrementare progressivamente i dosaggi sino alla dose massima tollerata dal paziente (50). Nei pazienti anziani l'uso dei beta-bloccanti può essere limitato per la ridotta tolleranza e per la presenza di controindicazioni, quali la bradicardia (FC <50/minuto), l'asma bronchiale, l'ipotensione sintomatica (PA sistolica <90 mmHg), la malattia vascolare periferica. In considerazione delle frequenti comorbidità, nel paziente anziano è preferibile selezionare un beta-bloccante cardioselettivo e senza attività di vasodilatazione, quale il bisoprololo. Nei pazienti in ritmo sinusale ed elevata frequenza cardiaca (>70/min.), può essere presa in considerazione l'aggiunta della ivabradina, un farmaco che interferisce con la frequenza di scarica del pace maker sinusale senza interferire sulla pressione arteriosa. Recentemente è stato introdotto l'uso di un nuovo composto, valsartan + sacubitril che appartiene alla classe degli inibitori della neprilina (ARNI), per i pazienti con SC a bassa frazione d'eiezione che restano sintomatici nonostante la terapia ottimale. L'uso di ARNI prevede l'interruzione della terapia con ACE-inibitori o sartani. Un recente trial ha evidenziato una riduzione della mortalità e delle re-ospedalizzazioni, nonché un miglioramento dei sintomi, con l'introduzione del sacubitril/valsartan il cui uso è raccomandato dalle ultime linee guida (55).

La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia in corso di SC; l'aritmia aumenta il rischio di complicanze tromboembo-

liche e determina peggioramento della funzione cardiaca (56). La terapia anticoagulante orale è il *gold standard* per la prevenzione dell'ictus nei soggetti con FA. Nei soggetti anziani si registra, in realtà, una ridotta prescrizione della terapia anticoagulante (57), malgrado sia stato dimostrato il beneficio clinico netto di tale trattamento anche in questa categoria di pazienti. Il sottoutilizzo degli anticoagulanti orali nella popolazione anziana è da attribuire a diverse barriere: timore di sanguinamenti correlati alla terapia; rischio di cadute; politerapia e presenza di comorbidità. È dimostrato che nei pazienti di età >75 anni l'incidenza di sanguinamenti da antagonisti della vitamina K (AVK) aumenta sino al 5% per anno (58) e gli AVK sono tra i farmaci che più frequentemente danno eventi avversi negli anziani (59). L'introduzione degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), come il dabigatran, inibitore diretto della trombina, e il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban inibitori diretti del fattore X attivato, ha semplificato la terapia anticoagulante; restano comunque aree di incertezze nell'uso di tali farmaci nella popolazione anziana. Una metanalisi che ha incluso i 4 studi clinici randomizzati (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48 trials), in cui sono stati valutati gli effetti dei DOAC versus warfarin per la prevenzione di eventi cardioembolici in pazienti con fibrillazione atriale, hanno evidenziato un profilo rischio-beneficio a favore dei nuovi farmaci, con una significativa riduzione degli ictus e delle emorragie intracraniche; è stato comunque segnalato un lieve incremento dei sanguinamenti gastrointestinali, in particolare nei soggetti più anziani, con insufficienza renale e in terapia con antiaggreganti (60). Un recente documento della ESC Working Group on Thrombosis ha rivalutato la terapia an-

titrombotica anche nel paziente anziano, nel quale sono evidenti i benefici, pur in presenza di un lieve aumento del rischio emorragico (61). Prima di iniziare la terapia, si consiglia l'attenta valutazione del rischio utilizzando gli score suggeriti dalle linee guida: l'HAS-BLED (ipertensione, anomala funzione renale/epatica, storia di sanguinamenti, labile INR, età >65 anni e abuso di alcol) e il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (scompenso cardiaco, ipertensione, età >65 anni, diabete, pregresso ictus/TIA, malattia vascolare, sesso femminile), per stimare rispettivamente il rischio emorragico e il rischio trombotico prima dell'uso degli anticoagulanti. L'uso di tali score può supportare la decisione della terapia anticoagulante e indicare quali pazienti vanno monitorati con maggiore attenzione. L'età non deve essere considerata un fattore di esclusione dal trattamento anticoagulante, semmai è necessario valutare il dosaggio del singolo farmaco (nei pazienti anziani è spesso indicato il dosaggio più basso) e avviare un programma di monitoraggio clinico per la verifica della *compliance* e la rivalutazione nel tempo della funzione renale ed epatica; in tal modo è possibile minimizzare i rischi della terapia anticoagulante e ottenere i massimi benefici.

### Prospettive future

Le attuali raccomandazioni sulla gestione delle patologie cardiovascolari nella popolazione anziana, sono in gran parte generalizzazioni che derivano da studi effettuati in popolazioni di soggetti più giovani, senza le comorbidità multiple tipiche dell'età più avanzata. Nel mondo reale il soggetto anziano non ha una connotazione unica e l'età anagrafica è soltanto una delle molteplici variabili. In realtà il concetto di "anziano" fa riferimento ad una popolazione eterogenea ai cui estremi vi sono da

un lato i soggetti in buono stato di salute e di autonomia e dall'altro i soggetti fragili completamente dipendenti. Pertanto le attuali linee guida hanno aree grigie che richiedono ulteriori valutazioni. La distanza fra mondo reale e linee guida si potrà risolvere con studi clinici in cui vengano arruolati pazienti anziani con comorbidità multiple, deficit funzionali e cognitivi e in cui venga inserita la valutazione della fragilità. Anche gli esiti di tali studi andrebbero modificati, inserendo, insieme

a quelli convenzionali (mortalità, eventi cardiovascolari, ospedalizzazione), anche gli obiettivi che sono più consoni per una popolazione anziana (qualità della vita, mantenimento dell'indipendenza). Importanti informazioni si potranno desumere anche dai *database* amministrativi, quali quelli del Geriatric Working Group realizzato dall'AIFA con lo scopo di monitorare l'appropriatezza prescrittiva di vari farmaci attraverso indicatori di qualità specifici per l'età avanzata (62).

#### RIASSUNTO

L'invecchiamento della popolazione generale si associa ad una aumentata prevalenza delle patologie croniche, in particolare delle malattie cardiovascolari che sono la causa principale di morte e di maggiore disabilità nei soggetti di età >75 anni. Nel soggetto anziano, le alterazioni fisiopatologiche età correlate a carico dell'apparato cardiovascolare e la presenza di comorbidità, favoriscono l'aumentata suscettibilità alle malattie cardiovascolari. Le stesse possono facilitare le manifestazioni della fragilità, sindrome geriatrica dovuta ad alterata riserva fisiologica ed elevata vulnerabilità a condizioni stressanti. Le problematiche più comuni negli anziani sono l'ipertensione, le alterazioni del metabolismo lipidico, la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco. Le attuali linee guida offrono poche e talora incerte raccomandazioni sulla gestione delle patologie cardiovascolari nel soggetto anziano, poiché i soggetti di età >75 anni e con pluripatologie sono stati spesso esclusi dagli studi clinici. L'articolo propone alcune considerazioni sulla gestione delle più comuni patologie cardiovascolari dell'anziano e sottolinea la necessità che gli obiettivi di cura siano centrati sul paziente e tengano in giusta considerazione la qualità della vita ed il mantenimento dell'indipendenza.

**Parole chiave:** *malattie cardiovascolari, invecchiamento, fragilità, fisiopatologia cardiovascolare.*

#### Bibliografia

1. He W, Goodkind D, Kowal P. An aging world: 2015. US Census Bureau. International Population Reports (P95/09-1). Issued March 2016.
2. Dati ISTAT. Indicatori demografici 2017. 8 febbraio 2018.
3. Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, et al. on behalf of the Joint Committee of Japan Gerontological Society (JGLS) and Japan Geriatrics Society (JGS) on the definition and classification of the elderly. Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; 17: 1045-1047.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119: e21-181.
5. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003; 107: 346-354
6. Samani NJ, van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart* 2008; 94: 537-539.
7. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003; 107: 139-146.
8. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res.* 1991; 68: 1560-1568.
9. Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic

- heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol.* 1995; 268: H1441-1452.
10. Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol.* 1986; 21: 379-406.
  11. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive Impairment Without Dementia in Older People: Prevalence, Vascular Risk Factors, Impact on Disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 775-782.
  12. Ravaglia G, Forti P. The Conselice Study of Brain Ageing. *Immun Ageing* 2010; 7 (Suppl. 1): S2.
  13. Qiu C, Xu W, Winblad B, Fratiglioni L. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: a population-based longitudinal study. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20: 293-300.
  14. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113: 372-387.
  15. Axer H, Axer M, Sauer H, Witte OW, Hagemann G. Falls and gait disorders in geriatric neurology. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112: 265-274.
  16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: M146-56.
  17. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39: 33-37.
  18. Herrera AP, Snipes SA, King DW, et al. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *Am J Public Health.* 2010; 100 (Suppl. 1): S105-112.
  19. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310: 959-968.
  20. Brown, David W, Giles Wayne H, et al. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 338-341.
  21. SHEP cooperative research group. Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA.* 1991; 265: 3255-64.
  22. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2037-2114.
  23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Sys-tEur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997; 350: 757-764.
  24. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 344: d7541.
  25. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 2673-2682.
  26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31: 1281-1357.
  27. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESH/ESC 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eu Heart J.* 2018; 00: 1-98.
  28. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008; 336: 1121-1123.
  29. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 351-355.
  30. Brescianini S, Maggi S, Farci G, et al. Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 991-996.
  31. Prospective Study Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370: 1829-1839.
  32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
  33. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630.

34. ALLHAT-LLT Officers and Coordinators for the ALLHAT-LLT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288: 2998-3007.
35. Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow WS, et al. Statin therapy in the elderly: a review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 50: 114-118.23.
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-2381.
37. Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/ GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA: Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol*. 2016; 17: (Suppl. 1) al N 6.
38. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: e18-e209.
39. Dai X, Busby-Whitehead J, Forman DE, Alexander KP. Stable ischemic heart disease in the older adults. *J Geriatric Cardiol*. 2016; 13: 109-114.
40. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 34: 2949-3003.
41. Katsikis A, Theodorakos A, Kouzoumi A, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in octogenarians undergoing myocardial perfusion imaging. *Atherosclerosis*. 2014; 236: 373-380.
42. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1055-1062.
43. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs. optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*. 2003; 289: 1117-1123.
44. Zhang Z, Kolm P, Grau-Sepulveda MV, et al. Cost-effectiveness of revascularization strategies: the ASCERT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1-11.
45. Rich MW. Heart Failure in the 21st Century: A Cardiogeriatric Syndrome. *Journal of Gerontology. Medical Sciences*. 2001; 56: n. 2, M88-M96.
46. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT HF registry. *J Card Fail*. 2005; 11: 200-205.
47. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 473-481.
48. Ministero della Salute, Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, Dati SDO 2016.
49. Manzano L, Escobar C, Cleland JC, Flather M. Diagnosis of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 1097-1103.
50. Ponikowsk P, Voors AV, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-2200.
51. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 4: 1527-1537.
52. Belfiore A, Palmieri VO, Di Gennaro C, et al. Long-term management of chronic heart failure patients in internal medicine. *Intern Emerg Med*. 2019 Jan 18. doi: 10.1007/s11739-019-02024-4. [Epub ahead of print]
53. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003; 146:250-257.
54. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1310-1318.
55. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004.

56. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893-2962.
57. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, et al. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med*. 2010; 21: 516-523.
58. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 418-422.
59. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003; 1: 82-89.
60. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383-955-962.
61. Andreotti F, Rocca B, Husted B, et al. on behalf of the ESC Thrombosis Working Group Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart Jour*. 2015; 36: 3238-3249.
62. Bernabei R, Caputi A, Di Cioccio L, et al. Need for redesigning pharmacologic research in older individuals. A position statement of the Geriatric Working Group of the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66: 66-67.

**FATTORI DI RISCHIO**

# IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: C'È SOLO IL COLESTEROLO LDL? Familial hypercholesterolemia and cardiovascular risk: is there only LDL cholesterol?

