



CUORE, RENE E DINTORNI
Sabato 16 NOVEMBRE 2019

IL SANGUE NON E' ACQUA ***ovvero*** ***VITE PARALLELE***

F. Loru
Gorizia

Editio princeps delle
Vitae illustrium virorum (1470)
Titolo originale: Βίοι Παράλληλοι
Plutarco fine I - inizio II secolo

ANAMNESI FAMILIARE

linea paterna

Nonno: deceduto per cause non note.

Nonna: deceduta in tarda età, *negli ultimi 15 anni di vita era divenuta «cieca»*.

Padre: deceduto a 57 anni per neoplasia prostatica.

Zia: deceduta per cause non note.

linea materna

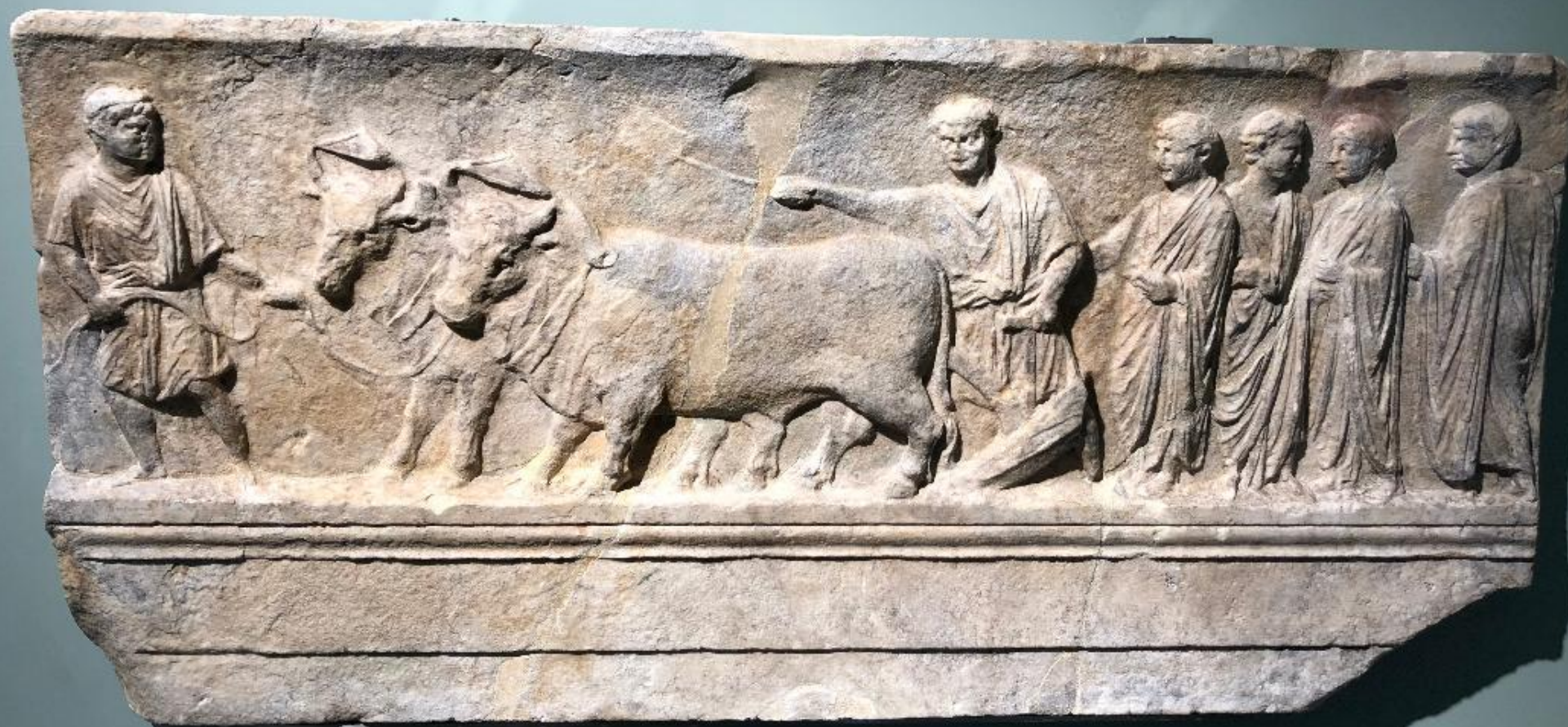
Nonno: deceduto per ca gastrico, era iperteso (salassi e sanguisughe !)

Nonna, deceduta a 57 a. per neoplasia pancreatica.

Madre: IMA a 87 anni; poi deceduta a 92 anni per scompenso cardiaco, era affetta da stenosi aortica.

Zio: iperteso, deceduto per dissecazione di aneurisma dell'aorta toracica.

Zia: deceduta per ca gastrico.



Rilievo del Sulcus Primigenius (1° sec. a.C.)

(La fondazione di Aquileia)

Museo Archeologico Nazionale di Aquileia

***ANAMNESI FISIOLOGICA
E
PATOLOGICA REMOTA***

Paziente «A»

Anno di nascita 1943.

No alcool.

No fumo.

Attività fisica sportiva agonistica
in gioventù, poi amatoriale fino
all'età di 70 anni.

Non malattie pregresse.

Non farmaci.

Paziente «B»

Anno di nascita 1946.

No alcool.

Fuma dai 12 anni; dai 40 ai 60 ha fumato
40 sigarette al dì, poi circa 20/die.

Attività fisica ridotta per esiti invalidanti
di fratture agli arti inferiori.

Ipertensione arteriosa da qualche anno.

Farmaci: Felodipina 10 mg.

