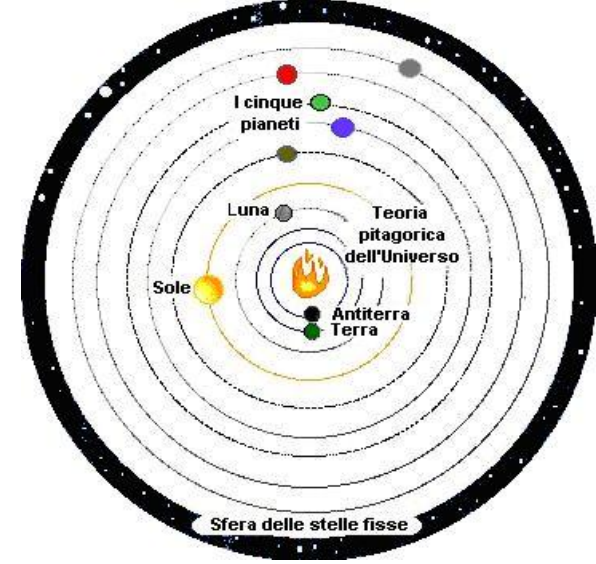


***Esiste un comune denominatore
per le malattie
cardiocerebrorenovascolari?***

D.Monizzi

Coordinatore Cardiologia Ambulatoriale ASP Crotona

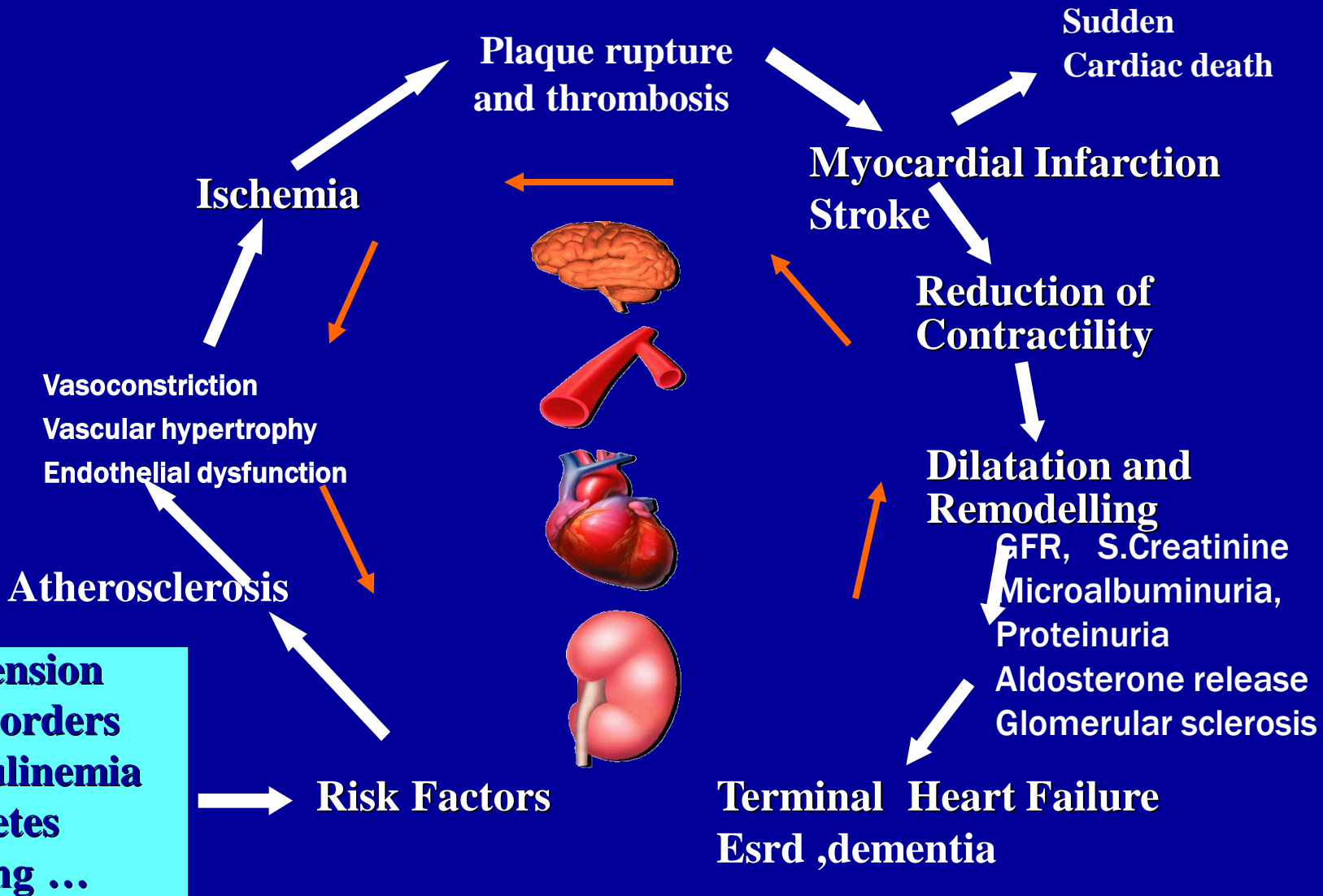


***Nessun uomo e' un'isola
(completo in se stesso)***

***ogni uomo e' un pezzo del
continente(una parte del tutto)***

Meditation XVII John Donne

Continuum sistematico



The risk of a vulnerable patient is affected by vulnerable plaque and/or vulnerable blood and/or vulnerable myocardium



Naghavi, M. et al. *Circulation* 2003;108:1664-1672

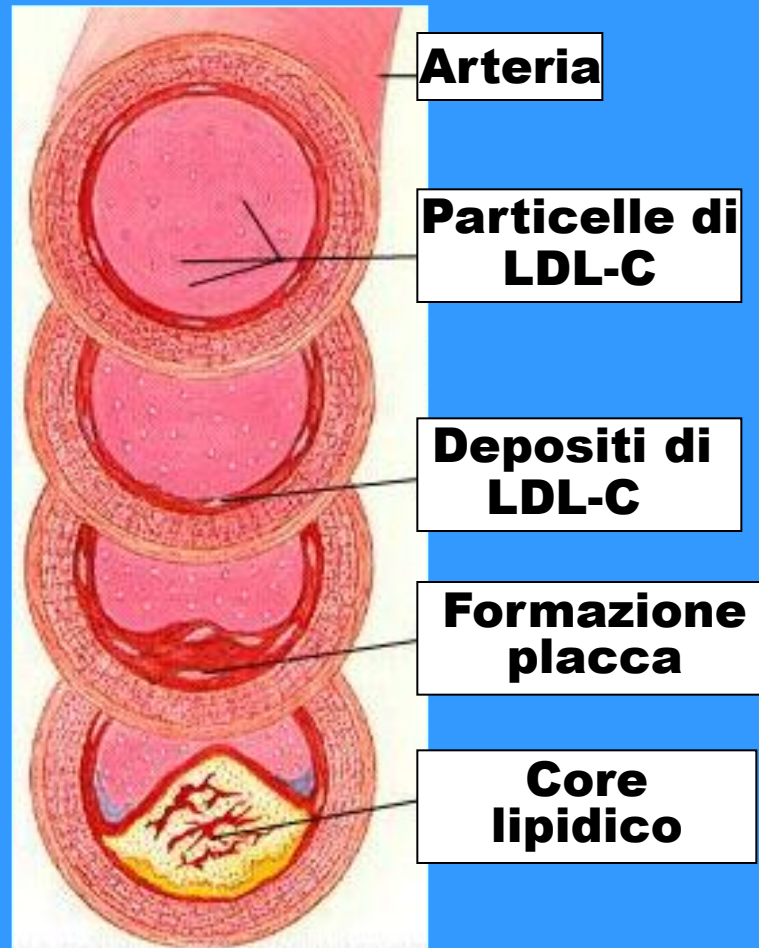
Circulation

Naghavi et Al. *Circulation* 2003

American Heart
Association 
Learn and Live

Fisiopatologia della Placca Ateromasica

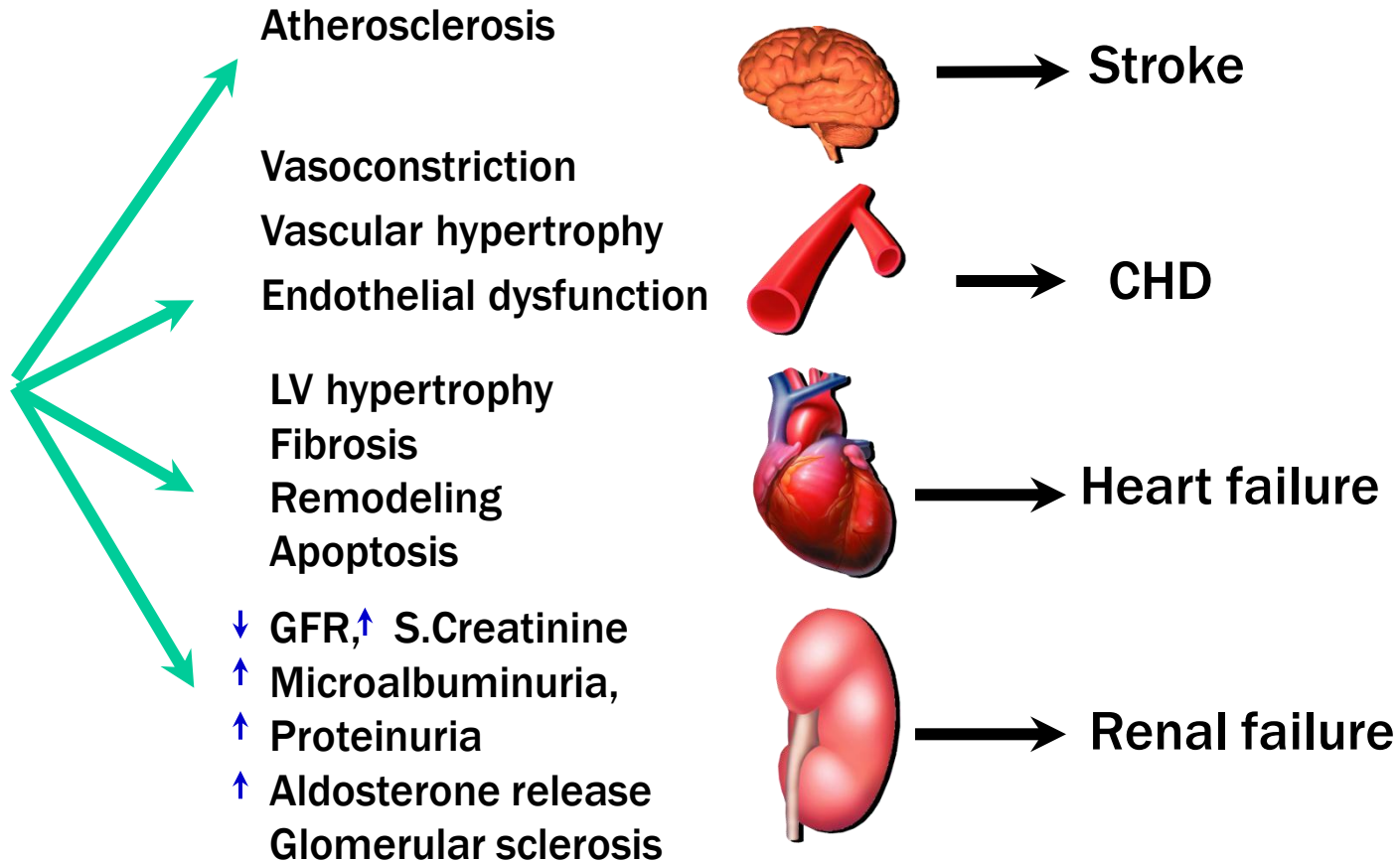
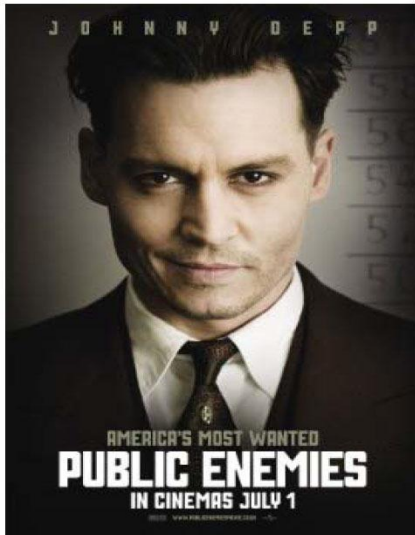
Ateroma: la genesi e lo sviluppo



Si puo' ipotizzare un comune denominatore? Attore principale?

Risk factors

??????????????