**ELENA COSENTINI, MASSIMO R. MANNARINO, MATTEO PIRRO,  
VANESSA BIANCONI**

*Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia*

**SUMMARY**

Familial hypercholesterolemia (FH) is a common cause of primary hypercholesterolemia and is characterized by a significant increase in LDL-cholesterol (LDL-C) levels due to a defective plasma low-density lipoprotein particles (LDL) clearance. FH patients are exposed to high LDL-C levels, from birth and throughout their life, with an early onset of atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular (CV) events. Although FH is a monogenic disease, its phenotype is quite heterogeneous. In particular, striking differences in the incidence of CV events exist among FH patients with the same causative genetic mutation and with similar LDL-C levels. Beyond LDL-C, other factors may contribute to the increased CV risk in FH patients. This review discusses the role of various traditional CV risk factors and the potential impact of some emerging factors in the early onset of atherosclerotic disease in the FH population.

**Keywords:** *familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, cardiovascular risk, genetics.*

**Introduzione**

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica caratterizzata da un'alterata *clearance* delle particelle lipoproteiche a bassa densità (LDL) circolanti e dal conseguente incremento significativo dei livelli plasmatici di colesterolo

LDL (C-LDL). Questa condizione è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (CV) (1, 2). Ad oggi l'FH è stata associata a mutazioni a trasmissione autosomica dominante a livello di tre geni: mutazioni con perdita di funzione del gene che codifica per il recettore delle LDL (*LDLR*) e per l'apolipoproteina B-100 (*APOB*) e mutazioni con guadagno di funzione del gene *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (*PCSK9*) (3). Il fenotipo eterozigote (HeFH) è causato dalla mutazione di un singolo allele di uno di questi

*Indirizzo per la corrispondenza*

Matteo Pirro

E-mail: [matteo.pirro@unipg.it](mailto:matteo.pirro@unipg.it)

geni, mentre il fenotipo più grave, l'omozigote (HoFH), è causato dalla mutazione dei due alleli di uno di questi geni. Quando è mutato un allele di due geni differenti si verifica la condizione di doppia eterozigosi, che determina un fenotipo intermedio tra l'HeFH e l'HoFH. Al contrario, la condizione di eterozigosi composta si verifica in presenza di due diverse mutazioni nei due alleli dello stesso gene; quest'ultima condizione determina un fenotipo sovrapponibile all'HoFH. Una forma più rara di ipercolesterolemia è causata da una mutazione recessiva che interessa una proteina adattatore, coinvolta nel processo di internalizzazione del complesso recettore-LDL.

Qualunque sia l'alterazione caratteristica dell'FH, questa condizione porta all'esposizione sin dalla nascita ad elevati livelli plasmatici di C-LDL e predispone alla comparsa precoce di danno vascolare su base aterosclerotica. Tuttavia, è stata descritta una variabilità significativa nell'incidenza degli eventi CV nella popolazione FH, anche tra pazienti con la stessa mutazione genica (4, 5). Inoltre, è stato osservato che alcuni pazienti possono presentare eventi CV precoci nonostante la terapia ipolipemizzante massimale, mentre altri possono non andare incontro ad eventi CV nonostante livelli di C-LDL persistentemente elevati (6). Questo suggerisce che altri fattori, oltre al C-LDL, possono contribuire alla patogenesi della malattia aterosclerotica nella popolazione FH. Alcuni tra i comuni fattori di rischio CV sono altamente prevalenti nella popolazione FH e potrebbero spiegare, almeno parzialmente, l'aumentato rischio CV che si osserva in questa popolazione. Al di là dei livelli di C-LDL e di alcuni fattori di rischio CV tradizionali, ulteriori fattori potrebbero contribuire a modificare il fenotipo di malattia impattando in maniera significativa sul rischio CV della popolazione FH (7) (*Figura*

### Elenco degli argomenti trattati

- Nella popolazione FH livelli di colesterolo LDL (C-LDL) estremamente elevati determinano un aumentato rischio CV rispetto alla popolazione generale.
- Pazienti FH con la stessa mutazione genetica causale possono presentare un'incidenza estremamente variabile di eventi CV.
- Mutazioni genetiche non causali, SNPs ed altre varianti genetiche, alcuni biomarcatori e vari parametri strumentali di danno vascolare, possono contribuire a migliorare la predizione del rischio CV nella popolazione FH.

1). Tra questi si annoverano fattori genetici, parametri bioumorali ed indicatori preclinici di danno vascolare.

In questa rassegna vengono trattate le attuali evidenze sul valore predittivo di vari fattori, tradizionali ed emergenti, nei confronti del rischio CV nella popolazione FH. Inoltre vengono discussi gli strumenti attualmente disponibili per la stratificazione del rischio CV in questa popolazione.

### I fattori di rischio CV tradizionali nella popolazione FH

Dagli studi osservazionali emerge un'elevata prevalenza di vari fattori di rischio CV tradizionali nella popolazione FH: familiarità per eventi CV, storia personale di pregressi eventi CV, età, sesso, fumo, ipertensione, diabete di tipo 2, livelli circolanti di colesterolo HDL (C-HDL) e lipoproteina(a) (6, 8) (*Figura 1*).

Nei pazienti FH, la familiarità per eventi CV (in familiari di primo o secondo grado) e la storia personale di pregressi eventi CV configurano una condizione di alto rischio CV. Da uno studio sui predittori di rischio CV nell'HeFH, è emerso un tasso di mortalità significativamente maggiore nei pazienti con anamnesi familiare positiva per malattia coronarica precoce rispetto ai pazienti con anamnesi familiare

negativa (9). In un recente studio prospettico condotto in una coorte di 821 pazienti HeFH in terapia ipolipemizzante, è emersa una maggiore prevalenza di storia personale o familiarità per eventi CV precoci nel sottogruppo di pazienti che hanno presentato eventi CV nel periodo di follow-up (6). In un registro di 781 pazienti con diagnosi clinica o genetica di HeFH, una storia personale di eventi CV è risultata associata ad un aumentato rischio CV (10).

L'età rappresenta uno dei principali predittori indipendenti di rischio CV nella popolazione FH. I pazienti FH presentano ad ogni età un rischio CV maggiore rispetto alla popolazione generale; tuttavia, una recente revisione sistematica di 17 studi osservazionali, ha riportato un maggior tasso di mortalità standardizzata nei pazienti HeFH di età compresa tra i 20 e i 39

anni (11). Ad ulteriore conferma di questo risultato, uno studio di coorte norvegese ha registrato un'incidenza di eventi CV maggiore nei pazienti FH di età compresa tra i 25 e i 39 anni, rispetto alla popolazione generale (12). Tale significativo incremento del rischio CV in questa fascia d'età potrebbe essere attribuito sia all'incremento progressivo del rischio CV in funzione dell'età negli individui sani, sia all'elevato tasso di mortalità precoce nei pazienti FH.

È ancora dibattuto il possibile ruolo del sesso come predittore indipendente di malattia CV nella popolazione HeFH (13). Attualmente i dati in letteratura sulla popolazione FH di sesso femminile di ogni età sono relativamente pochi rispetto a quelli sulla popolazione FH di sesso maschile (14, 15). Tuttavia, in alcuni studi il rischio CV è stato stimato separatamente o negli

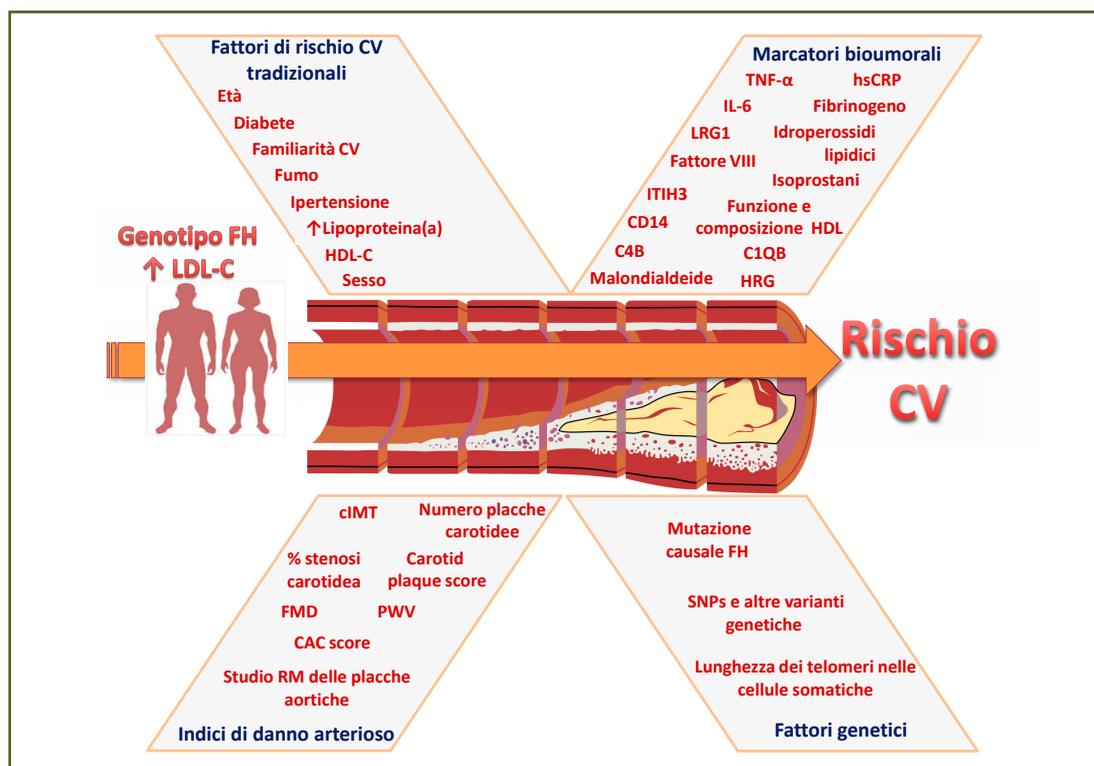


Figura 1 - Fattori di rischio e predittori di rischio CV emergenti nella popolazione FH.

uomini o nelle donne con FH; in altri, invece, è stato confrontato il rischio CV tra uomini e donne FH. Alcuni studi hanno dimostrato un rischio CV maggiore negli uomini FH, altri invece o non hanno evidenziato significative differenze tra i due sessi (16), o hanno mostrato un aumentato rischio CV nelle donne FH rispetto agli uomini (17).

In alcuni studi osservazionali il fumo è emerso come predittore indipendente di rischio CV nella popolazione HeFH (18,19). Inoltre in una coorte di 2400 pazienti FH, l'interruzione del fumo è risultata correlata ad una progressiva riduzione del rischio CV nel tempo (20). Numerosi studi hanno dimostrato che anche l'ipertensione si associa ad un aumentato rischio CV nella popolazione FH. A conferma di ciò è stata riportata una maggiore prevalenza di ipertensione nei pazienti FH con storia di aterosclerosi sintomatica rispetto a quelli senza evidenza di danno vascolare (8, 21-23). Inoltre, l'ipertensione è stata descritta come predittore indipendente di rischio CV nei pazienti HeFH (8, 21-23).

Non è ancora chiaro l'impatto del diabete mellito di tipo 2 sul rischio CV nella popolazione FH. Alcuni studi hanno riportato una bassa prevalenza di diabete di tipo 2 nei pazienti FH rispetto ai controlli sani ed una bassa prevalenza di diabete di tipo 2 nei pazienti con FH "grave" (definita in base al riscontro di mutazioni di tipo *null* del gene *LDLR*) rispetto ai pazienti con FH "non grave" (definita in base al riscontro di mutazioni del gene *APOB* o di mutazioni di tipo *defective* del gene *LDLR*) (24,25). Tuttavia, il diabete di tipo 2 è stato anche descritto come predittore indipendente di rischio CV nella popolazione FH di entrambi i sessi (18).