***DATI ANTROPOMETRICI
E DI LABORATORIO***

Paziente «A»

PAO 140/90 mmHg
Peso kg. 76, h=cm 173
BMI =25,41
Circonferenza addominale cm 92
Colesterolo tot. 200 mg/dL
Colesterolo HDL 54 mg/dL
Trigliceridi 82 mg/dL
Glucosio 106 mg/dL

Paziente «B»

PAO 160/105 mmHg
Peso kg.87, h=cm 172
BMI = 28,76
Circonferenza addominale cm 109
Colesterolo tot. 220 mg/dL
Colesterolo HDL 35 mg/dL
Trigliceridi 145 mg/dL
Glucosio 96 mg/dL

GIOVEDÌ 31 OTTOBRE 2019
IL PICCOLO

VENEDÌ 15 NOVEMBRE 2019
IL PICCOLO

LO STUDIO

**Poco sport
e cibo grasso
Un bimbo su 4
è sovrappeso**

CORMONS

**Troppi bambini
non fanno sport
Tre società
entrano in classe**

lorufranco@yahoo.it

Chen C, Ye Y et al. *Weight change across adulthood in relation to all cause and cause specific mortality: prospective cohort study.*

BMJ 2019. Doi: [10.1136/bmj.l5584](https://doi.org/10.1136/bmj.l5584)

La presenza stabile di obesità nel corso di tutta l'età adulta, l'accumulo di peso tra la fase iniziale e intermedia e la perdita di peso dalla fase intermedia a quella tardiva di questo periodo della vita sono risultate associate a un incremento dei rischi di mortalità nella popolazione statunitense.

I risultati suggeriscono che mantenere il normopeso in età adulta e soprattutto evitare di accumulare peso nelle fasi iniziali di questa fase della vita aiuta a prevenire un decesso prematuro più in là negli anni.

STORIA RECENTE

Paziente «A»

2013 luglio.

In pieno benessere, improvviso dolore interscapolovertebrale, sudorazione profusa, algida; il dolore successivamente interessa anche la regione precordiale, non le braccia, dura complessivamente circa 1/2 ora e si risolve spontaneamente.

Al PS diagnosi di necrosi miocardica posteriore.

Curva della troponina congruente.

Paziente «B»

2016 febbraio.

In pieno benessere, improvviso dolore alle spalle, sudorazione profusa; il dolore successivamente interessa anche la regione precordiale, non le braccia, dura complessivamente circa 2 ore e si risolve spontaneamente.

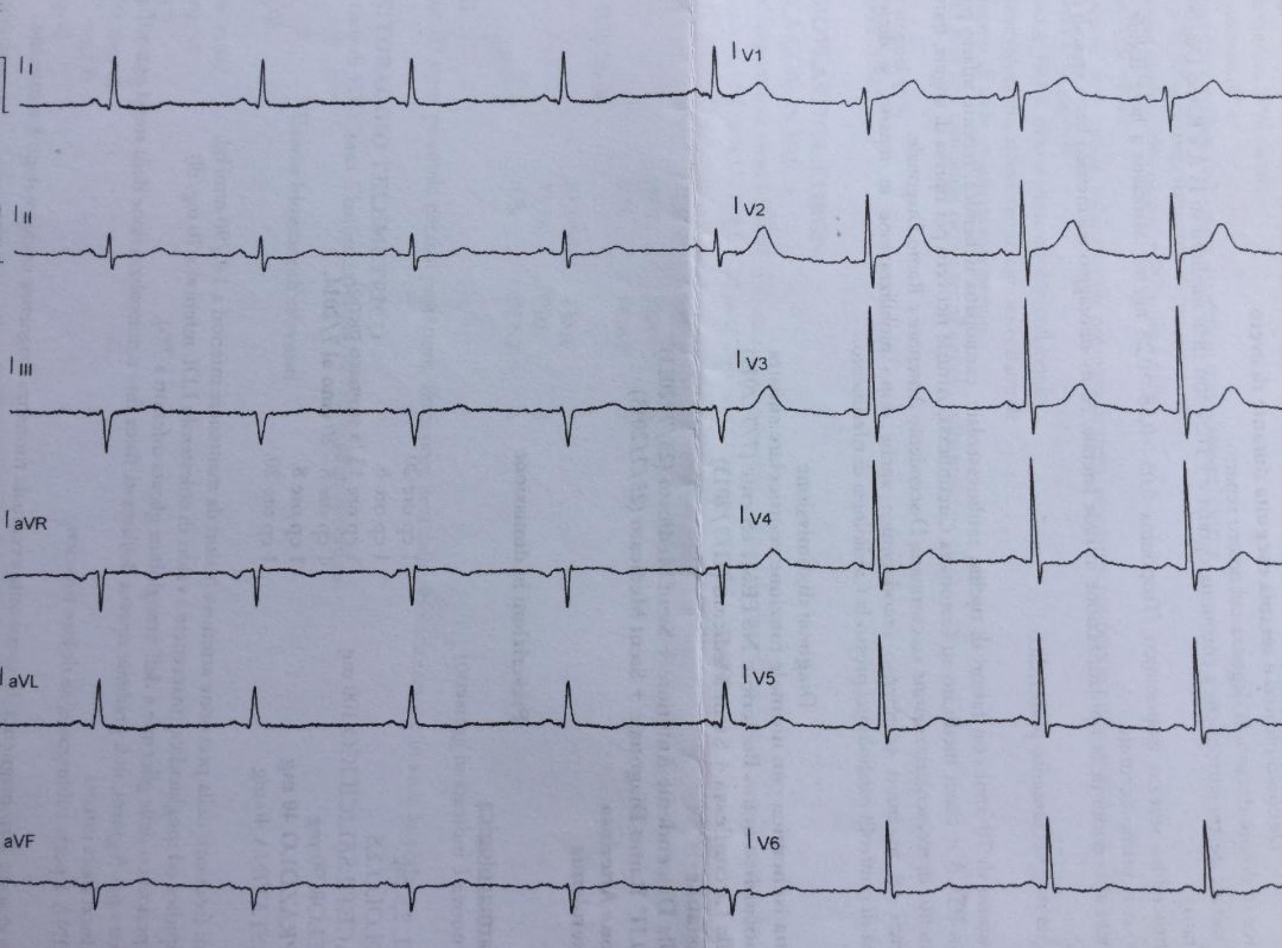
Al PS (*il giorno dopo*) diagnosi di IMA risalente a 24 ore prima.

Troponina congruente.

