
50 anni di prevenzione cardiovascolare: dalle carte del rischio allo score poligenico e alla prevenzione di precisione

A. Boccanelli

Cinquanta anni sono un periodo lungo o breve in relazione all'angolo visuale. Nella vita di un individuo rappresentano più della metà dell'esistenza, nella storia dell'umanità un piccolo segmento. È in questo piccolo segmento temporale che si sono osservate le più grandi rivoluzioni nella storia della Medicina Cardiovascolare, che hanno avuto un riflesso anche sul breve periodo dell'attesa di vita del singolo individuo. Se ci riferiamo alla prevenzione cardiovascolare, classicamente catalogata come primaria e secondaria, osserviamo come è soprattutto grazie ai rapidissimi suoi progressi che si sia avuto in cinquanta anni un aumento dell'attesa di vita di oltre 10 anni. Negli ultimi 50 anni siamo passati dalla consapevolezza alla definizione dei *"fattori di rischio"* e abbiamo assistito allo sviluppo dei farmaci e procedure necessari per contrastarli, evitando che si traducessero in fatti come ictus cerebrale e infarto miocardico.

Agli inizi degli anni '70 del secolo scorso era tutto un mondo che si stava aprendo, ancora non esistevano i farmaci antiipertensivi e i farmaci antidislipidemi, l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale erano tra le principali cause di morbilità e mortalità. È proprio a partire dagli anni '70 che appaiono i risultati dei primi grandi studi di popolazione sui quali si baseranno poi tutti gli orientamenti di salute pubblica finalizzati alla prevenzione delle Malattie Cardiovascolari (MCV).

Gli studi epidemiologici delle ultime decadi del secolo scorso hanno avuto il grande

pregio di aver messo a fuoco il rapporto causale tra i fattori di rischio e le malattie cardio e cerebrovascolari, aprendo la strada alle strategie di intervento, farmacologiche e comportamentali, che hanno radicalmente cambiato, negli ultimi 50 anni, la storia delle MCV e modificato in modo consistente l'attesa di vita. Se si pensa che nel 1974 l'attesa di vita di un maschio italiano era di 69 anni e che attualmente è di 81, e che questo è dovuto soprattutto alla mutata epidemiologia delle MCV, si comprende l'enorme importanza che la prevenzione cardiovascolare ha assunto nel nostro lavoro di Cardiologi.

L'idea iniziale di misurare un certo numero di caratteristiche individuali in un gruppo di popolazione sana, di seguire la stessa nel tempo in attesa che si verificano degli eventi, per poter poi stabilire se esistano delle associazioni tra le misure iniziali e gli eventi stessi si deve al *Laboratory of Physiological Hygiene* dell'Università del Minnesota, a cui viene riconosciuta la paternità della impostazione concettuale della ricerca di popolazione. A questo gruppo si deve il Codice Minnesota per la lettura quantitativa dell'elettrocardiogramma e risale al 1971, anno di nascita del GIC, il primo studio epidemiologico su popolazione riguardante la cardiopatia coronarica^{1,2}.

Il notissimo *Framingham Heart Study*³ è lo studio cardine di riferimento dell'epidemiologia cardiovascolare per l'identificazione iniziale e la valutazione dei

fattori di rischio classici, per la produzione delle prime analisi multivariate del rischio e dei primi strumenti pratici per la stima del rischio⁴. Lo studio è stato una svolta per la metodologia con cui studiare le cause delle malattie non trasmissibili.

