

**Aterosclerosis, desde la fisiopatología hasta la práctica  
clínica**

**Disfunción endotelial e inflamación en la aterosclerosis  
Microbiota y aterosclerosis.**

**Riesgo Residual. Apo B**

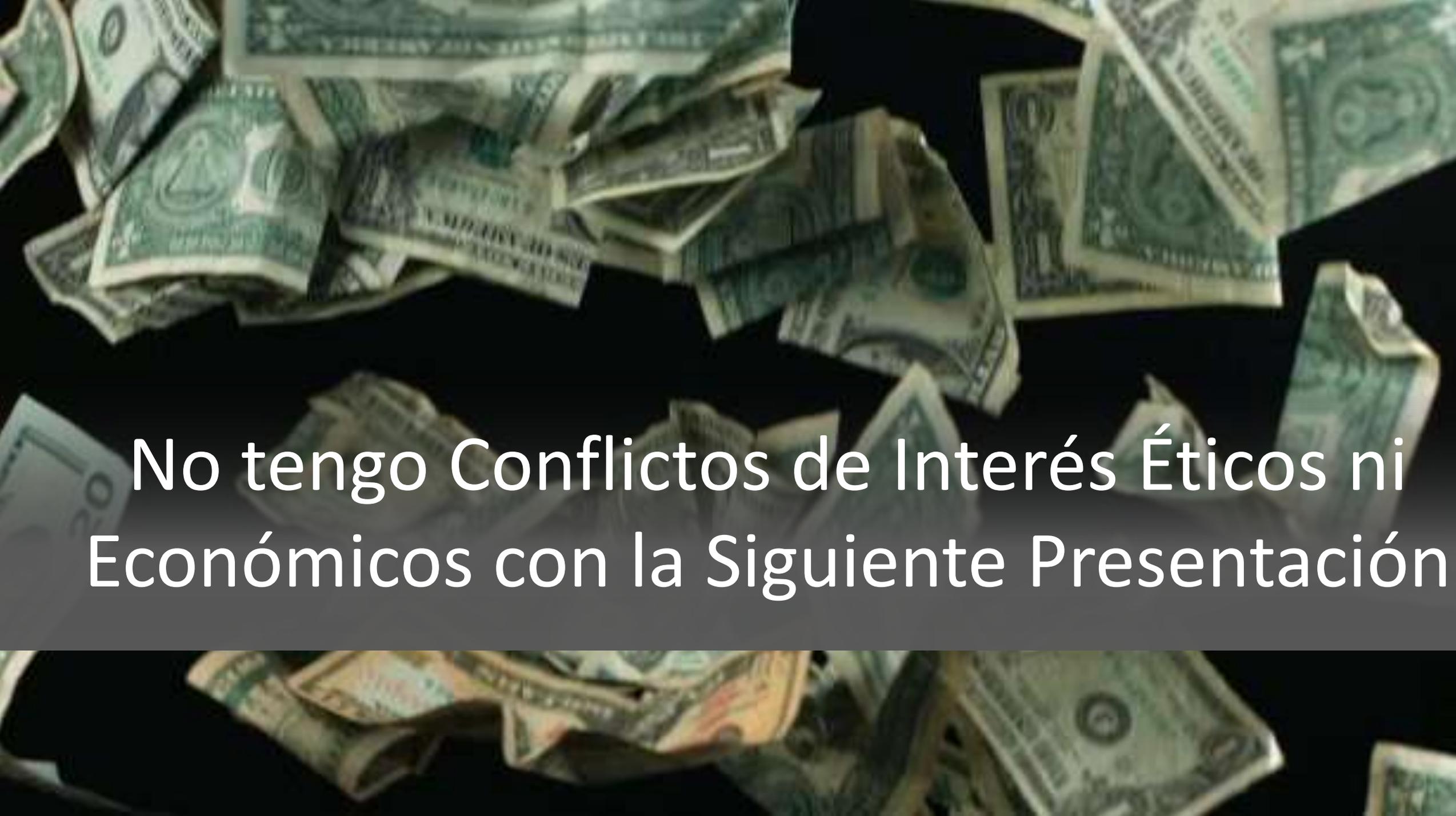
**Curso Universitario Trienal de  
Clínica Médica y Medicina Interna  
AMA - SMIBA**



**Prof. Dr. Lucio Criado  
Médico Clínico**

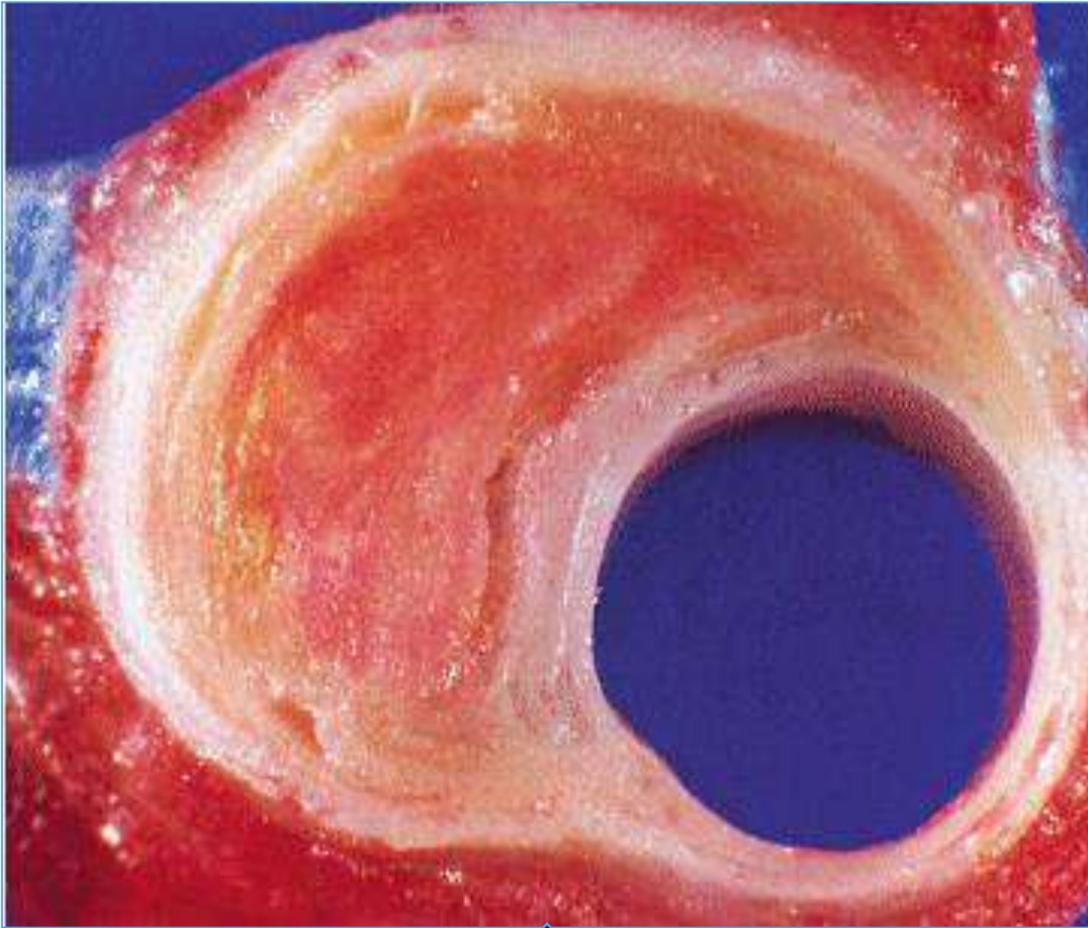
**Prof. Diplomatura Universitaria en Diabetes y  
Metabolismo. UCA.**

**Prof. Posgrado Farmacia y Bioquímica UBA  
Magister en Farmacopolítica**



No tengo Conflictos de Interés Éticos ni  
Económicos con la Siguiete Presentación

# Atherosclerosis & Aterotrombosis



**SIGLO XX**



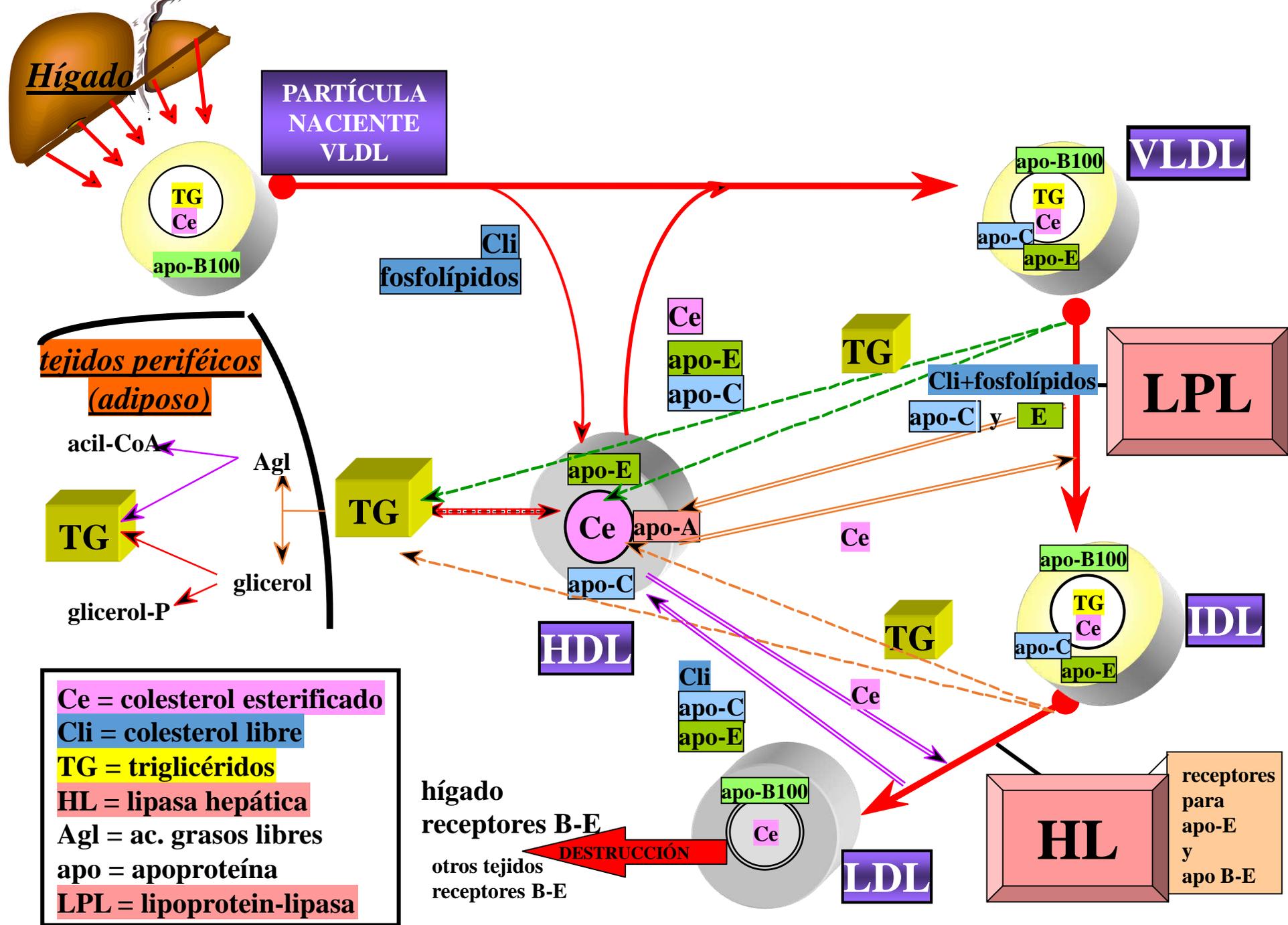
**SIGLO XXI**



METABOLISMO

DE

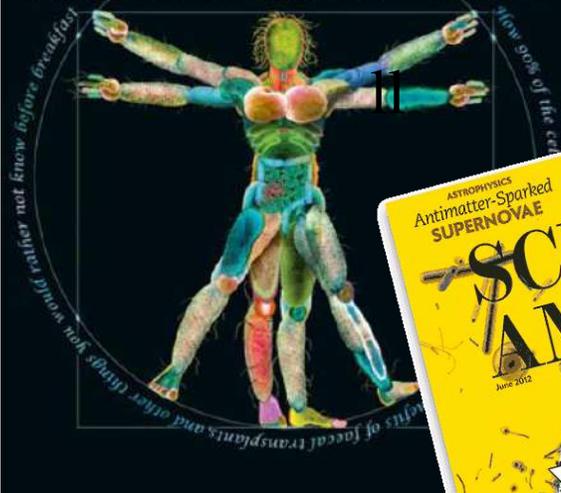
**VLDL IDL LDL**



The Economist

The Catholic church's unholy mess  
Paul Ryan: the man with the plan  
Generation Xhausted  
China, victim of the Olympics?  
On the origin of specie

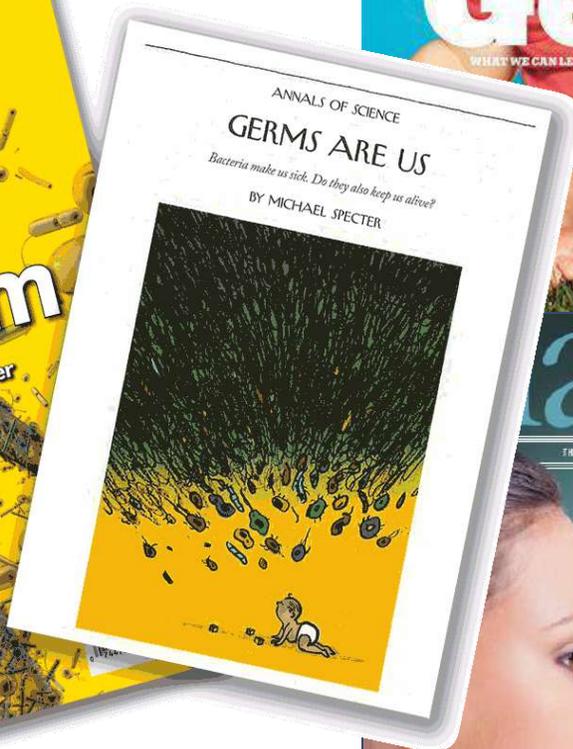
# Microbes maketh man



# MISSING MICROBES



**Your Inner Ecosystem**  
In your body, bacteria outnumber your own cells 10 to 1. Who's in control?



ANNALS OF SCIENCE  
**GERMS ARE US**  
*Bacteria make us sick. Do they also keep us alive?*  
BY MICHAEL SPECTER



The New York Times Magazine

# Germs

THE SECRET LIVES OF

WHAT WE CAN LEARN FROM OUR MICROBIOME. BY MICHAEL POLLAN



# Nature

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

Body microbes outnumber our own cells ten to one - it's time we got to know our fellow travellers  
PAGES 104, 207 & 208

# THE HUMAN MICROBIOME



**1857. Louis Pasteur descubre las bacterias ácido lácticas**

Pasteur descubrió que, en realidad, intervenían dos organismos —dos variedades de levaduras— que eran la clave del proceso. Uno producía alcohol y el otro, ácido láctico, que agriaba el vino.