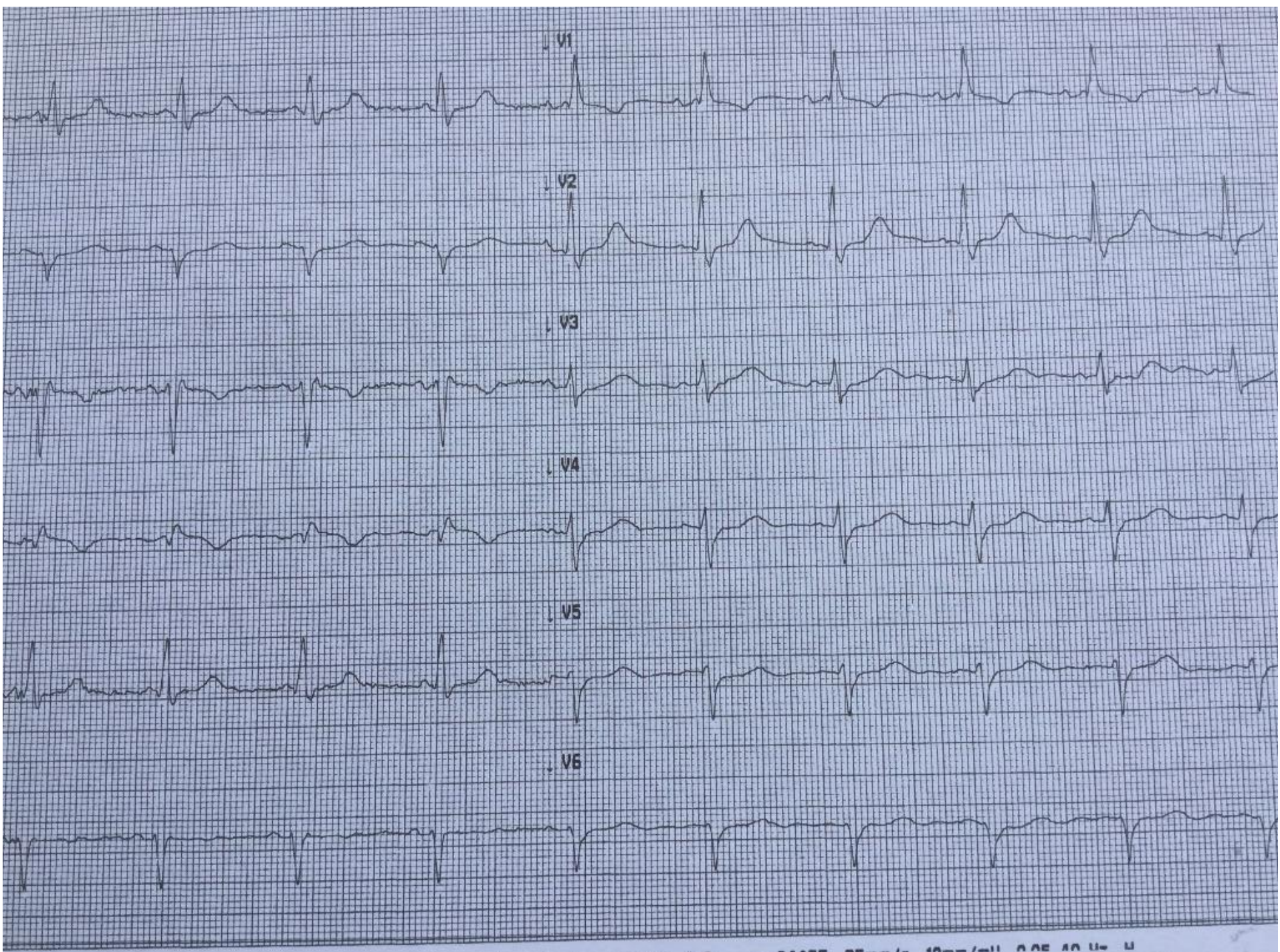


... sulla stessa rotta ...

lorufranco@yahoo.it



Paziente «B»



lor

ECOCARDIOGRAFIA

Paziente «A»

2013 Luglio

Ventricolo sin di normali dimensioni, lievemente ipertrofico con cinetica e funzione di pompa normali

Paziente «B»

2016 Febbraio

Ventricolo sin non dilatato, moderatamente ipertrofico con normale cinetica e funzione di pompa (FE 62%)



TRASPORTO PROTETTO

CORONAROGRAFIA

Paziente «A» 2013 Luglio

IVA prossimale stenosi 50%

IVA media stenosi 75% diffusa

1° diagonale stenosi 50%

2° diagonale stenosi duplice 50%
ostiale + 90% più a valle

1° settale stenosi 70% ostiale

Cx prossimale stenosi 50% ostiale

Cx media occlusione 100%

1° marginale stenosi 80%

1° postero-laterale non valutabile,
riceve tenue circolo collaterale.

Paziente «B» 2016 febbraio.