Il *Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases*⁵ è il primo studio che ha posto a confronto coorti diverse a livello internazionale, in paesi e culture diverse: 16 campioni di popolazioni di uomini di età iniziale 40-59 anni appartenenti a 7 paesi di 3 continenti. Le grandi differenze di incidenza e mortalità coronarica tra diversi paesi, più elevata in Finlandia, USA e Olanda rispetto alle aree mediterranee e giapponese, sono state messe in relazione con le diversità delle abitudini alimentari (in particolare di una alimentazione ricca in calorie, grassi saturi, colesterolo, sale, zuccheri semplici e povera di fibre), documentando la relazione tra dieta, colesterolemia e cardiopatia coronarica. Su questa base sono stati identificati i *fattori epidemiogeni*, cioè quelle caratteristiche che per importanza, diffusione, rilevanza a livello di popolazione ed universalità predittiva rappresentano le condizioni indispensabili perché si realizzi una condizione epidemica della malattia e capaci di spiegare le differenze fra popolazioni: colesterolemia, pressione arteriosa e in parte l'abitudine al fumo di sigaretta per la cardiopatia coronarica, la pressione arteriosa per gli accidenti cerebrovascolari.

Si deve ad Ancel Keys, ideatore del *Seven Countries*, la coniazione del termine Dieta Mediterranea⁶. Sono comunque stati numerosi gli studi longitudinali di epidemiologia cardiovascolare, i cui risultati sono maturati negli anni '80 del secolo scorso e i trial preventivi multifattoriali che hanno portato alla conferma della reversibilità del rischio (*WHO European Multifactor Preventive Trial of CHD*, condotto in 5 paesi su oltre 60.000 uomini di età 40-59 anni appartenenti a gruppi lavorativi e sottoposti per la metà a trattamento e per l'altra metà a controllo)⁷ e

come conseguenza alla formulazione di programmi nazionali e internazionali di prevenzione quali ad esempio il *North Karelia Project*⁸.

Il nuovo approccio nello studio della causalità delle malattie su base probabilistica nasce dalla *identificazione dei fattori di rischio* delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica, acquisizione scientifica fondamentale dell'epidemiologia cardiovascolare. Attualmente il migliore approccio di cui disponiamo per lo studio di eventi a causalità multipla è quello che considera il rischio cardiovascolare globale. I fattori identificati e proposti in questo ambito sono molto numerosi, classificabili in molte categorie diverse (costituzionali, ambientali, demografici, fisici, biochimici, psicosociali). Per praticità oggi si preferisce suddividerli in fattori non modificabili, come età, sesso, familiarità e fattori modificabili come pressione arteriosa, assetto lipidico, diabete, abitudine al fumo, definiti fattori "classici" che fanno da riferimento per qualsiasi ulteriore progresso. L'aspetto più interessante è che i fattori di rischio modificabili dipendono in gran parte dagli stili di vita, come abitudini alimentari scorrette, abitudine al fumo, abuso di alcool, scarsa attività fisica e dai fattori psico-sociali. L'approccio probabilistico ha trovato un particolare sviluppo con l'analisi multivariata che dispone di vari modelli predittivi. In generale il potere discriminante dei modelli predittivi colloca un terzo degli eventi nel 10% superiore del rischio globale stimato e circa la metà nel 20% dello stesso rischio. Solo negli ultimi anni stanno emergendo con maggiore evidenza fattori di rischio attribuibili all'assetto genetico, in grado di cambiare il peso predittivo di alcuni fattori di rischio "tradizionali", come vedremo in seguito.

Negli anni, si è assistito allo sviluppo di strumenti pratici per la stima del rischio cardiovascolare, sotto forma di manuali, di carte del rischio e di software dedicati interattivi. L'identificazione degli individui ad

elevato rischio cardiovascolare è considerato uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria a livello individuale, con lo scopo di attivare una serie di azioni per ridurre i fattori di rischio modificabili che vanno dallo stile di vita all'intervento farmacologico quando indicato. Per orientare queste azioni fin dai primi anni '90 sono divenute disponibili carte del rischio e punteggi individuali costruiti attraverso funzioni per la valutazione del rischio globale assoluto (le più utilizzate Framingham, SCORE, PROCAM, CUORE)^{9, 10}.