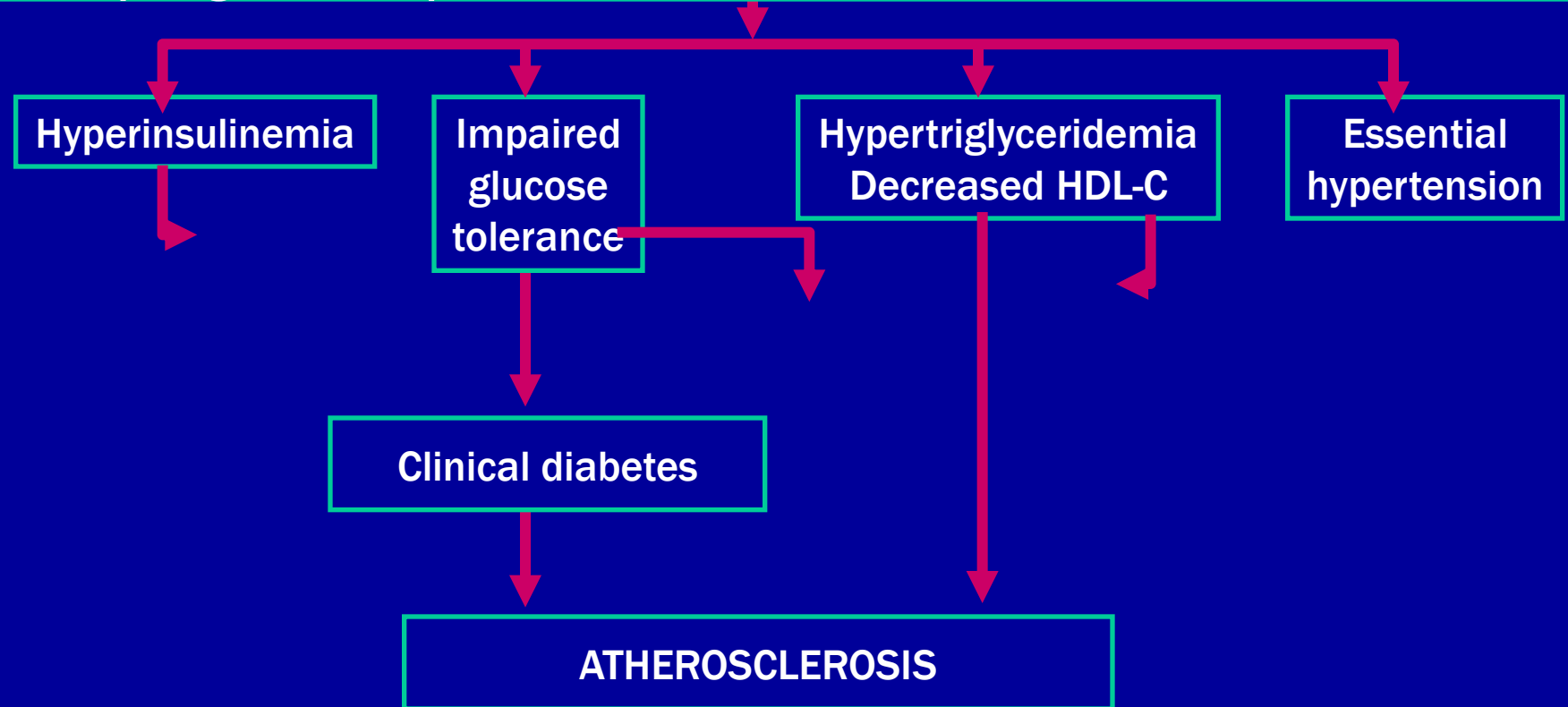
Insulin Resistance and Atherosclerosis: Posited Relationships

INSULIN RESISTANCE

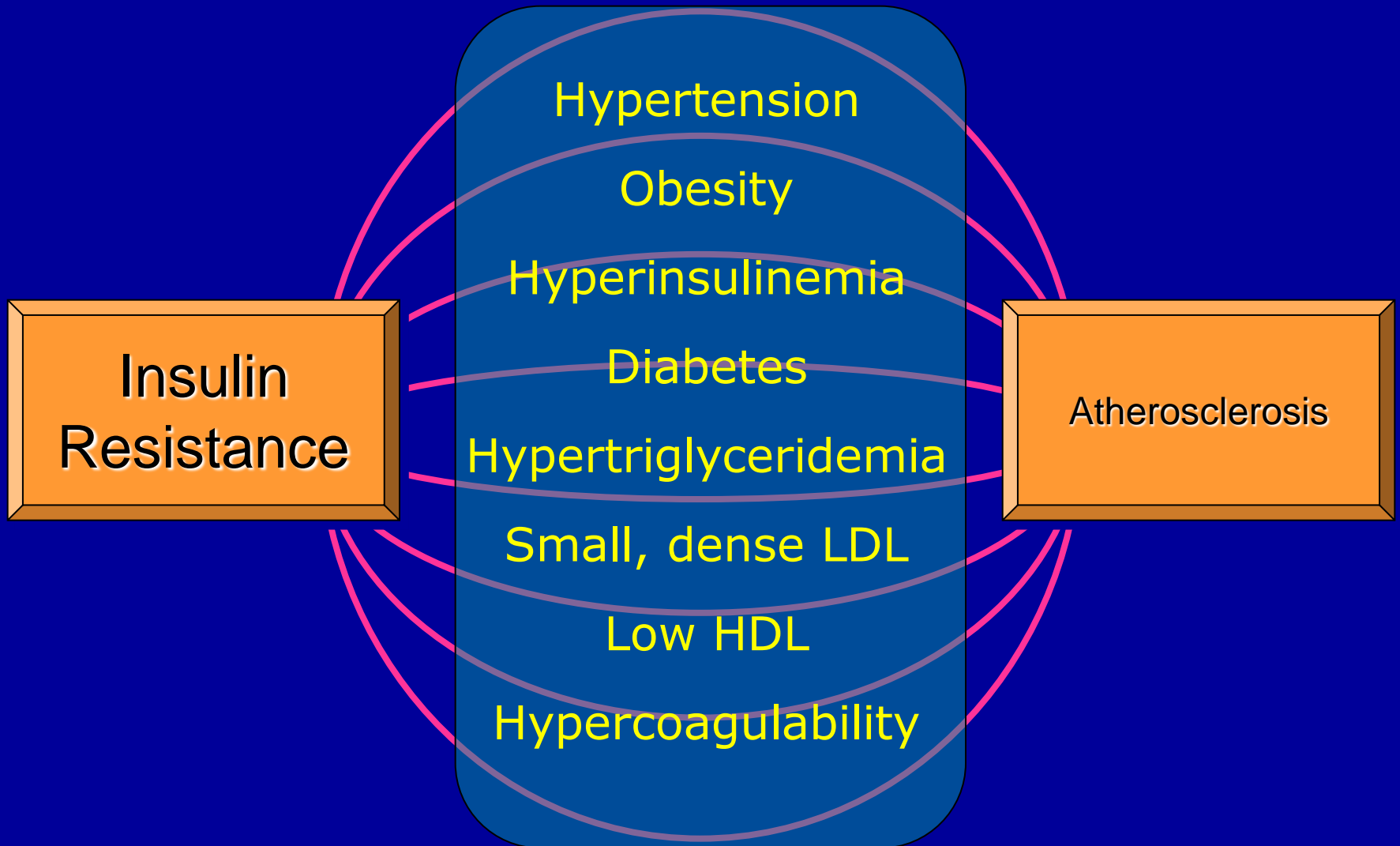
Insulina a digiuno (< 60 pmol/l)

GTT (< 140 mg/dl)

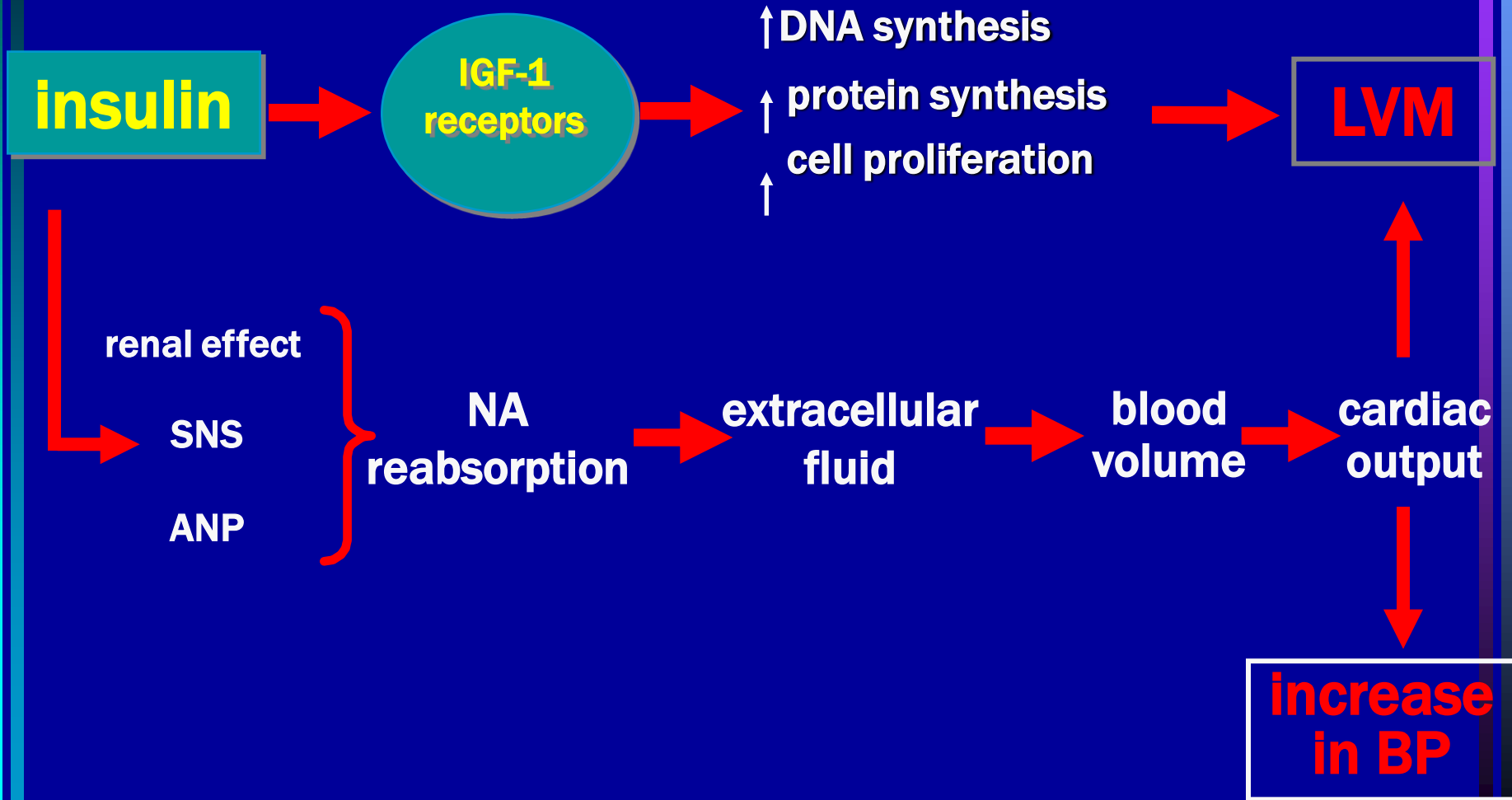
Clamp euglicemico iperinsulinemico



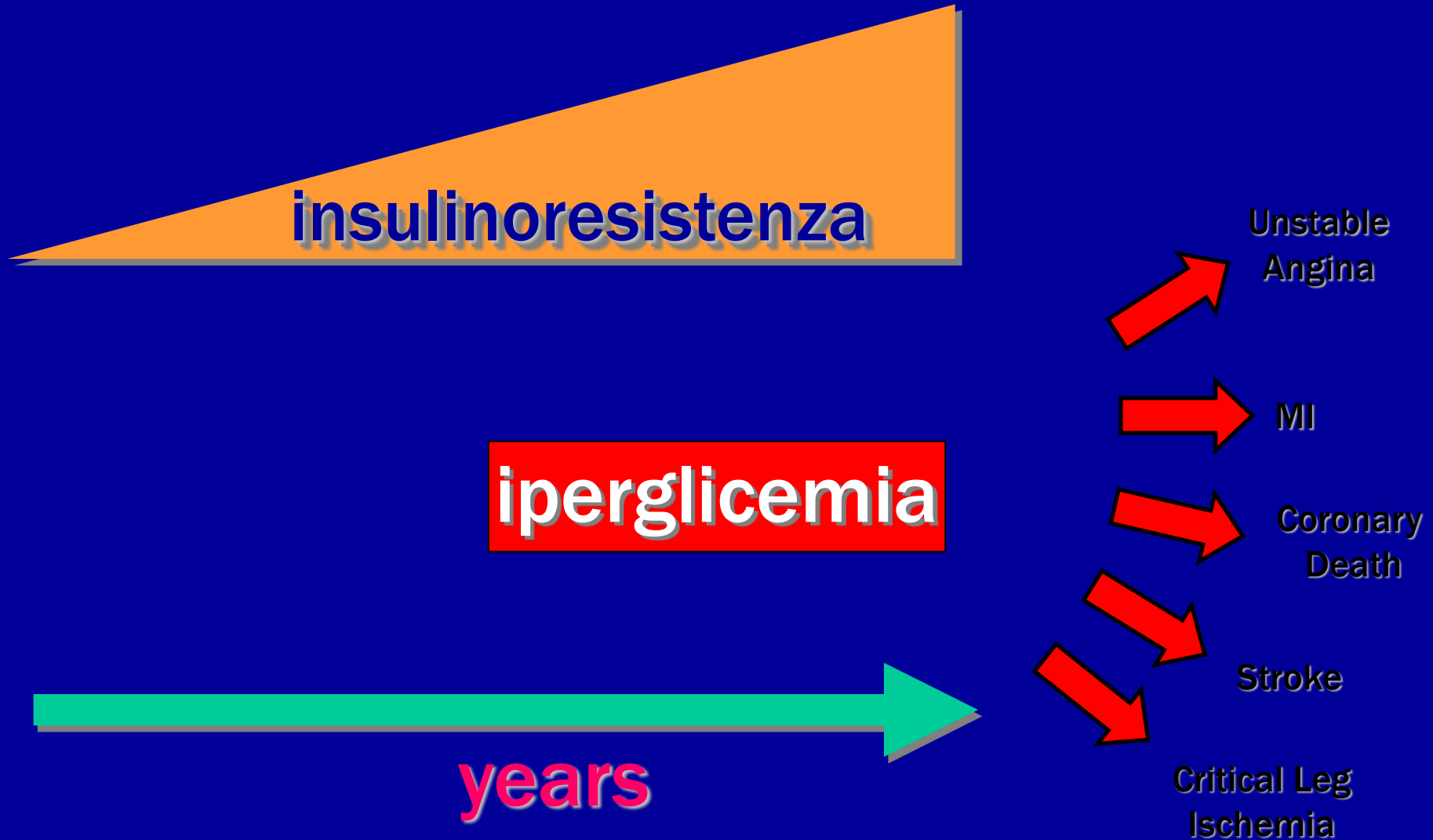
INTERRELATION BETWEEN ATHEROSCLEROSIS AND INSULIN RESISTANCE



Hemodynamic and Proliferative Effects of Insulin



DIABETES TIMELINE



Diabete Mellito

Iperglicemia

Eccesso di acidi grassi liberi

Resistenza insulinica

Stress ossidativo; attivazione della protein-chinasi C;
attivazione dei recettori per i prodotti di glicazione avanzata (RAGE)