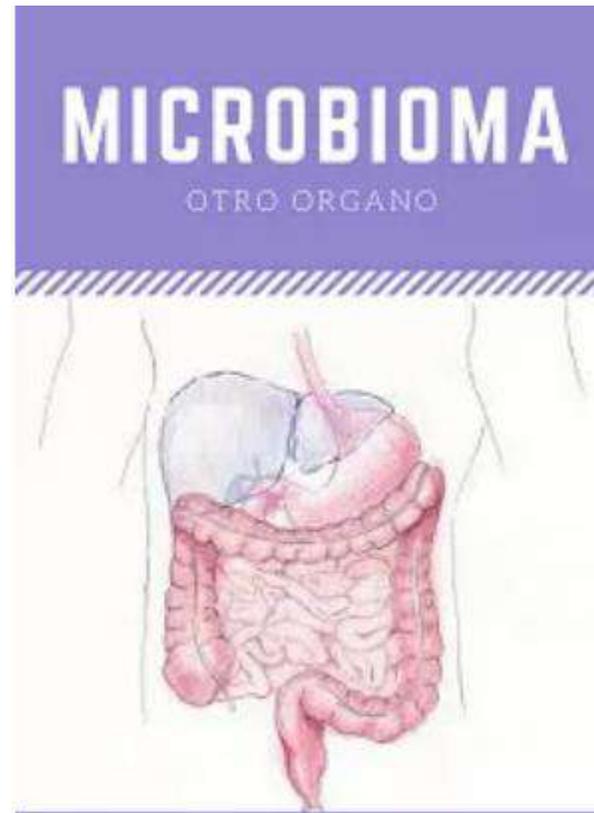
# Microbioma Humano

- Durante miles de años los seres humanos han establecido simbiosis con microorganismos que han colonizado diferentes regiones del cuerpo humano.
- El concepto de actividad simbiótica entre los microorganismos y el ser humano se conoce desde hace bastante tiempo.
- En el cuerpo entre 5-8 millones de genes microbianos y unos 20,000 genes humanos.

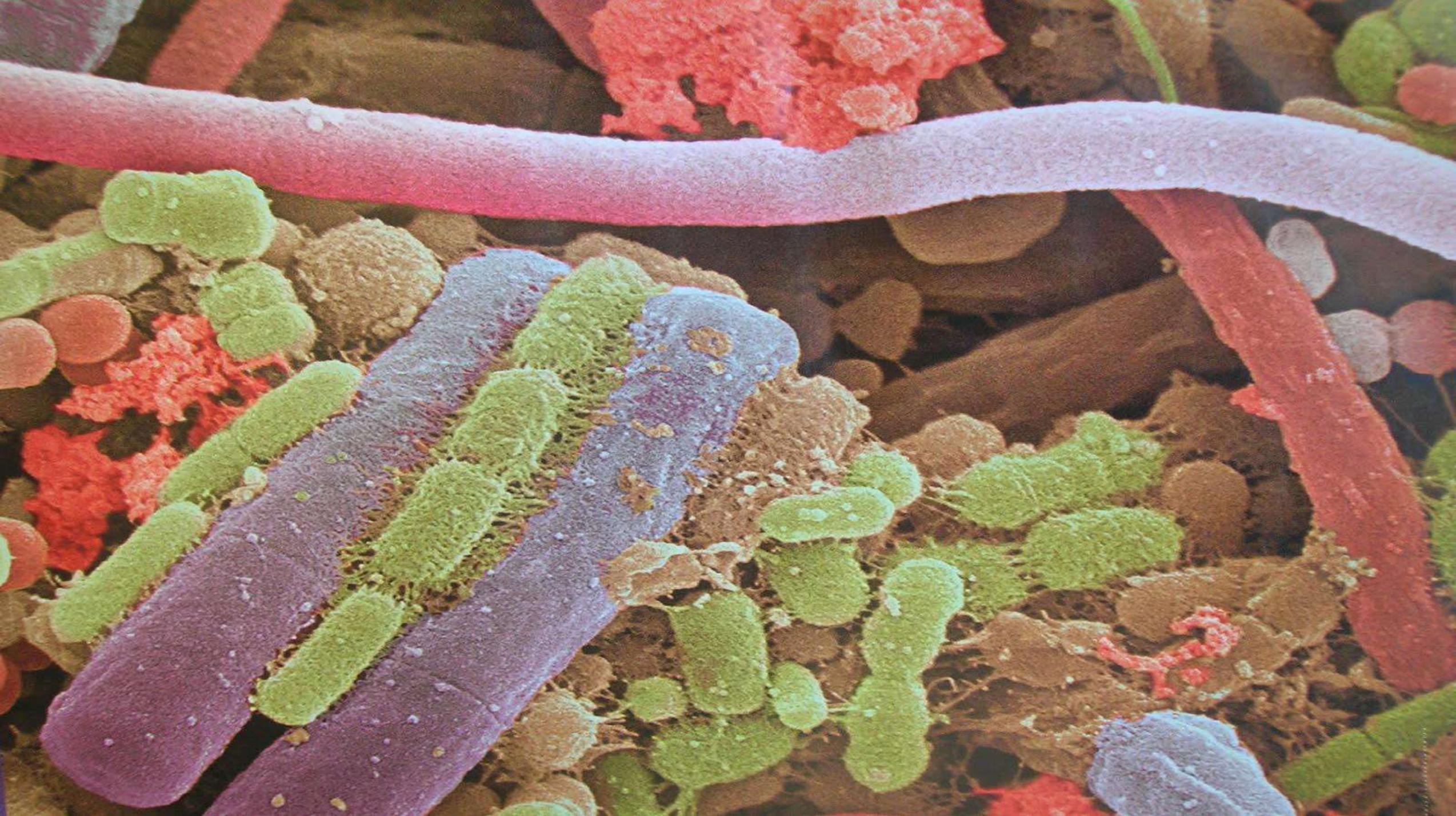
# Microbioma Humano

- El microbioma humano es el conjunto de los microbios y sus genes que pueblan nuestro cuerpo.
- El conjunto de genomas de la **microbiota humana**
- Una microbiota consume, almacena y redistribuye energía mediante transformaciones químicas que benefician al huésped.

# Microbiota: Un nuevo órgano del cuerpo humano



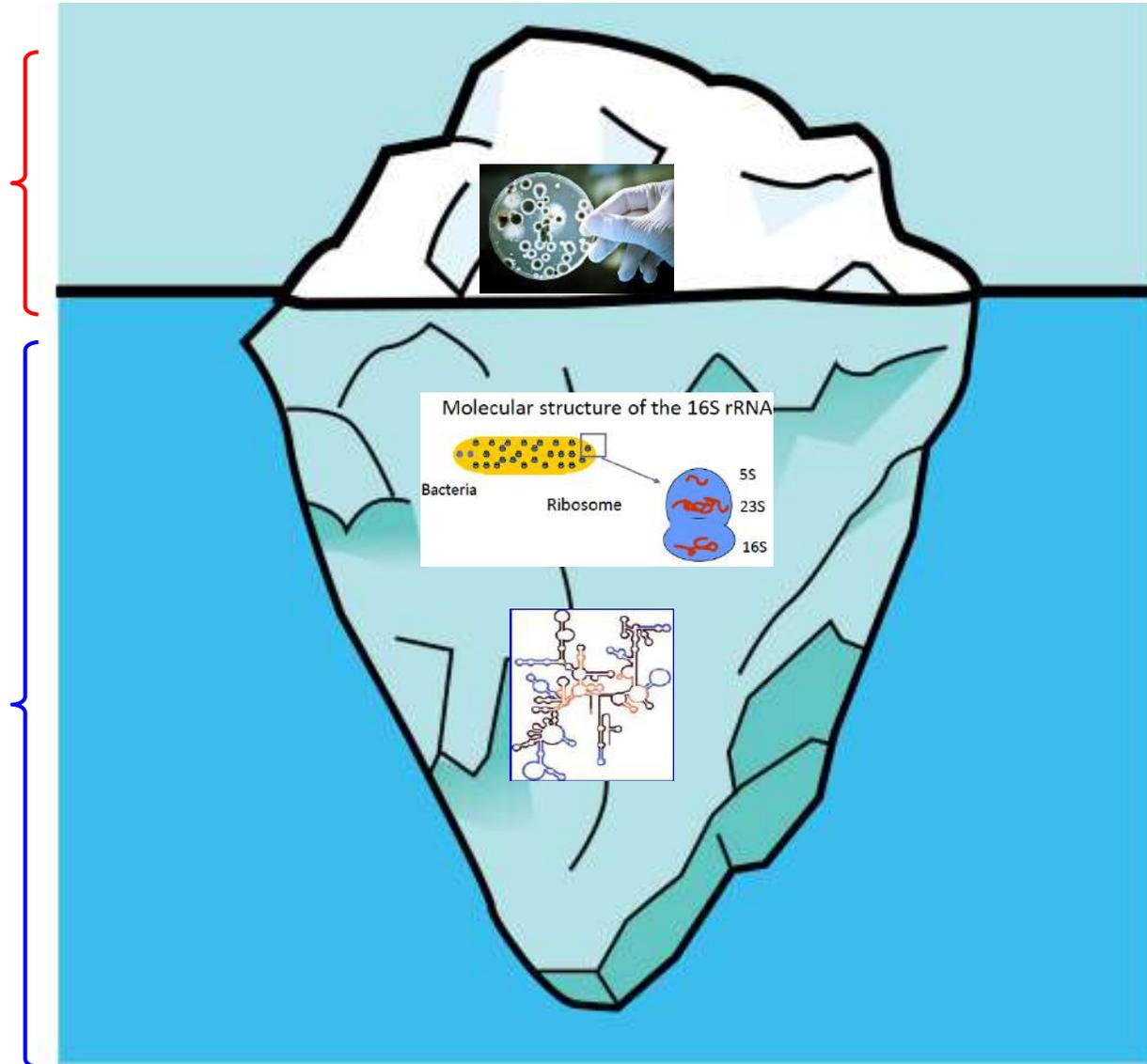
- La palabra microbiota fue introducida en el año 2001 para definir los genomas colectivos del microbiota.
- Formado principalmente por el **Dominio Bacteria**.
- **Eucariotas**, archeas, protozoos, hongos y virus
- El tipo de bacterias es variable entre las personas.
- El microbioma es único para cada individuo



Hasta el 2000 sólo el 30% de la microbiota Intestinal era cultivable {muestras de heces o biopsias intestinales}.

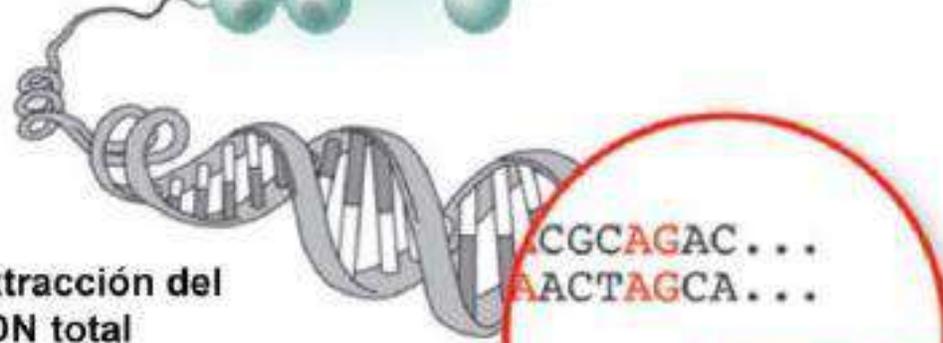
Técnicas de biología molecular para identificar y caracterizar las bacterias no cultivables.

La secuenciación de fragmentos del GEN BACTERIANO 16 S DEL ARN RIBOSOMAL permite la identificación y la clasificación taxonómica de las bacterias presentes en una muestra.





**Comunidad Microbiana**



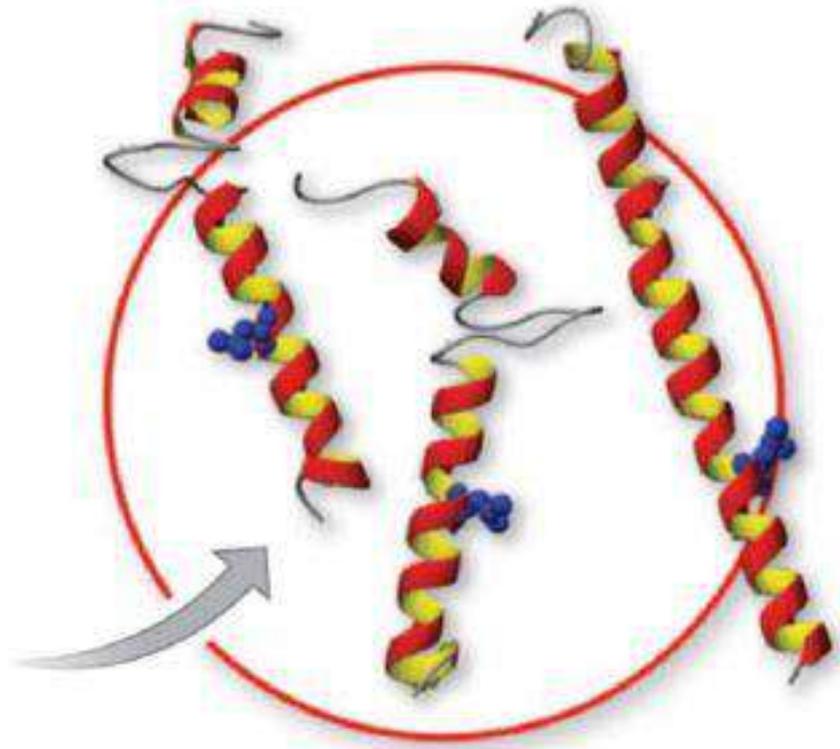
**Extracción del ADN total**

- Búsqueda de genes únicos
- Estudios de todos los genes de la comunidad

TCGCAGAC...  
AACTAGCA...  
CGAACTAGCATTAAA  
CGAAGCAGCATTAA

**Análisis de Secuencia**

- Identificar genes comunes dentro de la comunidad
- Identificar genomas favorecidos por las condiciones ambientales