IVA media stenosi 50% diffusa

IVA distale stenosi 70%

2° diagonale stenosi 40%, ostiale

Cx media stenosi 40%

1° marginale stenosi 70%

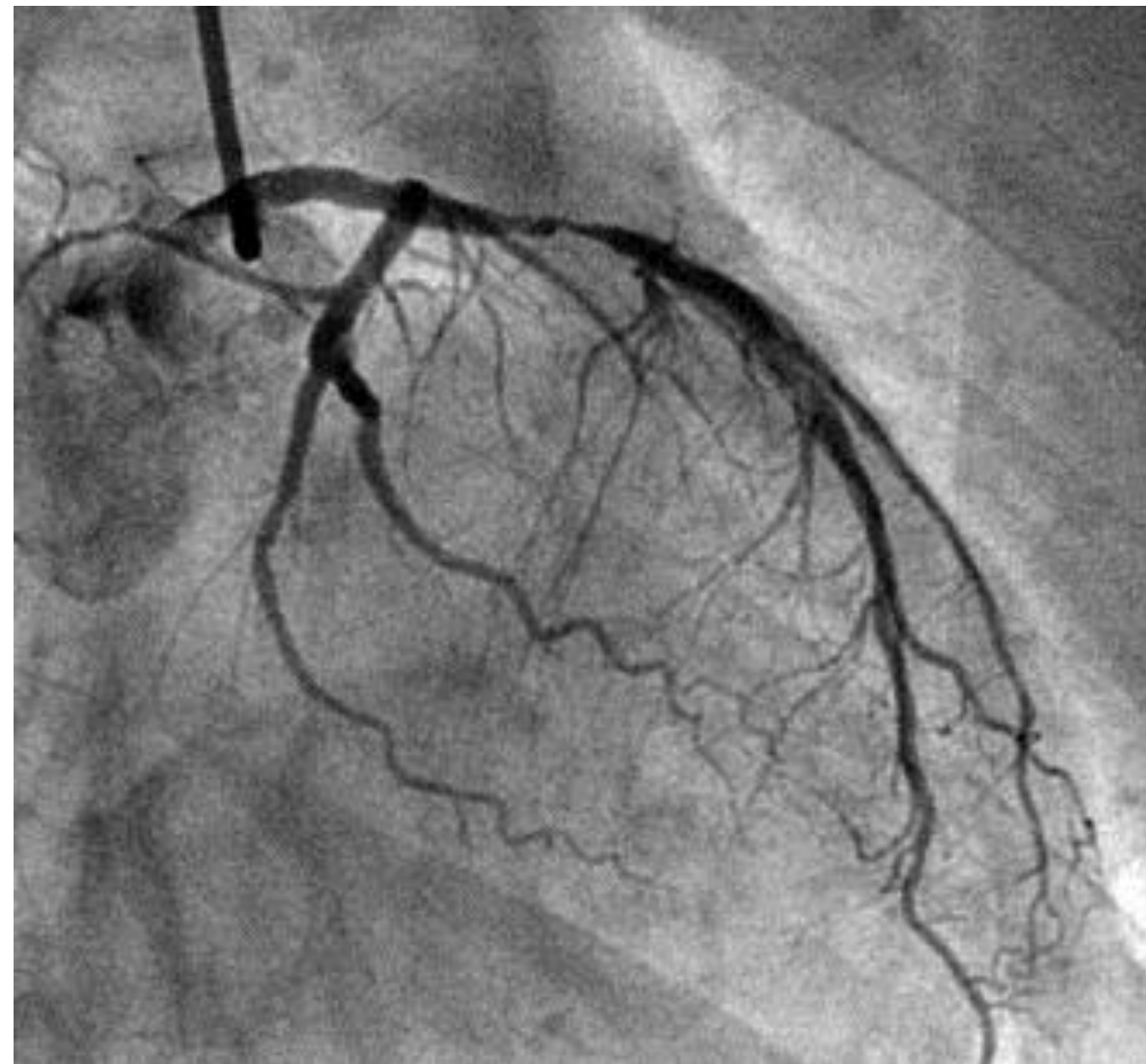
1° postero-laterale stenosi 90%,
duplice, diffusa

IVP di Cx stenosi 70%

CDx prossimale stenosi 70%



Paziente «A» luglio 2013



Paziente «B» febbraio 2016

lorufranco@yahoo.it

DIAGNOSI E PROCEDURE

Paziente «A»

2013 Luglio

IMA posteriore NSTEMI

PTCA circonflessa + stent medicato

PTCA discendente anteriore + stent medicato

PTCA Cx prossimale + stent medicato

PTCA 2° ramo diagonale + stent medicato

PTCA 1° marginale + stent medicato

Paziente «B»

2016 Febbraio.

IMA NSTEMI, BBDx, EAS

PTCA su PL di Cx con
2 stent medicati



Predictive genetic testing for coronary artery disease

Christopher T. Johansen & Robert A. Hegele - *Robarts Research Institute, University of Western Ontario, London, Canada. Crit Rev Clin Lab Sci · Pubmed #19958218. – 4 dec. 2009*

Since CAD is a multifactorial, polygenic disease with a substantial environmental component, individual risk prediction and stratification is often difficult.

The discovery of common genetic variants, including the chromosome 9p21.3 locus as the strongest and most highly replicated independent genetic CAD risk factor, has stimulated interest in genetic testing for CAD –associated risk variants, Genotype-based CAD risk prediction may eventually have clinical utility , but not without intrinsic complexities.

Are genotype variables superior predictors of risk compared to a family history of CAD?

Is a 10-year risk prediction window ambitious enough for the predictive power of genotype data?

... challenging issues integral to the successful implementation of genetic testing for CAD.

Jansen H, Samani NJ, Schunkert H.

Mendelian randomization studies in coronary artery disease.

Eur Heart J 2014;35:1917-24.

Ad oggi, i GWAS (*genome-wide association study*) hanno identificato 153 loci indicativi di CAD; tuttavia, tali varianti spiegano solo circa il 10% della variabilità genetica nella suscettibilità alla CAD, lasciando il ~ 90% dell'ereditarietà della CAD priva di spiegazioni. In parte, tale ereditarietà priva di spiegazioni potrebbe essere dovuta a possibili varianti di rischio dipendenti dal contesto, che tendono ad agire solo in presenza di particolari influenze ambientali, tipicamente per un breve periodo di tempo e in fasi tardive del decorso della malattia. È improbabile che queste varianti di rischio dipendenti dal contesto vengano rilevate in analisi tradizionali di GWAS.

[Methodist Debakey Cardiovasc J.](#) 2014 Jan-Mar; 10(1): 7–12. PMCID: PMC4051327

PMID: [24932356](#)

Genetics of Coronary Artery Disease: An Update

[Robert Roberts](#), M.D.

9p21 increases the risk of coronary artery disease in individuals with premature heart disease by twofold, and in the overall population the heterozygote is associated with a 25% increased risk and the homozygote with a 50% increased risk. It is of note that the risk mediated by 9p21 is independent of known risk factors. Since then, with the development of new technologies and the international consortium of CARDIoGRAM, there is now a total of 50 genetic risk variants confirmed and replicated for CAD. Of these 50, 35 mediate their risk by unknown mechanisms, indicating that the pathogenesis of atherosclerosis and myocardial infarction is due to additional factors as yet unknown. The role of genetic risk factors in the management of CAD is yet to be determined.

Genetics of Coronary Artery Disease

Ruth McPherson, Anne Tybjaerg-Hansen

Abstract: Genetic factors contribute importantly to the risk of coronary artery disease (CAD).

Furthermore, a total of 202 independent signals in 109 loci have achieved a false discovery rate ($q < 0.05$) and together explain 28% of the estimated heritability of CAD.