ENDOTELIO

↓ Ossido nitrico
↑ Endotelina
↑ Angiotensina II

↓ Ossido nitrico
↑ Attivazione dell'NFkB
↑ Angiotensina II
↑ Attivazione dell'attivatore
della proteina-1

↓ Ossido nitrico
↑ Fattore tissutale
↑ PAI 1
↓ Prostaciclina

VASOCOSTRIZIONE

Ipertensione
Crescita delle cellule
mm. lisce

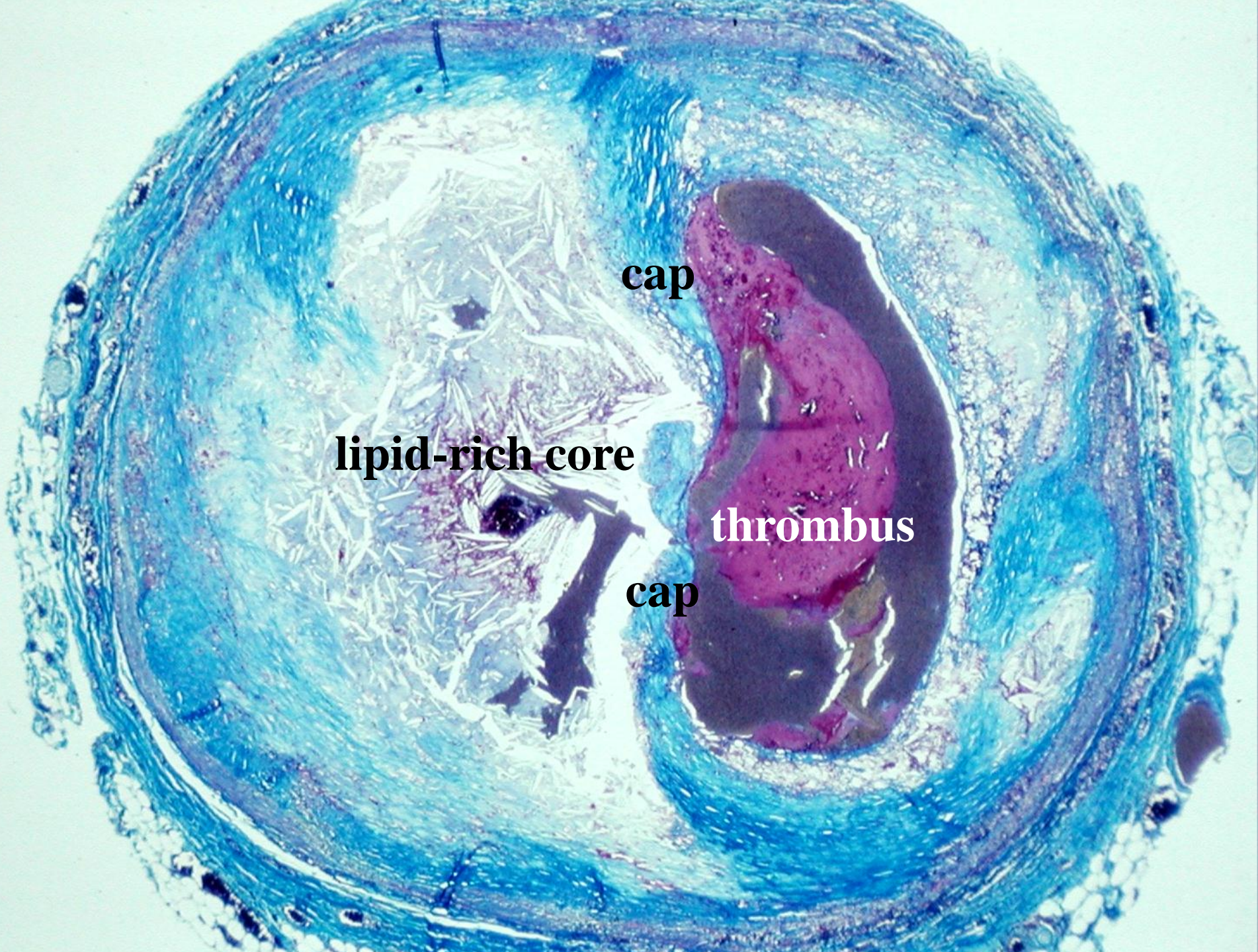
INFIAMMAZIONE

Rilascio di chemochine
Rilascio di citochine
Espressione delle CAM

TROMBOSI

Ipercoagulazione
Attivazione piastrinica
Diminuzione della fibrinolisi

ATEROGENESI



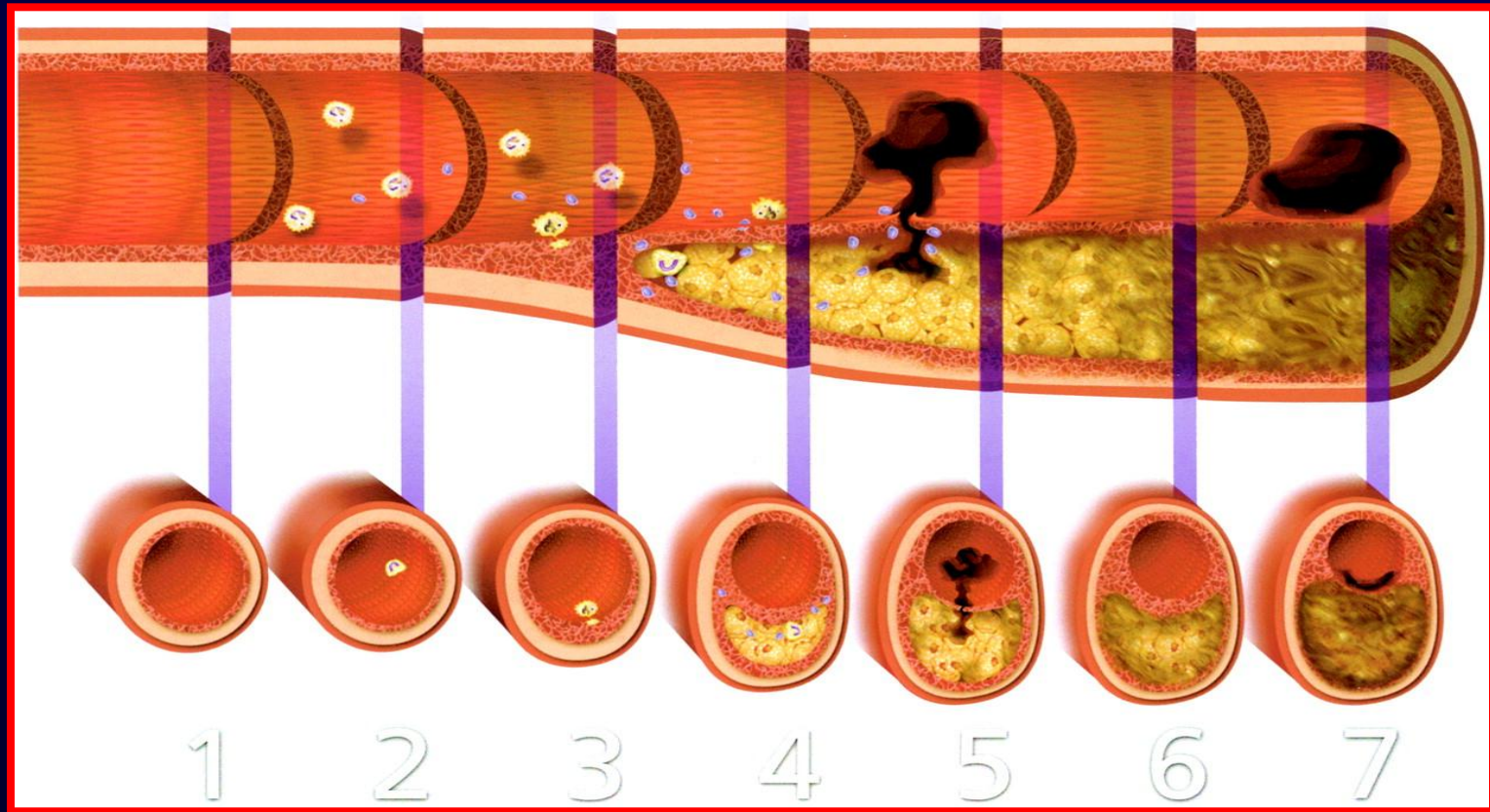
lipid-rich core

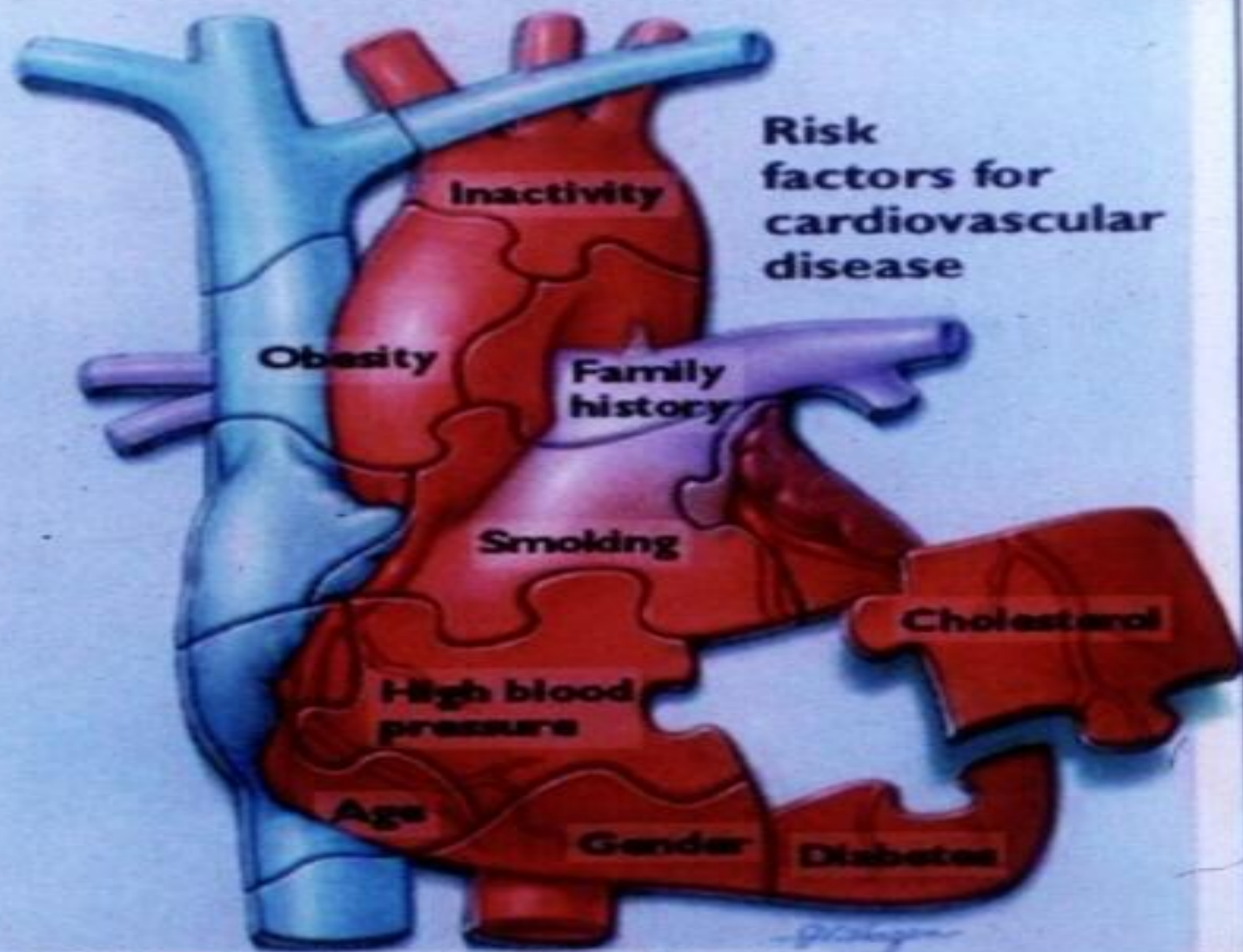
cap

thrombus

cap

Aterosclerosi e Malattia vascolare timeline





© 1993 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

IPERTENSIONE

FUMO

OBESITA (BMI>30 Kg/mq)