Parallelamente alla sistematizzazione della ricerca epidemiologica, entravano nella disponibilità della Cardiologia farmaci e procedure destinati a rivoluzionare l'andamento delle MCV. Il Captopril, capostipite degli ACE-inibitori, viene sviluppato nel 1975 e approvato per l'uso clinico nel 1977¹¹. Nel 1976 Akira Endo individua la Mevastatina nel riso rosso fermentato, ma è solo nel 1987 che viene approvata la Lovastatina e nel 1988 la Simvastatina¹². Si mettevano così a disposizione della classe medica i farmaci che avrebbero rivoluzionato la storia e l'epidemiologia dell'aterosclerosi, abbattendo l'incidenza di ictus cerebrale e di infarto miocardico. La prima angioplastica coronarica risale al 1977, ad opera di Gruntzig¹³ l'uso della trombolisi con streptochinasi al 1986¹⁴. A seguire, l'angioplastica primaria nell'infarto miocardico acuto e lo sviluppo della rete organizzativa per la riperfusione precoce dell'infarto. In pochissimi anni si è assistito ad un balzo in avanti di oltre 10 anni nell'insorgenza delle malattie coronariche, alla riduzione della encefalopatia ipertensiva multinfartuale e degli ictus, alla immissione in circolazione di una grande quantità di persone scampate al pericolo della malattia cardio e cerebrovascolare, acuta o cronica.

L'epidemiologia cardiovascolare ha consentito di monitorare i *trends secolari* della mortalità e dell'incidenza: il progetto *MONICA- Monitoring Cardiovascular Disease* che per 10 anni a partire dagli anni 1980 ha

monitorato in 34 popolazioni di 21 paesi (compresa l'Italia) gli eventi coronarici e cerebrovascolari nella fascia di età 35-64 anni con l'obiettivo di stimare l'andamento in discesa della mortalità, l'andamento dell'incidenza e valutare conseguentemente la quota dovuta alla riduzione/aumento dei fattori di rischio nella popolazione e al miglioramento del trattamento in fase acuta della malattia¹⁵⁻¹⁷. A queste prime esperienze sono seguite altre analisi rese possibili grazie alla informatizzazione di dati provenienti da più fonti di informazioni¹⁸. In Italia gli studi hanno identificato che la riduzione della mortalità dal 1980 al 2000 sia attribuibile per più della metà (55%) alla riduzione dei fattori di rischio in prevenzione primaria e meno della metà (40%) alle terapie farmacologiche in fase acuta o in prevenzione secondaria¹⁹. Assieme al monitoraggio della mortalità, due indagini nel 1998-2002 e nel 2008-2012 su campioni rappresentativi della popolazione generale inclusivi di tutte le regioni, realizzate dall'ISS in collaborazione con ANMCO-HCF, per la loro estensione hanno rappresentato il punto di riferimento nei successivi anni per l'andamento degli stili di vita, dei fattori di rischio, delle condizioni e rischio e delle malattie cardiovascolari. Grazie a questo accordo, furono prodotti e pubblicati sul *Giornale Italiano di Cardiologia* gli *Atlanti delle Malattie Cardiovascolari*²⁰⁻²². Sono state esaminate poco meno di 20.000 persone di età compresa fra 35 e 79 anni e seguite in modo prospettico per alcuni anni. I campioni biologici delle persone esaminate sono conservati in ISS e costituiscono un prezioso riferimento per studi di genetica e nuovi fattori di rischio.

Il 21 gennaio 2003 è stata presentata la carta del rischio del Progetto CUORE all'Istituto Superiore di Sanità, alla presenza del Ministro Sirchia, costruita con dati derivati da studi italiani. Carte e punteggio individuale sono strumenti che sulla base del livello dei fattori di rischio negli individui che non abbiano avuto un precedente evento cardiovascolare maggiore permettono di

