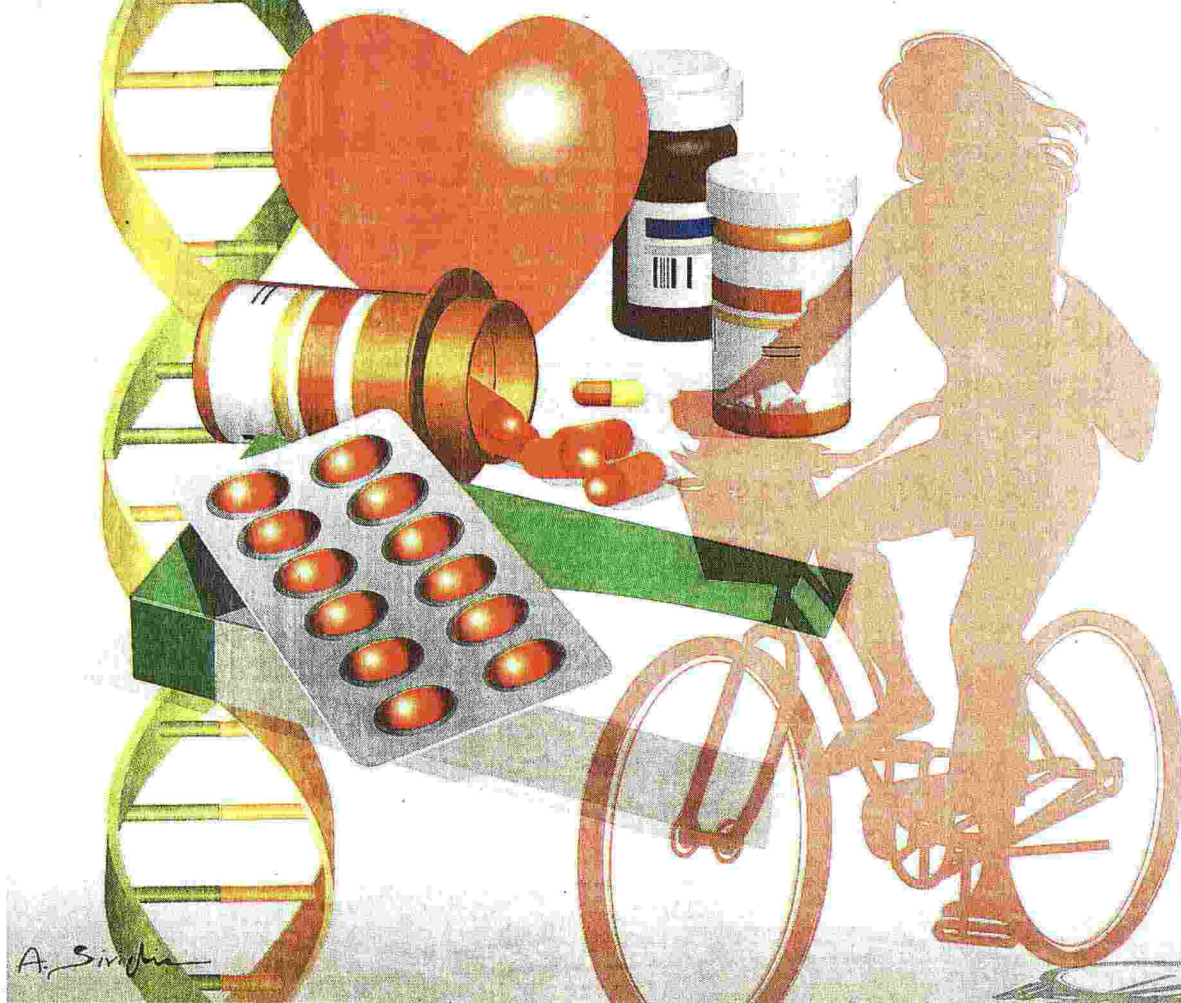


# Le nuove strategie per difendere il **cuore**



**L'esperto  
risponde**

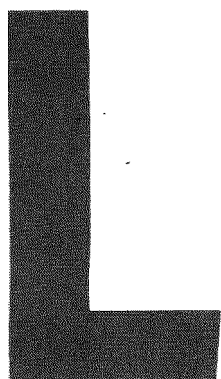
alle domande  
dei lettori  
sulle patologie  
del cuore  
e dei vasi  
all'indirizzo  
[http://forum.  
corriere.it/  
cardiologia](http://forum.corriere.it/cardiologia)