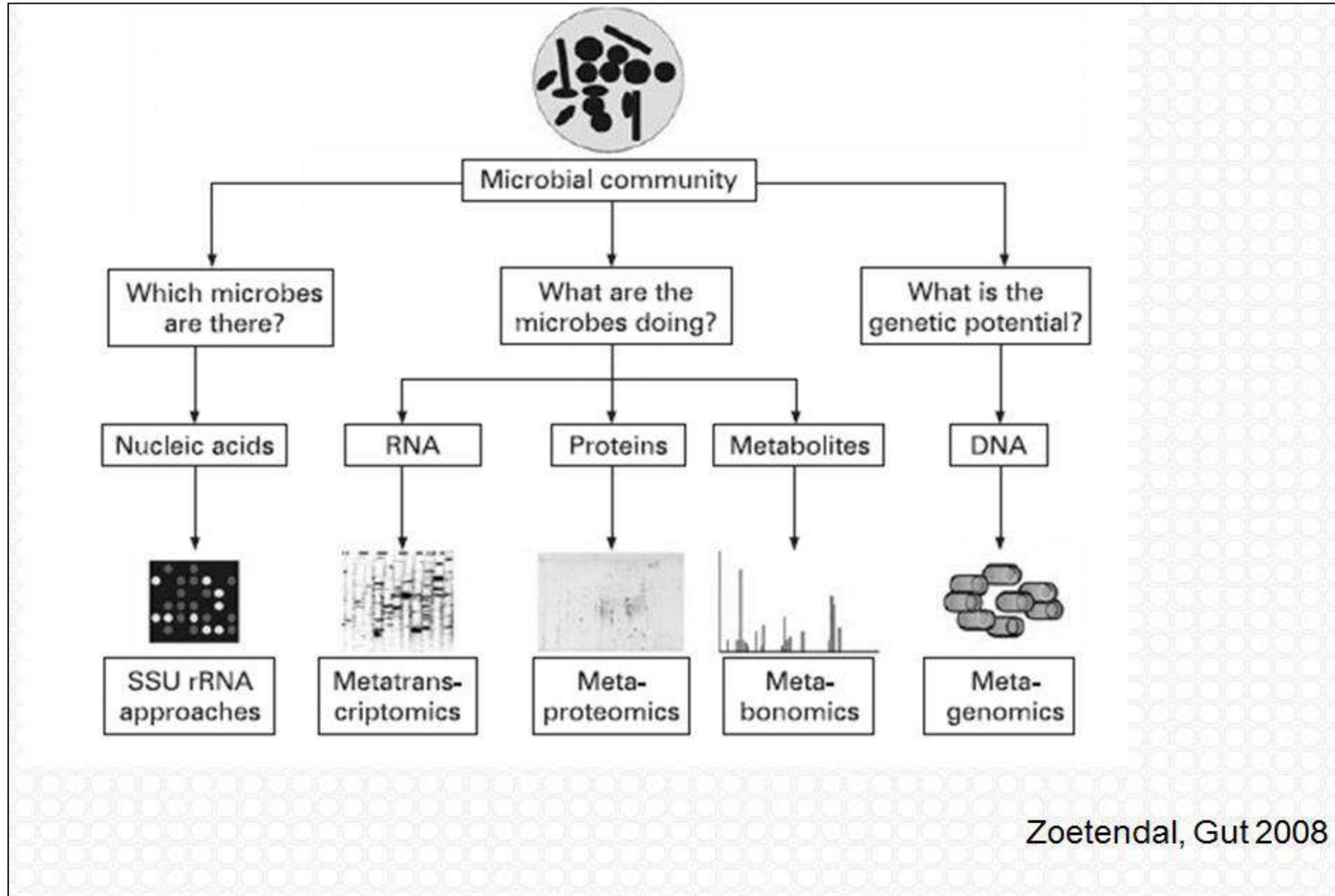


**Análisis Funcional**

- Uso de los estudios metagenómicos como herramientas para responder a preguntas ecológicas o evolutivas

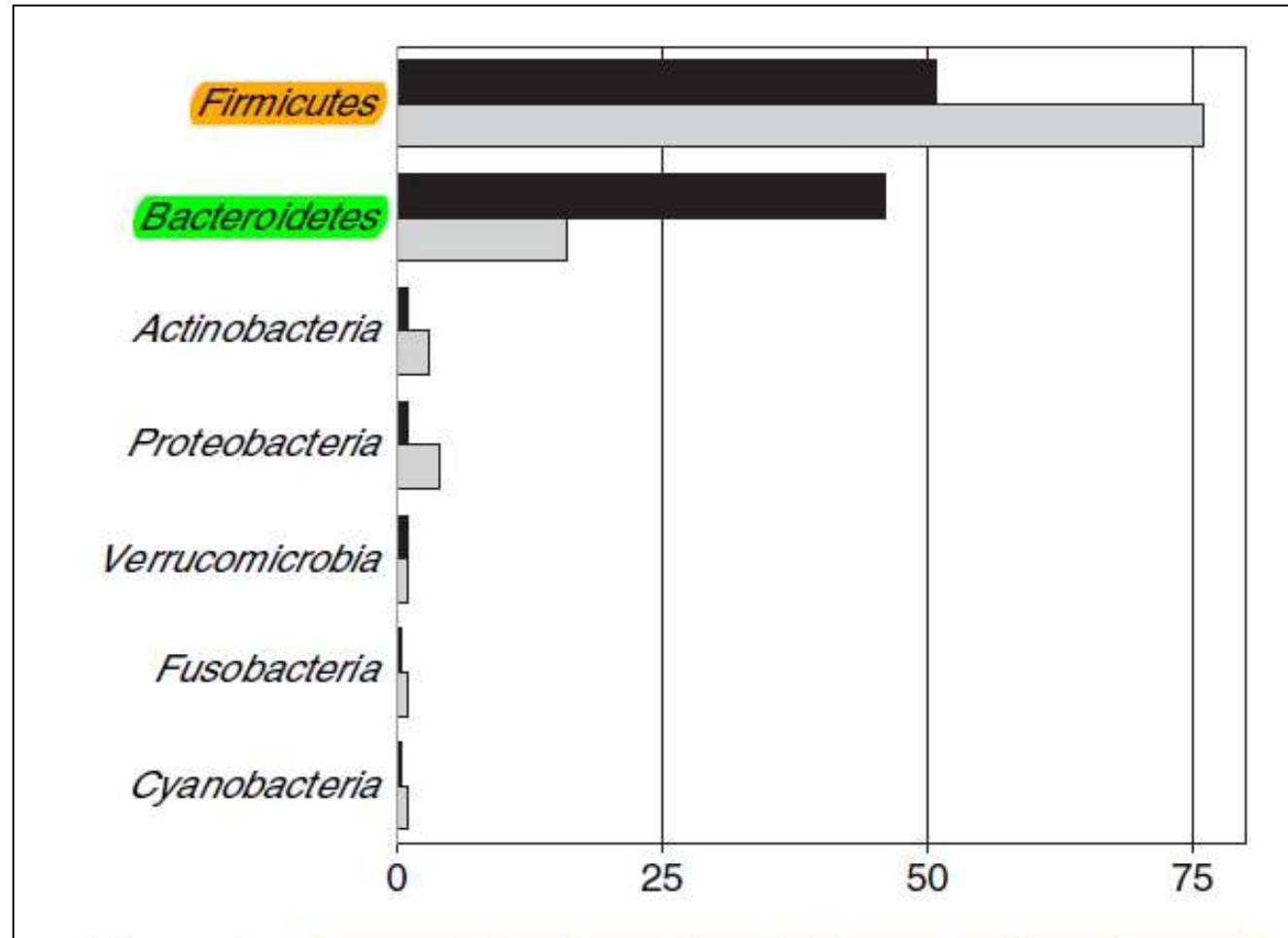
- La a PCR es copiar millones de veces una secuencia específica de ADN blanco por una enzima catalítica : ADN polimerasa;
- Pequeñas de ADN pueden ser sintetizadas y copiadas fielmente.
- Podemos detectar y cuantificar a los ácidos nucleidos mediante PCR en tiempo real.
- PCR rt: genotificación, detección de patógenos y análisis de mutaciones.
- La reacción en cadena de la polimerasa in vitro, amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN .

# Métodos para estudiar el Microbioma



# El Gen 16sRNA y metagenómica

La secuenciación del gen 16S rRNA ofrece una visión del ecosistema microbiano del intestino humano. En LA mucosa intestinal y la luz intestinal existen 7-9 clases o divisiones (filotipos#) del dominio biológico "Bacteria", el 90% de las secuencias son tres clases principales: **FIRMICUTES, BACTEROIDETES o ACTINOBACTERIAS.**



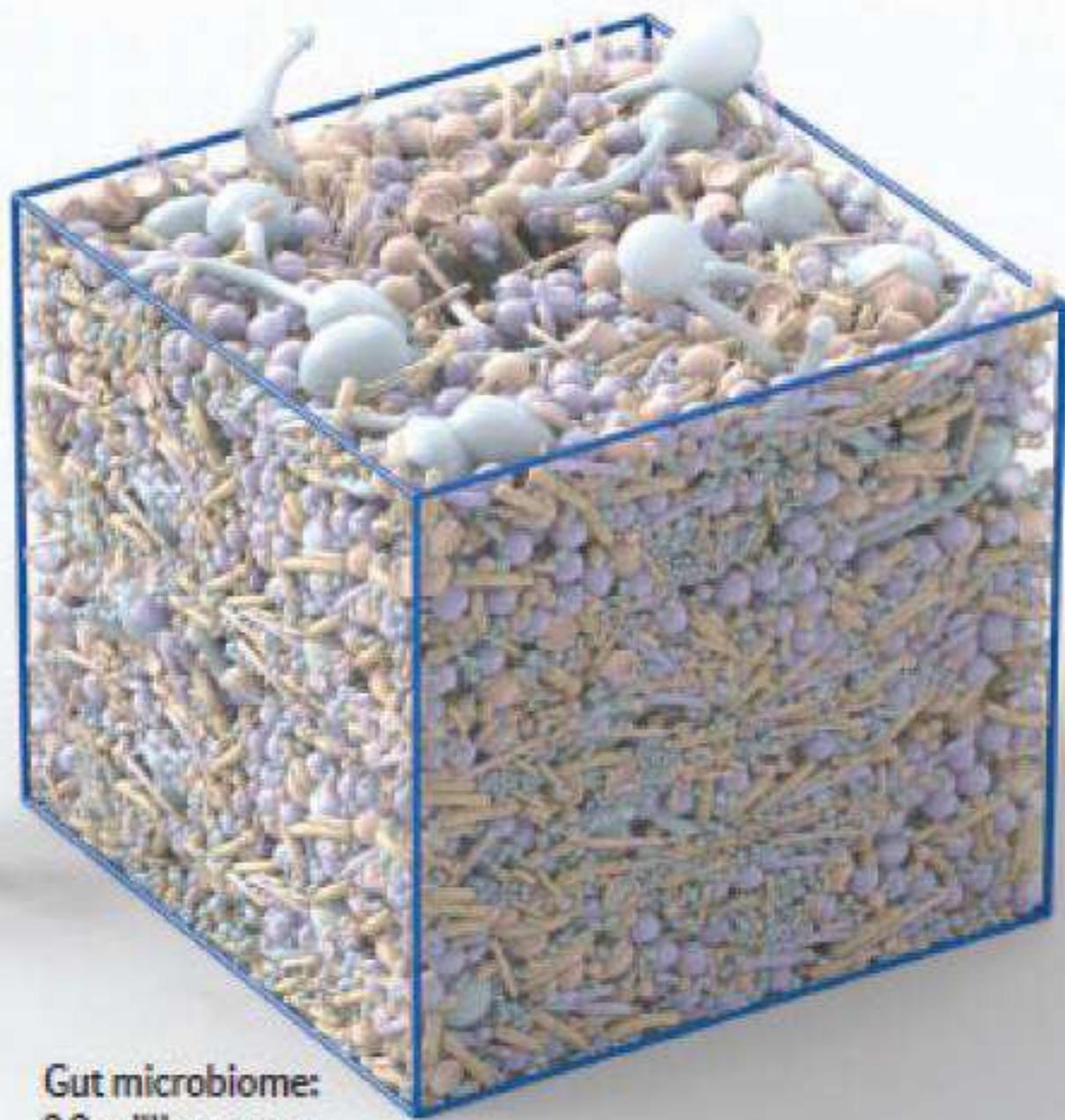
**METAGENÓMICA** estudio del material genético de las muestras recuperadas directamente de un determinado entorno biológico para conocer su composición microbiana, evitando la necesidad de aislamiento y cultivo individual de sus componentes.

**FILOTIPO** grupo microbiológico definido por el grado de similitud entre secuencias de DNA que codifica para el RNA ribosómico 16S, más que por características fenotípicas.

- El número de bacterias en nuestro cuerpo es 10 veces superior al número de células humanas.
- **100 trillones de células bacterianas.**
- En nuestro cuerpo habitan más de 10 mil especies bacterianas diferentes.