Overall, recent studies have led to a broader understanding of the genetic architecture of CAD and demonstrate that it largely derives from the cumulative effect of multiple common risk alleles individually of small effect size rather than rare variants with large effects on CAD risk. Despite this success, there has been limited progress in understanding the function of the novel loci; the majority of which are in noncoding regions of the genome.

(*Circ Res.* 2016;118:564-578. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306566.)

In ambito di arteriopatie periferiche:

[Cardiol Rev.](#) 2019 May/Jun;27(3):145-152. doi: 10.1097/CRD.0000000000000231.

Searching for the Genetic Determinants of Peripheral Arterial Disease: A Review of the Literature and Future Directions.

[Kellogg DL 3rd](#)¹, [Fisher-Hoch S](#)², [McCormick JB](#)², [Prasad A](#)¹.

Author information

1 From the Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX. 2 Department of Epidemiology, Human Genetics & Environmental Sciences, University of Texas-Houston School of Public Health, Brownsville, TX.

Abstract

Genetic studies of coronary artery disease have yielded promising results for clinical application, which have thus far been lacking in PAD.

However, despite many studies, we still lack definitive genetic markers for PAD. This can be attributed to the heterogeneity of pathogenesis and clinical manifestations, as well as inconsistencies in study methodologies, limitations of current genetic assessment techniques, incompletely comprehended molecular pathophysiology, and confounding generalized atherosclerotic risk factors.

lorufranco@yahoo.it

×

con il patrocinio di

AMeC
Associazione
Medicina e Complessità
www.amec.eu

REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

comune di trieste

OMCEO Trieste

Medicper l'Ambiente

PROVINCIA
di TRIESTE

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI TRIESTE

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE

CONVEGNO

Sabato 28 Giugno 2014 dalle 9:00 alle 17:30
Domenica 29 Giugno 2014 dalle 9:00 alle 13:00

Starhotels Savoia Excelsior Palace
Riva del Mandracchio, 4 - Trieste

EPIGENETICA:
UNA SVOLTA IN MEDICINA?
Cosa sta cambiando nella prevenzione,
nella diagnosi e nella terapia

crediti ECM richiesti per ogni area specialistica medica
e per tutte le professioni sanitarie

L'uomo incontra Dio dietro ogni porta che
la scienza riesce ad aprire.
Albert Einstein

gocce

Visita

OCTOBER 16THOCTOBER 16TH

8:00 am

Registration – AGORA ROOM

9 am



INTERNATIONAL CONFERENCE – ROOM 3

"FROM GENOMICS TO EPIGENOMICS: THE FUTURE OF MEDICINE"

Opening – Moderator: Sergio Paoletti, President of Area Science Park

THE VALUE OF HEALTH, HEALTH AS A VALUE

An event for life, sciences and businesses,
to support partnership and networking

Lucia Migliore, Professor of Medical Genetics, University of Pisa

Michele Morgante, Scientific Director of the Institute of Applied Genomics, University of Udine

Stefano Piccolo, Professor of Molecular Biology, University of Padua

11:15 am

Coffee break

11:30 am

Panel discussion – Moderator: Francesca Cerati, *Il Sole 24 Ore*

Applied research's potential for the customization of care: from genomics
to regenerative medicine

Giuseppe Macino, Professor Emeritus in Cell Biology at University of Rome "La Sapienza"

Maria Cristina Messa, Formerly Rector University of Milano-Bicocca

Graziella Pellegrini, Professor and Coordinator of Cellular Therapy, Centro di Medicina Rigenerativa

"Stefano Ferrari", University of Modena and Reggio Emilia

Paola Testori Coggi, Former Director General for Health and Consumers, European Commission

12:30 pm

Silvio Brusaferro, President of the Italian National Institute of Health, Rome

Fabio Donato, Scientific Counsellor at the Italian Permanent Representation to the European Union

Stefano Nigro, Director of the Foreign Direct Investment Department at ITA Agency

MIUR - Spokesperson

1 pm

Closing and presentation of Meet in Italy for Life Sciences 2020

Diana Bracco, President of Cluster ALISEI

Trieste: Stati Generali delle scienze della vita 'Meet in Italy for Life Sciences

Le malattie cardiovascolari hanno un'importante componente ereditaria, ma nessun test genetico è altrettanto affidabile dei livelli di colesterolo e pressione arteriosa per predire il rischio di infarto.

(.... non senza una accurata anamnesi ...[N.d.A.])

Per uscire da questo problema sarà necessario un nuovo approccio di studio, ma quale questo potrà essere rimane ancora oscuro.

(Mauro Giacca, 2019)

A proposito di predittività ...
(dal punto di vista del paziente)

«But who wants to be foretold the weather? It is bad enough when it comes, without our having the misery of knowing about it beforehand.»

*«Ma chi ha voglia di farsi predire il (mal)tempo?
E' già abbastanza fastidioso quando viene, senza avere la
seccatura di saperlo in anticipo.»*

Jerome K. Jerome
«Three Men in a Boat»
London, August 1889

**Lotta del gallo e
della tartaruga
(*Lotta della luce
contro le tenebre*)**

*Mosaico
pavimentale della
Basilica, Aquileia.
(IV secolo)*



TERAPIA ALLA DIMISSIONE

Paziente «A»

Ticagrelor 90 mg (x 12 mesi)

Acido acetilsalicilico 100 mg

Ramipril 5 mg

Bisoprololo 2,5 mg

Atorvastatina 40 mg

Pantoprazolo 40 mg

Paziente «B»

Ticagrelor 90 mg (x 12 mesi)

Acido acetilsalicilico 100 mg

Ramipril 5 mg

Bisoprololo 2,5 mg

Atorvastatina 40 mg

Felodipina 10 mg

Lansoprazolo 30 mg

TUTTO SECONDO LINEE GUIDA ?

Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018.

Authors: Alexander C Fanaroff Robert M Califf Stephan Windecker
Sidney C Smith Renato D Lopes

Division of Cardiology and Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina.