INATTIVITA' FISICA

DISLIPIDEMIA

DIABETE MELLITO

MICROALBUMINURIA

ETA'(M>55a,F>65a)

FAMILIARITA' PER CAD(M<55a,F<65a)

LIVELLI DI PAS E PAD

ABITUDINE AL FUMO

OBESITA' CENTR.(CV M=> 102 cm,W=>88 cm)

PROTEINA C REATTIVA

DISLIPIDEMIA

ETA'(M>55a,F>65a)

FAMILIARITA'PER CAD(M<55 a,F<65 a)

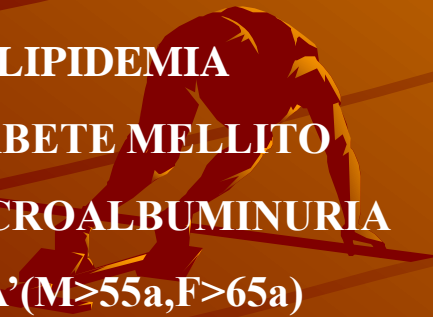


Table 5
**Major Coronary Artery Disease Risk Factors (10 [EL 4], 11 [EL 4],
 12 [EL 4], 13 [EL 4], 14 [EL 2], 15 [EL 4], 16 [EL 2], 17 [EL 4],
 18 [EL 2], 19 [EL 2], 20 [EL 4], 21 [EL 3])**

Major risk factors	Additional risk factors	Nontraditional risk factors
Advancing age ^{a,d}	Obesity, abdominal obesity ^{c,d}	Elevated lipoprotein (a)
High total serum cholesterol level ^{a,b,d}	Family history of hyperlipidemia ^d	Elevated clotting factors
High non-HDL-C ^d	Small, dense LDL-C ^d	Inflammation markers (hsCRP; Lp-PLA₂)
High LDL-C ^{a,d}	↑ Apo B ^d	Hyperhomocysteinemia
Low HDL-C ^{a,d,e}	↑ LDL particle number	Apo E4 isoform
Diabetes mellitus ^{a,b,c,d}	Fasting/postprandial hypertriglyceridemia ^d	Elevated uric acid
Hypertension ^{a,b,c,d}	PCOS ^d	
Cigarette smoking ^{a,b,c,d}	Dyslipidemic triad ^f	
Family history of CAD ^{a,d,g}		

Abbreviations: apo, apolipoprotein; CAD, coronary artery disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP, highly sensitive C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp-PLA₂, lipoprotein-associated phospholipase A₂; PCOS, polycystic ovary syndrome.

^a Risk factors identified in the Framingham Heart study.

^b Risk factors identified in the MRFIT study (Multiple Risk Factor Intervention Trial).

^c Risk factors identified in the INTERHEART study.

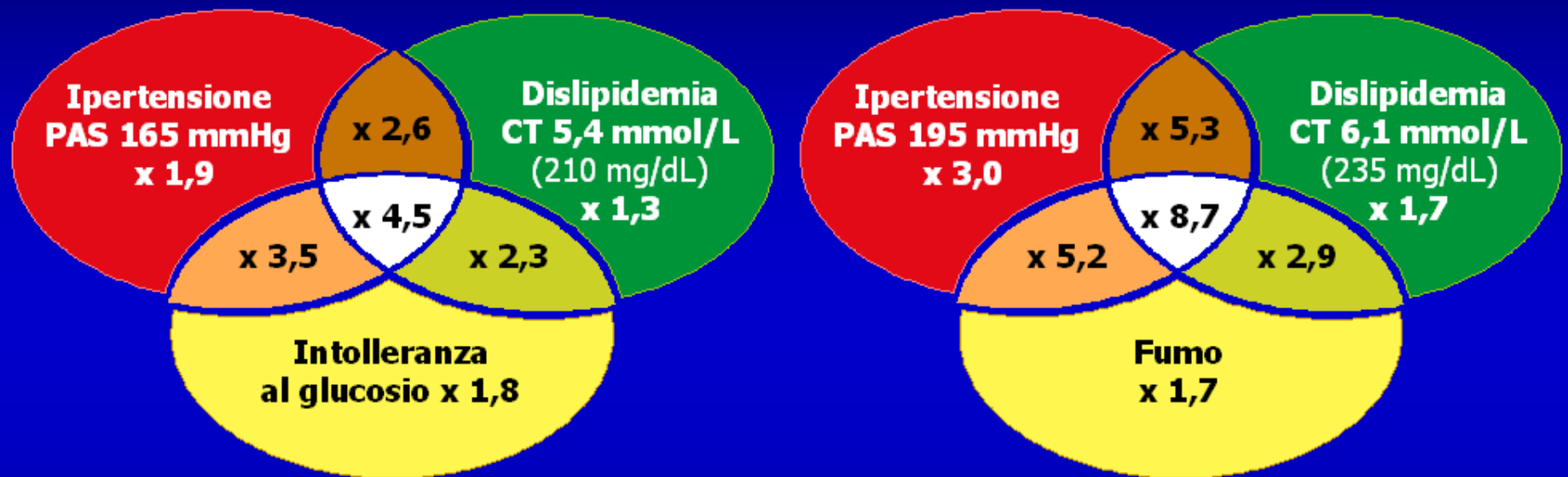
^d Risk factors identified in guidelines and position statements (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Position Statement, American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Resistance Syndrome Position Statement, American Diabetes Association Standards of Care 2009, American Diabetes Association/American College of Cardiology Consensus Statement on Lipoprotein Management in Patients with Cardiometabolic Risk).

^e Elevated high-density lipoprotein cholesterol is a negative risk factor.

^f Hypertriglyceridemia; low high-density lipoprotein cholesterol; and small, dense low-density lipoprotein cholesterol.

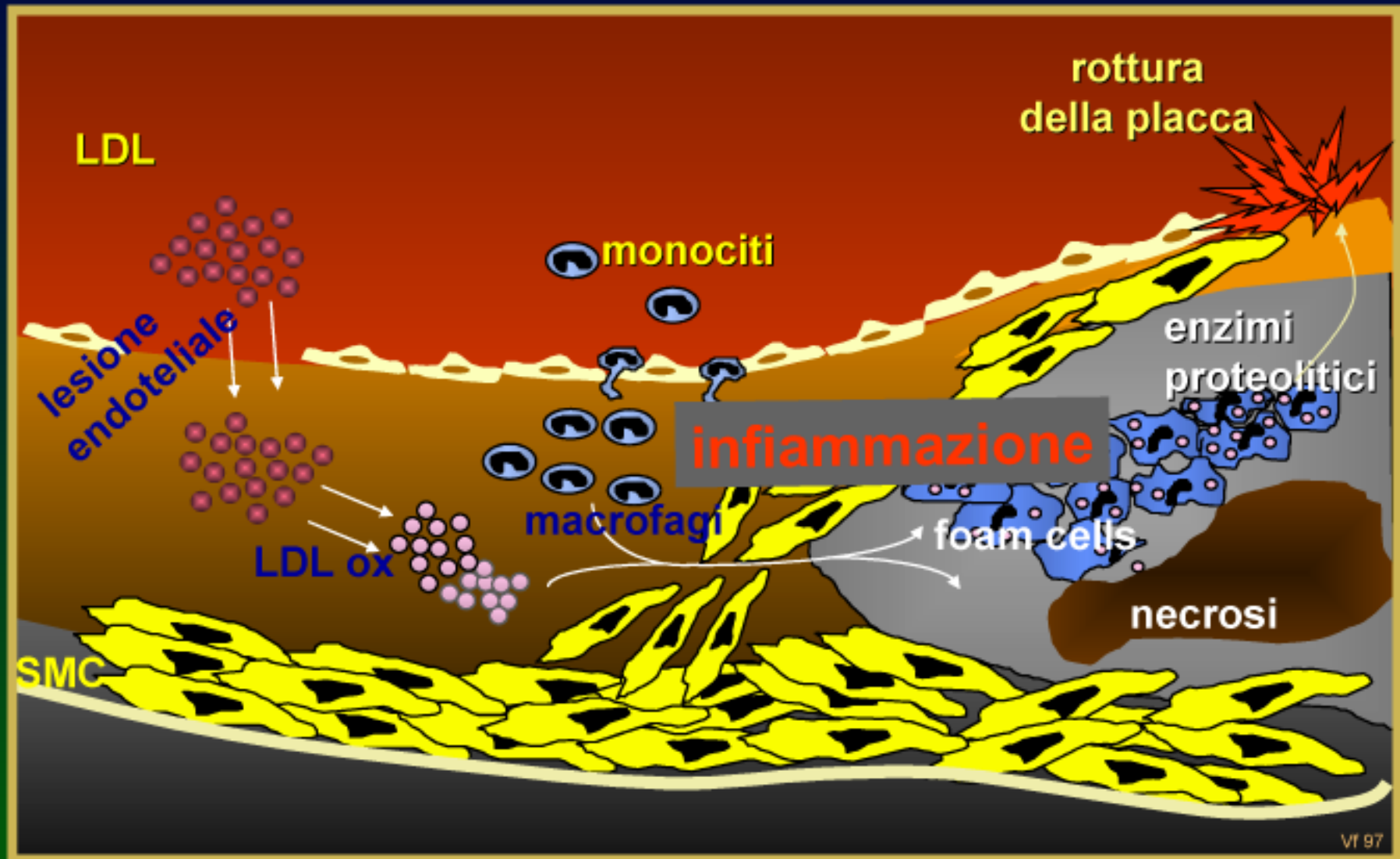
^g Definite myocardial infarction or sudden death before age 55 years in father or other male first-degree relative or before

Il rischio CV globale



Il rischio indicato è stato confrontato al rischio di un uomo di 40 anni non fumatore con CT 4,7 mmol/L (185 mg/dL), PAS 120 mmHg, e nessuna intolleranza al glucosio, ECG-LVH negativo, la cui probabilità di sviluppare una CVD è di 15/1000 (1,5%) in 8 anni

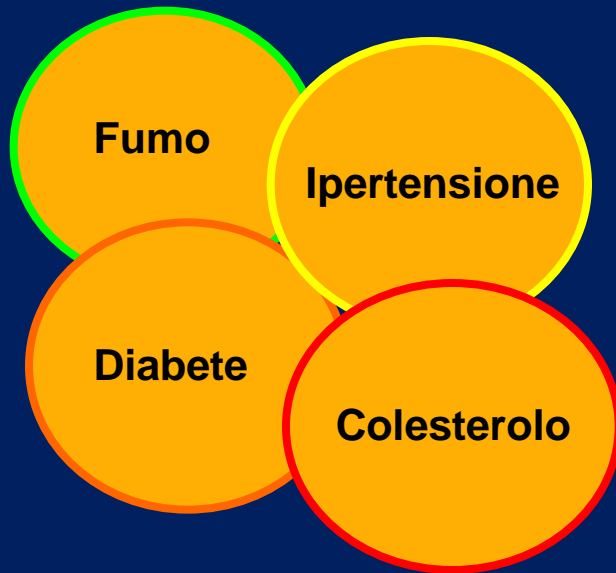
la placca aterosclerotica: un processo flogistico continuo



NON SOLO COLESTEROLO

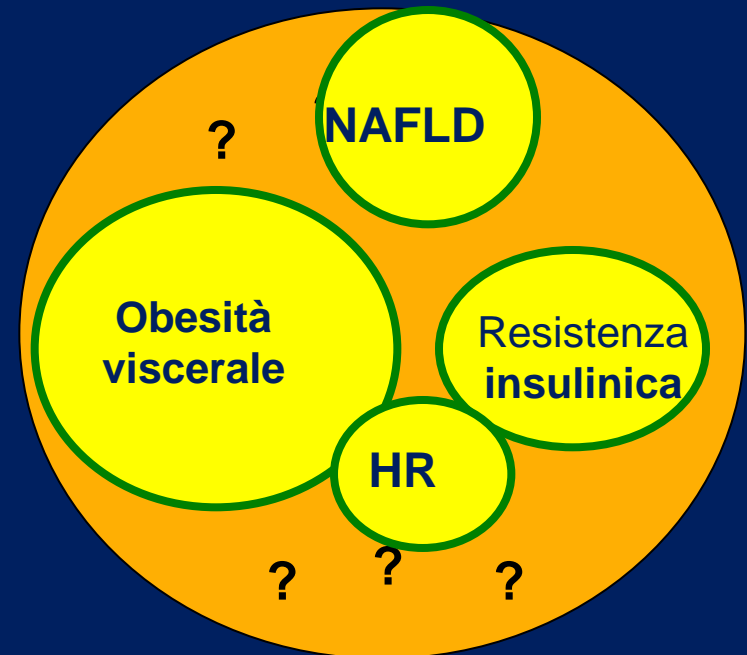
DAL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE AL RISCHIO CARDIOMETABOLICO