Human:  
20,000-25,000 genes



Gut microbiome:  
3.3 million genes

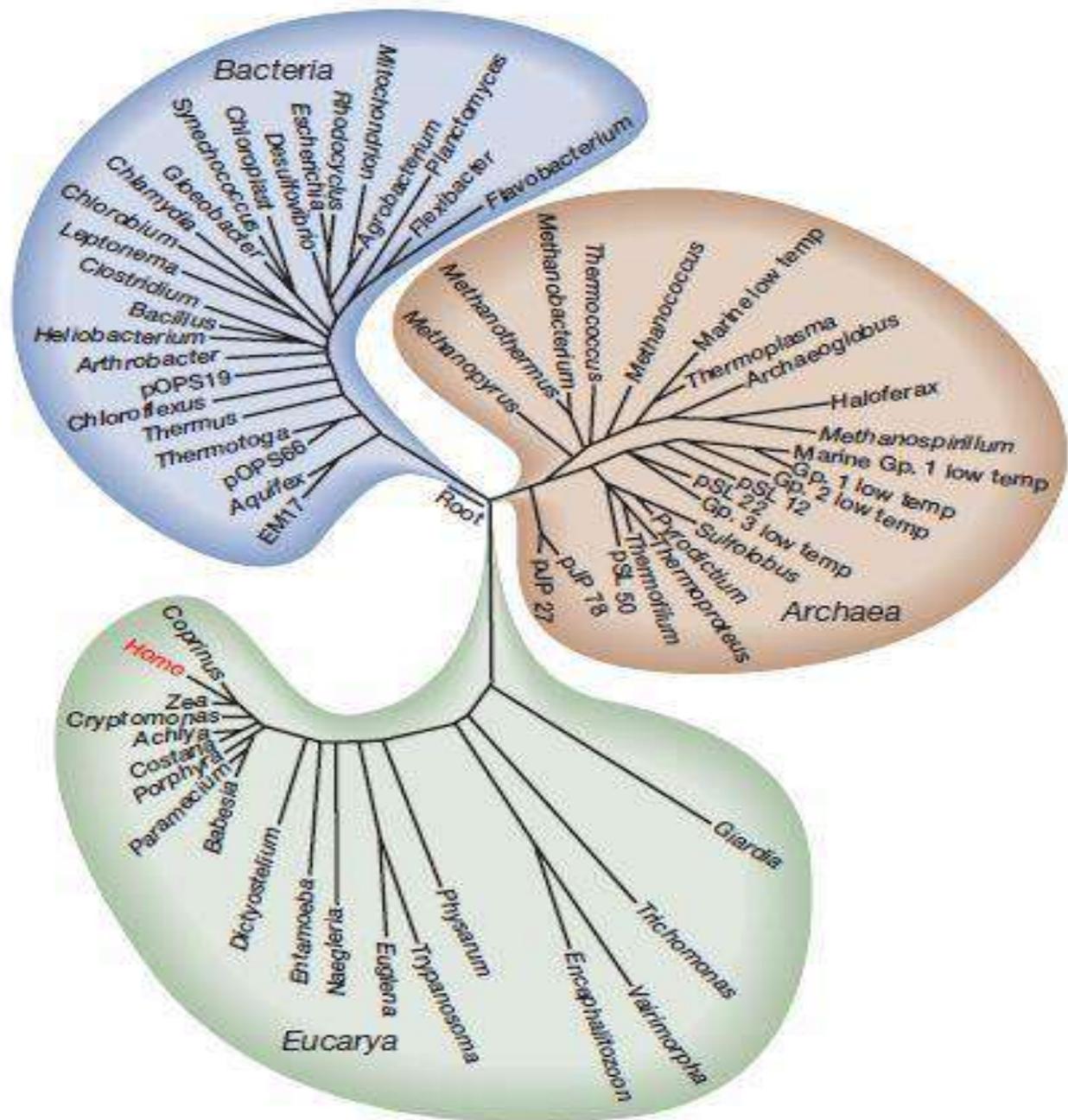
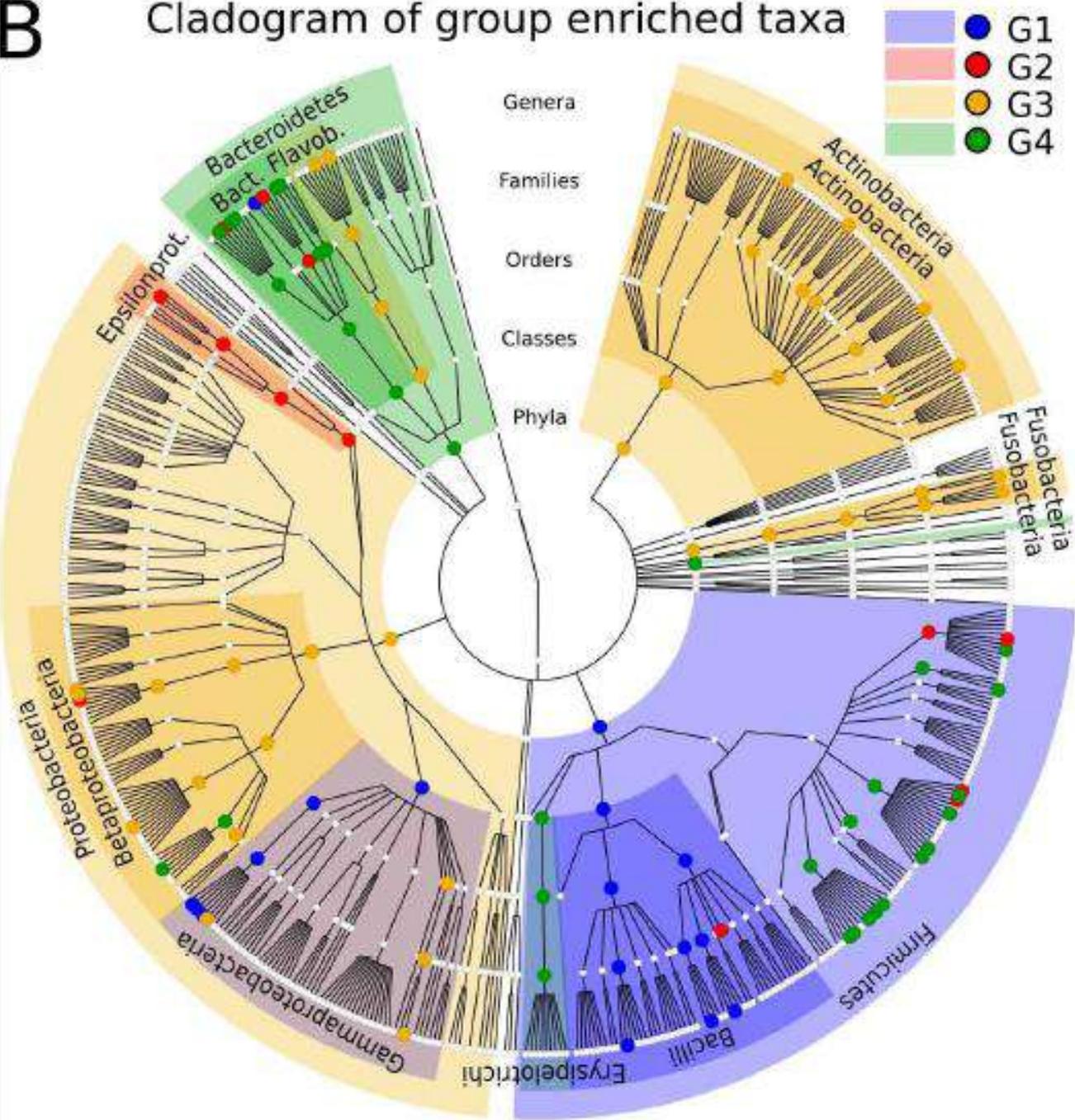


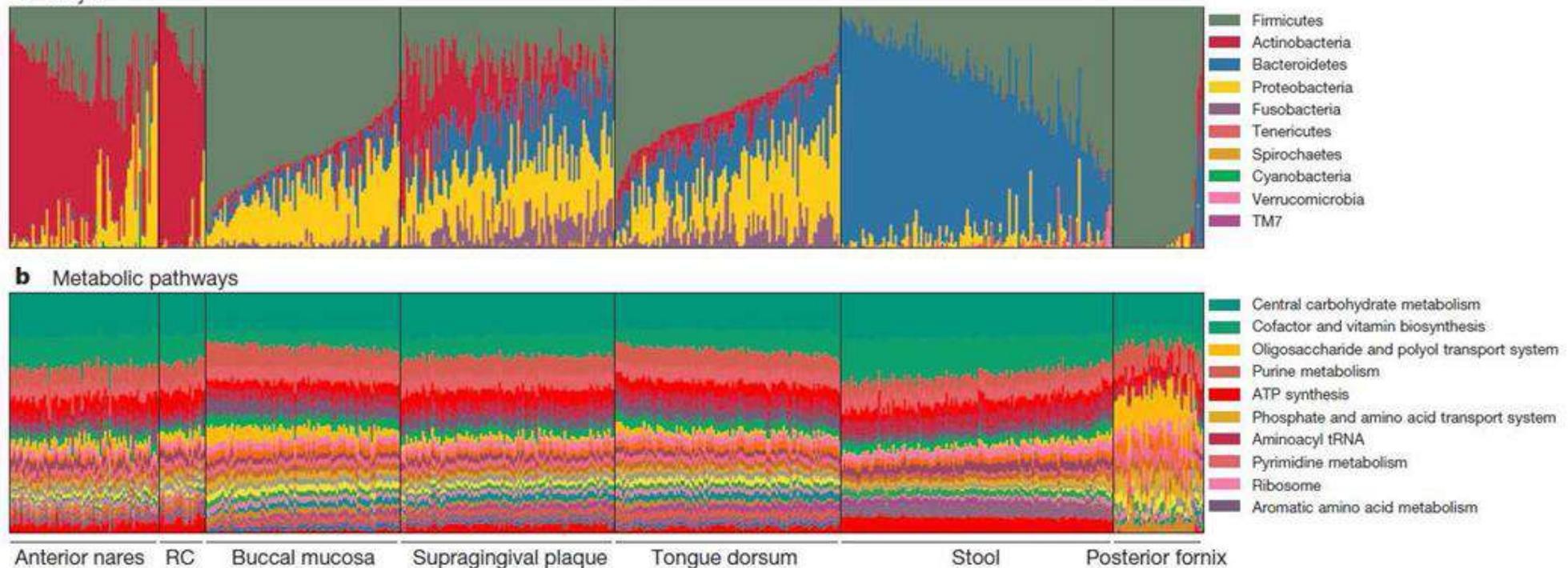
Figure 1.1 Universal Phylogenetic Tree. These evolutionary

**B**

## Cladogram of group enriched taxa



# Proyecto Microbioma Humano



HMP, Nature 2012

- Each site is different in terms of its predominant microbial types
- No core microbiome at every site for everyone
- Considerable variation in health
- Unique fingerprints at each site for individuals
- Generally similar functionality
- Loss and gain of functions at the individual level with strains

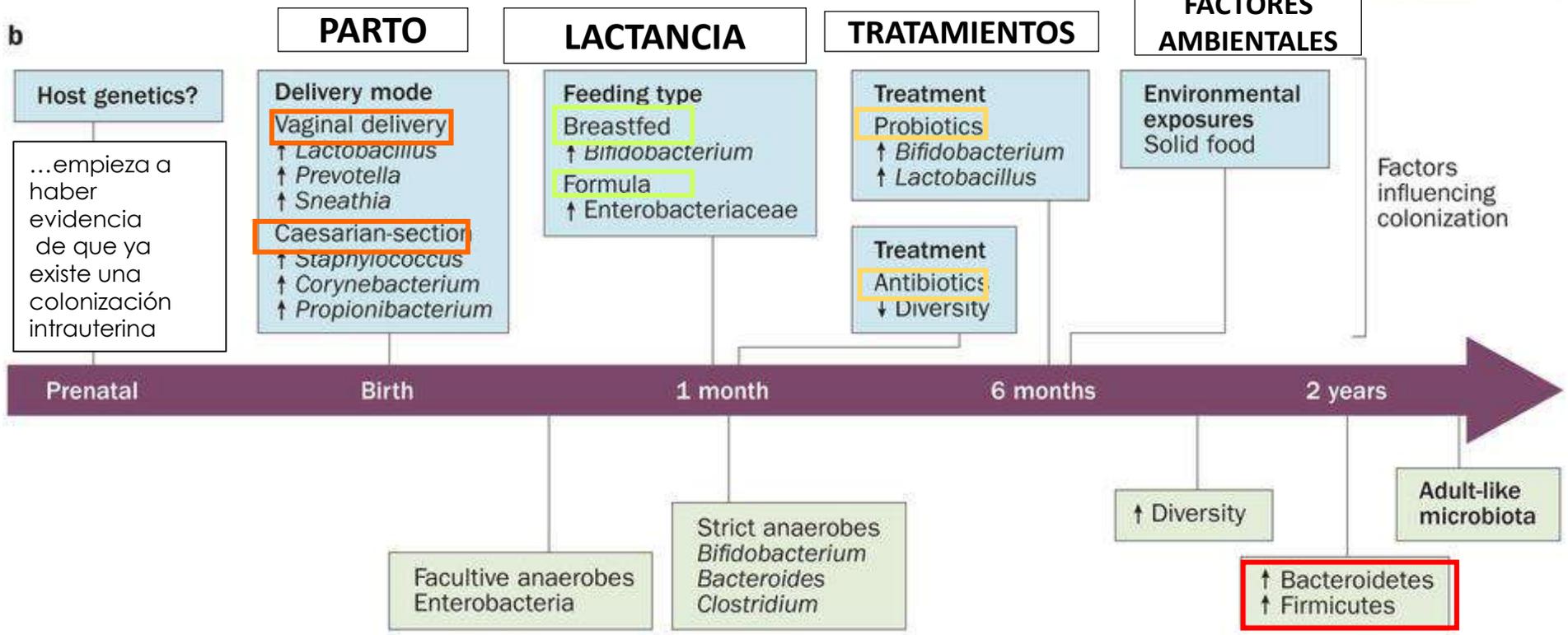
# ADQUISICION DE LA MICROBIOTA

- Al nacer los seres humanos tenemos solo nuestras células somáticas.
- En los primeros años de vida, nuestros cuerpos son colonizados por bacterias hongos y virus que forman una comunidad: La Microbiota.
- El feto humano en condiciones normales esta libre de microorganismos.
- La vía del nacimiento, determina una tendencia en las primeras exposición a los microorganismos en recién nacidos.

# FACTORES QUE CONDICIONAN EL ESTABLECIMIENTO DE LA MICROBIOTA

**a**

Intestinal location	Stomach	Duodenum	Jejunum	Ileum	Colon
Microbes/gram	$1 \times 10^1$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$	$1 \times 10^7$	$1 \times 10^{12}$
Composition	<i>Lactobacillus</i> <i>Helicobacter</i> <i>Veillonella</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Lactococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>	SFB Enterobacteriaceae <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> Lachnospiraceae Proteobacteria Actinobacteria Prevotellaceae