Sia bassi livelli plasmatici di C-HDL che un elevato rapporto colesterolo totale (TC)/C-HDL sono risultati associati ad un

aumentato rischio CV nella popolazione FH (26). Tuttavia, non vi sono sostanziali evidenze che indichino il C-HDL come predittore indipendente di rischio CV nella popolazione FH.

Elevati livelli circolanti di lipoproteina(a) sono risultati associati ad un aumentato rischio CV nella popolazione FH. In molti studi (27-31). Infatti, alti livelli di lipoproteina(a) sono stati associati ad un aumentato rischio di aterosclerosi coronarica in pazienti con diagnosi genetica di FH (23, 27-30). Inoltre, i livelli plasmatici di lipoproteina(a) sono risultati più elevati in pazienti FH con storia di eventi CV precoci rispetto a quelli con storia di eventi CV tardivi o con anamnesi cardiovascolare negativa (28).

### Potenziali modificatori del rischio CV nell'FH

Recentemente sono stati descritti diversi potenziali modificatori del rischio di malattia CV nella popolazione FH, tra cui vari parametri bioumorali, indici di danno vascolare e fattori genetici (*Figura 1*).

#### *Parametri bioumorali*

Per la stratificazione del rischio CV nella popolazione FH si ritiene che possano risultare utili diversi parametri: la composizione lipidica e la funzionalità delle HDL, gli indicatori di infiammazione, i marcatori di stress ossidativo ed i fattori della coagulazione. È stato dimostrato che la composizione lipidica delle HDL circolanti differisce in maniera significativa tra pazienti FH e soggetti normolipidemic. In particolare, le HDL dei pazienti FH si caratterizzano per un maggior contenuto in trigliceridi e sfingomielina, risultato di un ridotto trasporto di colesterolo non esterificato ed un elevato trasporto di trigliceridi e fosfolipidi dalle particelle LDL alle HDL (32). Ciò è dovuto ad un'aumentata interazione

tra le HDL e le elevate concentrazioni di LDL circolanti (32). L'ingresso del colesterolo non esterificato nelle HDL ha un ruolo cruciale nel trasporto inverso del colesterolo (RCT); pertanto questi cambiamenti nella composizione delle HDL possono contribuire ad un difettoso RCT e ad un'accelerazione del processo di degenerazione ateromasica nei pazienti FH. Inoltre, diversi parametri della funzionalità delle HDL, tra cui la capacità di efflusso del colesterolo, l'attività antiossidante ed anti-infiammatoria risultano alterati nella popolazione FH e contribuiscono alla ridotta efficacia ateroprotettiva di queste lipoproteine (33). Ad oggi, nessuno studio ha valutato la correlazione tra le alterazioni qualitative e funzionali delle HDL ed il rischio CV nella popolazione FH. Per tale motivo sono necessari ulteriori studi per potere verificare se tali alterazioni possono rappresentare un elemento prognostico aggiuntivo per la stratificazione del rischio CV in questa popolazione (33, 34).

L'infiammazione ha un ruolo patogenetico cruciale nella progressione del processo aterosclerotico nella popolazione FH (35). Elevati livelli di diversi marcatori di infiammazione sistemica, tra cui la proteina C-reattiva ad elevata sensibilità (hsCRP), l'interleuchina-6 (IL-6) e il *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), sono stati riscontrati in pazienti FH non trattati rispetto ai controlli sani (36,37). Inoltre, nella popolazione FH in trattamento ipocolesterolemizzante è stata descritta un'aumentata espressione di geni TNF-correlati; ciò suggerisce che l'infiammazione subclinica potrebbe persistere e contribuire rischio residuo di malattia CV nei pazienti FH, anche quando ricevono un trattamento ipocolesterolemizzante (38). Tuttavia, le prove a sostegno dell'impiego routinario del dosaggio dell'hsCRP ed altri biomarcatori di infiammazione sistemica per la stratifi-

cazione del rischio CV nella popolazione FH sono limitate. Nello specifico, soltanto studi osservazionali su piccoli campioni hanno analizzato la possibile correlazione tra infiammazione sistemica e rischio di malattia CV nei pazienti FH, offrendo risultati non attendibili (39, 40). Per chiarire questo aspetto sono quindi necessari ulteriori studi.

Lo stress ossidativo è un ulteriore meccanismo patogenetico coinvolto nell'evoluzione e nella progressione della malattia aterosclerotica nella popolazione FH. L'FH è caratterizzata da aumentati livelli circolanti di particelle LDL ossidate (oxLDL) particolarmente aterogene, specie reattive dell'ossigeno (ROS), malondialdeide ed isoprostani (41). Le oxLDL promuovono l'aterosclerosi attraverso un'azione immunogenica e pro-infiammatoria (42). Non è stato ancora verificato se la misurazione dei livelli circolanti di oxLDL possano avere un ruolo nell'identificazione di pazienti FH con malattia aterosclerotica e con maggiore rischio CV (43). I ROS provocano un danno ossidativo a livello della parete arteriosa e promuovono la progressione della malattia aterosclerotica riducendo i livelli di molecole antiossidanti ed aumentando la concentrazione di molecole pro-infiammatorie, l'espressione di molecole di adesione a livello delle cellule endoteliali e la formazione di cellule schiumose (44, 45). Alcuni studi hanno dimostrato che aumentati livelli di alcuni biomarcatori di stress ossidativo (es. idroperossidi lipidici, malondialdeide e F2-isoprostano urinario) sono in grado di predire un aumentato rischio CV nei pazienti ipercolesterolemici (46). Il dosaggio di questi biomarcatori potrebbe contribuire alla stratificazione del rischio CV nei pazienti HeFH.

È ancora controverso se esista una correlazione tra disturbi della coagulazione ed aumentato rischio CV nella popolazio-

ne FH. In questa popolazione è stato riscontrato un aumento del volume, dell'attivazione e dell'aggregazione piastrinica. Rispetto alla popolazione sana, nei pazienti FH è stato osservato anche un incremento dei livelli circolanti di fattore VIII e fibrinogeno (47).

Infine, nuovi parametri bioumorali potrebbero rivelarsi potenzialmente utili nella stratificazione del rischio CV nella popolazione FH. Sei biomarcatori proteici [es. *leucine-rich alpha-2-glycoprotein* (LRG1), *inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3* (ITIH3), *complement C4-B* (C4B), *complement C1q subcomponent subunit B* (C1QB), *monocyte differentiation antigen* (CD14) e *histidine-rich Q11 glycoprotein* (HRG)], identificati attraverso tecniche di proteomica, sono risultati inversamente associati alla gravità del danno aterosclerotico in pazienti FH in trattamento con statine (48). LGR1 è una proteina della famiglia delle leucine. Tale proteina riveste un ruolo cruciale nell'adesione cellulare e nella segnalazione inter-cellulare. HRG è una proteina della superfamiglia della cistatine, che ha una funzione regolatoria nell'emostasi (regolazione dei *pathways* anti-coagulativo ed anti-fibrinolitico) e nell'immunità innata. C4B e C1BQ sono proteine del sistema del complemento e hanno un ruolo centrale nell'immunità innata e nella neutralizzazione ed eliminazione delle oxLDL. CD14 è un antigene caratteristico della differenziazione monocitaria, la cui espressione è indotta dal 27-idrossicolesterolo. Seppure sia stata ipotizzata una funzione ateroprotettiva di queste sei proteine, ad oggi la loro funzione biologica ed il loro specifico ruolo nella patogenesi della malattia aterosclerotica nella popolazione FH risultano ancora non definiti. Ulteriori studi devono far luce sulla potenziale utilità di questi biomarcatori proteici nella stratificazione del rischio CV nella popolazione FH.

#### *Indicatori pre-clinici di danno arterioso*

Alcuni indici pre-clinici di danno arterioso, tra cui parametri morfologici e funzionali, potrebbero costituire degli strumenti clinici utili per l'identificazione dei pazienti FH asintomatici a maggiore rischio di eventi CV e potenzialmente meritevoli di un trattamento più aggressivo.

Per quanto riguarda i parametri morfologici di danno vascolare, vari studi hanno mostrato che la valutazione ecografica dello spessore medio-intimale (IMT) carotideo e alcune misure ecografiche per la caratterizzazione della placca carotidea, la misurazione del *coronary artery calcium* (CAC) *score* attraverso la tomografia computerizzata (TC) e lo studio dell'ateromasia aortica attraverso la risonanza magnetica (RM) sono in grado di predire il rischio CV nella popolazione FH e pertanto sono potenzialmente utili per stratificare il rischio di malattia CV della popolazione FH senza storia di eventi CV pregressi.

La valutazione ecografica dell'IMT carotideo, indice di danno aterosclerotico subclinico, è stata proposta come strumento per identificare pazienti con FH "grave" (pazienti portatori di mutazioni causali del gene *LDLR* di tipo *null*) con un rischio CV potenzialmente più elevato (49). Ci sono inoltre altri parametri morfologici di danno aterosclerotico subclinico, valutabili tramite l'uso dell'ecografia carotidea, che potrebbero fornire informazioni utili per la stratificazione del rischio CV nella popolazione FH, tra cui l'IMT carotideo tridimensionale, che descrive la morfologia dell'intima arteriosa, e la variabilità dell'IMT carotideo, che descrive il *pattern* di superficie delle carotidi (50, 51). Alcuni parametri ecografici che descrivono la placca aterosclerotica carotidea (es. il numero delle placche, il punteggio attribuito alle placche e l'area stenotica percentuale) sono predittori di rischio CV più sensibili

dell'IMT carotideo nella popolazione FH (52). Tra questi, il punteggio attribuito alle placche carotidee (definito dalla somma dello spessore massimo delle lesioni aterosclerotiche delle arterie carotide comune ed interna bilateralmente, sia a livello della parete prossimale che di quella distale) è risultato essere un buon predittore di malattia coronarica nella popolazione FH (53, 54).

La quantificazione del CAC *score* attraverso la TC è risultata in grado di predire il rischio di eventi CV nella popolazione generale. I dati in letteratura a sostegno dell'utilizzo del CAC *score* per la stratificazione del rischio CV nella popolazione FH sono invece insufficienti. Un recente studio prospettico, in cui sono stati arruolati 207 pazienti con diagnosi genetica di FH, ha mostrato che il CAC *score* era in grado di predire un aumentato rischio di eventi CV a 4,4 anni di *follow-up* (HR: 5.101, 95 CI % 2.087-12.465,  $p < 0,05$ ) (55). Tuttavia, l'esiguità di dati rende necessari ulteriori studi per valutare se questo indice di danno vascolare può risultare utile nella stratificazione del rischio CV della popolazione FH.

La caratterizzazione della placca aterosclerotica aortica attraverso l'uso della RM è uno strumento potenzialmente utile ai fini della stratificazione del rischio CV nella popolazione FH. In uno studio condotto su 36 pazienti con diagnosi genetica di FH in trattamento ipolipemizzante, il riscontro attraverso la RM di placche aterosclerotiche a livello dell'aorta toracica discendente è risultato più frequente che nei controlli sani (56). La presenza di queste lesioni è risultata inoltre essere correlata con la familiarità per eventi CV precoci (56).

Per quanto riguarda i parametri funzionali di danno vascolare, pochi studi clinici, con un numero esiguo di pazienti arruolati, hanno analizzato la correlazione tra la disfunzione endoteliale o la *stiffness* ar-

teriosa ed il rischio di malattia CV nella popolazione FH. Ad oggi, i dati forniti da vari studi trasversali mostrano che la disfunzione endoteliale, valutata come *flow-mediated dilatation* (FMD), è un potenziale marcatore precoce di danno vascolare nella popolazione FH. In particolare, in una popolazione FH pediatrica con storia familiare di malattia CV precoce l'FMD è risultata inferiore rispetto alla popolazione sana di controllo (57, 58). Inoltre, in pazienti FH in età pediatrica con storia familiare di malattia CV precoce l'FMD è risultata inferiore rispetto a pazienti nella stessa fascia di età con anamnesi familiare negativa (58). Le evidenze a favore dell'utilità della *stiffness* arteriosa come parametro per la stratificazione del rischio CV nella popolazione FH sono al momento limitate. In due studi trasversali la *stiffness* arteriosa non è risultata differire in maniera significativa tra la popolazione FH ed i controlli sani (57, 59). Un recente studio condotto su 245 pazienti FH, al contrario, ha riportato un'associazione significativa indipendente tra la *stiffness* arteriosa, valutata come *pulse wave velocity* (PWV) braccio-caviglia, ed il rischio CV (60). Ulteriori studi prospettici sono necessari per definire il valore predittivo della disfunzione endoteliale e della *stiffness* arteriosa nei confronti del rischio CV nella popolazione FH.