Avviate sperimentazioni per farmaci contro il colesterolo che agiscono sul Dna. Mentre la consapevolezza delle differenze di genere comincia a portare a iniziative a misura di donna per ridurre i rischi cardiovascolari. Ed è realtà la prima «città della prevenzione» italiana in cui si punta su dieta e movimento

Allo studio farmaci che sfruttano l'acido ribonucleico (Rna) per ridurre, a livello dei geni, i processi che portano alla circolazione delle lipoproteine «cattive» che danneggiano il cuore. In attesa (ci vorrà ancora tempo) ci sono nuove terapie per i casi difficili e le «vecchie», ma sempre efficaci, statine

# È all'interno della cellula il futuro anti-colesterolo



La next generation di farmaci anti-colesterolo ha due padri: Craig Mello e Andrew Fire, entrambi premi Nobel per la medicina nel 2006. I due americani hanno scoperto come «silenziare» i geni attraverso piccole molecole di Rna (acido ribonucleico): queste molecole possono intervenire nel processo che dal gene (cioè dal Dna) porta alla produzione di proteine e impedire la sintesi di queste ultime. In pratica, dunque, possono annullare l'attività di un gene quando funziona male e produce proteine dannose.

Dalla scoperta alla sua applicazione in campo terapeutico. Alcuni ricercatori hanno sfrut-

tato l'idea per mettere a punto un nuovo farmaco capace di controllare, nell'organismo, il colesterolo Ldl, quello cosiddetto cattivo: si chiama *inclisiran*, è a base di siRna («si» sta per «short-interfering») e blocca la sintesi di una proteina/enzima (chiamata PCSK9) che impedisce la distruzione, da parte del fegato, del colesterolo

lo Ldl (quello «cattivo»).

E sembra funzionare, come ha riportato il *New England Journal of Medicine* in un articolo, accompagnato da un editoriale firmato da ricercatori inglesi e americani.

«Lo studio del *New England* è molto promettente, ma molto preliminare — commenta Andrea Di Lenarda, direttore del Centro cardiovascolare dell'Azienda sanitaria universitaria integrata di Trieste e presidente dell'Anmco, Associazione nazionale dei cardiologi ospedalieri —. Ha dimostrato, su volontari sani, che gli si-Rna possono ridurre la sintesi del colesterolo Ldl dal 50 al 75 per cento fino a sei mesi dopo la loro somministrazione (sottocutanea, ndr), permettendo così una maggiore aderenza alla terapia.

«Altro vantaggio — prosegue Di Lenarda — il costo potrebbe essere molto contenuto perché la loro produzione è relativamente semplice. Stiamo, però, parlando di una terapia che richiederà ancora anni di verifiche».

Dopo uno sguardo al futuro, ritorniamo al presente e alle terapie attuali. La proteina/enzima PCSK9 è lo stesso bersaglio di un'altra categoria di farmaci, che sta suscitando molto interesse ed è appena entrata in commercio anche in Italia con due prodotti: *alirocumab* e *evolcumab*, mentre un terzo, il *bococizumab*, è uscito di scena (vedi box a fianco).

«Sono anticorpi che «neu-

tralizzano» l'enzima PCSK9 e sono in grado di ridurre del 50 per cento il colesterolo, se associati alle statine. Vanno somministrati sottocute una o due volte al mese — precisa Di Lenarda —. In Italia sono già disponibili in fascia C, cioè a pagamento, e si è in attesa delle decisioni dell'Aifa (l'Agenzia italiana per il farmaco) che dovrà stabilire le indicazioni per le quali questi farmaci saranno rimborsati dal Sistema sanitario nazionale».