**ENTORNO EXTERNO  
GEOLOCALIZACIÓN – ESTACION DEL AÑO – ESTILO DE VIDA**

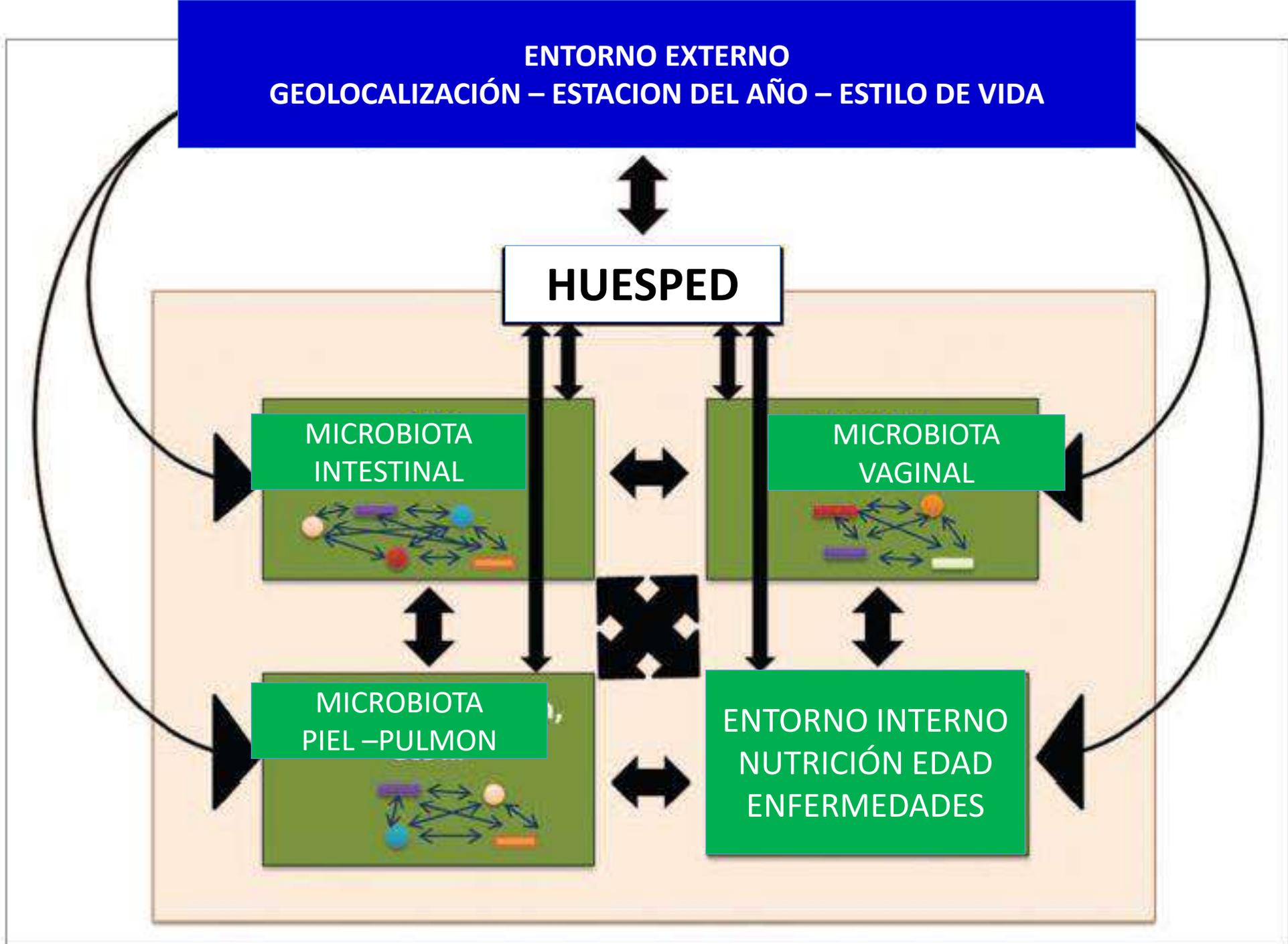
**HUESPED**

**MICROBIOTA  
INTESTINAL**

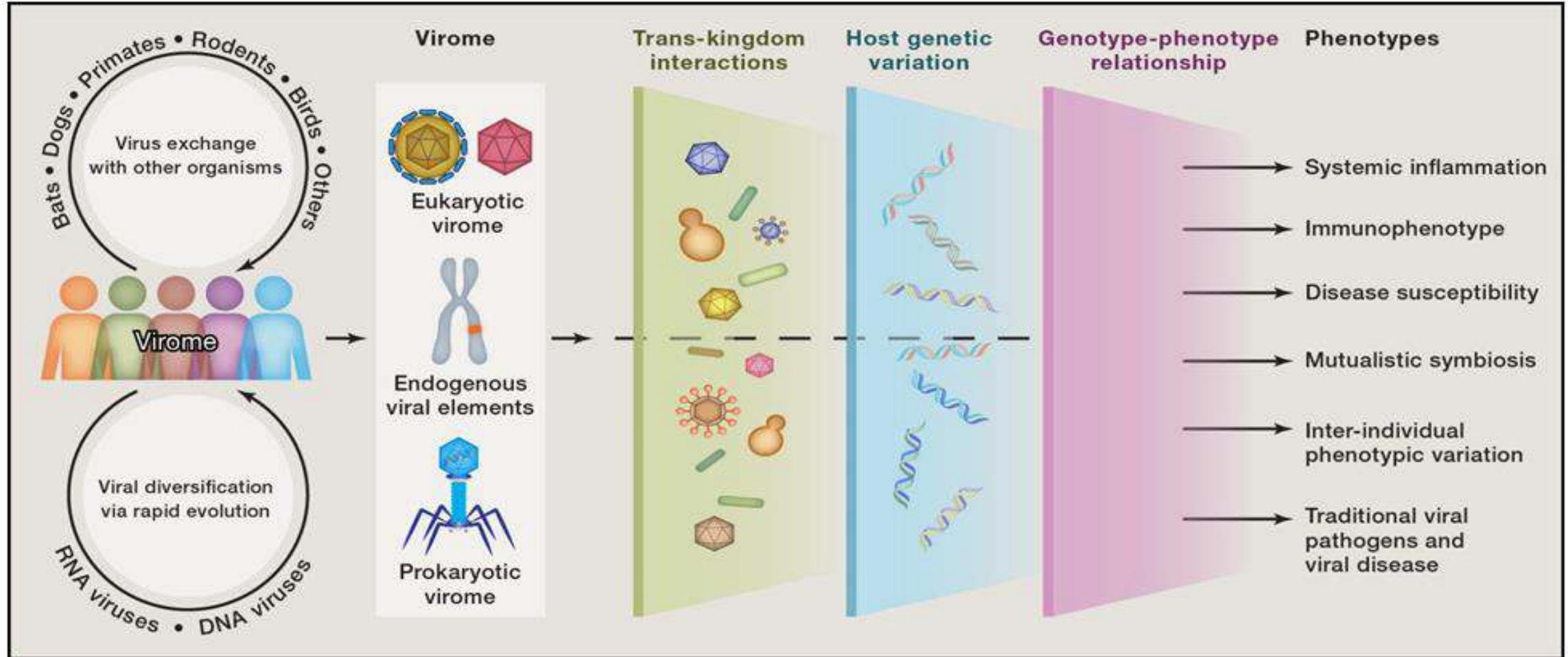
**MICROBIOTA  
VAGINAL**

**MICROBIOTA  
PIEL –PULMON**

**ENTORNO INTERNO  
NUTRICIÓN EDAD  
ENFERMEDADES**



# Rol del Viroma



# MICROBIOTA INTESTINAL

- El intestino humano tiene el área de superficie de 200 metros cuadrados (la piel 2 mts cuadrados.)
- La distribución de los microorganismos a través del tracto gastrointestinal no es homogénea.
- El medio ambiente (jugos gástrico y biliar, jugos pancreáticos y peristalsis) en el estomago e intestino delgado, son una limitante para el crecimiento bacteriano y el número de microorganismos.

Estómago

*Helicobacter pylori*

*Bacteroides fragilis*

*Streptococcus thermophilus*

*Lactobacillus reuteri*

*Lactobacillus casei*

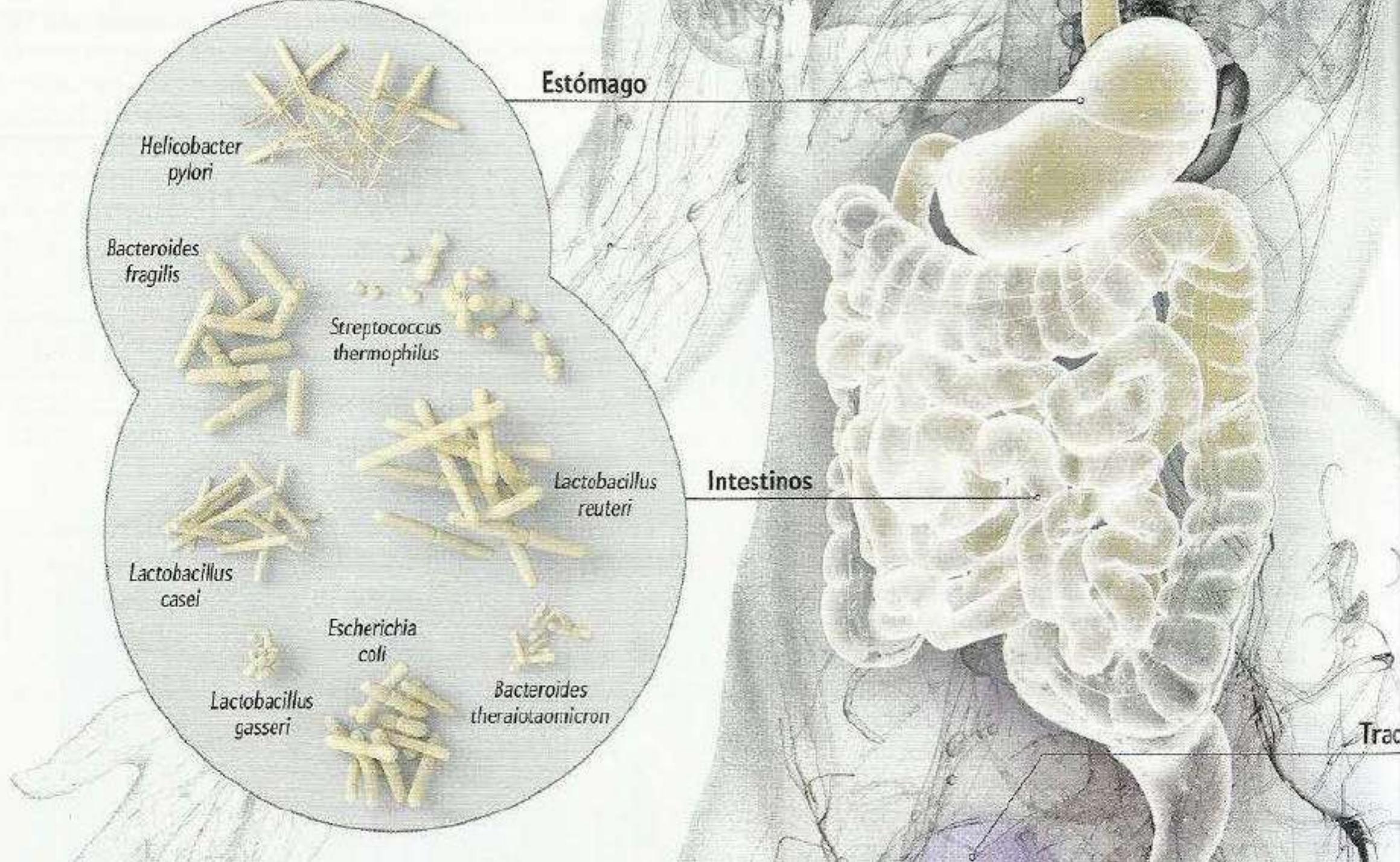
*Escherichia coli*

*Lactobacillus gasseri*

*Bacteroides thetaiotaomicron*

Intestinos

Trac





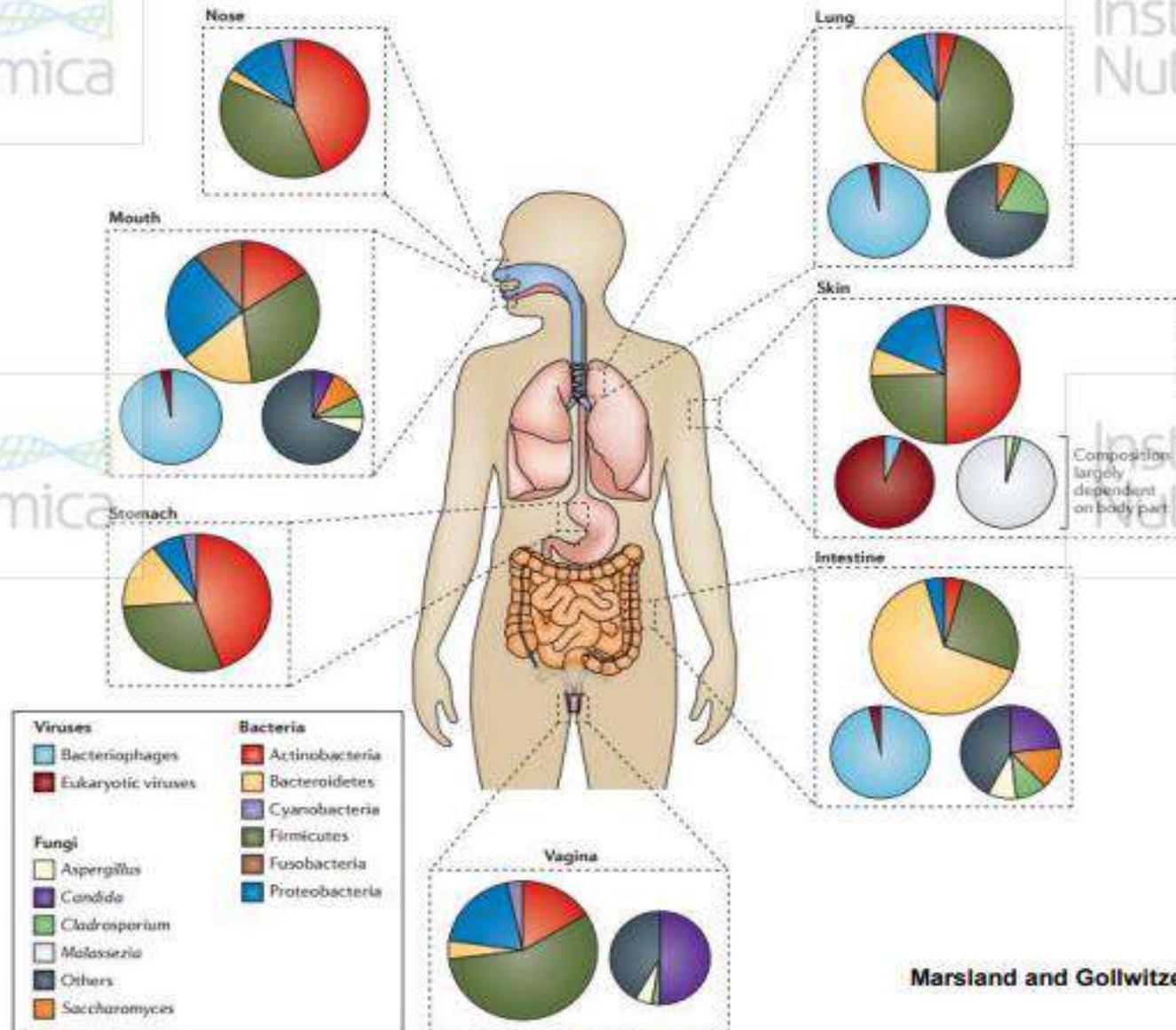
# COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA HUMANA EN DISTINTAS PARTES DEL CUERPO