JAMA 2019 03;321(11):1069-1080

Clinical decisions are ideally based on evidence generated from multiple randomized controlled trials (RCTs) evaluating clinical outcomes, but historically, few clinical guideline recommendations have been based entirely on this type of evidence

PPI (Proton Pump Inhibitors) - Nota 48

4. Indicazioni autorizzate secondo le note AIFA

4.1 Nota 1

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

Alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:

- In trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei
- In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

purchè sussista una delle seguenti condizioni:

- Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- Concomitante terapia con anticoagulanti e cortisonici
- Età avanzata

[J Gerontol Nurs.](#) 2019 Oct 1;45(10):9-17. doi: 10.3928/00989134-20190912-03.

Patient and Provider Perspectives on Deprescribing Proton Pump Inhibitors.

[Ikeji C](#), [Williams A](#), [Hennawi G](#), [Brandt NJ](#).

The aim of the current study is to describe proton pump inhibitor (PPI) prescribing trends in an older adult population and elucidate perspectives regarding PPI deprescribing.

PPI therapy was potentially inappropriate for 66% of patients based on dose, duration, and/or indication. Provider barriers to deprescribing included fear of outcomes, access to documentation, and uncertainty of current guidelines.

This study illustrates the prevalence of long-term PPI use in geriatric patients without associated clinical indications, as well as perceived barriers to deprescribing.

Long-term PPI use is associated with significant side effects; therefore, successful deprescribing must address these perceived barriers.

lorufranco@yahoo.it

MARZO 2016

(Dopo la dimissione del paziente «B»)

Paziente «**A**»

Normale decorso, per 3 anni
nessun evento da segnalare.
(fino a marzo 2016)

 **SCAMBIO DEL P.P.I.**

Diarrea



Stop LANSO



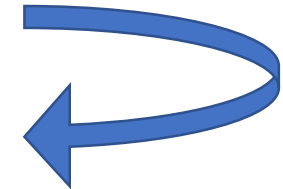
Stop diarrea



Ritorna al P.P.I. precedente
(poi sospeso 2 mesi dopo).

Paziente «**B**»

Diarrea con feci acquose,
senza febbre né dolore
addominale. STOP LANSO



STOP DIARREA



Altro P.P.I.



No diarrea



Continua nuovo P.P.I.
(tuttora in trattamento)



[Aliment Pharmacol Ther.](#) 2018 Sep;48(6):618-625. doi: 10.1111/apt.14916. Epub 2018 Jul 23.

Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study.

[Bonderup OK](#)¹, [Nielsen GL](#)^{2,3}, [Dall M](#)^{4,5}, [Pottegård A](#)⁴, [Hallas J](#)⁴

Microscopic colitis causes chronic watery diarrhoea and has previously been associated with the use of proton pump inhibitors.

We found strong associations between current proton pump inhibitor use and both collagenous colitis and lymphocytic colitis. This association was observed with all PPIs. The strongest association was with the current use of **lansoprazole** for both collagenous colitis and lymphocytic colitis.

When considering timing, ORs were highest for current use of proton pump inhibitor and lower for recent or past exposure.

No clear dose-response pattern was observed.



La Colite Microscopica sembra più frequente nel sesso femminile (rapporto M/F varia tra 3:1 e 9:1); non è chiaro se vi sia una predisposizione genetica alla CM; sono stati descritti casi famigliari, ma non è chiaro se questi casi riflettano un'associazione con un tratto famigliare o un'associazione casuale.
Recenti Prog Med, 2011; 102: 325-328

[Rev Esp Enferm Dig.](#) 2019 Aug 2;111. doi:
10.17235/reed.2019.6155/2019. [Epub ahead of print]

The status of proton pump inhibitor use: a prescription survey of 45 hospitals in China.

[Ying J](#)¹, [Li LC](#)¹, [Wu CY](#)¹, [Yu ZW](#)¹, [Kan LD](#)².

CONCLUSION:

this survey demonstrated that PPI use was accompanied by unapproved indications and excessive dosages. Comprehensive measures are urgently needed to improve PPI use and reduce unnecessary drug costs.

***It's vain to tilt
at windmills***



WINDMILS OF KINDERDIJK

Paziente «A»

Anno 2017

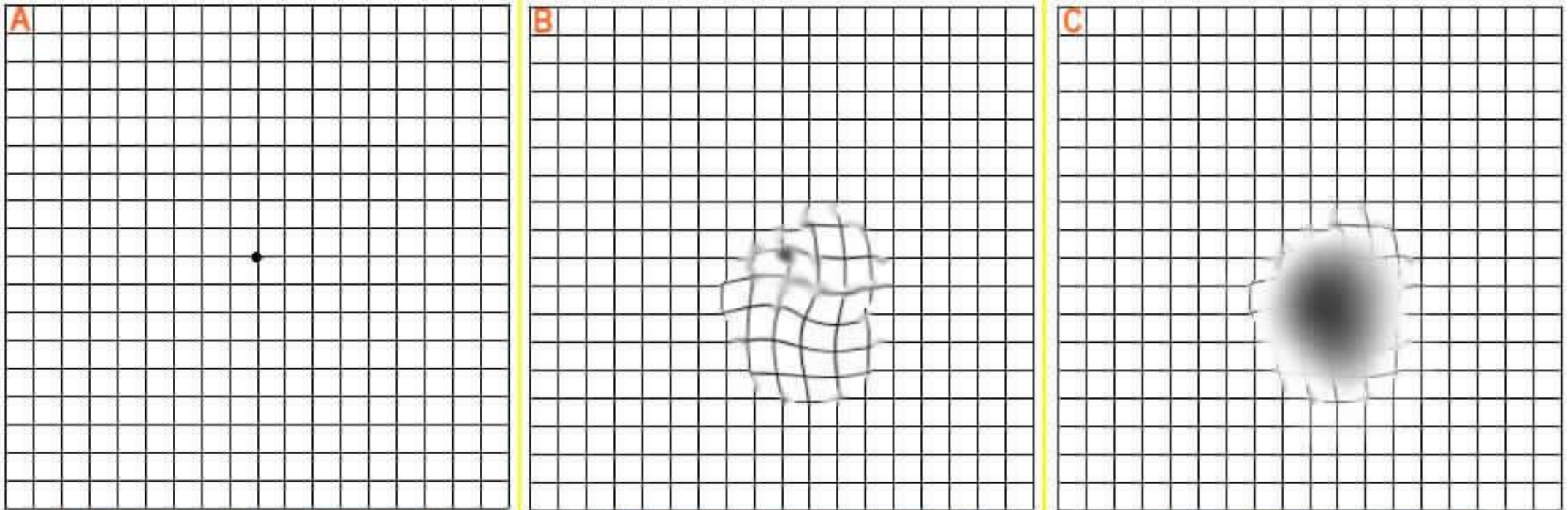
Paziente «B»

Anno 2017

In ambedue i pazienti, pressochè contemporanea comparsa di disturbi visivi, con distorsione delle immagini (metamorfopsie) e scotoma centrale.