valutare la probabilità di ammalare di un evento cardiovascolare maggiore (coronarico o cerebrovascolare, fatale e non fatale) nei successivi 10 anni²³⁻²⁵. Tali strumenti, disponibili per personale medico e non medico, permettono di comunicare il rischio cardiovascolare con un linguaggio più comprensibile e comune ai diversi operatori sanitari e di valutare in modo obiettivo la riduzione del rischio nel tempo considerando l'insieme dei fattori modificabili. Nello stesso giorno è stato firmato l'accordo di collaborazione ANMCO-HCF e Istituto Superiore di Sanità (Fig. 1). Questo accordo "storico" prevede la rilevazione epidemiologica di indicatori di salute cardiovascolare nella popolazione generale, studi di epidemiologia clinica e ricerca degli esiti, promozione della salute cardiovascolare nella comunità e programmi educazionali per la riduzione del rischio cardiovascolare, nonché l'utilizzo di comune accordo della

banca di campioni biologici per future indagini su nuovi fattori di rischio cardiovascolari. Questo accordo e le indagini realizzate insieme hanno permesso di pianificare l'aggiornamento della carta del rischio, che come studio preliminare, è stata presentata a Roma alla IV Conferenza Nazionale di Prevenzione Cardiovascolare nell'aprile del 2010²⁶.

Il fenomeno che ha caratterizzato maggiormente la storia recente della epidemiologia cardiovascolare è stato la stretta connessione e l'andamento parallelo dello sviluppo delle conoscenze, della disponibilità di farmaci e procedure innovative e la tangibile e immediata ricaduta positiva nei numeri delle malattie cardio-cerebrovascolari di natura aterosclerotica e il conseguente mutamento della popolazione dei cardiopatici. Con il ridursi delle cause "vascolari" di cardiopatia, sono emerse quelle più propriamente "tissutali" o degenerative.



Fig. 1. 21 Gennaio 2003. Firma dell'accordo di collaborazione ANMCO-HCF e Istituto Superiore di Sanità. A sinistra Alessandro Boccanelli, a destra Enrico Garaci.

Si è dato tempo allo sviluppo di malattie da invecchiamento del sistema cardiovascolare, che riconoscono alla propria base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi, processi infiammatori. Le modifiche da invecchiamento si traducono in aumento della massa ventricolare, aumento delle dimensioni atriali, deposizione di collagene miocardico e deposizione di calcio a livello valvolare e coronarico, con aumento di rigidità della parete arteriosa. Le conseguenze di queste alterazioni sono l'ipertensione sistolica isolata, la sclerosi valvolare aortica calcifica con stenosi, l'amiloidosi cardiaca senile, insieme con la coronaropatia calcifica multivasale. Ecco pertanto l'incremento dello scompenso cardiaco, non a caso a sempre più prevalente fisiopatologia diastolica, non legata cioè a fenomeni di perdita di tessuto contrattile necrotica, ma piuttosto a sostituzione fibrotica progressiva e perdita di miociti. Ed ecco quindi l'incremento della fibrillazione atriale, legata a fenomeni degenerativi del tessuto atriale. Queste sono situazioni che interessano una fetta molto importante (fino al 15%) della popolazione degli ultraottantenni.

Il trattamento con statine, modificando la biologia di placca, ne ha impedito l'evoluzione verso la rottura, ma non verso l'evoluzione sclerotica. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli infarti con meccanismo trombotico (STEMI) ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico (NSTEMI) più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione. Insieme e a causa dell'invecchiamento della popolazione, sono inoltre venute a maturazione in misura epidemiologicamente rilevante, le cosiddette "cardiopatie strutturali", in particolare le malattie degenerative delle valvole cardiache, per le quali si sta sviluppando una nuova consapevolezza, dovuta anche alle soluzioni interventistiche maturate nelle ultime due decadi.

E come nelle decadi precedenti, problemi nuovi e soluzioni nuove: parallelamente al mutare della epidemiologia, venivano infatti a maturazione le tecniche di sostituzione/riparazione valvolare transcateretere: nel 2002 veniva realizzata la prima sostituzione valvolare aortica transcateretere (TAVI)²⁷ e nel 2011 la Mitral Clip²⁸ e sono in corso di perfezionamento le tecniche di sostituzione transcateretere della mitrale e della tricuspide.