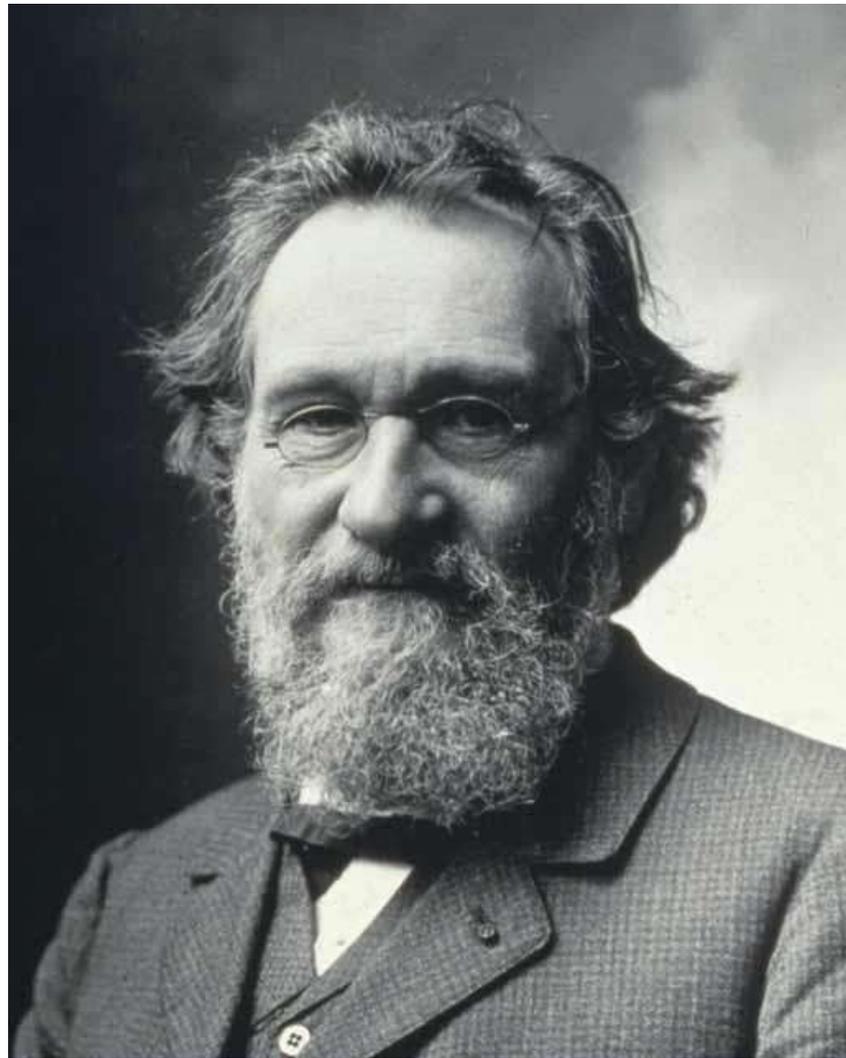
Instituto triGenómica

Instituto NutriGenómi

Instituto triGenómica

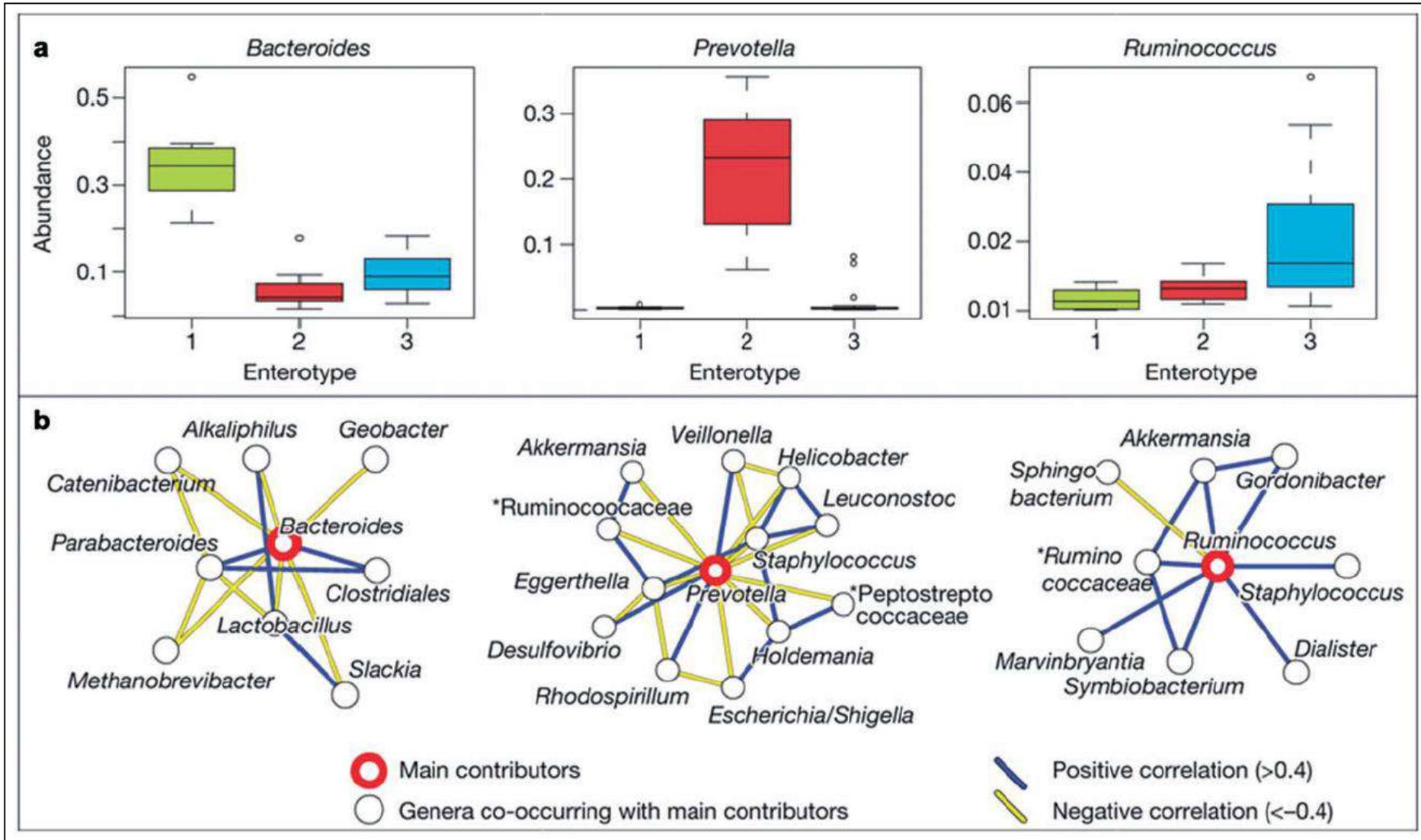
Instituto NutriGenómi





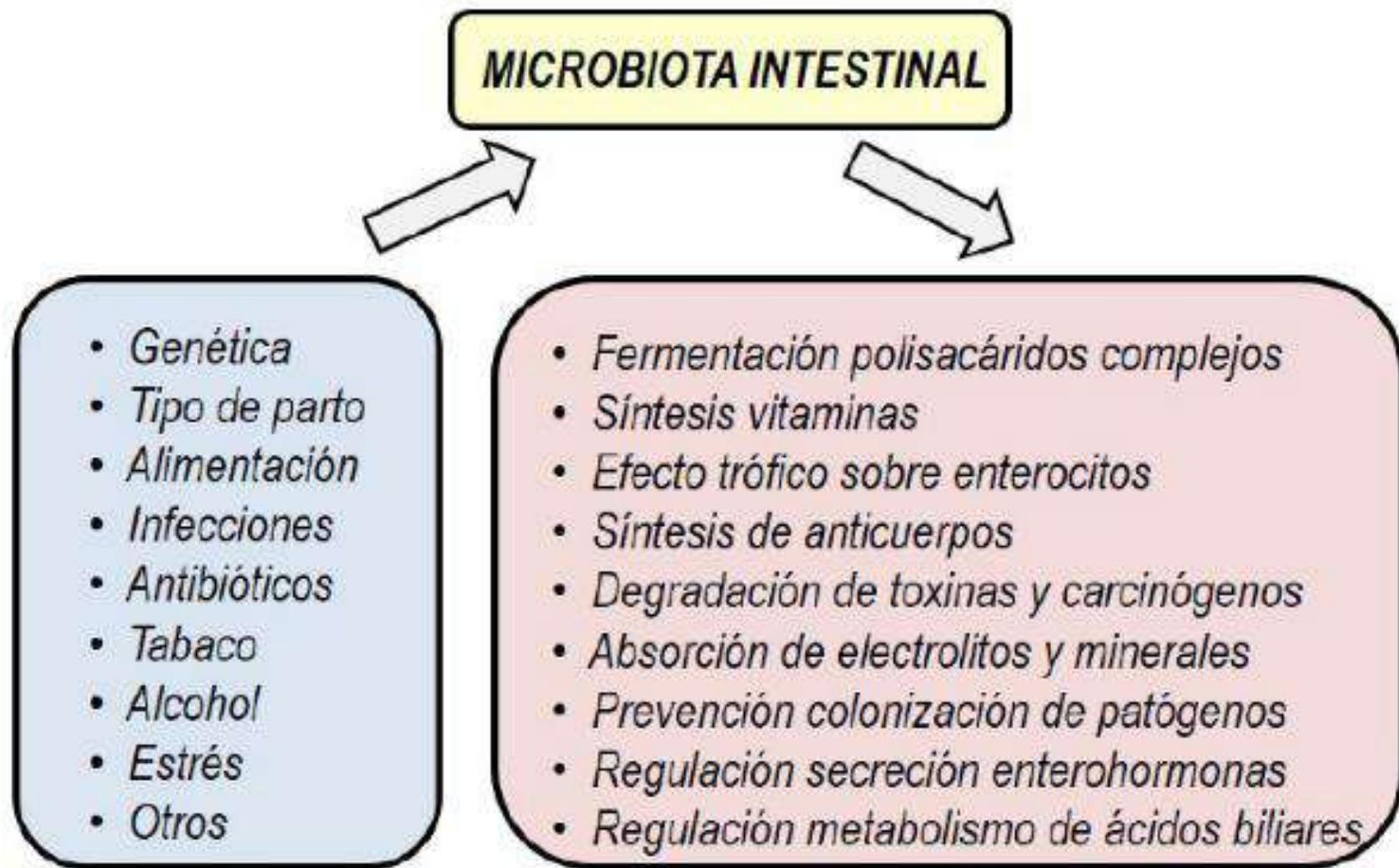
El científico microbiólogo ruso, premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur en Paris, **ELLIE METCHNIKOFF**, postulaba que la modificación de la microbiota intestinal producía efectos positivos para la salud y que podrían influir en el retraso del envejecimiento.

# Los Seres Humanos se Clasifican en tres grandes Fenotipos de Flora Intestinal (Enterotipo)



Conociendo la composición bacteriana se puede establecer la relación entre la alteración de equilibrios ecológicos con estados de enfermedad y pensar una Alternativa terapéutica

# FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL



# FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

- Absorción intestinal de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta
- Conversión de lípidos complejos
- Transporte y depósitos de adipocitos
- Metabolización aeróbica de péptidos y proteínas
- Biotransformación de xenobióticos y sales biliares conjugadas
- Degradación de complejos de oxalatos

# FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA

- Producción de nutrientes: Vitamina K, Vitamina B12 y los Isopropanoides
- Mantiene el pH en las cavidades oral y vaginal
- Estimula la angiogénesis
- Degrada materiales no digeribles de la dieta
- Regula el almacenamiento de energía
- Aumento de absorción de minerales

# FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA

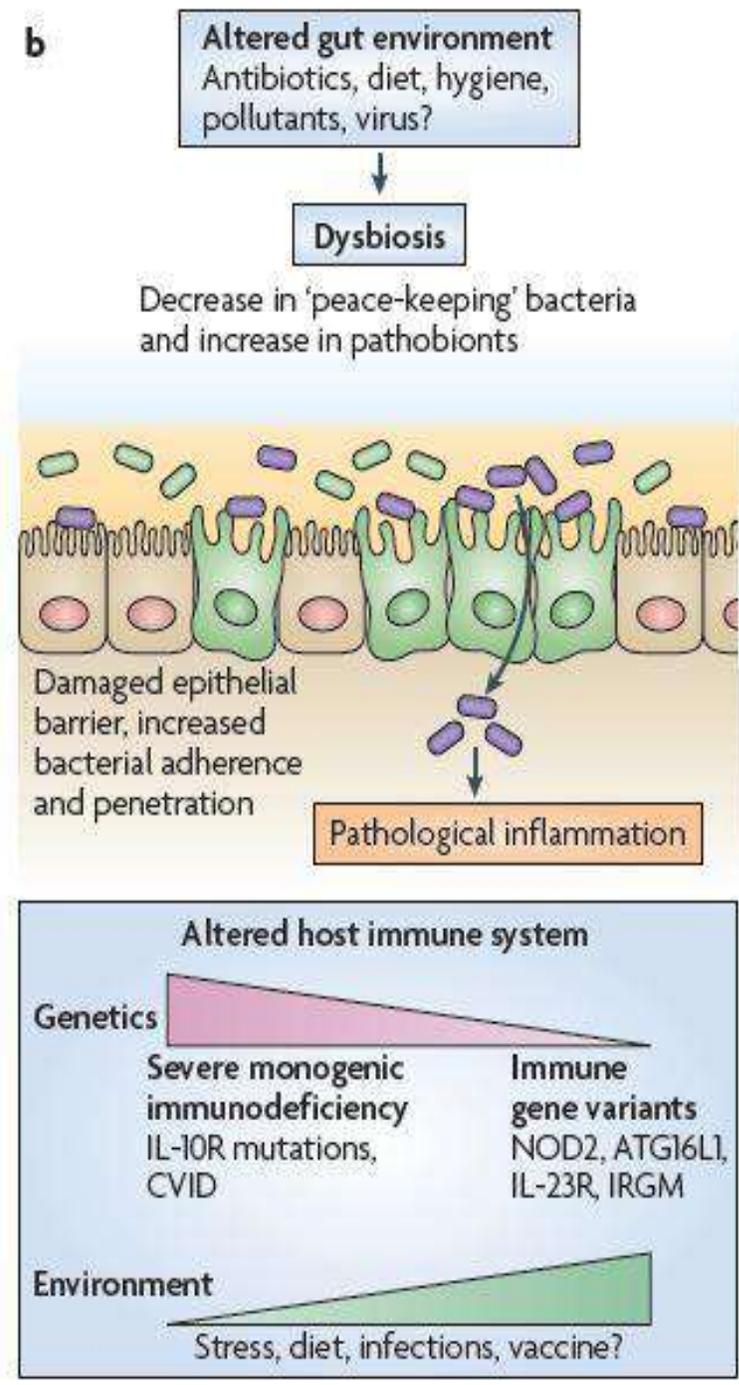
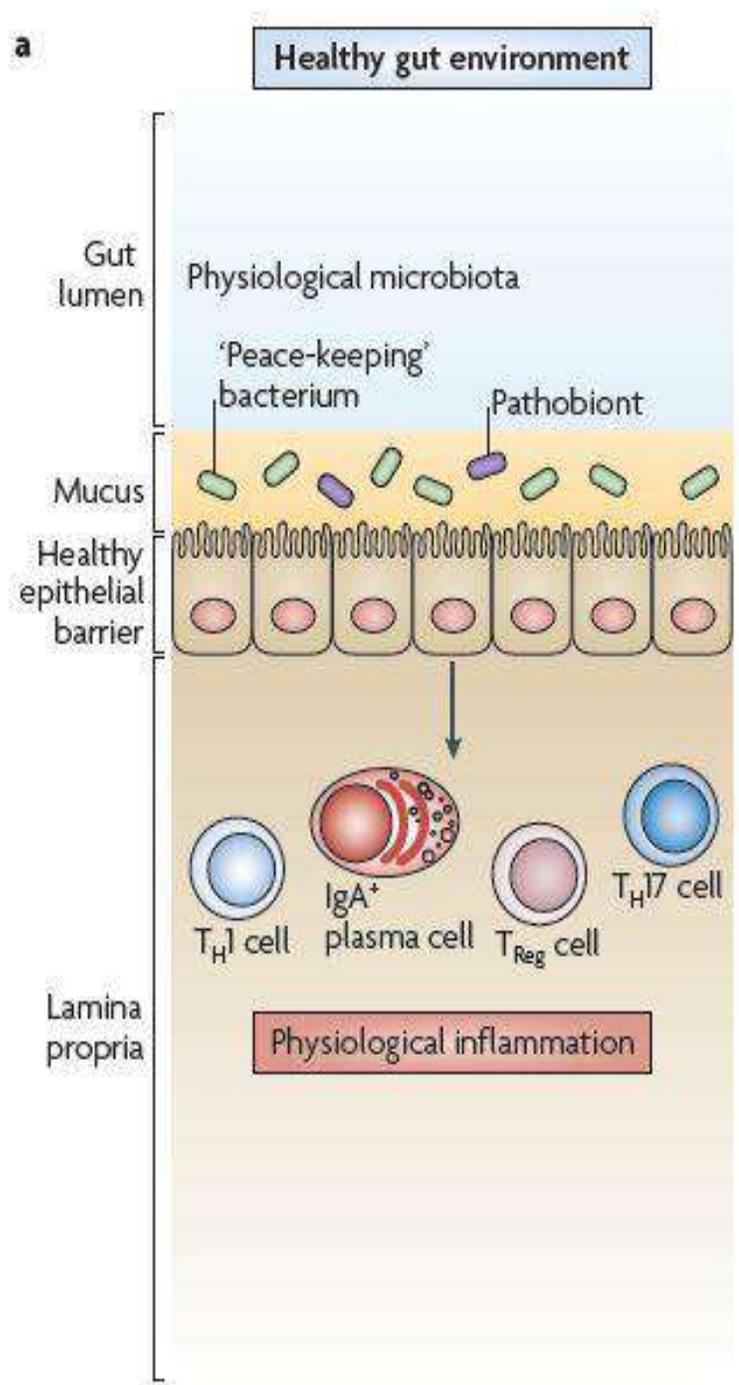
- Contribuye con un 36% de las moléculas pequeñas que se encuentran en la sangre.
- Los ácidos grasos de cadena corta, los ácidos biliares, y los metabolitos de la colina.
- Inactiva sustancias tóxicas y destruye estructuras vegetales
- Interactúan en el desarrollo de microvellosidades intestinales
- Protege estructural y metabólicamente el epitelio intestinal en la fermentación de fibras dietarias no-digeribles y nutrientes que el organismo no degrada.