Diagnosi: degenerazione maculare senile familiare.

Terapia: impiego di anti-VEGF: AFLIBERCEPT (Eylea, *Regeneron*) per iniezione intraoculare.



Paziente «A»
Anno 2017

Paziente «B»
Anno 2017

Esiste una **predisposizione genetica** allo sviluppo di **maculopatia**.

Relativamente di recente è stato focalizzato il ruolo rilevante di fattori genetici individuabili mediante una mappatura del genoma.

La nonna paterna dei 2 fratelli era deceduta in tarda età, pressochè cieca, ma dalla descrizione fornita dai parenti pare avesse mantenuto la visione periferica, come è tipico nelle maculopatie.



QUI SOPRA CI STA ANCORA QUALCOSA?

Paziente «**A**»

Anno 2019

Asintomatico

Emocromo

GR 4.560.000/mmc

Hb 16 g/dL

MCV 89 u3

GB 7800/mmc

PLT 210.000/mmc

Paziente «**B**»

Anno 2019

Astenia e dispnea al minimo sforzo.

Emocromo

GR 2.460.000/mmc

Hb 7,6 g/dL

MCV 138 u3

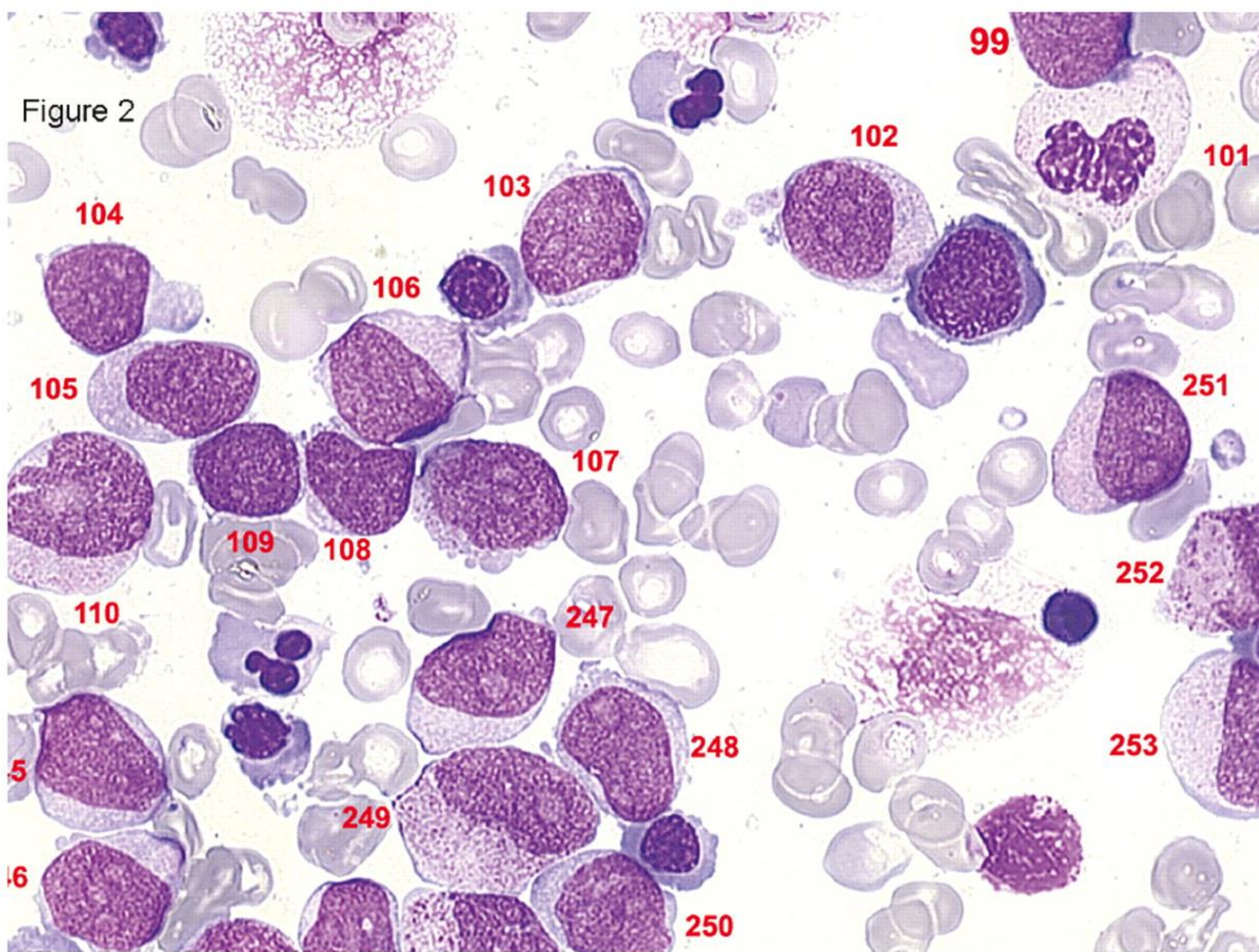
GB 6.500/mmc

PLT 95.000/mmc

Presenza di elementi immaturi in circolo, fino a quota del 14% circa, e del 6% nel puntato midollare.

Diagnosi: sindrome mielodisplastica con eccesso di blasti (ex- AREB)

Terapia: 5-azacitidina + emotrasfusioni



Sindrome mielodisplastica

Esistono alterazioni del patrimonio genetico cellulare in corso di sindromi mielodisplastiche.