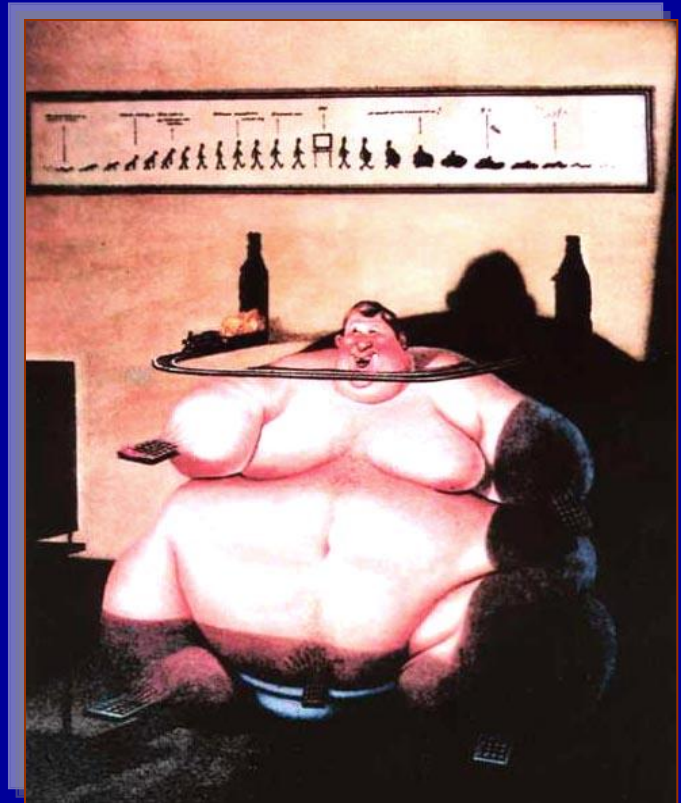
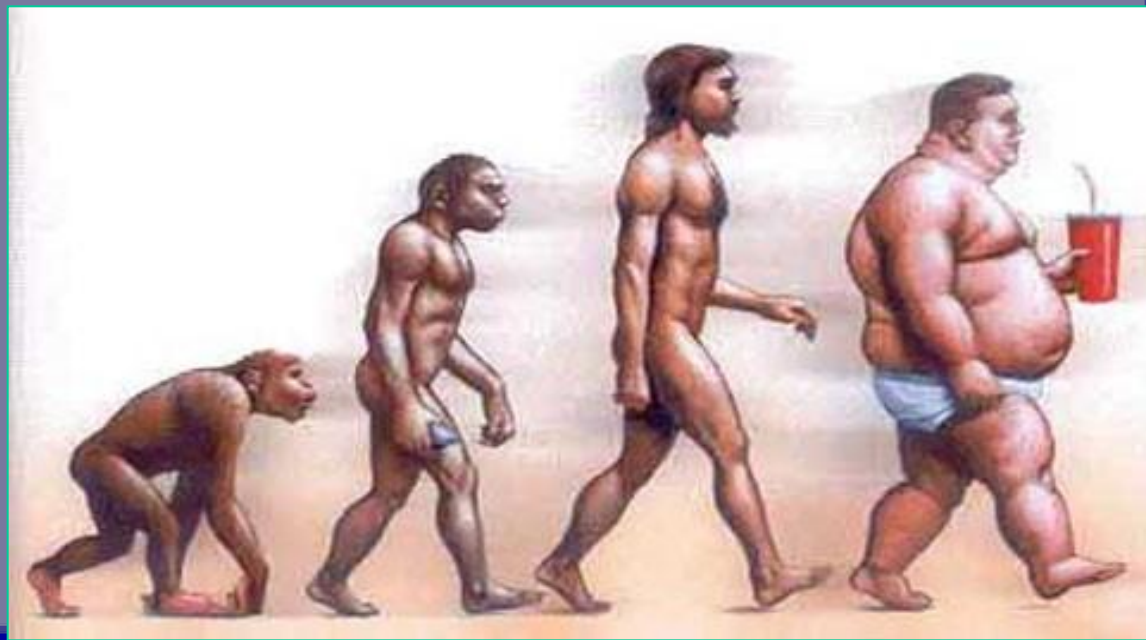
FATTORI TRADIZIONALI



+

FATTORI EMERGENTI





Homo sapiens **Lardopitecus**

Homo sapiens sapiens
televisivus

→ 25 milioni di anni →

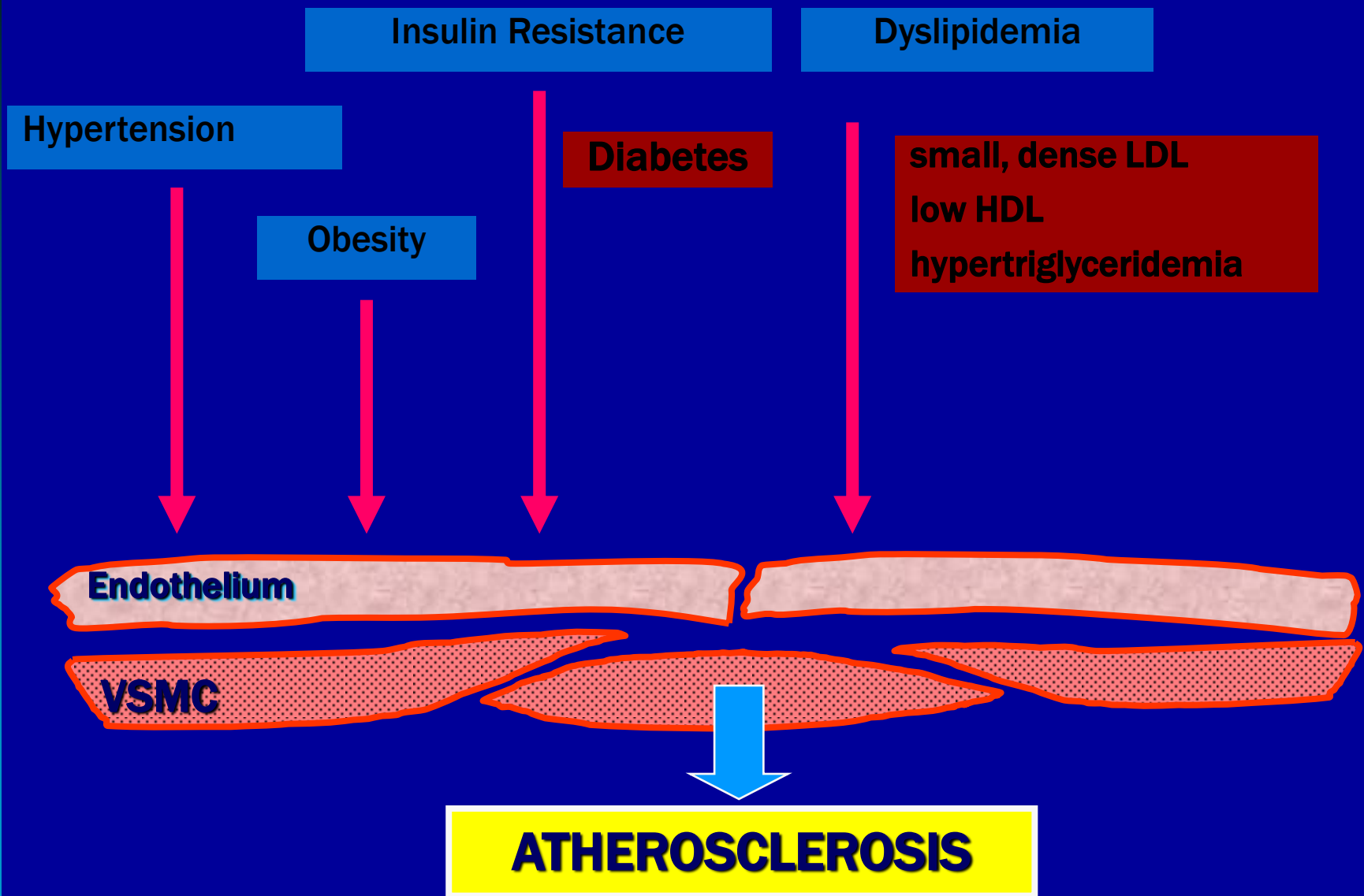
→ 50 anni →

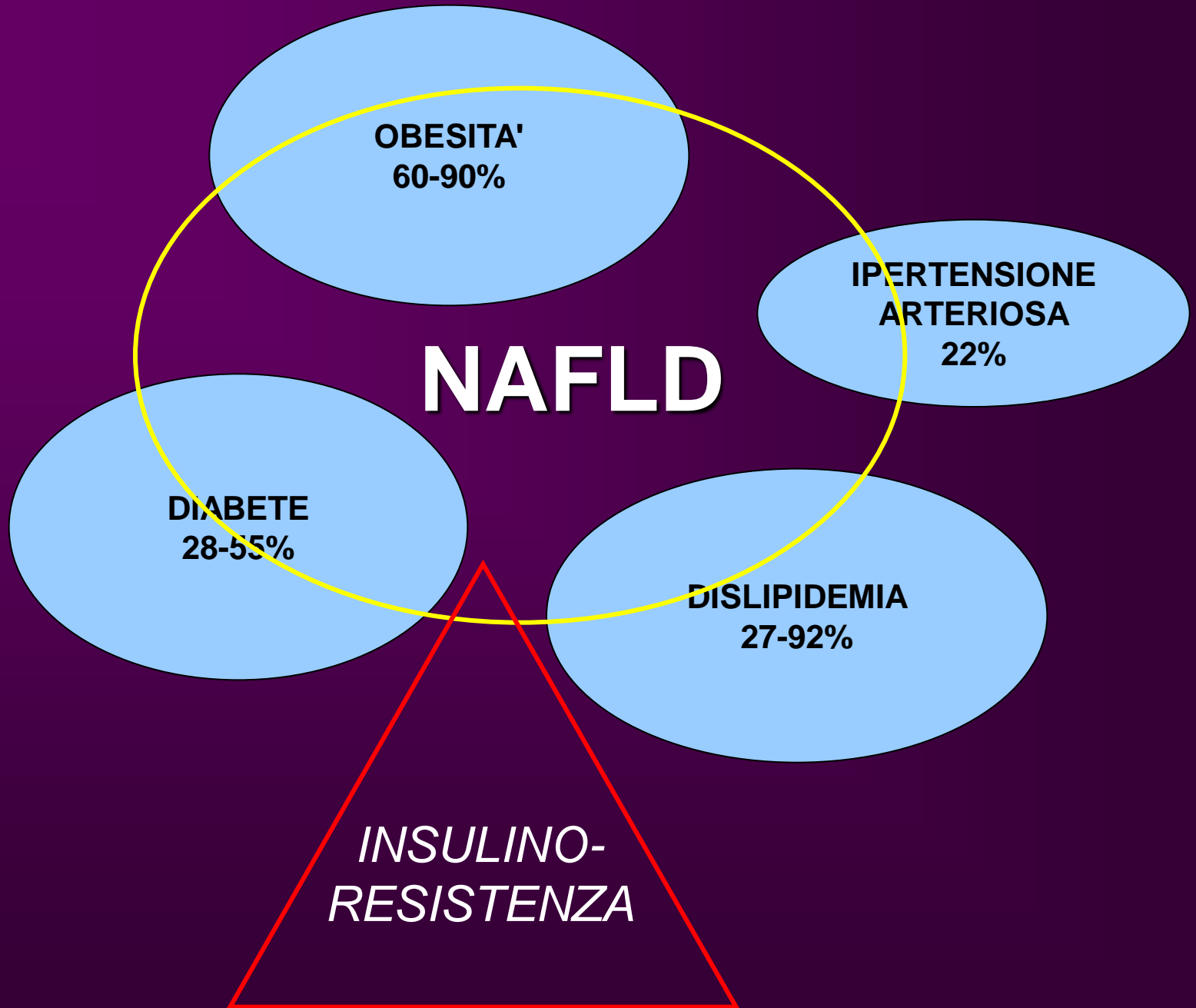
Ipotesi eziopatogenetiche Sindrome metabolica

- Pima Indians, trasmigrati in Arizona
- Egiptian sand rat
- Aborigeni australiani
- Indiani Tarahunara