# ¿Donde se genera este Equilibrio?

- El aumentado gradiente de microbios indígenas del estómago al colon, se encuentra una distribución radial de microorganismos en cada compartimiento del intestino.

Hay 4 micro ambientes:

- Luz
- Moco
- Epitelio
- Lámina Propia

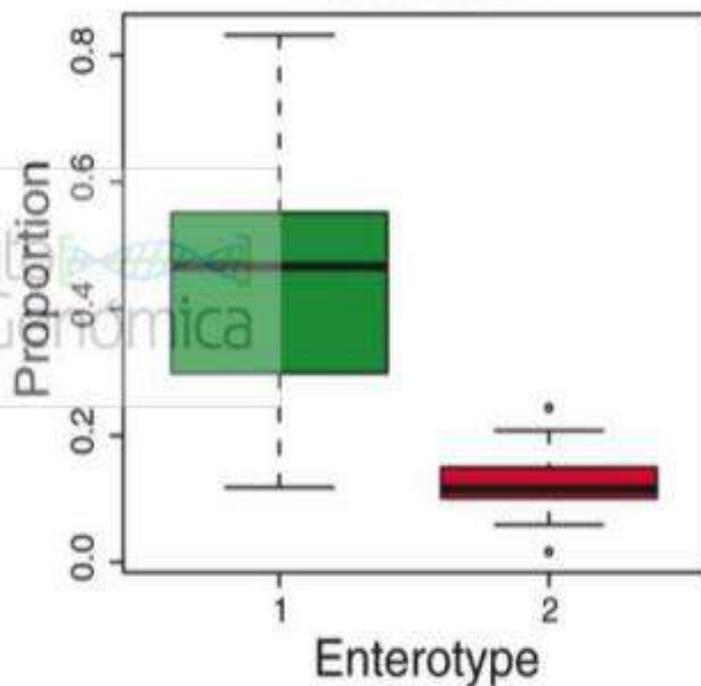


# LA DIETA: PRINCIPAL MODULADOR DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Instituto  
NutriGenómica

Abundancia de proteína

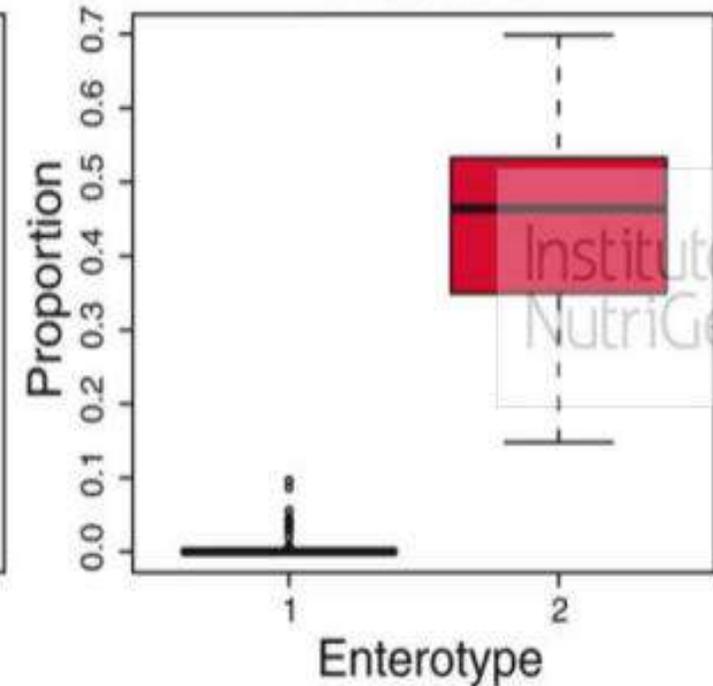
*Bacteroides*



Instituto  
NutriGenómica

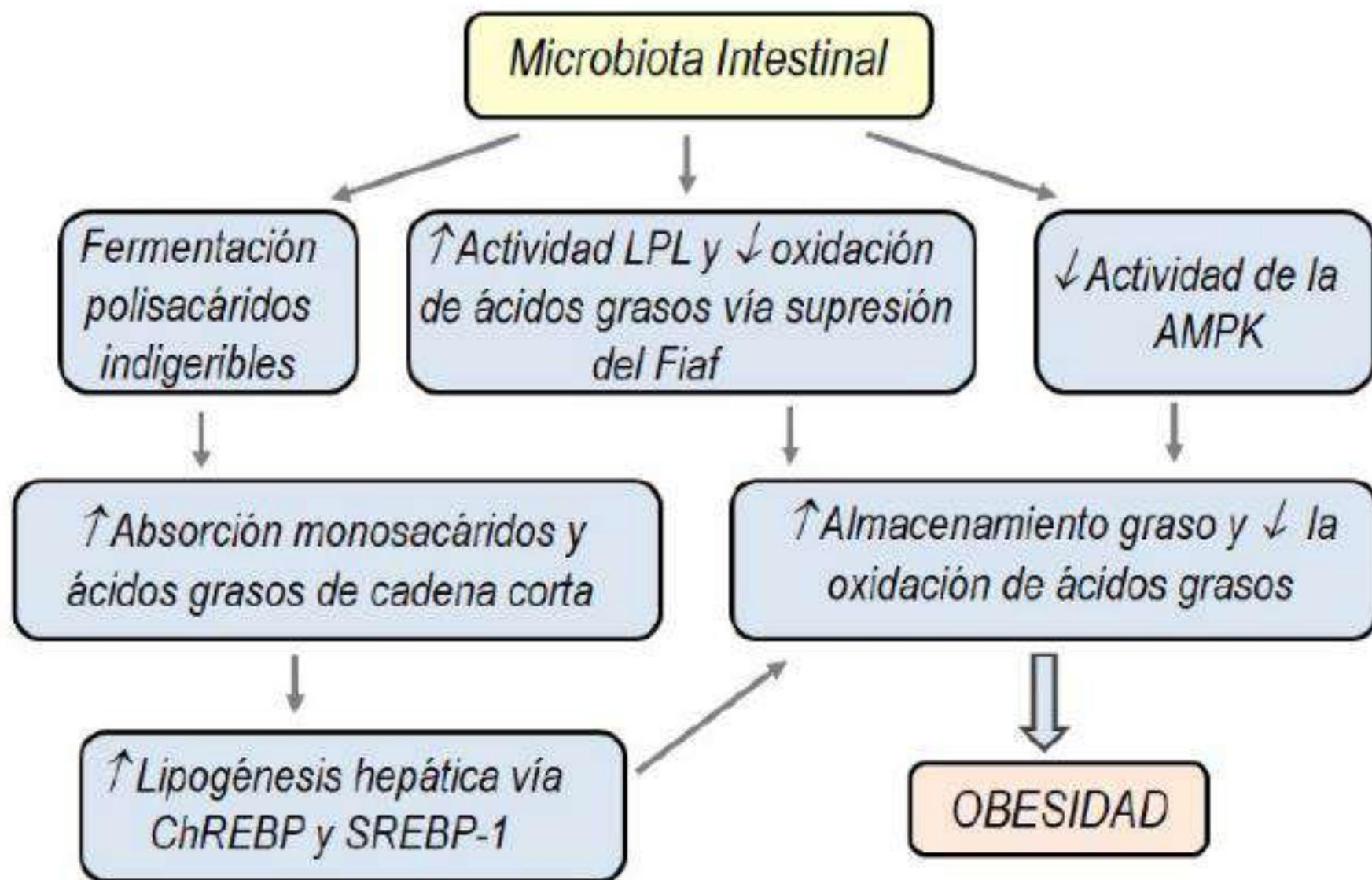
Abundancia de carbohidratos

*Prevotella*



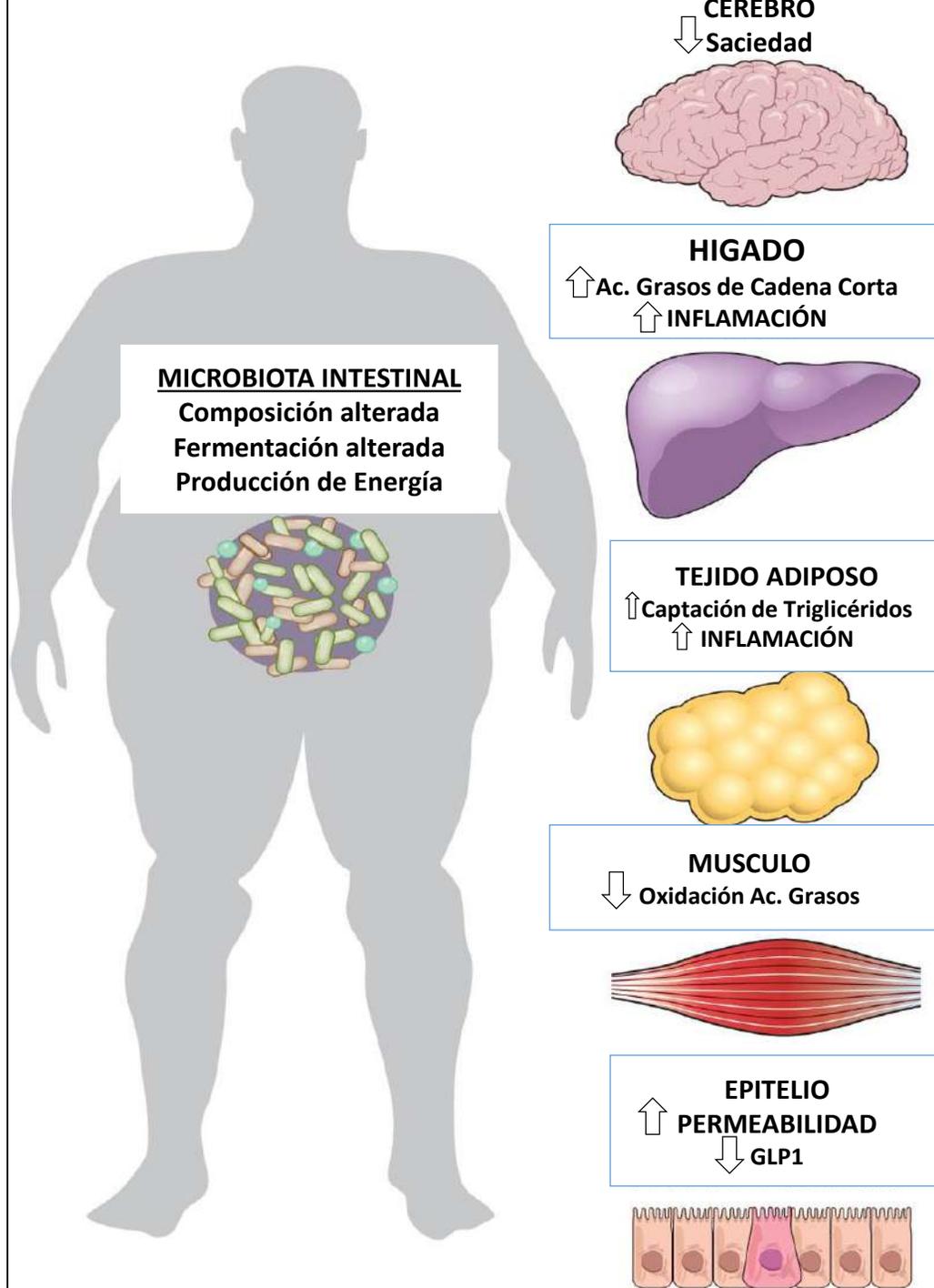
# MICROBIOTA Y OBESIDAD

## Mecanismos implicados



La Akkermansia Muciniphila (Verrucomicrobia) habita normalmente en la capa de mucus intestinal; 3% a 5% de la comunidad bacteriana. Disminuida en la obesidad y diabetes 2 . Correlaciona inversamente con el peso corporal en humanos y roedores. Regula la permeabilidad intestinal y la inflamación metabólica postprandial, al regular el paso de lipopolisacáridos desde el intestino hacia la circulación .

<i>Algunas bacterias asociadas a la obesidad, delgadez o normalidad</i>	
<i>Obesidad</i>	<i>Delgadez o Normalidad</i>
<i>Enterobacter cloacae B29</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
	<i>Bifidobacterium breve B-3</i>
	<i>Bifidobacterium animalis</i>
	<i>Akkermansia muciniphila</i>



La alteración de los procesos  
Nutricionales de la  
Microbiota impacta  
en todos los órganos  
generando  
**INFLAMACIÓN** e  
Insulinorresistencia

# Helicobacter Pylori y ganancia de peso corporal

- Existe una asociación inversa entre la prevalencia de Helicobacter pylori y sobrepeso u obesidad.
- La erradicación del H. Pylori en humanos se acompaña de una ganancia progresiva de peso corporal .
- La erradicación de H. pylori se asoció a un incremento de 3 kg de peso corporal en comparación al placebo .