#### *Parametri genetici*

Numerose evidenze suggeriscono che vari parametri genetici possono influenzare il fenotipo di malattia e il rischio CV nella popolazione FH, tra cui vari tipi di mutazioni causali di FH, numerosi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs), altre varianti genetiche e la lunghezza dei telomeri delle cellule somatiche. L'impatto delle varie mutazioni causali di FH sulla gravità del fenotipo di malattia e sul rischio CV

non è stato ancora definito con chiarezza. Nei pazienti FH portatori di mutazioni del gene *LDLR* sono stati riscontrati maggiori livelli di C-LDL rispetto ai pazienti FH portatori di altre mutazioni causali; ciò potrebbe suggerire un aumentato rischio CV nei primi rispetto ai secondi (61). Per quanto riguarda le mutazioni del gene *LDLR*, è stato osservato un maggior rischio di malattia aterosclerotica precoce nei pazienti portatori di mutazioni *null* rispetto ai portatori di mutazioni *defective* (62). Tuttavia, nei pazienti FH portatori di mutazioni dei geni *APOB* e *PCSK9* è stato descritto un maggiore rischio di eventi coronarici rispetto a quelli portatori di mutazioni del gene *LDLR* (63). Quindi sono necessari ulteriori studi per definire se i test genetici per l'identificazione delle mutazioni causali possono fornire informazioni prognostiche utili per una stratificazione più accurata del rischio CV nella popolazione FH.

Diversi SNPs ed altre varianti di geni implicati nel metabolismo delle lipoproteine, nello stress ossidativo, nella risposta infiammatoria, nella regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), nell'emostasi, nell'espressione di antigeni eritrocitari AB0 ed in altre funzioni biologiche, sono stati associati ad un aumentato rischio di malattia CV nella popolazione FH.

In un recente studio condotto in una popolazione HeFH giapponese, nei pazienti portatori di mutazioni del gene *LDLR*, una variante genetica di *PCSK9* con guadagno di funzione (rs186669805) è stata associata ad un aumento significativo della prevalenza di malattia aterosclerotica coronarica (64). Il polimorfismo Taq1B del gene *cholesteryl ester transfer protein (CETP)* è stato identificato come predittore di eventi CV in pazienti HeFH in trattamento con statine (65). In una popolazione di 221

pazienti HeFH e 349 familiari portatori di mutazioni del gene *LDLR*, è stata riportata una maggior prevalenza del genotipo 54TT del gene *fatty acid-binding protein 2 (FABP-2)* nei pazienti con malattia aterosclerotica coronarica (66). Due varianti del gene *ATP-binding cassette sub-family G member 8 (ABCG8)*, sono state associate ad un aumentato rischio CV nella popolazione FH (67). Anche il genotipo E4 del gene *apolipoprotein E (APOE)* è stato associato ad un aumentato rischio di malattia CV nella popolazione FH (68). Inoltre, la variante genetica N291S del gene *lipoprotein lipase (LPL)* è stata associata ad un elevato rischio di malattia CV nella popolazione FH (69). È stato descritto un aumentato rischio di eventi coronarici in pazienti HeFH portatori della variante genetica rs11053646 (o K167N) del gene *ox-LDL receptor 1 (OLR1)* (70). In una popolazione di 197 pazienti FH di etnia caucasica, la frequenza del polimorfismo Ser311 nel gene *paraoxonase 2 (PON2)* è risultata significativamente più elevata nel sottogruppo di pazienti con manifestazioni cliniche di malattia CV (71). Una variante del gene *ALOX5AP*, che codifica per una proteina coinvolta nella biosintesi dei leucotrieni, è stata associata ad un incremento significativo del rischio di malattia CV in una coorte di 1817 pazienti FH (72). In pazienti FH portatori di cinque o sei SNPs di alcuni geni coinvolti nella regolazione del sistema RAAS è stato descritto un rischio aumentato di circa 2.3 volte di malattia aterosclerotica coronarica rispetto ai pazienti portatori di una sola o nessuna variante genetica (73). Il genotipo DD del gene *angiotensin converting enzyme (ACE)* è stato associato ad un incremento significativo del rischio CV in pazienti HeFH (74). Recentemente, in una popolazione di 668 pazienti FH di età adulta portatori di mutazioni del gene

*LDLR*, la variante genetica rs579459, associata all'espressione dell'antigene eritrocitario A1, è stata associata ad un rischio CV due volte più elevato rispetto alla variante rs514659 associata all'espressione dell'antigene eritrocitario 0 (75). Il polimorfismo G20210A nel gene codificante per la protrombina è stato associato con un aumentato rischio CV in una coorte numerosa di pazienti FH (76). Inoltre, la variante genetica rs1333047 del *locus* 9p21.3 è risultata in grado di predire in maniera indipendente la malattia aterosclerotica nella popolazione FH (77, 78).

Al contrario, altri SNPs e varianti genetiche di diversi geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine (es. *ABCA1*), nell'immunità innata (es. *CFH*) e nella motilità cellulare (es. *PHACTR1*) sono stati associati con un minore rischio CV nella popolazione FH. Ad esempio, in pazienti FH portatori del genotipo CC della variante genetica rs1061170 del gene *CFH* è stato descritto un minor rischio di eventi CV rispetto a pazienti portatori dei genotipi TC o TT dello stesso gene (79). La variante rs12526453 del gene *PHACTR1*, che codifica per una proteina che lega l'actina e regola l'organizzazione del citoscheletro, è stata associata con una riduzione del 50% del rischio di eventi CV nella popolazione FH (80). L'allele K della variante R219K del gene *ABCA1* è stato associato con un basso rischio di malattia coronarica precoce nella popolazione HeFH (81).

Complessivamente le attuali evidenze suggeriscono che queste varianti genetiche possono predire il rischio CV nella popolazione FH. Ulteriori studi dovranno valutare l'utilità della loro identificazione nella stratificazione del rischio CV in questa popolazione.

Infine, la lunghezza dei telomeri delle cellule somatiche sta emergendo come parametro potenzialmente utile nell'iden-

tificazione di pazienti FH con un fenotipo di malattia più grave e un rischio CV più elevato. In un recente studio di popolazione condotto negli Stati Uniti, le sequenze telomeriche delle cellule somatiche sono risultate più corte nei pazienti HeFH rispetto ai pazienti ipercolesterolemici non FH (82). Questo risultato suggerisce che l'accorciamento delle sequenze telomeriche delle cellule somatiche potrebbe essere una potenziale caratteristica fenotipica dell'HeFH. Tuttavia, non vi sono ancora dati sull'eventuale esistenza di una correlazione tra la lunghezza delle sequenze telomeriche, indice biologico di senescenza cellulare precoce, e la gravità del fenotipo di malattia, così come il rischio CV, l'aspettativa di vita e la mortalità nella popolazione HeFH.

### La stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente FH

Uno strumento accurato per la stratificazione del rischio CV specifico per una popolazione dovrebbe tener conto della combinazione di diversi predittori indipendenti di rischio CV in quella popolazione. Inoltre, dovrebbe essere validato in quella specifica popolazione. Esistono diversi algoritmi per la stima del rischio CV (es. il *Framingham Risk Score*, le carte del rischio SCORE, il *Reynolds risk score*, etc.) validati nella popolazione generale, ma non adeguati per la stima del rischio CV della popolazione FH. È verosimile infatti, considerati gli elevati livelli di C-LDL cui sono esposti i pazienti FH durante il corso della loro vita, che questi strumenti sotto-stimino di gran lunga il loro rischio CV.

L'*International Atherosclerosis Society* (IAS) ha proposto una definizione di FH (sia HeFH che HoFH) "grave", potenzialmente in grado di identificare pazienti ad aumentato rischio di eventi CV. Tale defi-

nizione tiene in considerazione tre criteri (Tabella 1):

1) livelli di C-LDL (in pazienti non in trattamento ipolipemizzante) singolarmente o in combinazione con altre condizioni ad elevato rischio;

2) evidenza di malattia aterosclerotica asintomatica;

3) evidenza di malattia aterosclerotica sintomatica (Tabella 1) (83).

Secondo questa definizione, l'FH "grave" è diagnosticata quando è soddisfatta

Tabella 1 - Algoritmi per la stratificazione del rischio CV nella popolazione FH.

Algoritmo	Criteri/Variabili	Popolazione di riferimento	Misura del rischio CV	Ref.
Criteri IAS (FH grave vs FH non grave)	<p>Criteri di FH grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL-C non trattato &gt;400 mg/dL (10 mmol/L)               <ul style="list-style-type: none"> <li>o LDL-C non trattato &gt;310 mg/dL (8 mmol/L) più una condizione di alto rischio*</li> <li>o LDL-C non trattato &gt;190 mg/dL (5 mmol/L) più due condizioni di alto rischio*</li> </ul> </li> <li>• Aterosclerosi subclinica avanzata               <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAC score &gt;100 Unità Agatston oppure &gt;75° percentile per età e sesso</li> <li>- evidenza CTA di placche aterosclerotiche inducenti stenosi &gt;50% o presenza di placche aterosclerotiche non stenosanti in più di un'arteria</li> </ul> </li> <li>• Malattia aterosclerotica clinicamente manifesta</li> </ul>	Nessuno	Nessuno	[84]
Punteggio MFHS (alto rischio - MFHS >20 vs basso rischio - MFHS <20)	<p>Variabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età (anni)</li> <li>• Sesso (maschile vs femminile)</li> <li>• Fumo attivo (si vs no)</li> <li>• Ipertensione (si vs no)</li> <li>• HDL-C non trattati (mmol/L)</li> </ul>	670 pazienti HeFH in età adulta portatori di una mutazione del gene <i>LDLR</i>	Prevalenza della malattia CV (eventi coronarici, cerebrovascolari, periferici)	[85]
Equazione SAFEHEART	<p>Variabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Età</li> <li>• Sesso maschile</li> <li>• Pregressi eventi CV</li> <li>• Ipertensione</li> <li>• Indice di massa corporea</li> <li>• Fumo attivo</li> <li>• LDL-C non trattato</li> <li>• Lp(a) non trattata</li> </ul>	2404 pazienti in età adulta diagnosi genetica di HeFH	Rischio % di eventi CV a 5 anni	[86]
GRS <sub>CAD</sub> (basso rischio vs alto rischio)	<p>Score items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tra 192 SNPs con un'associazione significativa alla malattia coronarica, il numero degli alleli di rischio (0, 1 o 2) portati da ogni individuo misurata dalla dimensione dell'effetto (<math>\beta</math>) per ciascun SNP</li> </ul>	725 pazienti portatori della mutazione FH causale	Prevalenza di malattia CV	[87]

\*Condizioni di alto rischio: età >40 anni senza trattamento, fumo, sesso maschile, lipoproteina(a) >50 mg/dL (75 nmol/L), HDL-C <40 mg/dL (1 mmol/L), ipertensione, diabete mellito, storia familiare di malattia CV precoce tra i familiari di primo grado (<55 anni nei maschi e <60 anni nelle donne), insufficienza renale cronica, indice di massa corporea >30 kg/m<sup>2</sup>.

to almeno uno di questi tre criteri (83). Tuttavia, l'utilità e l'attendibilità di questa definizione per l'identificazione di pazienti FH con grave fenotipo di malattia ed aumentato rischio CV, è stata messa in discussione. Infatti, considerando le caratteristiche cliniche di 1732 pazienti inclusi nel *Dyslipidemia Registry of Spanish Atherosclerosis Society*, Pérez-Calahorra et al. hanno dimostrato che, non la definizione IAS di FH grave, bensì un valore di C-LDL >400 mg/dL, era significativamente associato alla prevalenza di malattia CV dopo aggiustamento per i fattori di rischio CV tradizionali (84).