Cardiovascular Dysmetabolic Syndrome





NAFLD

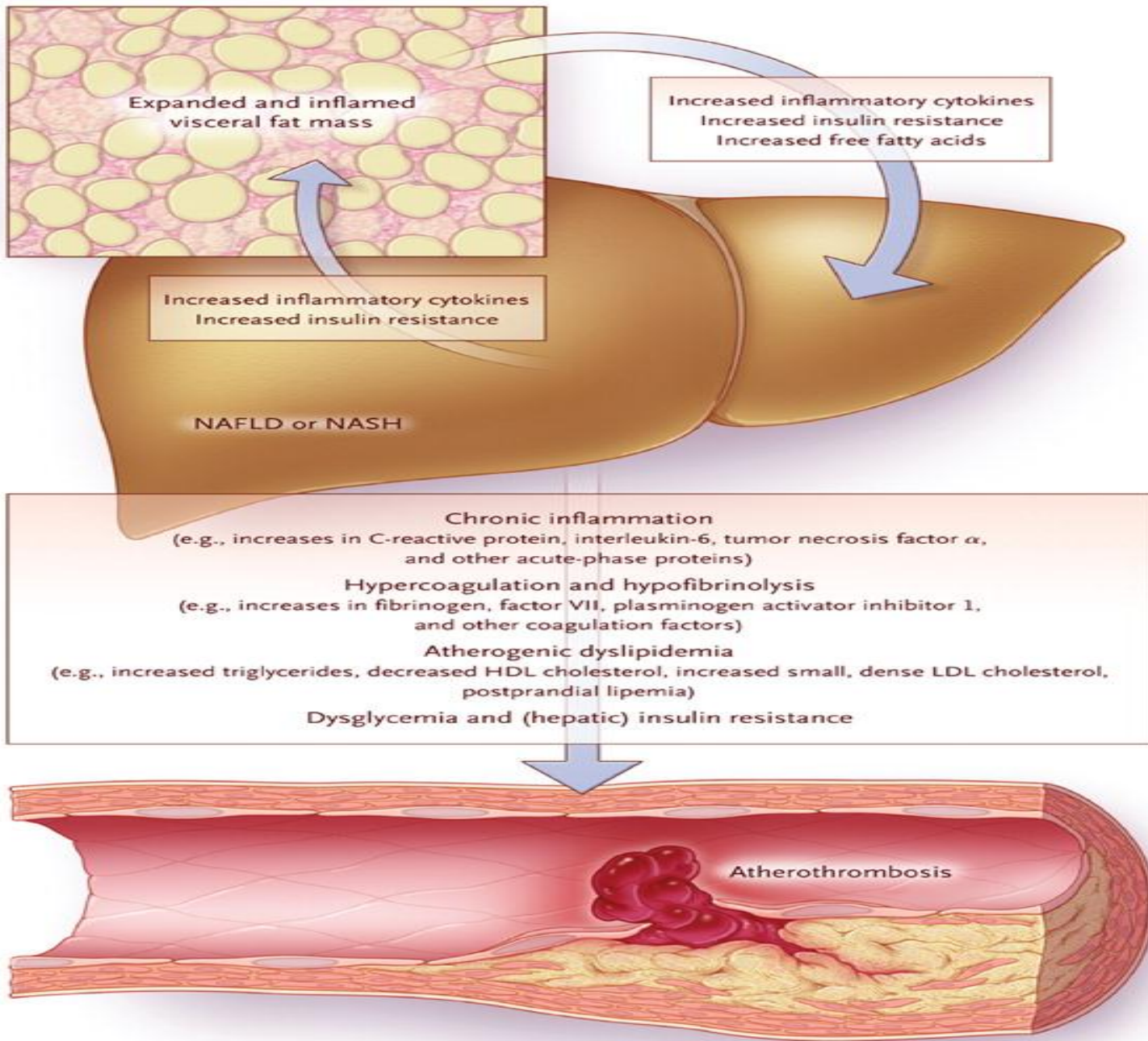
OBESITA'
60-90%

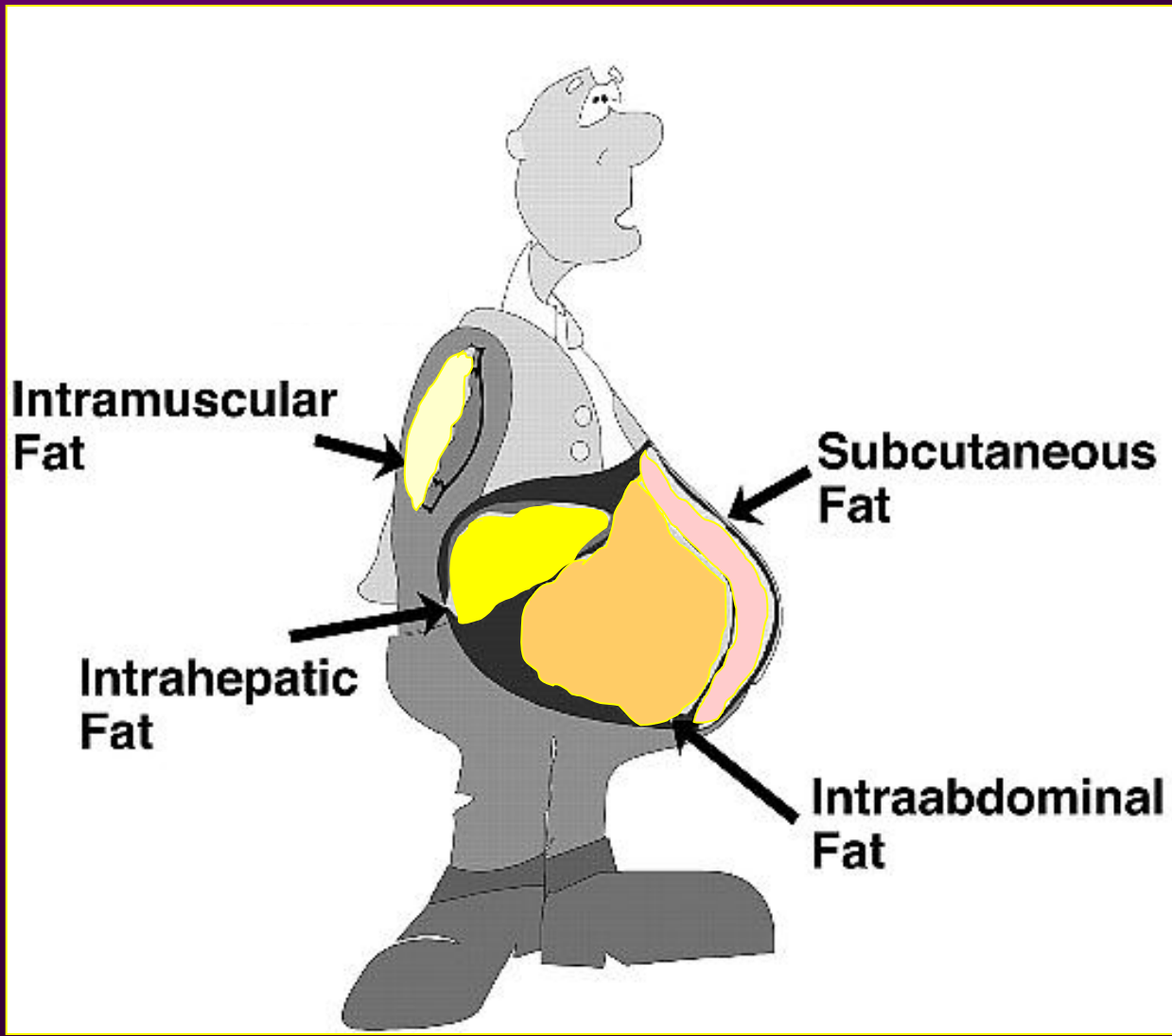
**IPERTENSIONE
ARTERIOSA**
22%

DIABETE
28-55%

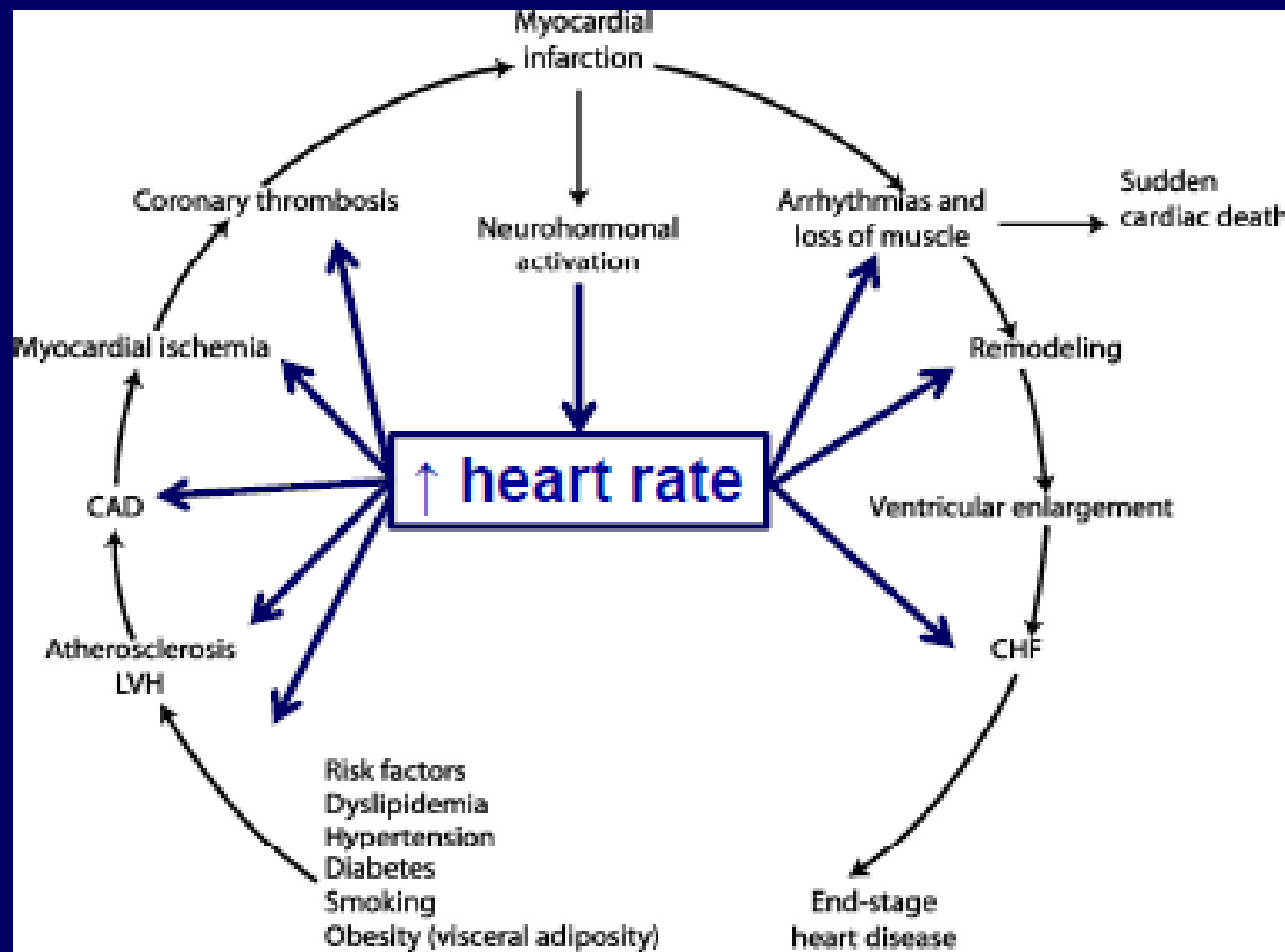
DISLIPIDEMIA
27-92%

**INSULINO-
RESISTENZA**





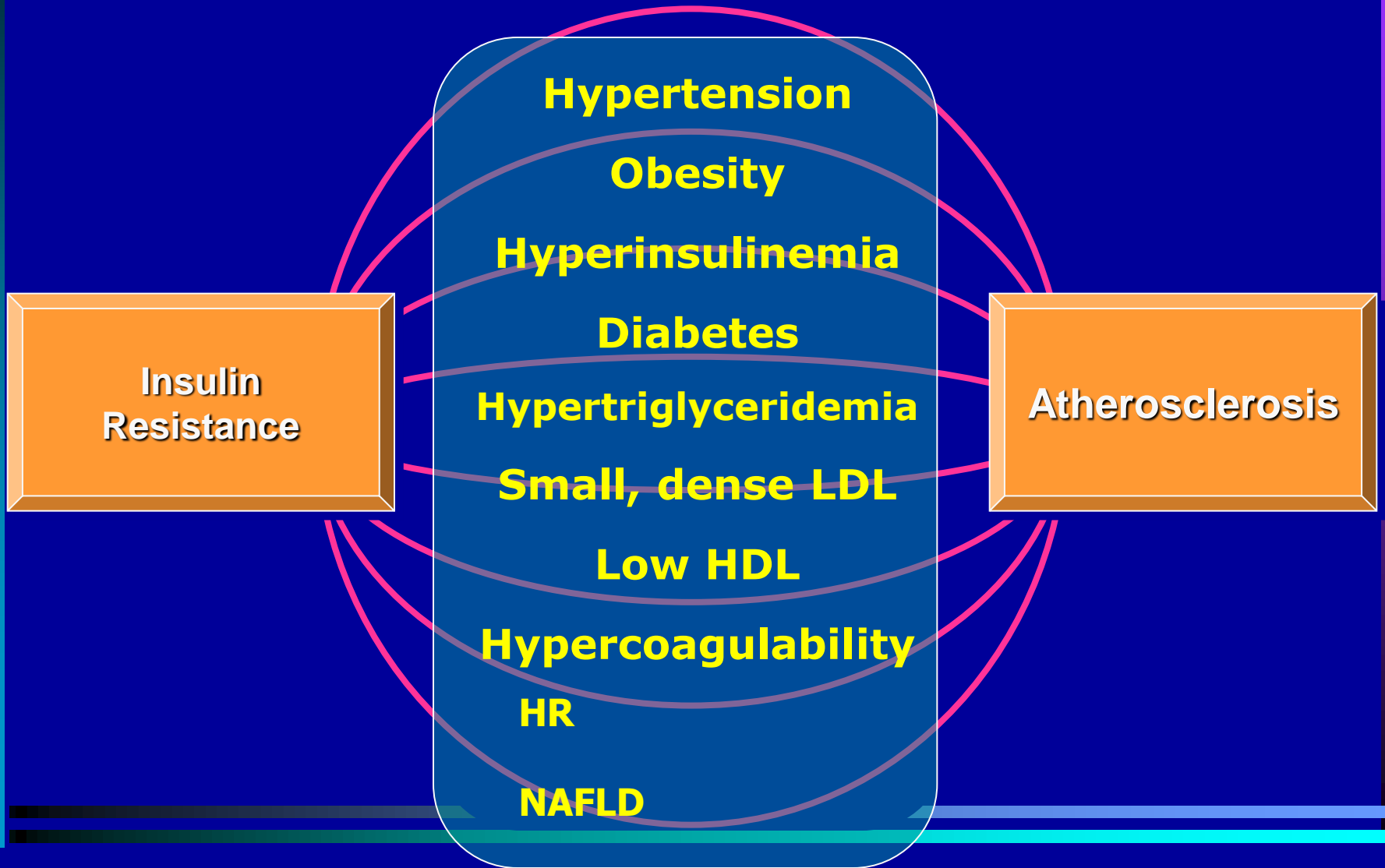
The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical evidence of improved patient outcome



Heart Rate: the “*timepiece*” of life: *why?*

- HR controls endothelial “shear stress”,
NO release and vessel stiffness
- Increase in HR causes dilation, improves
organ perfusion and energy delivery
- HR *reflects/determines?* body needs
- HR is the language between “centre”
and “periphery”

INTERRELATION BETWEEN ATHEROSCLEROSIS AND INSULIN RESISTANCE



Si puo' ipotizzare un comune denominatore?