Le principali:

Anomalie cromosomiche del (5q) o monosomia 5

Anomalie cromosomiche del(7q) o monosomia 7

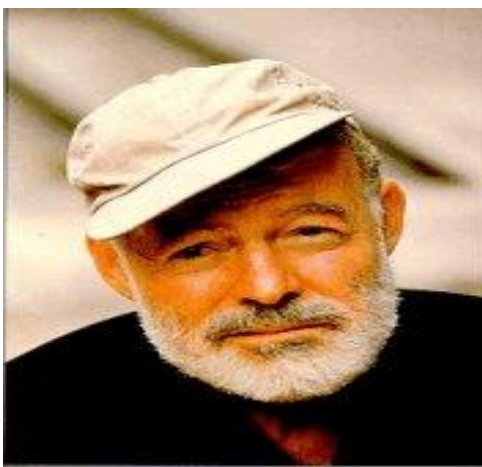
Anomalie cromosomiche +8, vari riarrangiamenti strutturali di: 11q, 12p

Vari riarrangiamenti del cromosoma 3

Le sindromi mielodisplastiche non sono malattie ereditarie, nella maggior parte dei casi sono malattie acquisite che compaiono in età avanzata e la cui incidenza aumenta con l'età. In circa 1/3 dei casi si verifica lo sviluppo di una leucemia acuta.

Si deve attendere con pazienza lo sviluppo degli eventi.

La prossima volta vi potrò dire se anche il paziente «**A**» avrà sviluppato una sindrome mielodisplastica con eccesso di blasti, ma pare improbabile.



**«Dobbiamo abituarci all'idea:
ai più importanti crocevia
della vita, non c'è segnaletica
affidabile.»**

Attribuita a Ernest Hemingway

lorufranco@yahoo.it



DUBAI



VI RINGRAZIO ... nella nebbia ...
PER LA PAZIENZA E L'ATTENZIONE !

lorufranco@yahoo.it



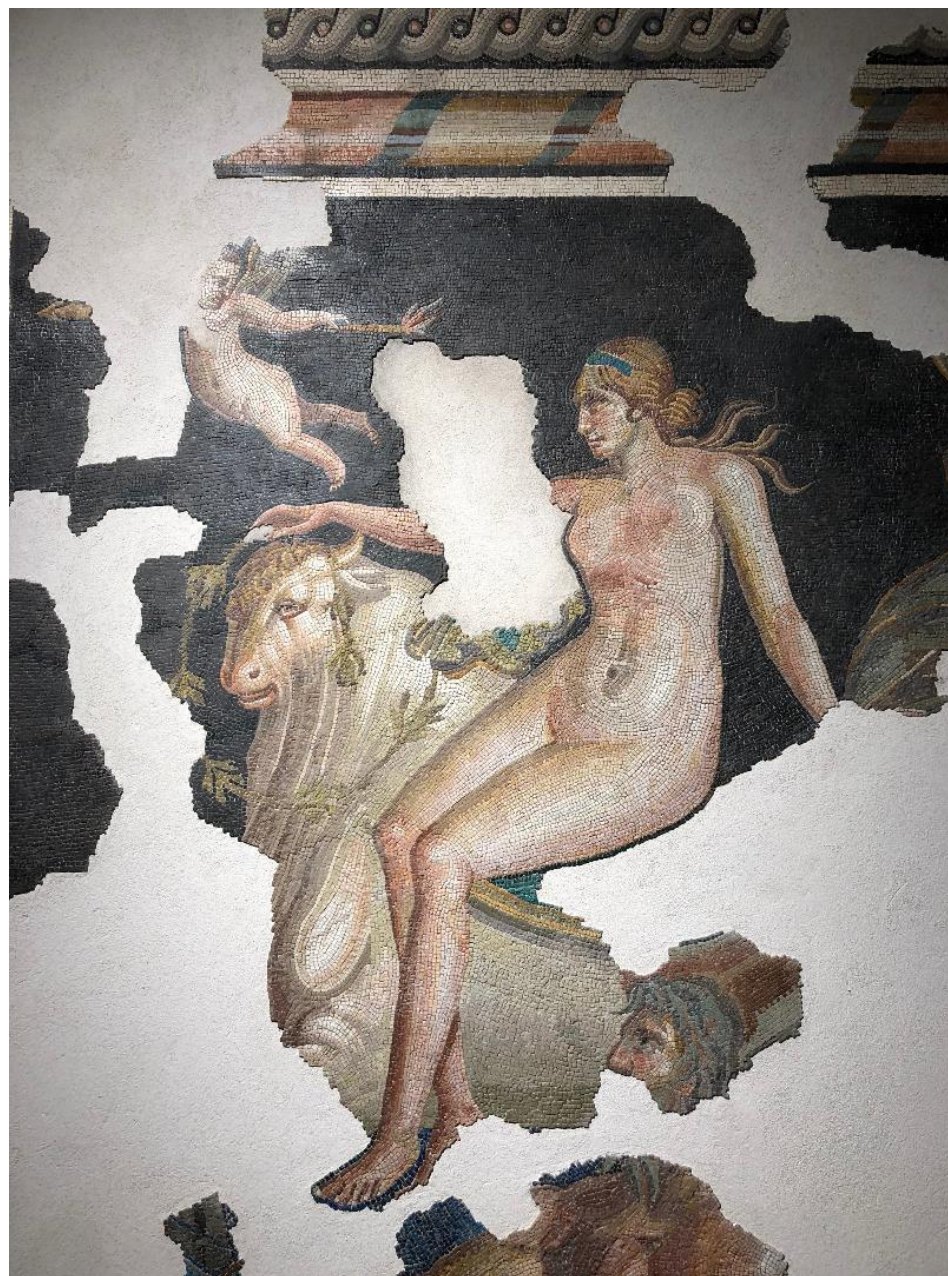
**VI RINGRAZIO
PER LA PAZIENZA E
L'ATTENZIONE !**

MOSAICO

dal pavimento di una villa
di epoca romana (II secolo).

IL RATTO DI EUROPA

*Museo Archeologico
Nazionale di Aquileia.*



***It's vain to tilt
at windmills***



**Don Chisciotte e Sancio Panza
in una illustrazione di Gustave Dorè**

xx

yy