Recentemente sono stati proposti due algoritmi per la stima del rischio CV specifici per la popolazione HeFH. Il primo, il *Montreal-FH-SCORE* (MFHS), è emerso nel 2017 da uno studio osservazionale condotto in una popolazione di 270 pazienti FH portatori di mutazioni causali del gene *LDLR* (*Tabella 1*) (85). L'MFHS, ottenuto dalla somma dei punteggi attribuiti ai 5 principali predittori indipendenti di malattia CV in questa popolazione, è risultato uno strumento accurato per la predizione del rischio CV. I pazienti con un punteggio MFHS elevato (>20) avevano una probabilità aumentata di 10,3 volte di eventi CV rispetto ai pazienti con un punteggio MFHS basso (<20). In ogni caso l'MFHS è stato sviluppato per predire in maniera retrospettiva la prevalenza, ma non l'incidenza, degli eventi CV. Inoltre, è stato validato in una piccola popolazione HeFH composta esclusivamente da pazienti con mutazioni del gene *LDLR*. Perciò l'accuratezza predittiva di questo algoritmo necessita di essere analizzata in un ampio studio prospettico su pazienti HeFH portatori anche di altre mutazioni causali. Il secondo algoritmo per la predizione del rischio CV specifico per la popolazione HeFH, la *SAFEHEART Risk*

*Equation*, è stato sviluppato in un ampio studio prospettico (*Tabella 1*) (86). In questo studio 2404 pazienti con diagnosi genetica di HeFH sono stati osservati per una media di 5,5 anni. La *SAFEHEART Risk Equation* integra le informazioni relative a 8 parametri [età, sesso maschile, storia di eventi CV pregressi, elevata pressione arteriosa sistemica, aumentato indice di massa corporea, fumo, livelli non trattati di C-LDL e di lipoprotein(a)], identificati tra i predittori indipendenti di aumentata incidenza di eventi CV in questa popolazione.

Questa equazione ha mostrato una migliore accuratezza nella stima dell'incidenza di eventi CV nella popolazione FH rispetto agli altri algoritmi validati nella popolazione generale, in particolare la *Framingham's risk equation* e la *ACC/AHA ASCVD Pooled Cohort Risk Equation* (86). Tuttavia, vi sono due importati ostacoli nei confronti della possibilità di generalizzare i suoi risultati. In primo luogo, il breve periodo di osservazione dello studio in cui questa equazione è stata validata rende il suo impiego non affidabile per predire il rischio CV a lungo termine (oltre i 10 anni). In secondo luogo, questa equazione dovrebbe essere validata anche in altre popolazioni HeFH, considerando che è stata sviluppata in una selezionata e ristretta popolazione HeFH Europea. Un recente studio condotto in 725 pazienti con diagnosi genetica di HeFH ha validato un calcolatore di rischio genetico per la predizione del rischio CV (*GR-SCAD*) specifico per la popolazione HeFH (*Tabella 1*). Questo calcolatore, basato sull'identificazione di 192 SNPs che negli studi di *genome-wide association* hanno mostrato un'associazione significativa con la malattia coronarica, è risultato in grado di predire in maniera indipendente la prevalenza di eventi CV nella popola-

zione HeFH (*odds ratio* 1,80; 95% CI 1,14-2,85;  $P=0,01$ ). Tuttavia, va considerato che il suo valore predittivo è stato valutato in maniera retrospettiva in una piccola popolazione HeFH Canadese. Perciò, la sua attendibilità prognostica necessita di essere confermata da ulteriori studi prospettici in popolazioni HeFH multietniche. Inoltre, è importante verificare se l'impiego di questo calcolatore genetico in associazione ad altri calcolatori clinici del rischio CV possa ulteriormente migliorare la stratificazione del rischio CV nella popolazione HeFH. In sintesi, indipendentemente dalle loro caratteristiche individuali, tutti gli algoritmi per la stratificazione del rischio CV specifici per la popolazione HeFH ad oggi disponibili (ad es., MFHS, SAFEHEART Risk Equation e  $GRS_{CAD}$ ) hanno un limite comune riguardo la loro applicabilità clinica. Nello specifico, sono stati validati solo in popolazioni HeFH adulte (età media tra 35 e 50 anni) (85-87). Perciò è necessario che la loro potenziale utilità ed accuratezza nella stima del rischio CV vengano analizzate anche in pazienti HeFH più giovani e più anziani.

## Conclusioni

Il rischio CV nella popolazione FH è estremamente variabile. Oltre al C-LDL, il cui valore prognostico negativo è indiscutibile, diversi fattori di rischio CV tradizionali hanno mostrato un impatto significativo sulla progressione della malattia aterosclerotica nella popolazione FH. Tuttavia, anche i fattori di rischio CV tradizionali non spiegano completamente l'enorme variabilità delle manifestazioni cliniche di aterosclerosi in questa popolazione. Ulteriori fattori sono emersi come possibili modificatori del fenotipo di malattia e come predittori di rischio CV nel-

## Glossario

**CD14:** antigene caratteristico della differenziazione monocitaria, la cui espressione è indotta in particolare dal 27-idrossicolesterolo.

**Complement C4-B (C4B) e Complement C1q subcomponent subunit B (C1QB):** proteine del sistema del complemento, le quali svolgono un ruolo centrale nell'immunità innata e nella neutralizzazione ed eliminazione delle oxLDL.

**Coronary artery calcium (CAC) score:** caratterizzazione e quantificazione della calcificazione delle arterie coronariche mediante tomografia computerizzata, correlato con il rischio di eventi cardiovascolari.

**Flow-mediated dilatation (FMD):** dilatazione indotta dall'iperemia in genere misurata a livello dell'arteria brachiale, potenziale marcatore precoce di danno vascolare.

**Histidine-rich Q11 glycoprotein (HRG):** è una proteina del siero appartenente alla superfamiglia della cistatina, che svolge un ruolo regolatore nell'emostasi e nell'immunità innata.

**Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 (ITIH3):** proteina che potrebbe agire da trasportatore di acido ialuronico nel siero o favorire il legame tra acido ialuronico e altre proteine della matrice.

**Spessore medio-intimale (IMT):** misura ecografica dello spessore della tonaca intima e della tonaca media di un'arteria, indicatore precoce di aterosclerosi.

**Leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG1):** è una proteina della famiglia delle leucine, implicata nell'interazione proteina-proteina, nella segnalazione inter-cellulare e nell'adesione cellulare.

**Pulse wave velocity (PWV):** velocità di conduzione dell'onda sfigmica, indicatore di rigidità della parete arteriosa e predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare.

**SNP (plurale SNPs):** polimorfismo a singolo nucleotide, cioè una variazione del materiale genico a carico di un unico nucleotide, presente in una proporzione maggiore dell'1% nella popolazione generale.

la popolazione FH. Attualmente non c'è consenso sul loro utilizzo per la stratificazione del rischio CV nei pazienti FH. Recentemente sono stati proposti diversi algoritmi per la stratificazione del rischio CV nella popolazione FH, che combinano fattori di rischio CV tradizionali ed

emergenti. Tuttavia è ancora necessaria la loro validazione prima che possa essere raccomandato l'impiego nella pratica clinica. Ad oggi risulta pertanto ancora difficile nella popolazione FH modulare l'intensità dell'intervento terapeutico finalizzato a prevenire la progressione del

### Questionario di auto-apprendimento

#### A. L'ipercolesterolemia familiare (FH):

1. Generalmente si associa ad un rischio cardiovascolare intermedio.
2. È sempre determinata da una mutazione a carico del gene che codifica per il recettore LDL.
3. È caratterizzata da un'alterata clearance delle LDL circolanti e dal conseguente incremento significativo dei livelli plasmatici di colesterolo LDL.
4. Nelle donne si associa ad un rischio cardiovascolare più elevato.

#### B. La variabilità osservata nell'incidenza di eventi cardiovascolari tra i pazienti con FH:

1. Dipende solo dalla variabilità dei livelli di colesterolo LDL.
2. È influenzata dalla coesistenza di altri fattori di rischio tradizionali ed emergenti.
3. È indipendente dalla familiarità per eventi cardiovascolari.
4. Non dipende dalla mutazione causale dall'ipercolesterolemia.

#### C. La funzionalità e la composizione lipidica delle HDL:

1. Non variano tra i soggetti con la medesima mutazione causale della FH.
2. Non si ritiene possano influenzare il rischio cardiovascolare.
3. Nei soggetti FH potrebbe essere alterata a causa dell'esaltata interazione tra le HDL e le elevate concentrazioni di LDL circolanti.
4. Non influenzano il trasporto inverso del colesterolo.

#### D. Quale delle seguenti affermazioni riguardo agli indicatori pre-clinici di danno arterioso è VERA:

1. comprendono sia parametri morfologici che funzionali.
2. Potrebbero essere utili per l'identificazione dei pazienti FH asintomatici ad elevato rischio di eventi.
3. La determinazione del valore del coronary artery calcium (CAC) mediante la TC è risultata in grado di predire la malattia aterosclerotica e il rischio di eventi CV nella popolazione generale.
4. Tutte le precedenti.

#### E. Quale delle seguenti affermazioni è FALSA?

1. Nei pazienti portatori di mutazioni del gene LDLR, con una variante genetica di PCSK9 con guadagno di funzione (rs186669805) è stato osservato un aumento della prevalenza di aterosclerosi coronarica.
2. Non si conoscono varianti genetiche associate ad una riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti FH.
3. In pazienti HeFH portatori della variante genetica rs11053646 (o K167N) del gene ox-LDL receptor 1 (OLR1) si è osservato un aumentato rischio di eventi coronarici.
4. In pazienti FH portatori di alcune varianti di geni coinvolti nella regolazione del sistema RAA è stato descritto un rischio aumentato di malattia aterosclerotica.

*Risposte corrette:  
A3, B2, C3, D4, E2*

processo aterosclerotico in funzione della stratificazione del rischio CV individuale. Fintanto che non si sia raggiunta una sufficiente capacità di discriminazione dei diversi gradi di rischio nella popolazione FH, è quanto mai prudente ed opportuno continuare a considerare l'intera popula-

zione FH come una categoria esposta almeno ad un rischio CV alto o, in presenza di eventi CV personali, ad un rischio CV molto elevato. Su questa modalità di stratificazione, sia pure grossolana, conviene ancora basare l'intensità dell'intervento ipocolesterolemizzante.

### RIASSUNTO

L'ipercolesterolemia familiare (FH) rappresenta una causa relativamente comune di ipercolesterolemia primitiva ed è caratterizzata da un significativo incremento dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) per una difettosa *clearance* plasmatica delle particelle lipoproteiche a bassa densità (LDL). L'esposizione dei pazienti FH fin dalla nascita ad elevati livelli di C-LDL comporta la comparsa precoce di danno vascolare su base aterosclerotica ed un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (CV) rispetto alla popolazione generale. Nonostante l'FH sia una malattia monogenica, il suo fenotipo è piuttosto eterogeneo. In particolare, in pazienti FH con la stessa mutazione genica le manifestazioni cliniche di danno vascolare e l'incidenza di eventi CV possono essere estremamente variabili. Oltre ai livelli di C-LDL, altri fattori possono contribuire a spiegare l'elevato rischio CV che si osserva nella popolazione FH. In questa rassegna viene discusso il ruolo di vari fattori di rischio CV tradizionali ed il potenziale impatto di alcuni fattori emergenti nell'insorgenza precoce della malattia aterosclerotica nella popolazione FH.