Risk factors



Insulinresistenza



Genetica

Atherosclerosis

Vasoconstriction

Vascular hypertrophy

Endothelial dysfunction

LV hypertrophy

Fibrosis

Remodeling

Apoptosis

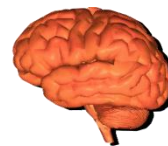
↓ GFR, ↑ S.Creatinine

↑ Microalbuminuria,

↑ Proteinuria

↑ Aldosterone release

Glomerular sclerosis



→ Stroke



→ CHD



→ Heart failure



→ Renal failure





Si puo' ipotizzare un comune denominatore?

Risk factors



Insulinoreistenza



Genetica

Atherosclerosis

Vasoconstriction

Vascular hypertrophy

Endothelial dysfunction

LV hypertrophy

Fibrosis

Remodeling

Apoptosis

↓ GFR, ↑ S.Creatinine

↑ Microalbuminuria,

↑ Proteinuria

↑ Aldosterone release

Glomerular sclerosis



→ Stroke



→ CHD



→ Heart failure



→ Renal failure

Meccanismi acceleratori, rallentatori!? movente?

Problem 1 - Inaccurate Individualized Assessment of Cardiovascular Risk

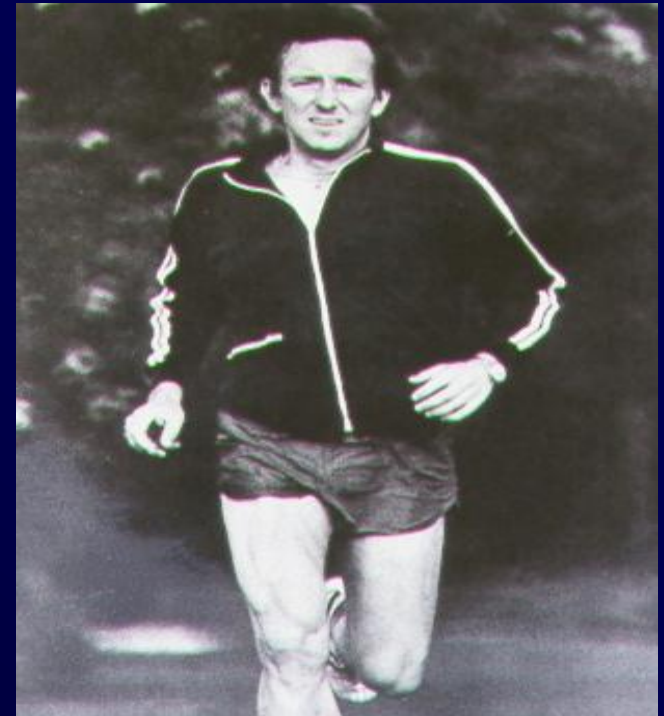
Who Has More Cardiovascular Risk Factors?

Sir Winston Churchill, 91 †



- Overweight
- Not Fit
- Heavy Smoker

Jim Fixx, 53 † ♥



- Not Overweight
- Very Fit
- Non-Smoker

L'AUTOPOIESI

- In biologia, Varela e Maturana (1974) hanno proposto la teoria dell'**autopoiesi**, utile per capire la connessione tra organizzazione e strutture nei sistemi viventi. Un sistema autopoietico si basa su uno schema personalizzato diverso da soggetto a soggetto di organizzazione autopoietico che mediante un **processo** di strutturazione può dar luogo a differenti strutture.

AUTOPOIESI: SISTEMI CONSERVATIVI

- Nei sistemi biologici viventi autopoietici (es., sistema nervoso, sistema immunitario, circolatorio..), se ci fosse una malattia(placca aterosclerotica...), l'autopoiesi continuerebbe a funzionare. L'**organizzazione** rimarrebbe intatta, essa è stabile, continua, sempre attiva, è un **sistema conservativo**, diverso da individuo ad individuo.

- Nei sistemi biologici con macro-interazioni c'è una **"mente"** sintesi di un sistema autopoietico che si basa su un'unità composita (es., **sistema psico – neuro – endocrino - immunitario**) diversa da soggetto a soggetto, tanto che oggi si parla sempre di piu' di medicina personalizzata.

la medicina personalizzata

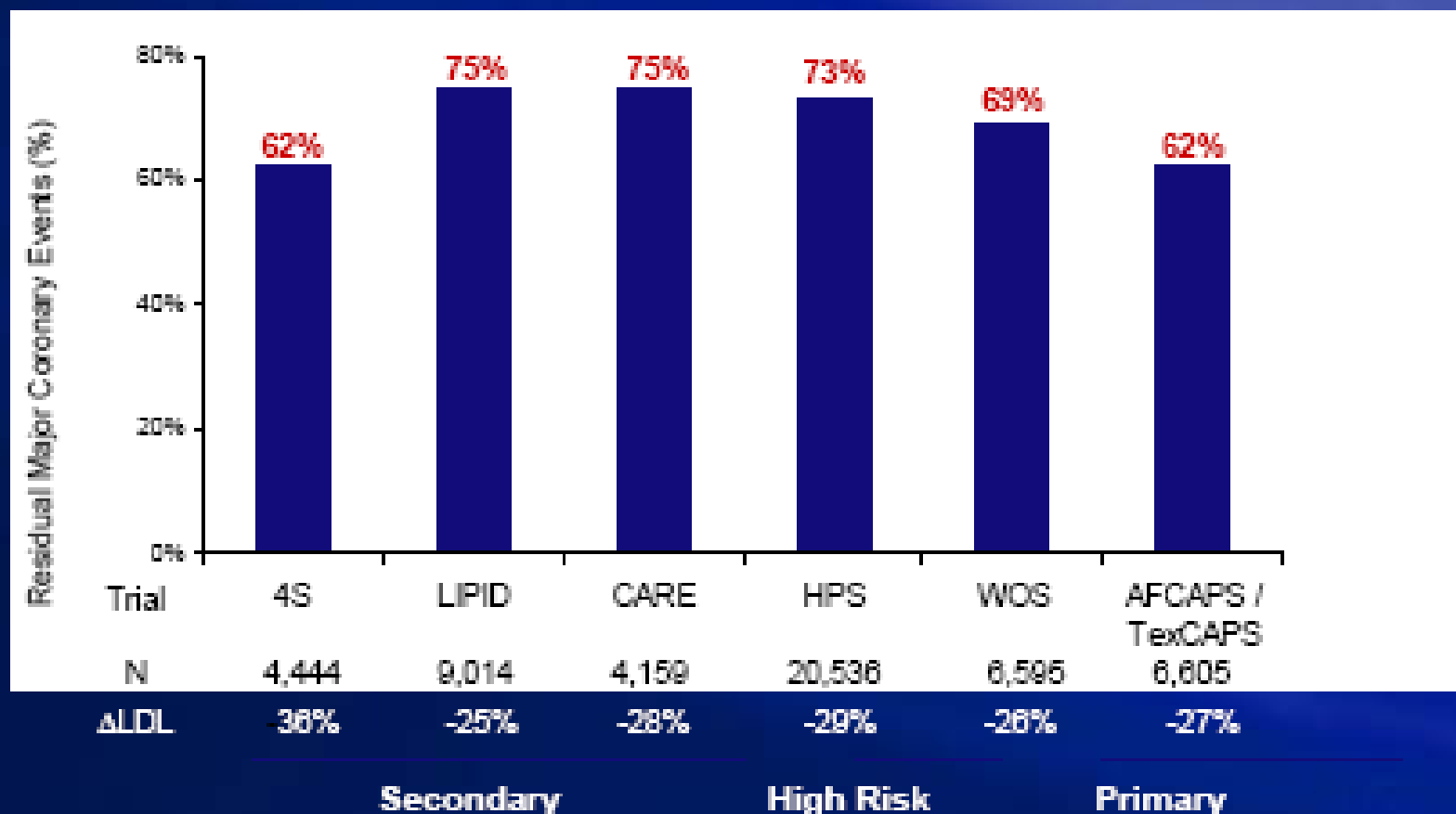
- **La medicina personalizzata consiste nell'uso di informazioni dettagliate sul genotipo del paziente o i livelli di espressione dei geni o quelli di funzione delle proteine, ed i dati clinici al fine di definire la migliore terapia possibile (ivi inclusa la prevenzione) per ciascun individuo. I benefici di questo approccio sono un miglioramento terapeutico in termini di accuratezza, efficacia e velocità**
- **Medicina personalizzata: ritagliare il trattamento terapeutico sulla base del profilo genetico. Le varianti genetiche sono comuni ma possono avere un impatto notevole su come l'organismo metabolizza i farmaci ed in senso lato una terapia. (Mayo Clinic)**



“forgotten majority”

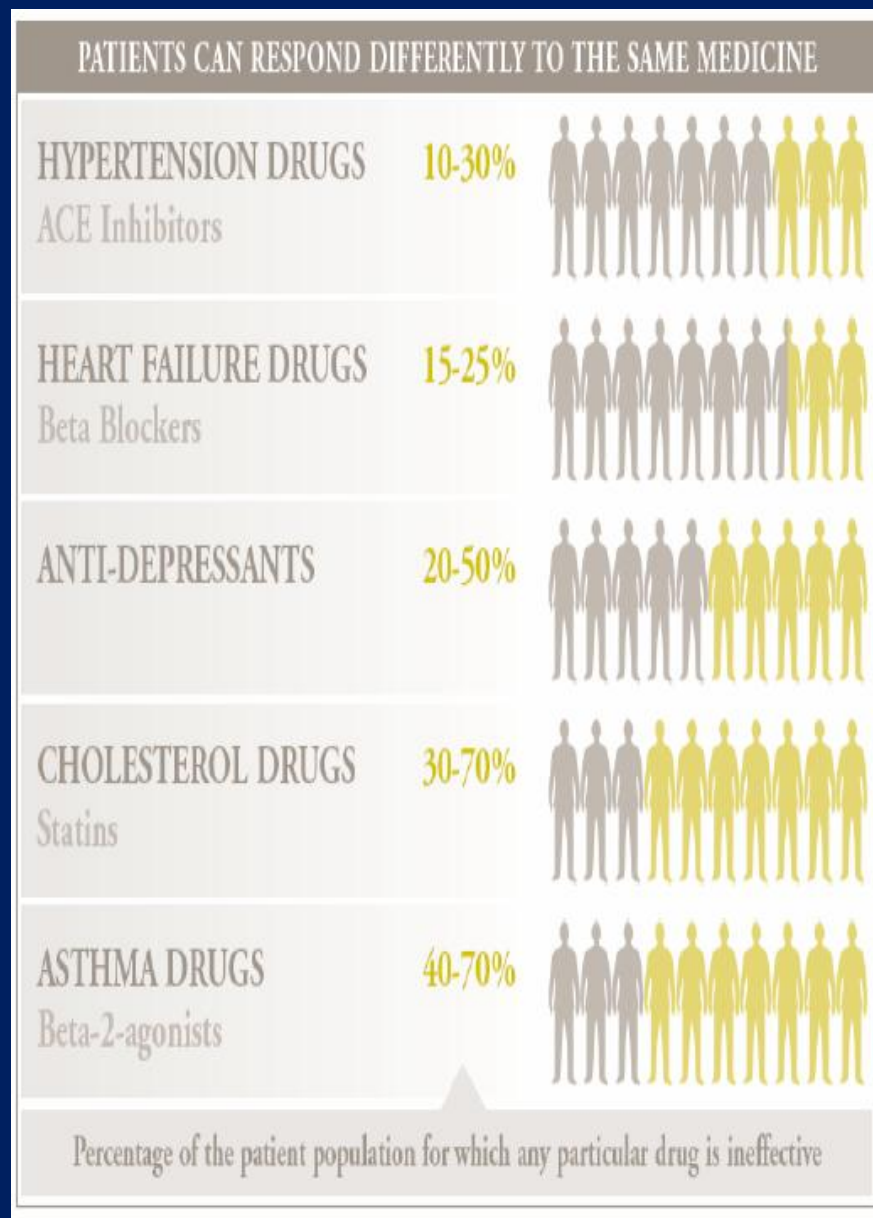
Peter Libby JACC 2005

The Forgotten Majority: Residual Burden of CV Events Remains High in the Statin “Megatrials”



Source: Libby P. *J Am Coll Cardiol*. 2008;46:1225.