Dato il loro costo elevato (tanto per avere un'idea: negli Stati Uniti si parla di 14 mila dollari all'anno. Troppi, tanto che alcune compagnie americane di assicurazione stanno rifiutando il rimborso), si può ipotizzare che saranno disponibili per i pazienti con ipercolesterolemie familiari ad alto rischio cardiovascolare e per chi, sempre a rischio molto elevato (che ha, cioè, già avuto un evento cardiovascolare, come un infarto o un ictus) è intollerante alle statine o non riesce a raggiungere livelli ottimali di Ldl con le statine al massimo dosaggio e l'aggiunta di *ezetimibe* (un farmaco che ne potenzia l'effetto riducendo l'assorbimento intestinale di colesterolo).

E che cosa si prevede per gli altri pazienti con ipercolesterolemie meno importanti?

«Ci sono sempre le statine, farmaci eccezionali e ancora attualissimi» ricorda Di Lenarda. Sono farmaci di sintesi, in commercio da vent'anni e ormai tutti generici (tranne uno,

la *rosuvastatina*, ma per poco) e quindi a basso costo: un anno di terapia si aggira attorno ai cento-centocinquanta euro.

«Le statine sono assolutamente efficaci — continua Di Lenarda —. Hanno dimostrato, in centinaia di studi, di ridurre, nei pazienti con elevati livelli di colesterolo, la mortalità del 30-40 per cento. Poi sono ben tollerate: soltanto un dieci per cento di persone presenta dolori muscolari che ne suggeriscono la sospensione. Ma purtroppo sono mal utilizzate: nonostante le linee-guida promosse anche dall'Anmco con la collaborazione di 16 società scientifiche e dell'Istituto Superiore di Sanità, spesso vengono prescritte statine sbagliate (differenti molecole hanno efficacia diversa, ndr) e a dosaggi inappropriati in rapporto alle situazioni che si vogliono tenere sotto controllo».

Un'ultimissima osservazione: anche le statine, in quanto farmaci, vanno utilizzate per ridurre il colesterolo in eccesso quando altri sistemi hanno fallito. Da non dimenticare che in prima linea, nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e nella riduzione di uno dei suoi fattori di rischio principali, e cioè gli elevati livelli di Ldl, c'è sempre l'igiene di vita: dieta corretta ed esercizio fisico. Non si finirà mai di ripeterlo.

**Adriana Bazzi**  
 abazzi@corriere.it  
 © RIPRODUZIONE RISERVATA

## Linee guida

### Chi si può definire ad alto rischio cardiovascolare

**A** parte i pazienti con ipercolesterolemie familiari (determinate cioè da un'alterazione genetica), quali sono i malati con rischio cardiovascolare molto alto che sono i primi candidati a un trattamento con i nuovi farmaci anti PCSK9, insieme alle statine? Persone che hanno già avuto un episodio cardiovascolare, come un infarto o un ictus, hanno subito trattamenti di angioplastica o un by-pass, solo per citare alcune condizioni, che non riescono

a raggiungere livelli ottimali di Ldl solo con le statine e che, secondo le carte del rischio, hanno una probabilità del 15% o più di andare incontro a un episodio cardiovascolare fatale nei 10 anni successivi al primo evento. Queste persone, secondo le ultime linee guida sul trattamento delle ipercolesterolemie, dovrebbero raggiungere un livello di colesterolo Ldl nel sangue pari o inferiore a 70 mg per decilitro.

A.Bz.

## Insuccessi

A volte falliscono. Un nuovo anti-colesterolo Ldl, il *bococizumab*, è uscito di scena dopo che uno studio, presentato al congresso dell'American Heart Association, ha dimostrato che, nel tempo, perdeva la sua efficacia: i pazienti, infatti, sviluppavano anticorpi contro il farmaco. Il problema non sembra esistere per gli altri due, ora in commercio, l'*evolocumab* e l'*alirocumab*.