**Parole chiave:** *ipercolesterolemia familiare, colesterolo LDL, rischio cardiovascolare, genetica.*

### Bibliografia

1. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ*. 2006; 174: 1124-1129.
2. Robinson JG, Goldberg AC. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: S18-29.
3. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: 133-140.
4. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, et al. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ*. 2001; 322: 1019-1023.
5. Santos RD. Phenotype vs genotype in severe familial hypercholesterolemia: what matters most for the clinician? *Curr Opin Lipidol*. 2017; 28: 130-135.
6. Galema-Boers AM, Lenzen MJ, Engelkes SR, et al. Cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia using optimal lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 409-416.
7. Paquette M, Baass A. Predicting cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2018; 29: 299-306.
8. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med*. 2004; 256: 482-490.
9. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Paola Lombardi M, et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000; 149: 421-425.
10. Béliard S, Boccara F, Cariou B, et al. High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 334-340.
11. Kruse G, Kutikova L, Wong B, et al. Cardiovascular Disease Risk And Risk Factors Associated

- With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review. *Value in Health Journal*. 2017; 20: a606.
12. Mundal LJ, Igland J, Veierød MB, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2018; 104: 1600-1607.
  13. van der Graaf A, Hutten BA, Kastelein JJ, Vissers MN. Premature cardiovascular disease in young women with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006; 4: 345-351.
  14. Holven KB, Narverud I, van Lennep JR, et al. Sex differences in cholesterol levels from birth to 19 years of age may lead to increased cholesterol burden in females with FH. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 748-755.
  15. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. *Atherosclerosis*. 2017; 266: 24-30.
  16. 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 Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3956-3964.
  17. Mundal L, Sarancic M, Ose L, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 3: e001236, 2014.
  18. Allard MD, Saeedi R, Yousefi M, Frohlich J. Risk stratification of patients with familial hypercholesterolemia in a multi-ethnic cohort. *Lipids Health Dis*. 2014; 13: 65.
  19. Besseling J, Kindt I, Hof M, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014; 233: 219-223.
  20. Kramer A, Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, et al. Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6-9 years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. *BMC Public Health*. 2006; 6: 262.
  21. de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ, et al. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med*. 2003; 253: 161-168.
  22. Alonso R, Mata N, Castillo S, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 315-321.
  23. Chan DC, Pang J, Hooper AJ, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 633-638.
  24. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2015; 313: 1029-1036.
  25. Vohl MC, Gaudet D, Moorjani S, et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27: 366-373.
  26. Real JT, Chaves FJ, Martínez-Usó I, et al. Importance of HDL cholesterol levels and the total/HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2001; 22: 465-471.
  27. Nenseter MS, Lindvig HW, Ueland T, et al. Lipoprotein(a) levels in coronary heart disease-susceptible and -resistant patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011; 216: 426-432.
  28. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, et al. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 1445-1451.
  29. Li S, Wu NQ, Zhu CG, et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2017; 260: 67-74.
  30. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2844-2853.
  31. Pirro M, Bianconi V, Paciuolo F, et al. Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity. *Pharmacol Res*. 2017; 119: 178-187.
  32. Martinez LR, Santos RD, Miname MH, et al. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 2013; 62: 1061-1064.
  33. Ganjali S, Momtazi AA, Banach M, et al. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: Focus on biological functions. *Prog Lipid Res*. 2017; 67: 16-26.
  34. Ganjali S, Momtazi-Borojeni AA, Banach M, et al. HDL functionality in familial hypercholesterolemia: effects of treatment modalities and pharmacological interventions. *Drug Discov Today*. 2018; 23: 171-180.

35. Escate R, Mata P, Cepeda JM, et al. miR-505-3p controls chemokine receptor up regulation in macrophages: role in familial hypercholesterolemia. *FASEB J.* 2018; 32: 601-612.
36. Narverud I, Ueland T, Nenseter MS, et al. Children with familial hypercholesterolemia are characterized by an inflammatory imbalance between the tumor necrosis factor  $\alpha$  system and interleukin-10. *Atherosclerosis.* 2011; 214: 163-168.
37. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Levels of proinflammatory cytokines and hs CRP in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Acta Cardiol.* 2009; 64: 603-609.
38. Holven KB, Narverud I, Lindvig HW, et al. Subjects with familial hypercholesterolemia are characterized by an inflammatory phenotype despite long-term intensive cholesterol lowering treatment. *Atherosclerosis.* 2014; 233: 561-567.
39. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, et al. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2009; 207: 471-475.
40. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008; 200: 83-88.
41. Mollazadeh H, Carbone F, Montecucco F, et al. Oxidative burden in familial hypercholesterolemia. *J Cell Physiol.* 2018; 233: 5716-5725.
42. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis.* 2014; 235: 299-309.
43. Van Tits L, De Graaf J, Hak-Lemmers H, et al. Increased levels of low-density lipoprotein oxidation in patients with familial hypercholesterolemia and in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Lab Invest.* 2003; 83: 13-21.
44. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1162-1167.
45. Pasqualini L, Cortese C, Marchesi S, et al. Paraoxonase-1 activity modulates endothelial function in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 2005; 183: 349-354.
46. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem.* 2012; 19: 2504-2520.
47. Ravnskov U, de Lorgeril M, Kendrick M, Diamond DM. Inborn coagulation factors are more important cardiovascular risk factors than high LDL-cholesterol in familial hypercholesterolemia. *Med Hypotheses.* 2018; 121: 60-63.
48. Bos S, Phillips M, Watts GF, et al. Novel protein biomarkers associated with coronary artery disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 682-693.
49. Junyent M, Gilabert R, Jarauta E, et al. Impact of low-density lipoprotein receptor mutational class on carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 437-441.
50. Egger M, Spence JD, Fenster A, Parraga G. Validation of 3D ultrasound vessel wall volume: an imaging phenotype of carotid atherosclerosis. *Ultrasound Med Biol.* 2007; 33: 905-914.
51. Saba L, Mallarini G, Sanfilippo R, et al. Intima Media Thickness Variability (IMTV) and its association with cerebrovascular events: a novel marker of carotid atherosclerosis? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012; 2: 10-18.
52. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol.* 2012; 38: 417-422.
53. Tada H, Kawashiri MA, Okada H, et al. Assessments of Carotid Artery Plaque Burden in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2017; 120: 1955-1960.
54. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001; 357: 577-581.
55. Miname M, Alves R, Moraes S, et al. Coronary artery calcification is superior to classical risk factors as predictor of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: A1679.
56. Caballero P, Alonso R, Rosado P, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis.* 2012; 222: 468-472.
57. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35: 63-70.
58. de Jongh S, Lilien MR, Bakker HD, et al. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercho-

- lesterolemia. *Atherosclerosis*. 2002; 163: 193-197.
59. Ershova AI, Meshkov AN, Rozhkova TA, et al. Carotid and Aortic Stiffness in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *PLoS One*. 2016; 11: e0158964.
  60. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, et al. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 397-402.
  61. Graham CA, McClean E, Ward AJ, et al. Mutation screening and genotype:phenotype correlation in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1999; 147: 309-316.
  62. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, et al. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009; 155: 199-204.
  63. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet*. 2006; 43: 943-949.
  64. Ohta N, Hori M, Takahashi A, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 547-555.
  65. Mohrschladt MF, van der Sman-de Beer F, Hofman MK, et al. TaqIB polymorphism in CETP gene: the influence on incidence of cardiovascular disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13: 877-882.
  66. Bertolini S, Pisciotta L, Di Scala L, et al. Genetic polymorphisms affecting the phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 57-65.
  67. Koeijvoets KC, van der Net JB, Dallinga-Thie GM, et al. ABCG8 gene polymorphisms, plasma cholesterol concentrations, and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 453-458.
  68. Eto M, Watanabe K, Chonan N, Ishii K. Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4. *Atherosclerosis*. 1988; 72: 123-128.
  69. Wittekoek ME, Pimstone SN, Reymer PW, et al. A common mutation in the lipoprotein lipase gene (N291S) alters the lipoprotein phenotype and risk for cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 97: 729-735.
  70. Paquette M, Dufour R, Baass A. Scavenger Receptor LOX1 Genotype Predicts Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2017; 33: 1312-1318.
  71. Leus FR, Zwart M, Kastelein JJ, Voorbij HA. PON2 gene variants are associated with clinical manifestations of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 641-649.
  72. van der Net JB, Versmissen J, Oosterveer DM, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase activating protein (ALOX5AP) gene and coronary heart disease risk in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 203: 472-478.
  73. van der Net JB, van Etten J, Yazdanpanah M, et al. Gene-load score of the renin angiotensin-aldosterone system is associated with coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1370-1376.
  74. O'Malley JP, Maslen CL, Illingworth DR. Angiotensin-converting enzyme DD genotype and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 97: 1780-1783.
  75. Paquette M, Dufour R, Baass A. ABO blood group is a cardiovascular risk factor in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 383-389.
  76. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, et al. Genetic determinants of cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1475-1481.
  77. Paquette M, Chong M, Saavedra YGL, et al. The 9p21.3 locus and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 406-412.
  78. Patel RS, Asselbergs FW, Quyyumi AA, et al. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2234-2245.
  79. Koeijvoets KC, Mooijaart SP, Dallinga-Thie GM, et al. Complement factor H Y402H decreases cardiovascular disease risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2009; 30: 618-623.
  80. Paquette M, Dufour R, Baass A. PHACTR1 genotype predicts coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 966-971.
  81. Cenarro A, Artieda M, Castillo S, et al. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet*. 2003; 40: 163-168.
  82. Banach M, Mazidi M, Mikhailidis DP, et al. Association between phenotypic familial hypercholesterolaemia and telomere length in US adults: results from a multi-ethnic survey. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3635-3640.

83. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 850-861.
84. Pérez-Calahorra S, Sánchez-Hernández RM, Plana N, et al. Value of the Definition of Severe Familial Hypercholesterolemia for Stratification of Heterozygous Patients. *Am J Cardiol.* 2017; 119: 742-748.
85. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 80-86.
86. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017; 135: 2133-2144.
87. Paquette M, Chong M, Thériault S, et al. Polygenic risk score predicts prevalence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 725-732.

**MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ**

# LA SIMULAZIONE NELLA FORMAZIONE DELLO STUDENTE DI MEDICINA

## Simulation-based medical student education

**RENZO CARRETTA**

*Past-Coordiatore del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Trieste e Past co-Coordiatore del Gruppo di lavoro: "Simulazione didattica e altre attività professionalizzanti e di tirocinio" della Conferenza dei Presidenti di Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia Italiani, UCO Medicina Clinica, Ospedale di Cattinara*

In Europa, Italia compresa, in un recente passato la formazione dello studente di Medicina e Chirurgia era basata sulle lezioni "ex cattedra". In Italia, dalla fine degli anni '70 e per tutti gli anni '80, non solo questo modello era in auge ma, data la numerosità degli studenti, solo una parte poteva seguire questo percorso. Tenendo, poi, conto del fatto che le lezioni "ex cattedra" potevano trasferire conoscenza, ma non competenza, risulta evidente perché, negli anni '90, si è sentito il bisogno di intervenire per modificare il piano degli studi, introducendo il numero chiuso.

Tuttavia, solo negli anni 2000, con le direttive 2005/36/CE e 2013/55/UE del Parlamento Europeo alle quali l'Italia si è rapidamente adeguata, venivano introdotti nel piano degli studi del Corso di Laurea

in Medicina e Chirurgia, della durata di 6 anni, 60 crediti, pari a 1500 ore, di tirocinio pratico professionalizzante, certificato e valutato.

Questo provvedimento se da un lato sanciva che, nella formazione di un laureato in Medicina e Chirurgia, era indispensabile non solo far conoscere le malattie, ma anche far apprendere le competenze per poterle riconoscere e curare, dall'altro obbligava i responsabili dell'organizzazione dei Corsi di Laurea a ristrutturare il piano degli studi, per consentire lo svolgimento dei tirocini professionalizzanti e, soprattutto, a trovare le risorse e le modalità migliori per effettuarli.