The Case For Personalized Medicine, Personalized Medicine Coalition,

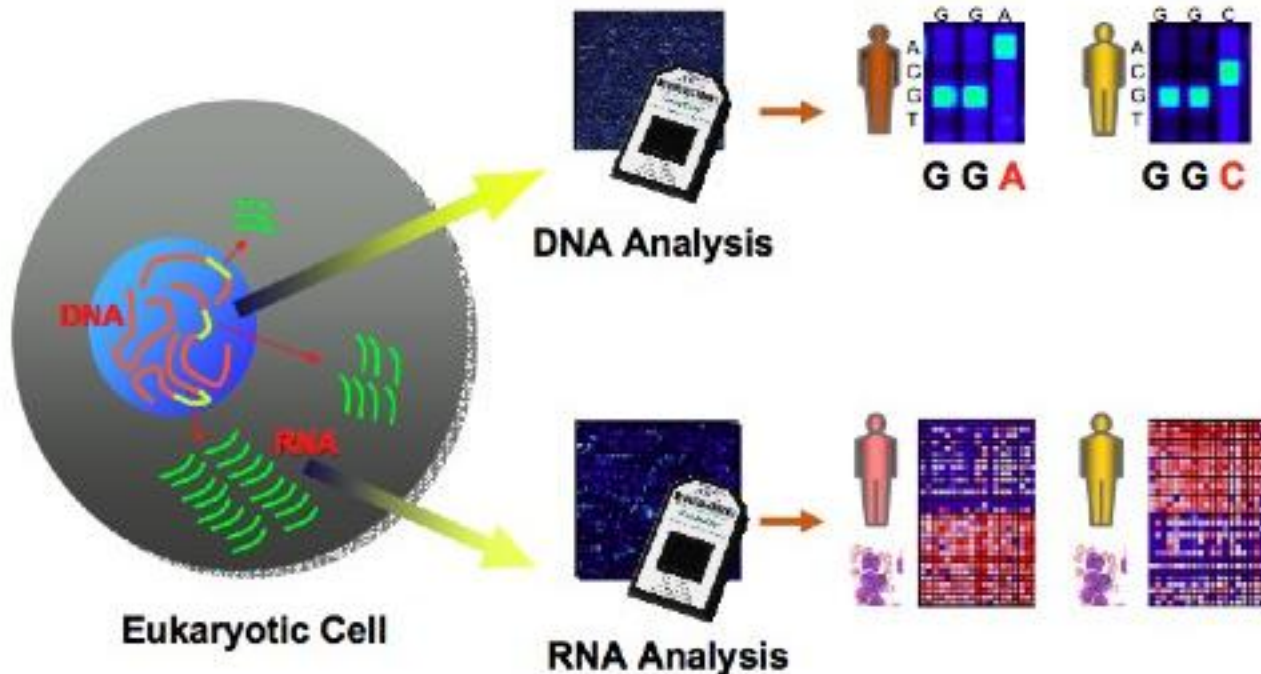


Medicina predittiva

Deriva dall'interazione tra tecniche di laboratorio, analisi statistica, calcolo delle probabilità, identificazione dei fattori di rischio genetici ed ambientali di malattia, al fine di pronosticare la probabile storia clinica del *singolo individuo* in qualsiasi momento o di rallentarne lo sviluppo, suggerendo stili di vita e/o terapie personalizzate.

Incentrata sul singolo paziente!

Analisi dell'informazione genetica (Genomica)



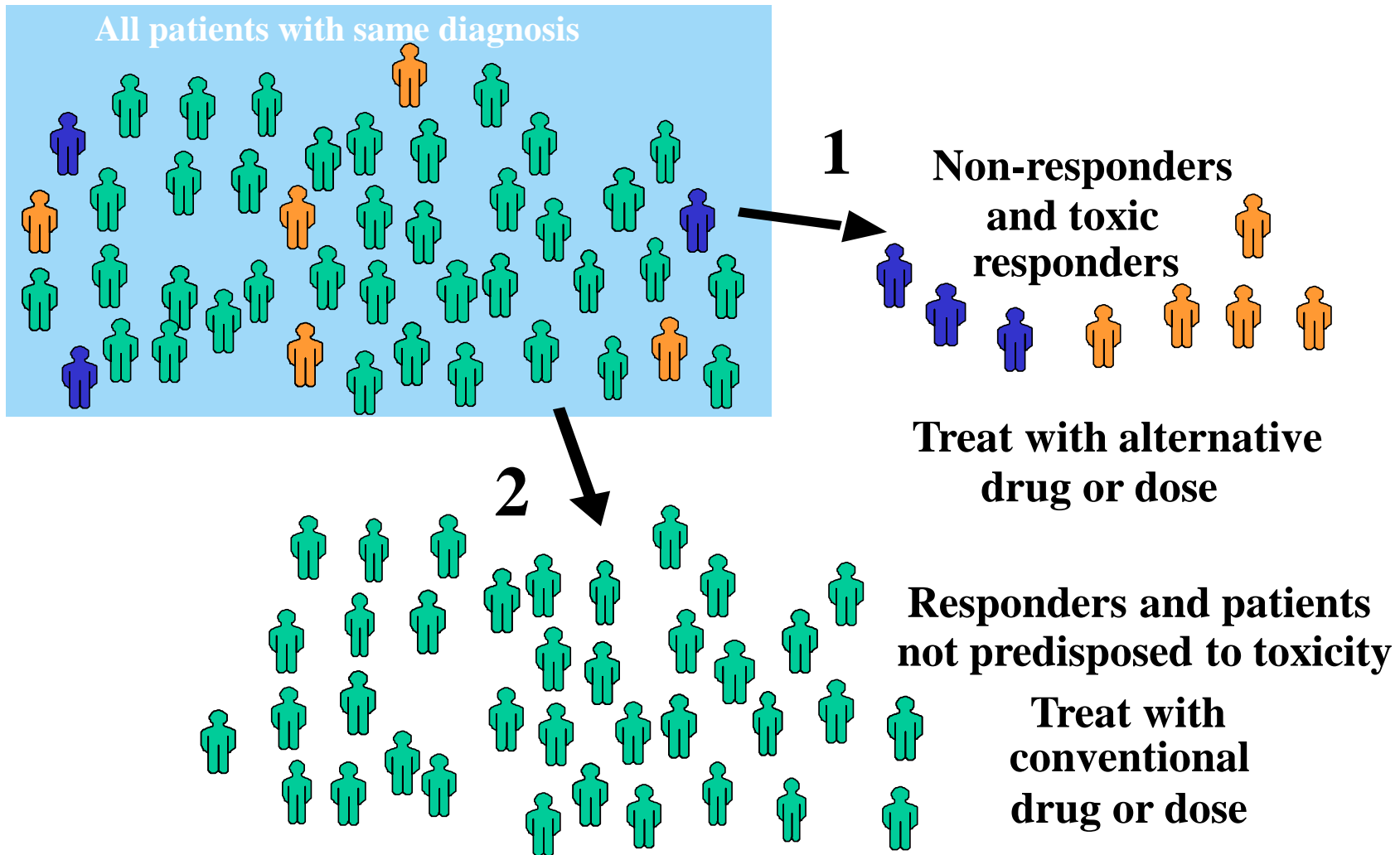
Costo di ogni singolo test: meno di mille euro

L'identità genomica nella nostra specie *Homo sapiens*

- I vari genomi degli individui della nostra specie sono identici al **99,9% (circa 2,9 miliardi di unità elementari di DNA)**
- Il genoma di un individuo differisce da quello di un altro per circa **3,2 milioni di unità elementari di DNA**

Il potenziale della farmacogenomica

Medicina predittiva e terapia personalizzata



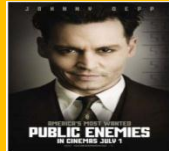
“Il farmaco giusto alla dose giusta per il paziente giusto”

Si puo' ipotizzare un comune denominatore?

Risk factors



Insulinoreistenza



Genetica

Atherosclerosis

Vasoconstriction

Vascular hypertrophy

Endothelial dysfunction

LV hypertrophy

Fibrosis

Remodeling

Apoptosis

↓ GFR, ↑ S.Creatinine

↑ Microalbuminuria,

↑ Proteinuria

↑ Aldosterone release

Glomerular sclerosis



→ Stroke



→ CHD



→ Heart failure



→ Renal failure

Meccanismi acceleratori, rallentatori!

E' aspettativa diffusa che la Sequenza del Genoma Umano fornira' conoscenze e strumenti per:

- **L'inizio di una nuova era della Medicina, la post-genomica → Medicina Molecolare: prevenzione, diagnostica e terapie personalizzate**
- **La gestione di questa fase di transizione è complessa e richiede modelli organizzativi nuovi che rispettino l'esigenza di contemporaneità e connessione tra Scienza di base , Sviluppo tecnologico, Ricerca clinica + farmaceutica ed Attività assistenziale.**

European guidelines on CVD prevention

Number for health

"0 3 5 140 5 3 0"

0 = no smoking

3 = walking 3 km/day

5 = eating 5 portions of fruit/vegetables per day

140 = blood pressure < 140 mm Hg

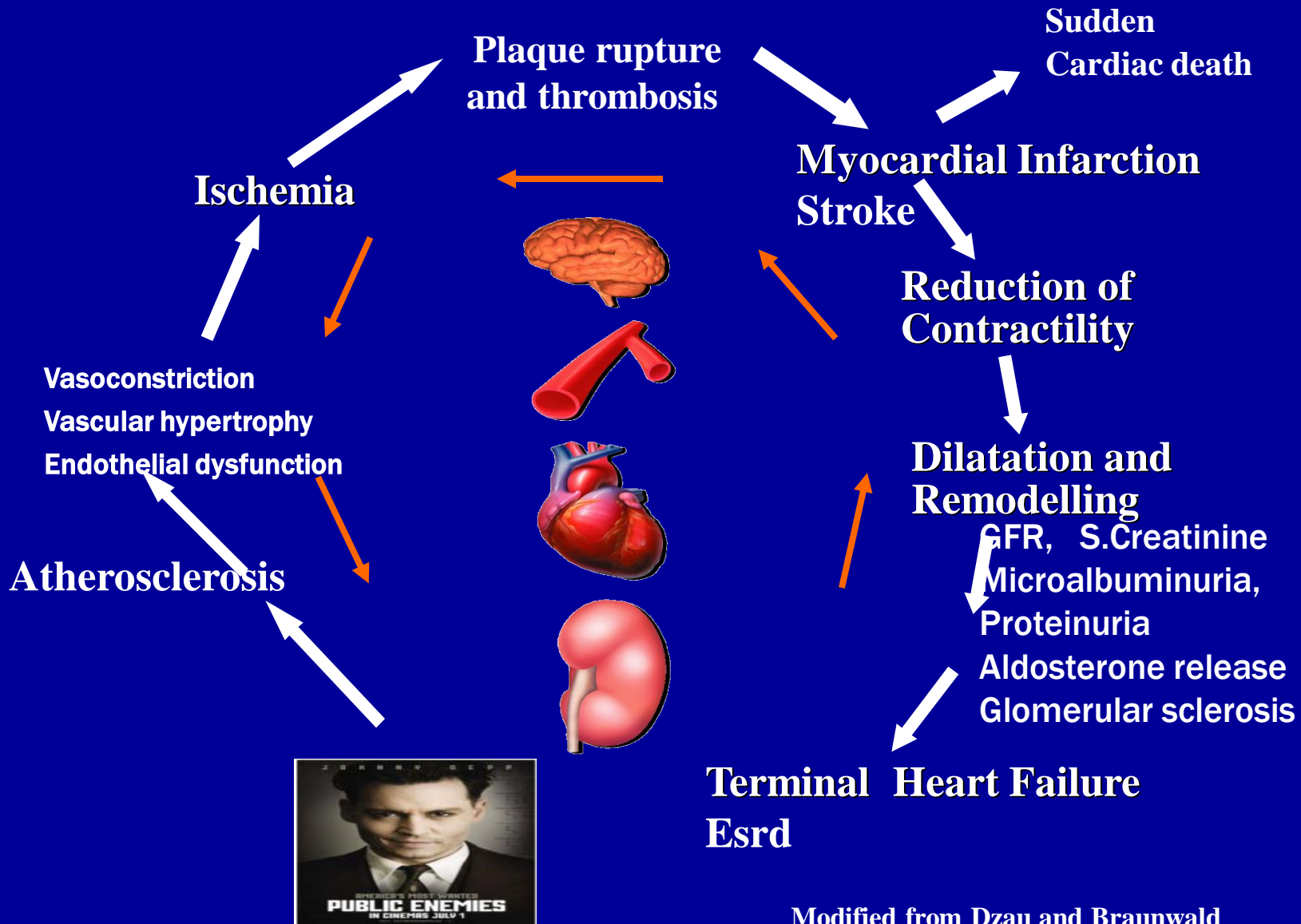
5 = cholesterol < 5 mmol/L

3 = LDL cholesterol < 3 mmol/L

0 = avoidance of overweight and diabetes

European Guidelines on CVD Prevention. 2007.

Continuum sistemico universale



Modified from Dzau and Braunwald

Continuum Universale



“Nesuna cosa accade senza ragione, ma tutte accadono per una ragione e di necessita”

Leucippo