Da non dimenticare però che in prima linea, nella **prevenzione** delle malattie cardiovascolari e nella riduzione degli elevati livelli di Ldl, c'è l'igiene di vita: **dieta corretta** ed **esercizio fisico**



I «padri nobili»  
**Le molecole più innovative nascono dagli studi di Craig Mello e Andrew Fire, premi Nobel 2006 per la medicina**

tettivi per il cuore. La sua struttura architettonica, con 9 chilometri di mura medioevali e con molto verde urbano, invita i cittadini a camminare e a correre». Su questi presupposti, dunque, è nato un esempio "cittadino" di promozione e prevenzione della salute, secondo un modello esportabile anche in altre città. «Siamo partiti dalla carta del rischio cardiovascolare — spiega Ferrarri —, uno strumento che permette di stabilire quali probabilità ha una persona, in base a certi parametri (per esempio i valori di pressione arteriosa, di colesterolo nel sangue, di glicemia, di abitudine al fumo e via dicendo, ndr) di andare incontro a malattia».

Queste carte possono essere compilate secondo il sistema tradizionale, cioè su carta, in diversi ambiti, appunto in università, in aziende ospedaliere o in specifiche postazioni come la "casa per la prevenzione" proprio davanti al Palazzo dei Diamanti, nel cuore della città (ma l'idea è anche quella di portarle in aziende private) oppure tramite una app ([www.salvacuore.it](http://www.salvacuore.it)). Le carte di rischio, però, non sono tutto. Sono previste altre iniziative in collaborazione con l'Università e con la Fondazione "Insieme contro il cancro", presieduta da Francesco Cognetti, direttore del Dipartimento di oncologia medica dell'Istituto Regina Elena per lo Studio e la Cura dei Tumori di Roma.

«Stiamo coinvolgendo tutte le scuole — precisa Giorgio Zauli, rettore dell'Università —. Abbiamo dotato la "casa per la prevenzione" di una cucina dove alcuni chef tengono corsi per ricette salutari. La prevenzione sarà la "firma" della nostra università per i prossimi dieci anni. E al progetto non partecipa solo la facoltà di Medicina: fa prevenzione la facoltà di Chimica, quando progett-

## A Ferrara una città intera a misura di prevenzione

Il progetto «Ferrara città della prevenzione» ha ormai preso il volo. Il suo obiettivo principale è quello di intercettare e correggere, nella popolazione, stili di vita sbagliati che portano a malattie cardiovascolari - come infarti e ictus - e a tumori, e a educare i più giovani a una vita sana. Il progetto è partito in settembre e dopo quattro mesi di attività, ecco i primi risultati: su dodicimila cittadini, dipendenti dell'università e del-

l'azienda ospedaliera di Cento (un comune della provincia), visitatori di mostre d'arte che hanno compilato le cosiddette carte del rischio cardiovascolare, ben il 7 per cento è risultato ad alto rischio. E non lo sapeva. E un altro 22 per cento si è accorto di essere al limite dell'insorgenza di patologie ed è stato invitato a eseguire controlli periodici. In totale il 30 per cento dei cittadini, che ha eseguito il test, ha tratto bene-

ficio dal programma. «Ferrara è l'ideale per un'iniziativa di questo tipo e potrebbe diventare la città simbolo della prevenzione — commenta Roberto Ferrarri, direttore della Cardiologia all'università cittadina e promotore del progetto —. Ha le dimensioni ideali, con i suoi 133 mila abitanti, è la città delle biciclette - il mezzo preferito per muoversi anche dagli anziani - è un'importante produttrice di frutta e verdura e di pesce azzurro, ricco di acidi grassi omega 3, pro-

ta sensori per la purezza dell'ambiente; la fa Fisica, quando inventa fibre per energie pulite per il fotovoltaico; Architettura quando progetta città a misura di benessere».

Modificare gli stili di vita non significa fare soltanto prevenzione cardiovascolare, ma anche oncologica. «Almeno un terzo delle neoplasie — dice Cognetti — si può evitare adottando corretti stili di vita: non fumare, privilegiare la dieta mediterranea, seguita soltanto dal 20 per cento degli italiani, combattere la sedentarietà e l'eccessivo consumo di alcol, sottoporsi alle vaccinazioni». Prevenzione cardiovascolare e oncologica vanno di pari passo.