Sotto questa spinta, molti Coordinatori dei Corsi italiani di Laurea in Medicina hanno cercato di ricorrere a metodi didattici innovativi, per consentire agli studenti di acquisire le competenze (*il saper fare e saper essere*) (1) necessarie per diagnosticare e trattare le malattie che imparavano a conoscere attraverso le lezioni ex

*Indirizzo per la corrispondenza*

Renzo Carretta

E-mail: r.carretta@fmc.units.it

cattedra, secondo il modello consolidato nel tempo. In questo contesto, una nuova forma di didattica denominata “Medicina Simulata” ha cominciato a prendere piede, dapprima in maniera timida e, poi, via via in modo sempre più deciso e progressivamente crescente (2, 3).

Da sempre la formazione pratica dello Studente di Medicina si è sviluppata attraverso le fasi dell’osservazione della manovra effettuata “in corpore vili” da un tutore e della riproduzione della manovra, sotto osservazione del tutore stesso, sia pure per un numero limitato di procedure. Solo al laureato abilitato sono riservate le fasi successive dell’apprendimento: l’esecuzione della manovra, con il tutore disponibile in caso di necessità e, successivamente, in autonomia, fino al possesso di una competenza tale da permettere a chi la possiede di insegnare.

In questo processo formativo, il vantaggio è un apprendimento diretto del saper fare, ma il limite maggiore, per lo studente, è rappresentato dalla variabilità dell’apprendimento e della valutazione, in base al tutore e alla disponibilità del paziente, peraltro sottoposto ad un disagio, finanche ad un potenziale rischio. Questi importanti limiti dell’apprendimento delle competenze sul paziente, possono essere superati dalla pedagogia della simulazione e questo spiega il successo crescente di questa forma di didattica (4).

Quando si parla di “Medicina Simulata” si è portati a pensare alla simulazione di scenari, riprodotti più o meno fedelmente, per le esercitazioni e l’apprendimento di procedure interventistiche, in caso di urgenze-emergenze mediche, ad esempio nella rianimazione cardio polmonare. Infatti, in questi anni, il rapido e notevole sviluppo della tecnica e dell’elettronica ha permesso di realizzare manichini in grado di riprodurre fedelmente i parametri vi-

tali e di interagire con la somministrazione di farmaci e l’esecuzione di manovre rianimatorie effettuate dagli studenti. La Medicina Simulata è anche questo, ma non è solo questo (5, 6), infatti si adatta all’apprendimento sia di conoscenze che di competenze pratiche in ogni fase della formazione dello studente di Medicina, a cominciare dal primo anno del Corso e non solo durante il 6° anno, dove sono collocate, nel piano degli studi di quasi tutti gli oltre 60 Corsi di Laurea in Medicina Italiani, le discipline mediche e chirurgiche dell’urgenza. Nei primi due anni di formazione durante i quali si insegna l’anatomia umana, per gli studenti sono disponibili tavoli anatomici virtuali nei quali esercitarsi, seguendo le procedure di dissezione apprese in sala autoptica. La rimozione progressiva di cute, sottocute e muscoli, dal cadavere virtuale, permette di evidenziare vasi, nervi e ossa, consentendo il ripasso dell’anatomia umana normale. L’inserimento nel software di questi tavoli di casi patologici derivanti da autopsie e completati da esami radiologici, permette anche agli studenti del 4° e 5° anno di consolidare le conoscenze di anatomia patologica.

Nei primi anni del Corso, la disponibilità dei simulatori a bassa fedeltà, comunemente chiamati *task trainers*, costituiti da riproduzioni di parti del corpo umano con materiali in continuo miglioramento, permette agli studenti di apprendere le abilità e le tecniche previste nel Core Curriculum del Corso di Laurea, ad esempio la venipuntura, la puntura intramuscolare e arteriosa, il cateterismo vescicale, il posizionamento del sondino nasogastrico e altre (1, 7).

Per l’apprendimento della semeiotica, una tecnica di simulazione semplice ma molto efficace è l’esame obiettivo fra pari (8), effettuato da gruppi di 4 studenti, assistiti da un *tutor*. In ciascun gruppo,

uno studente funge da paziente, uno da medico e gli altri due da consulenti, attraverso la lettura di una *check list*. A sostegno dell'apprendimento della semeiotica, oggi sono disponibili simulatori ad alta fedeltà, che consentono di apprendere i rumori cardiaci e polmonari sia fisiologici che patologici, con il supporto visivo dei corrispondenti fonogrammi per ciascun reperto. Sono largamente usati anche simulatori che consentono agli studenti di famigliarizzarsi con le tecniche di visita di organi ed apparati (mammelle ed apparato urogenitale, maschile e femminile) che, per ovvie ragioni, sono soggetti a limitazioni relativamente alla disponibilità di pazienti o volontari.

Per gli studenti del 3° e 4° anno, le tecniche di simulazione più semplici sono quelle legate all'apprendimento per problemi da risolvere (9). Questa metodologia didattica applicata a piccoli Gruppi ai quali viene presentato un paziente virtuale, simulato, con una combinazione di segni e sintomi comuni e limitati di numero (uno o due), risulta, sotto la guida di un tutore, particolarmente efficace per l'apprendimento del ragionamento clinico e della costruzione dell'iter diagnostico delle patologie sia mediche che chirurgiche.

Anche il *role playing* (10), altra forma di pedagogia simulata, si presta bene per l'apprendimento della fisiopatologia, della clinica e della terapia delle malattie, durante tutto il percorso formativo del triennio o quadriennio clinico, a seconda di come è organizzato il piano degli studi. Tale forma di didattica simulata si presta altrettanto bene per l'apprendimento della comunicazione della diagnosi infausta o per la richiesta del consenso informato, a cominciare dalle procedure più semplici fino all'espianto di organi.

Sempre nel contesto dell'apprendimento della clinica delle malattie di com-

petenza sia medica che chirurgica, si può prevedere il ricorso al paziente simulato standardizzato (11), vale a dire ad un attore, professionista o dilettante, adeguatamente istruito, in grado di riferire sintomi indicatori di patologie diverse e in grado di fornire un *feedback* personalizzato per ogni studente, in base alla sua performance.

I limiti maggiori di questo tipo di simulazione sono rappresentati dal costo, dal rischio che l'attore si concentri più sulla qualità della *performance* che sulla sintomatologia della malattia e dal tempo necessario per formare l'attore.

Nelle fasi più avanzate della formazione sono disponibili sistemi computerizzati di presentazione di casi clinici, che permettono allo studente, collegato da qualunque postazione, di visualizzare sullo schermo del suo computer i parametri e le immagini relative al caso in esame, di porre domande e ricevere risposte. Gli scenari di simulazione più avanzati sono costituiti dagli ambienti di simulazione, replicanti una sala operatoria o una sala di degenza, con un manichino degente governato da una cabina di regia in grado di modificare i parametri vitali, i rumori cardiaci e respiratori, in risposta agli interventi degli studenti (12). Questi scenari, abitualmente usati per l'apprendimento delle competenze nell'ambito della medicina e chirurgia di urgenza, in ginecologia ed ostetricia e in pediatria, si prestano molto bene sia per l'apprendimento di manovre, che per l'addestramento alla gestione delle criticità, attraverso il controllo dello stress e l'educazione al lavoro di gruppo. In questi scenari, è possibile curare la formazione dello studente oltre che per il sapere e il saper fare, anche per il saper essere.

Allo stato attuale delle conoscenze, una messe notevole di studi (2, 4, 5, 13),

volti a indagare l'efficacia della pedagogia di simulazione nella formazione degli studenti di medicina, sembra fornire convincente supporto alla validità di questo tipo di didattica, in quanto in grado di accelerare l'apprendimento di conoscenze e di tecniche, sia procedurali che interventistiche, e di consolidarne l'acquisizione nel tempo. L'onere che compete ai responsabili dell'organizzazione didattica dei Corsi di Laurea è quello di integrare questa forma di pedagogia nelle singole discipline, fissandone gli obiettivi, convincendo i Docenti più legati all'insegnamento tradizionale ad adottarla in virtù dei notevoli vantaggi che offre in termini di standardizzazione dell'insegnamento, di efficacia di apprendimento e, soprattutto, in termini di comparabilità nella valutazione degli esiti.

I limiti ancora presenti nella didattica per simulazione sono: l'alto costo per alcune tipologie, la necessità di disporre di un certo numero di tutori formati e di spazi adeguati e il tempo richiesto per applicarla a coorti di studenti, particolarmente numerose in alcuni corsi di Laurea. D'altra parte, il costante e rapido mutamento dell'organizzazione sanitaria negli ospedali di insegnamento, con degenze sempre più brevi e orientate a pazienti acuti, la richiesta condivisa e attenta della tutela della riservatezza e della sicurezza del paziente, la necessità di formare laureati in medicina, non solo dotati di adeguate conoscenze, ma anche in possesso di adeguate capacità in termini di saper fare e saper essere, spinge inesorabilmente anche i Corsi di Laurea Italiani al ricorso a questa forma di pedagogia, che negli Stati Uniti è già stata adottata fin dagli anni '80 e che anche in Italia viene applicata largamente in alcuni Corsi, che hanno investito per primi, in maniera convinta, in innovazione della didattica (14).

## Bibliografia

1. Consorti F. Formazione per competenze. Quadri nazionali ed internazionali di riferimento. *Medicina e Chirurgia*. 2014; 63: 2826-2829.
2. Qayumi K, Pachev G, Zheng B, Ziv A, Koval V, Badiei S, Cheng A. Status of simulation in health care education: an international survey. *Adv Med Educ Pract*. 2014; 5: 457-467.
3. Santalucia P, Ingrassia PL, Ragazzoni L, Ganau A, Gensini GF. La simulazione in medicina. Basi e prospettive nell'insegnamento nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia. *Medicina e Chirurgia*. 2016; 70: 3166-3169.
4. Walsh C, Lydon S, Byrne D, Madden C, Fox S, O'Connor P. The 100 Most Cited Articles on Healthcare Simulation: A Bibliometric Review. *Simul Healthc*. 2018; 13: 211-220.
5. Sestini P. La simulazione nella formazione di base e specialistica. *MEDIC* 2015; 23: 36-41.
6. Volonté F, Iannello A, Bisson M., Ingrassia PL. La simulazione medica nel futuro: un tentativo di visioning. *Medicina e Chirurgia*, 75: 3401-3406, 2017.
7. Della Rocca C, Basili S, Caiaffa MF, Caruso C, Murialdo G, Zucchi R, Lenzi A. Core Curriculum dei Corsi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia. Editing, razionalizzazione, semplificazione e proposte di evoluzione. *Medicina e Chirurgia*, 73: 3315-3321, 2017.
8. Kelleher M, Schafer J. Peer physical examination policy. *Med Teach*. 2014; 36: 827.
9. Zhang Y, Zhou L, Liu X, Liu L, Wu Y, Zhao Z, Yi D, Yi D. The effectiveness of the problem-based learning teaching model for use in introductory Chinese undergraduate medical courses: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10.
10. Santalucia P, Ingrassia PL, Ragazzoni L, Ganau A, Gensini GF. La simulazione in medicina. Basi e prospettive nell'insegnamento nel Corso di laurea in Medicina e Chirurgia. *Medicina e Chirurgia*. 2016; 70: 3166-3169.
11. Barrows HS, Abrahamson S. The programmed patient: a technique for appraising student performance in clinical neurology. *J Med Educ*. 1964; 39: 802-805.
12. Issemberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Gordon DL, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. *Med Teach*. 2005; 27: 10-28.
13. McGaghie WC, Issemberg SB, Petrusa ER, Scalese RJ. A critical review of simulation-based medical education research: 2003-2009. *Med Educ*. 2010; 44: 50-63.
14. Ganau A. La simulazione nei corsi di laurea. Analisi del questionario. *Medicina e Chirurgia*. 2016; 70: 3181-3183.