Il trattamento di malattie ad enorme impatto sulla popolazione quali le MCV, come sopra riportato, si è dovuto necessariamente servire di un approccio "probabilistico", come espresso dalle tradizionali carte del rischio. Su di esse si basano a tutt'oggi le indicazioni delle linee guida relativamente al trattamento dei fattori di rischio modificabili, sia in termini di variazioni di stile di vita che di prescrizione di farmaci. Relativamente a quest'ultima, mentre sono abbastanza chiari i benefici nelle persone classificate ad alto rischio o in prevenzione secondaria, nella gran parte della popolazione classificabile a rischio intermedio o basso rimangono molte incertezze sulle indicazioni all'uso di farmaci. Al fine di avvicinarsi per quanto possibile alla pratica di una Medicina di Precisione, si rende necessario affinare le metodiche di valutazione del rischio individuale. Negli ultimi 15 anni si sono riposte molte speranze sugli studi di Genetica, che hanno portato alla elaborazione di "score" poligenici fortemente predittivi di rischio di ammalare di malattie cardiovascolari. Grazie all'utilizzo di grandi dataset genomici, raccolti in studi longitudinali con follow-up di più di 10 anni, è stato possibile validare la capacità predittiva degli score poligenici. Un esempio di un grande dataset genomico è la UK Biobank²⁹: lo studio, promosso dal governo inglese ed effettuato in Gran Bretagna, che comprende più di 500.000 partecipanti genotipizzati e con la loro storia clinica a disposizione tramite gli *electronic health records*, ha permesso di accelerare la ricerca nella Medicina di Precisione. Gli score poligenici sono basati sul

contributo di centinaia di migliaia o addirittura milioni di variazioni genetiche comuni, ognuna con un piccolo effetto nell'aumento del rischio, ma che quando sono considerate nella loro totalità, riescono ad identificare persone con rischio superiore al 300% rispetto al resto della popolazione³⁰. Le variazioni genetiche presenti negli score vengono identificate grazie all'uso di sofisticati algoritmi di *machine learning* e l'analisi di studi caso controllo chiamati *Genome wide association study (GWAS)*³¹. Negli ultimi tre anni la ricerca nel campo della genetica dell'infarto miocardico ha fatto dei progressi importantissimi, riuscendo a raggiungere valore clinico nell'identificare persone sane a rischio. Il valore è dato dalla possibilità di identificare persone con rischio equivalente ai portatori di ipercolesterolemia familiare³⁰, ma che, a differenza di questi, non hanno livelli di LDL elevati o altri fattori di rischio, risultando quindi invisibili ai modelli di rischio tradizionali. Inoltre lo score poligenico ha dimostrato di poter modulare il rischio di infarto conferito dal colesterolo LDL. Uno studio recentissimo pubblicato su *Circulation* ha evidenziato come persone con livelli di LDL intermedi (e.g. tra 130 e 160 mg/dL), ma con score elevato, abbiano lo stesso rischio di chi ha ipercolesterolemia³². Lo score poligenico può essere utilizzato come strumento aggiuntivo a quelli in uso nella pratica clinica, come supporto per aiutare nel prendere decisioni terapeutiche in persone a rischio intermedio, spesso difficili da effettuare con gli strumenti a disposizione³³. Inoltre, è stato dimostrato che le statine e gli inibitori del PCSK9, sono risultati più efficaci nelle persone con alto score poligenico, apportando benefici più elevati^{34, 35}.

In conclusione, si può affermare che la Cardiologia è stata la branca più "fortunata" in termini di successi conseguiti in cinquanta anni. Ricerca e applicazione clinica sono andati di pari passo e i risultati hanno inciso positivamente e visibilmente sullo stato di salute dei singoli e della comunità.