**A.Bz.**  
 © RIPRODUZIONE RISERVATA

### Vantaggi generali

Adottando abitudini più salutari si potrebbe evitare anche un terzo delle patologie tumorali

### L'obiettivo

Lo scopo è intercettare nella popolazione stili di vita sbagliati e correggerli in tempo

**Le fumatrici** hanno una probabilità fino a cinque volte superiore, rispetto ai fumatori, di sviluppare danni alle arterie. Inoltre le donne sono più fragili nei confronti di **stress e depressione** che costituiscono altri fattori di rischio

### L'iniziativa

# A Milano un centro per il cuore delle donne

**M**arianne Legato, americana, classe 1935, è viva e vegeta (a New York), ma ha già lasciato una grande eredità. Lei, donna, è stata il primo medico cardiologo ad accorgersi che il cuore femminile è diverso da quello degli uomini, che le malattie cardiovascolari non sono appannaggio del sesso forte, che quando le donne si ammalano di cuore non ricevono cure adeguate e che quello che funziona come terapia per i maschi non ha lo stesso effetto nell'altro sesso.

In definitiva ha sottolineato un concetto: le donne non sono «uomini in miniatura» per quanto riguarda le malattie di cuore (ma lo stesso vale anche per altre patologie).

Le scoperte della Legato hanno ispirato il nuovo progetto del Centro Cardiologico **Monzino** di Milano (l'unico in Italia che si occupa solo di cuore) dove si è appena inaugurato un centro, il **Monzino Women**, su modello degli **Women's Heart Center** americani: l'obiettivo è quello di sfatare il luogo comune che identifica le malattie cardiovascolari co-

me un problema maschile, di convincere le donne a fare prevenzione e di ridurre così il peso delle malattie cardiovascolari nel sesso femminile.

«È fondamentale che le donne acquisiscano coscienza del loro rischio cardiologico individuale — spiega Elena Tremoli, direttore scientifico del **Monzino** — che può essere anche superiore a quello degli uomini.

«Un esempio? Le fumatrici — precisa Tremoli — hanno una probabilità fino a cinque volte superiore, rispetto ai fumatori, di sviluppare danni alle arterie e, di conseguenza, di andare incontro a infarto miocardico. Non solo, il sesso femminile è anche più fragile nei confronti dello stress e della depressione che rappresentano altrettante condizioni favorevoli».

A questo si deve aggiungere che, nella donna, vanno presi in considerazione alcune situazioni specifiche, legate all'ambito ginecologico, che possono essere «spia» di una predisposizione alle malattie cardiovascolari: per esempio, lo sviluppo di diabete o di ipertensione in gravidanza,

una poli-abortività, la presenza di un ovaio policistico, che richiede una terapia ormonale, le gravidanze pretermine. E non solo: anche chi ha una storia di malattia tumorale al seno e ha seguito una radioterapia o presenta patologie autoimmuni va guardata con attenzione.

«Ecco perché anche le giovani devono cominciare a pensare alla salute del loro cuore — aggiunge Daniela Trabattini, responsabile di **Monzino Women** — Il nostro centro nasce appunto per seguire persone che non hanno sintomi di malattia: si rivolge principalmente alle over 40 e, indipendentemente dall'età, a chi presenta fattori di rischio, fra i quali non è da dimenticare la familiarità. Accanto alla clinica, il centro prevede anche un'attività di ricerca. Le donne potranno partecipare a studi che hanno l'obiettivo di individuare nuovi fattori di rischio, come per esempio l'aggregabilità delle piastrine».

Come si accede al centro? Con una richiesta di visita cardiologica da parte del medico curante. Il problema, però, è conoscere questa opportunità: ecco perché il **Monzino** coor-

dinerà una campagna di sensibilizzazione, affidata a un testimonial molto amata dalle donne di almeno due generazioni: Caterina Caselli. «Io controllo il mio cuore al **Monzino** da molti anni — dichiara —. Ho iniziato per caso perché ho accompagnato mio marito, come facciamo noi donne, e qualcuno lì mi ha chiesto: "E tu?"». Nel nostro Paese le malattie cardiovascolari sono la causa di mortalità più comune nella donna con circa il 43% di tutti i decessi contro il 35% degli uomini.