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI****AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA)**

*Nello scorso mese di novembre si è tenuto a Chicago il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, le nuove linee guida americane sulla gestione del colesterolo e i risultati di alcuni trial di particolare interesse in ambito cardiovascolare.*

**Nuove Linee Guida AHA/ACC sul colesterolo, importanza degli obiettivi lipidici**

Le linee guida AHA/ACC 2018 per la gestione dei livelli di colesterolo, presentate durante il congresso, mantengono l'impostazione e pongono una rinnovata attenzione ai principi cardine del documento precedente. Conservano, infatti, una delle innovazioni più controverse delle linee guida del 2013: un sistema di punteggio per il calcolo del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica a 10 anni (ASCVD), ma modificandolo per includere un numero maggiore di dati basati sulla popolazione. Tuttavia, sembrano ridurre il peso di tale punteggio nel determinare l'indicazione alla terapia con statine. Ciò è essenzialmente dovuto al ripristino degli obiettivi di trattamento per il colesterolo LDL (LDL-C), special-

mente nei gruppi a rischio più elevato, e a una rinnovata attenzione alla comunicazione medico-paziente in un processo decisionale condiviso, specialmente per i pazienti in prevenzione primaria a rischio intermedio.

Le nuove linee guida forniscono inoltre indicazioni pratiche sull'uso degli inibitori di PCSK9 (evolocumab e alirocumab), sulla base di evidenze emerse per lo più dopo il 2013, principalmente nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) e in quelli con rischio ASCVD molto elevato associato a livelli elevati di LDL-C, nonostante la massima dose tollerata di statine ed ezetimibe.

In quest'ultimo gruppo, l'inizio di una terapia ipolipemizzante in aggiunta o in alternativa alle statine dovrebbe essere presa in considerazione per tutti coloro che non hanno raggiunto i livelli di LDL-C di 70 mg/dL.

### **REDUCE-IT: nuove evidenze sulla prevenzione cardiovascolare con EPA**

La somministrazione di alte dosi (4 g al giorno) di una forma modificata dell'acido omega-3 EPA (eicosapenta-etil), nei pazienti con trigliceridi elevati, e che presentavano malattia cardiovascolare (CV) o diabete e un fattore di rischio aggiuntivo, ha portato benefici significativi, come mostrato dai risultati finali del trial REDUCE-IT. I dati evidenziano un netto beneficio, statisticamente significativo, con una riduzione relativa del 25% dell'*endpoint* primario composito (morte cardiovascolare, infarto al miocardio non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile).

### **VITAL: nessun beneficio in termini cardiovascolari o tumorali dal trattamento con vitamina D o omega-3**

Le più recenti evidenze non mostrano alcun beneficio significativo ottenuto dall'integrazione di vitamina D (2000 UI/giorno) per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD) o del cancro, e poco beneficio dagli integratori di omega-3 (1 g al giorno), poiché entrambe le terapie non hanno raggiunto i loro *endpoint* primari.

Il Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) è uno dei più grandi studi randomizzati, controllati con placebo, condotto per esaminare queste associazioni in una popolazione diversificata. Lo studio comprendeva quasi 26.000 partecipanti, di cui 5100 soggetti di colore.

I due *endpoint* primari erano il cancro invasivo di qualsiasi tipo e gli eventi CV maggiori (un composto di ictus, infarto miocardico e morte per cause CV). Né i partecipanti che hanno ricevuto vitamina

D3, né quelli che hanno ricevuto acidi grassi omega-3 hanno mostrato un'incidenza significativamente più bassa di entrambi gli *endpoint* nei 5 anni di follow-up rispetto a quelli trattati placebo. Unico risultato positivo per alcuni *endpoint* secondari, come una riduzione del 28% del rischio di infarto del miocardio in tutto il gruppo che riceveva omega-3 e una riduzione del 77% di tale rischio nel sottogruppo dei soggetti di colore.

### **Antidiabetici e insufficienza cardiaca: un update**

Nello studio DECLARE-TIMI 58, in pazienti con diabete di tipo 2, dapagliflozin ha mostrato una tendenza non significativa verso una riduzione degli eventi avversi cardiaci maggiori (MACE), ma ha ridotto significativamente l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al gruppo placebo. Queste evidenze sono simili a quanto osservato in altri importanti studi sugli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), cioè una significativa riduzione dei tassi di ricovero per insufficienza cardiaca e degli eventi renali. DECLARE-TIMI 58, tuttavia, differisce dagli altri studi sugli esiti cardiovascolari in quanto ha arruolato una popolazione molto più ampia e più sana, inclusi 10.000 pazienti senza malattie cardiovascolari preesistenti ma con più fattori di rischio, oltre a 7000 pazienti con malattia cardiovascolare in atto. Il beneficio di dapagliflozin sull'insufficienza cardiaca era simile nei pazienti con e senza patologia cardiovascolare preesistente, mentre l'effetto su MACE differiva tra queste popolazioni, senza alcun effetto nel gruppo in prevenzione primaria e una tendenza verso una riduzione nei soggetti in prevenzione secondaria.

Sempre durante il congresso, sono stati presentati i risultati del trial con un

altro SGLT2 inibitore: empagliflozin. Lo studio EMPA-Heart Cardiolink-6 ha mostrato effetti favorevoli su struttura e funzione del ventricolo sinistro in pazienti con malattia cardiovascolare stabile e diabete di tipo 2. Ciò potrebbe fornire alcune informazioni sul motivo per cui altri studi hanno osservato un'associazione positiva tra inibizione di SGLT2 e *outcome* di insufficienza cardiaca.

Linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), non ha mostrato un'aumentata incidenza di esiti correlati allo scompenso cardiaco in pazienti ad alto rischio CV, secondo un'analisi secondaria pre-pianificata del trial CARMELINA, sulla base di quanto osservato nello studio SAVOR-TIMI 53, che nel 2013 aveva mostrato come un altro inibitore di DPP-4, saxagliptin, aumentava il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo, quando aggiunto alla normale terapia per diabete di tipo 2. Questa osservazione, del tutto inaspettata, aveva sollevato preoccupazioni sull'uso degli inibitori della DPP-4 in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio.

### **CIRT: metotrexate non mostra benefici cardiovascolari in prevenzione secondaria**

Lo studio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), concepito per validare l'ipotesi che modulare l'infiammazione fosse associato alla riduzione della malattia cardiovascolare, è stato interrotto precocemente per futilità. Gli studi osservazionali avevano inizialmente mostrato un minor numero di eventi CV in pazienti con artrite reumatoide trattati con metotrexate, suggerendo la possibilità che questa molecola, disponibile come generico, potesse produrre effetti simili a quelli di canakinumab, anticorpo

monoclonale, più costoso. Nello studio CANTOS, canakinumab aveva modulato la risposta infiammatoria inibendo l'azione di interleuchina (IL)-1 $\beta$  e questo si era tradotto in una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e del cancro ai polmoni. Nello studio CIRT, tuttavia, metotrexate a basso dosaggio non è risultato migliore del placebo nel ridurre i *marker* infiammatori o gli eventi CV in pazienti ad alto rischio, in terapia con statine e con aterosclerosi stabile. Tra i 4000 pazienti arruolati nello studio, 170 pazienti trattati con metotrexato a basso dosaggio e 167 pazienti trattati con placebo hanno sviluppato infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o sono andati incontro in misura eguale a morte per cause cardiovascolari ( $p=0,91$ ). Inoltre, i pazienti in trattamento attivo hanno anche mostrato un aumento imprevisto dei tumori, in primo luogo il carcinoma cutaneo a cellule non basali (31 vs 10 eventi;  $p=0,002$ ).

L'evidenza che metotrexate a basse dosi non ha avuto effetti su quello che si ritiene essere un percorso critico nell'aterosclerosi, quello da IL-1 a IL-6, e non ha abbassato i tassi di eventi cardiovascolari deve essere considerato con attenzione per suggerire le prossime strategie di ricerca in ambito infiammazione ed aterosclerosi.

### **ODYSSEY OUTCOMES: alirocumab risulterebbe costo-efficace a \$ 6000/anno**

Il trattamento con alirocumab, anticorpo monoclonale contro PCSK9, si è dimostrato costo-efficace, con un rapporto di costo-efficacia incrementale di \$ 6.319 l'anno e una soglia di disponibilità a pagare generalmente accettata a \$ 100.000 per anno di vita aggiustato per la qualità

(QALY), come mostrano studi recenti che hanno aggiornato le evidenze ottenute dai dati modellizzati con i risultati del trial ODYSSEY OUTCOMES.

### **Un nuovo farmaco per la riduzione della Lp(a) raggiunge gli end point nel trial di fase 2**

Una molecola antisense si è dimostrata estremamente efficace e sicura nell'abbassare i livelli di Lp(a) in pazienti con Lp(a) elevata e malattia cardiovascolare. Lo studio di fase 2b di *dose finding* ha esaminato cinque differenti regimi di trattamento in più di 200 pazienti con livelli di Lp(a) >60 mg/dL. AKCEA-APO(a)-LRX somministrata per via sottocutanea era associata ad una riduzione dei livelli cir-

colanti di Lp(a) dose-dipendente dopo 25 settimane di trattamento.

I pazienti che hanno ricevuto la dose attiva più elevata (20 mg/settimana) hanno mostrato una riduzione media dei livelli di Lp(a) di circa l'80% rispetto al basale. Una riduzione consistente se si confronta con le altre terapie attualmente disponibili: gli inibitori di PCSK-9 abbassano Lp(a) di circa il 15-25% e niacina può abbassarlo dal 20% al 30%. I risultati hanno anche mostrato che il 98% dei partecipanti ha raggiunto l'obiettivo (Lp(a) <50 mg/dL).

Inoltre, la dose di 20 mg/settimana ha raggiunto anche tutti gli obiettivi secondari, compreso il cambiamento medio rispetto al basale di LDL-C, apoB e fosfolipidi ossidati su particelle di apoB.

LETTERE AL GIORNALE

## REMNANT DEL COLESTEROLO: QUESTI SCONOSCIUTI

*Caro Prof. Manzato,*

*scusami il disturbo ma ho trovato non corretto il titolo della rassegna pubblicata sul Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi dove si parla di REMNANT del COLESTEROLO. Mi pare ovvio che quando si parla di remnant si parli di remnant dei chilomicroni o dei remnant delle VLDL e che non esistano remnant del colesterolo ma al massimo si può parlare di remnant più o meno ricchi di colesterolo. È un argomento di cui si può scrivere a lungo, ma vista la funzione culturale della rivista si dovrebbero rispettare le nozioni di base senza ingenerare confusione o scambio di termini dovuti a volte solo a errata interpretazione della lingua inglese. Mi piacerebbe avere un tuo commento, cordiali saluti.*

**Maurizio Cassader**

*Laboratorio di Diabetologia e Malattie del Ricambio  
Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino  
E-mail: maurizio.cassader@unito.it*

### **Gli autori rispondono**

Ringraziamo il prof Cassader per la corretta osservazione riguardante il termine “remnant del colesterolo” utilizzato nel titolo dell’articolo pubblicato nel numero 3 di GIA/2018. Siamo d’accordo che il termine più appropriato dal punto di vista biochimico poteva essere “colesterolo delle lipoproteine remnant”, oppure “colesterolo dei remnant delle lipoproteine ricche in trigliceridi”, oppure, come suggerito, “remnant più o meno ricchi di colesterolo”. Tuttavia, non si è trattato di una errata traduzione, bensì di una semplificazione semantica coscientemente effettuata e ampiamente presente nell’ambito della letteratura nazionale ed internazionale; inoltre la lettura dell’articolo consente una facile interpretazione del titolo ed una corretta comprensione del concetto di remnant. Non crediamo pertanto che il titolo dell’articolo abbia causato disinformazione o confusione nel lettore del GIA. Al contrario, pensiamo che il merito della pubblicazione, al di là delle “imprecisioni linguistiche”, stia nel fatto di avere richiamato l’attenzione del lettore di GIA su un argomento emergente quale il ruolo del colesterolo non HDL e non LDL e, più in generale, della determinazione dei lipidi postprandiali, molto importante nell’ambito della valutazione clinica del rischio residuo e della prevenzione cardiovascolare.

**Francesco Angelico  
Nicholas Cocomello  
Francesco Baratta  
Daniele Pastori**