BIBLIOGRAFIA

1. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 1971; 128: 201-14.
2. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. Second edition. Monograph Series, No. 56. Geneva, 1982.
3. Dawber TR. *The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Cambridge Mass and London England, Harvard University Press. 1980.
4. American Heart Association. *Coronary risk handbook estimating the risk of coronary heart disease in daily practice*. Dallas: American Heart Association, 1973.
5. Keys A. *Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge Mass and London, England: Harvard University Press, 1980.
6. Keys A, Keys M. *How to eat well and stay well. The Mediterranean way*. Garden City, New York: Doubleday & Co., 1975.
7. World Health Organization European Collaborative Group. *European Collaborative Trial of Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease: final report on the 6 year results*. *Lancet* 1986; 327: 869-72.
8. Laatikainen T, Nissinen A, Kastarinen M, Jula A, Tuomilehto J. Blood pressure, sodium intake, and hypertension control. Lessons from the North Karelia project. *Global Heart* 2016; 11: 191-9.
9. Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 79-85.
10. Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, et al. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001; 2: 1098-106.
11. Hoorntje SJ, Donker AJ. Clinical use of captopril. *Hypertension* 1981; 3: 507-8.
12. Li JJ. *Triumph of the Heart: The Story of Statins*. Oxford University Press, 2009.

13. Grüntzig AR, Myler RK, Hanna ES, Turina MI. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977; 55-56(III): 84.
14. Rovelli F, De Vita C, Feruglio G, Lotto A, Selvini A, Tognoni G. GISSI Trial: Early Results and Late Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10, Suppl B: 33B-39B.
15. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
16. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-87.
17. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project population. *Lancet* 2000; 355: 688-700.
18. Gouda HN, Critchley J, Powles J, Capewell S. Why choice of metric matters in public health analyses: a case study of the attribution of credit for the decline in coronary heart disease mortality in the US and other 18 populations. *BMC Public Health* 2012; 12: 88.
19. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009, 99: 1-9.
20. Giampaoli S, Vanuzzo D, Ferrario M, et al. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. I Edizione. *Italian Heart Journal* 2003; 4 (Suppl 4): S1-S121.
21. Giampaoli S, Vanuzzo D, Panico S, et al. Atlante Italiano delle Malattie cardiovascolari. II edizione. *Italian Heart Journal* 2004; 5 (Suppl 3): 1S-101S.
22. Giampaoli S, Vanuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Edizione 2014. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2014; 15: 7-31.
23. Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, et al. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001; 2: 1098-106.
24. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Italian Heart Journal* 2004; 5: 177-85.
25. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: confronto fra carta e punteggio del Progetto CUORE. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2006; 7: 359-64.
26. Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, et al. Il Progetto CUORE-Analisi preliminari per l'aggiornamento delle carte del rischio e del punteggio individuale. *Giornale Italiano di Cardiologia* 2010; 11: 20-4.
27. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006-8.
28. Jilaihawi H, Hussaini A, KarJ S. MitraClip: a novel percutaneous approach to mitral valve repair. *Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12: 633-37.
29. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018; 562: 203-9.
30. Khera AV, Chaffin M, Aragam, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics* 2018; 50: 1219-24.
31. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature* 2021; 591: 211-9.
32. Bolli A, Di Domenico P, Pastorino R, Busby GB, Bottà G. Risk of Coronary Artery Disease Conferred by Low-Density Lipoprotein Cholesterol Depends on Polygenic Background. *Circulation* 2021; 143: 1452-4.
33. Aragam KG, Dobbyn A, Judy R, et al. Limitations of contemporary guidelines for managing patients at high genetic risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2769-80.
34. Damask A, Steg PG, Schwartz, et al. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Circulation* 2020; 141: 624-36.

35. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017; 135: 2091-101.

Prof. Alessandro Boccanelli, Presidente della Società Italiana di Cardiologia Geriatrica (SICGe)

Per la corrispondenza:
boccanelli.alessandro@gmail.com