**A.Bz.**  
 © RIPRODUZIONE RISERVATA



**L'esperto risponde**

alle domande dei lettori sulle patologie del cuore e dei vasi all'indirizzo <http://forum.corriere.it/cardiologia>

## Quello che bisogna sapere



Il **colesterolo** è assunto con la dieta, ma soprattutto è prodotto dal fegato (90%)



È trasportato nel sangue dalle **lipoproteine** classificate in Ldl e Hdl



Le **Ldl** trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti (colesterolo cattivo)



Le **Hdl** rimuovono il colesterolo in eccesso dai tessuti (colesterolo buono)



**Gli effetti:** il colesterolo Ldl in eccesso si deposita sulla parete delle arterie ispessendole e indurendole. Il continuo deposito causa placche che ostacolano il flusso sanguigno



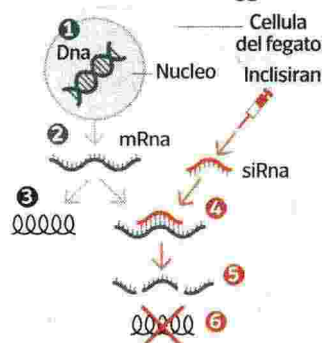
**Le conseguenze:** se il cuore non riceve abbastanza sangue si possono avere Angina pectoris e attacchi ischemici transitori. Se le placche si staccano si può formare un trombo che può causare infarto o ictus

### IL MECCANISMO DEL NUOVO FARMACO

1 Nel Dna sono contenute informazioni che servono alla cellula epatica per produrre la proteina PCSK9

2 Il messaggio che serve per la sintesi di questa proteina viene trasmesso alla cellula tramite l'Rna messaggero

3 La proteina PCSK9: è un enzima che impedisce alla cellula epatica di distruggere il colesterolo Ldl (cattivo)



#### Come funziona la molecola

4 Il farmaco Incisiran, costituito da molecole di siRNA (short-Interfering Rna), si lega all'Rna messaggero e lo distrugge

5 Con la distruzione dell'Rna messaggero, la cellula non riceve il messaggio che dovrebbe portare alla produzione di PCSK9

6 In assenza di PCSK9, la cellula epatica può ricominciare a eliminare il colesterolo Ldl

### Fattori di rischio cardiovascolare oltre al colesterolo

Oggi il livello di pericolo viene calcolato anche in base alla presenza di



Ipertensione



Abitudine al fumo



Mancanza di attività fisica



Diabete



Tipo di dieta



Predisposizione genetica



Obesità



Età



Fattori di stress psico-sociale



Livello generale dei lipidi nel sangue



Pazienti con rischio

Livello di colesterolo Ldl

Più il rischio sale, più basso va mantenuto il livello di colesterolo Ldl



Molto alto

≤70mg/dl



Alto

≤100mg/dl



Moderato

<115mg/dl



Medio

<130mg/dl

Corriere della Sera

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

### Concause

## Con basso reddito e divorzio i pericoli aumentano

**A**vere un reddito basso ed essere divorziati rappresentano due fattori di rischio, iperchi ha già avuto un infarto, di andare incontro a un secondo episodio. A dimostrare questa correlazione è uno studio svedese condotto dal Karolinska Institutet di Stoccolma su oltre 30 mila uomini e donne tra i 40 e i 76 anni, seguiti per quattro anni. I più colpiti da un secondo evento cardiovascolare, dunque, risultavano i più poveri, mentre l'incidenza di un

secondo infarto decresceva, nei diversi gruppi di popolazione, a mano a mano che aumentava il loro reddito. È probabile che anche in Italia la crisi economica possa avere ripercussioni sull'andamento delle malattie cardiovascolari. Nel nostro Paese 4,8 milioni e 102 mila persone, pari al 6 per cento dell'intera popolazione, vivono in condizioni di povertà assoluta, con punte più elevate nelle regioni del Mezzogiorno.

**A.Bz.**



Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

Codice abbonamento: 119685