## **Hipótesis Avanzada**

- El H. pylori en condiciones normales controla la secreción gástrica de ghrelina, y también regula la producción de leptina que en algunos estudios aparece disminuida después de su eliminación.
- El incremento de la Ghrelina, luego de su eliminación gástrica se asocia a un aumento de sus niveles circulantes, promoviendo la ingesta alimentaria.

Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, et al. Randomised clinical trial: Helicobacter pylori eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:922-929.

Lender N, Talley NJ, Enck P, et al. Review Article: Associations between Helicobacter Pylori and Obesity- -An Ecological Study. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:24-31.

Francois F, Roper J, Joseph N, et al. The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. BMC Gastroenterol 2011;11:37.



# The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes

Ömrüm Aydın<sup>1,2</sup> · Max Nieuwdorp<sup>2,3,4</sup> · Victor Gerdes<sup>1,2</sup>

Published online: 21 June 2018

- .- La microbiota intestinal está asociada con el síndrome metabólico y comorbilidades relacionadas.
- .- La obesidad, la DM2 y la enfermedad del hígado graso (NAFLD / NASH) parecen estar relacionadas con una composición microbiana alterada.

# Factores que Alteran el Ecosistema Intestinal

## FACTORES EXTERNOS

- Administración de antibióticos, AINES, antiácidos, ACO, relajantes musculares, sales de hierro y tratamientos de quimioterapia o radioterapia.
- Situaciones de estrés.
- Dietas pobres en fibra y ricas en proteínas, grasas y azúcares simples.
- Cambios en la alimentación, trabajo, viajes...
- Proceso propio del envejecimiento {disminución de los microorganismos con efectos beneficiosos (bifidobacterias) e incremento de clostridios y enterobacterias}.

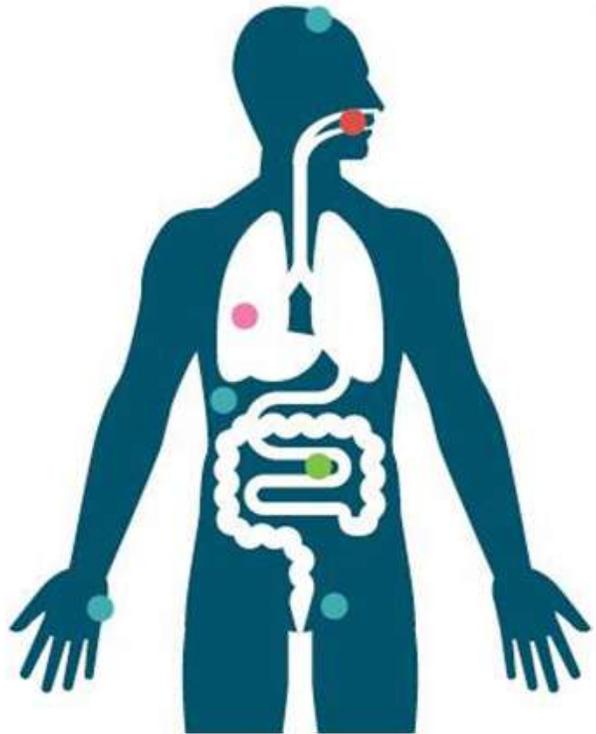
## ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

- Síndrome de intestino irritable.
- Gastroenteritis infecciosa aguda
- Malabsorción de lactosa.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Cáncer colorrectal
- Infección por *Helicobacter pylori*.
- Enterocolitis necrotizante.
- Diarrea asociada al tratamiento antibiótico.

# ROL DE LA DIETA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

Dieta	Efecto en la población bacteriana
Alta en grasas	↓ <i>Bifidobacteria</i> spp
Alta en grasas y azúcares simples	↑ <i>Clostridium innocuum</i> , <i>Catenibacterium mitsuokai</i> <i>Enterococcus</i> spp. ↓ <i>Bacteroides</i> spp.
Restricción de carbohidratos	↑ Bacteroidetes
Restricción de calorías	↓ <i>Clostridium coccoides</i> , <i>Lactobacillus</i> spp, <i>Bifidobacteria</i> spp (previene el crecimiento de las bacterias).
Carbohidratos complejos	↓ <i>Mycobacterium avium</i> subsp <i>paratuberculosis</i> y <i>Enterobacteriaceae</i> . ↑ <i>Bifidobacterium longum</i> subsp <i>longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Bifidobacterium thetaiotaomicron</i> .
Azúcares refinados	↑ <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium difficile</i> .
Vegetariana	↓ <i>Escherichia coli</i>
Alta en AGPI $\omega$ 6 de aceite de cártamo	↓ Bacteroidetes ↑ Firmicutes, Actinobacteria y Proteobacteria.

# El Microbioma Humano



- BOCA**
- *Alternaria*
  - *Aspergillus*
  - *Aureobasidium*
  - *Candida*
  - *Cladosporium*
  - *Cryptococcus*
  - *Fusarium*
  - *Gibberella*
  - *Glomus*
  - *Pichia*
  - *Saccharomyces*
  - *Teratosphaeria*

- PULMON**
- *Aspergillus*
  - *Candida*
  - *Cladosporium*
  - *Penicillium*
  - *Cryptococcus*

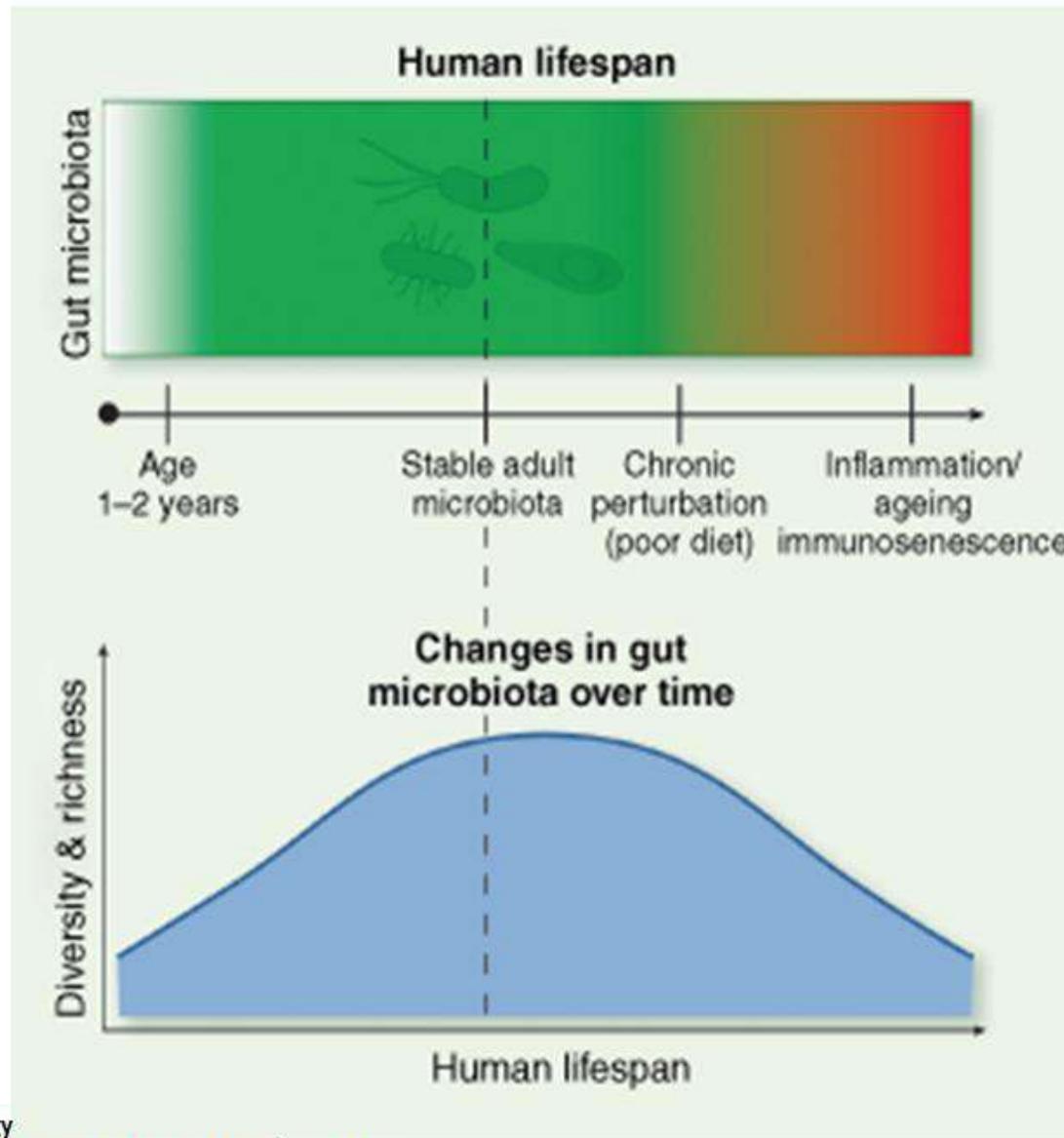
- GASTRO INTESTINAL**
- *Aspergillus*
  - *Candida*
  - *Cladosporium*
  - *Cryptococcus*
  - *Fusarium*
  - *Penicillium*
  - *Pneumocystis*
  - *Mucor*
  - *Saccharomyces*

- PIEL**
- *Candida*
  - *Cryptococcus*
  - *Debaryomyces*
  - *Epidermophyton*
  - *Malassezia*
  - *Microsporum*
  - *Rhodotorula*
  - *Trichophyton*
  - *Aspergillus*
  - *Chrysosporium*
  - *Epicoccum*
  - *Leptosphaerulina*
  - *Penicillium*
  - *Phoma*
  - *Saccharomyces*
  - *Ustilago*

\*Potentially pathogenic lineages

Cándida y Aspergilus son las especies mas comunes del microbioma  
La Disrrupción del Microbioma predispone a infecci3n de Pat3genos graves  
La alteraci3n del balance microb1otico predispone a las infecciones mic3ticas

# La microbiota intestinal y la expectativa de vida



# Para Recordar de la microbiota

- Debemos incorporar a nuestros temas de estudio la Metagenómica, transcripómica y Metabolómica
- Aprender del equilibrio entre Viroma y Bacterias.
- Conocer el impacto en el Sistema Inmune de la Alteración del Equilibrio del Microbioma Humano.
- Uso irracional de Antibióticos que alteren el Microbioma Humano.
- Uso de los Prebióticos, Probióticos y Metabióticos en la prevención de enfermedades y los protocolos terapéuticos modernos.

# Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart  
Association®



*Learn and Live*<sup>SM</sup>

**Fatty Liver : A Novel Component of the Metabolic Syndrome**  
Anna Kotronen and Hannele Yki-Järvinen

*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:27-38: originally published online August 9,  
2007

doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology is published by the American Heart Association,  
7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214

Copyright © 2007 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 1079-5642. Online  
ISSN: 1524-4636

# Ectopic Fat, Insulin Resistance, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

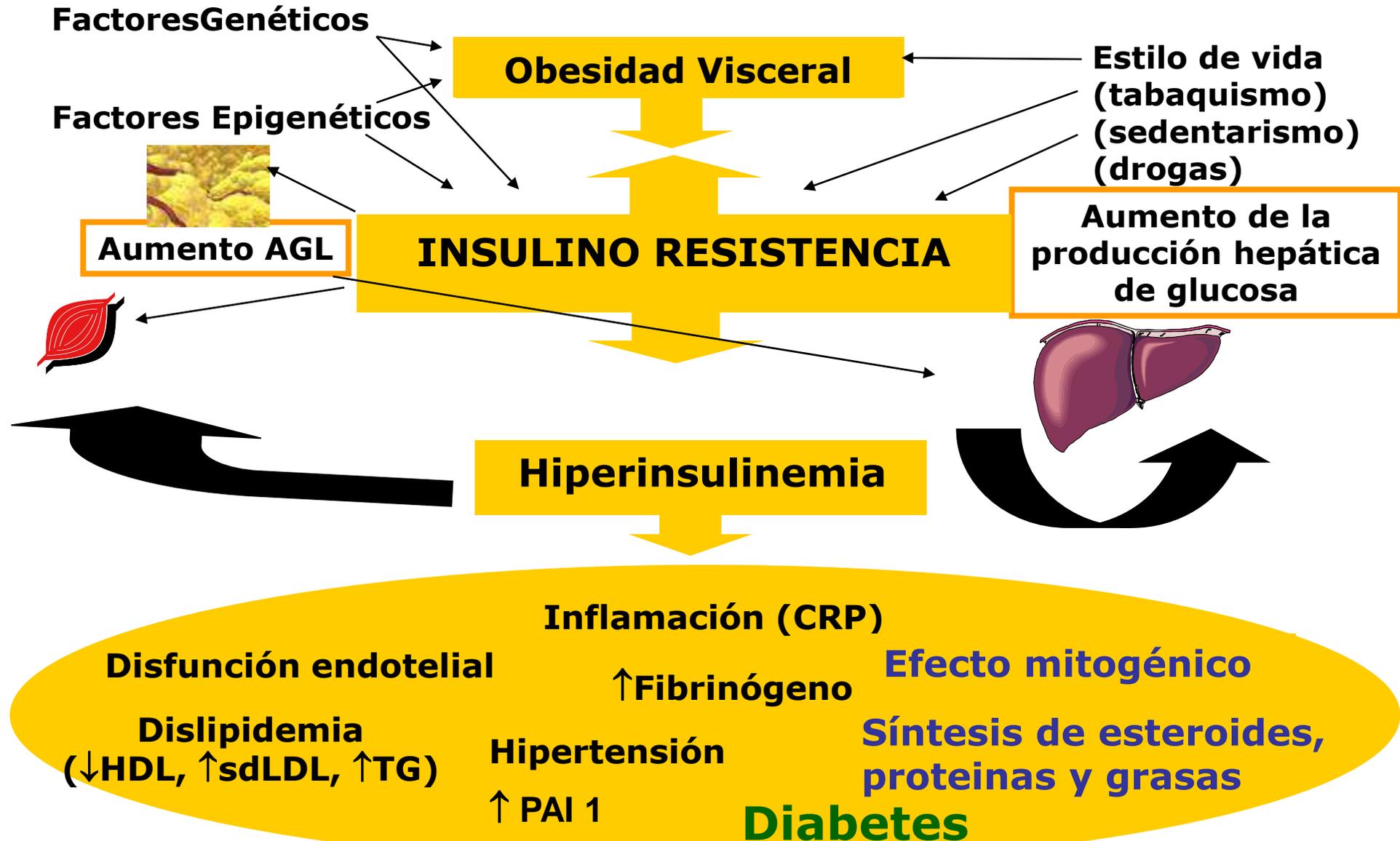
## Implications for Cardiovascular Disease

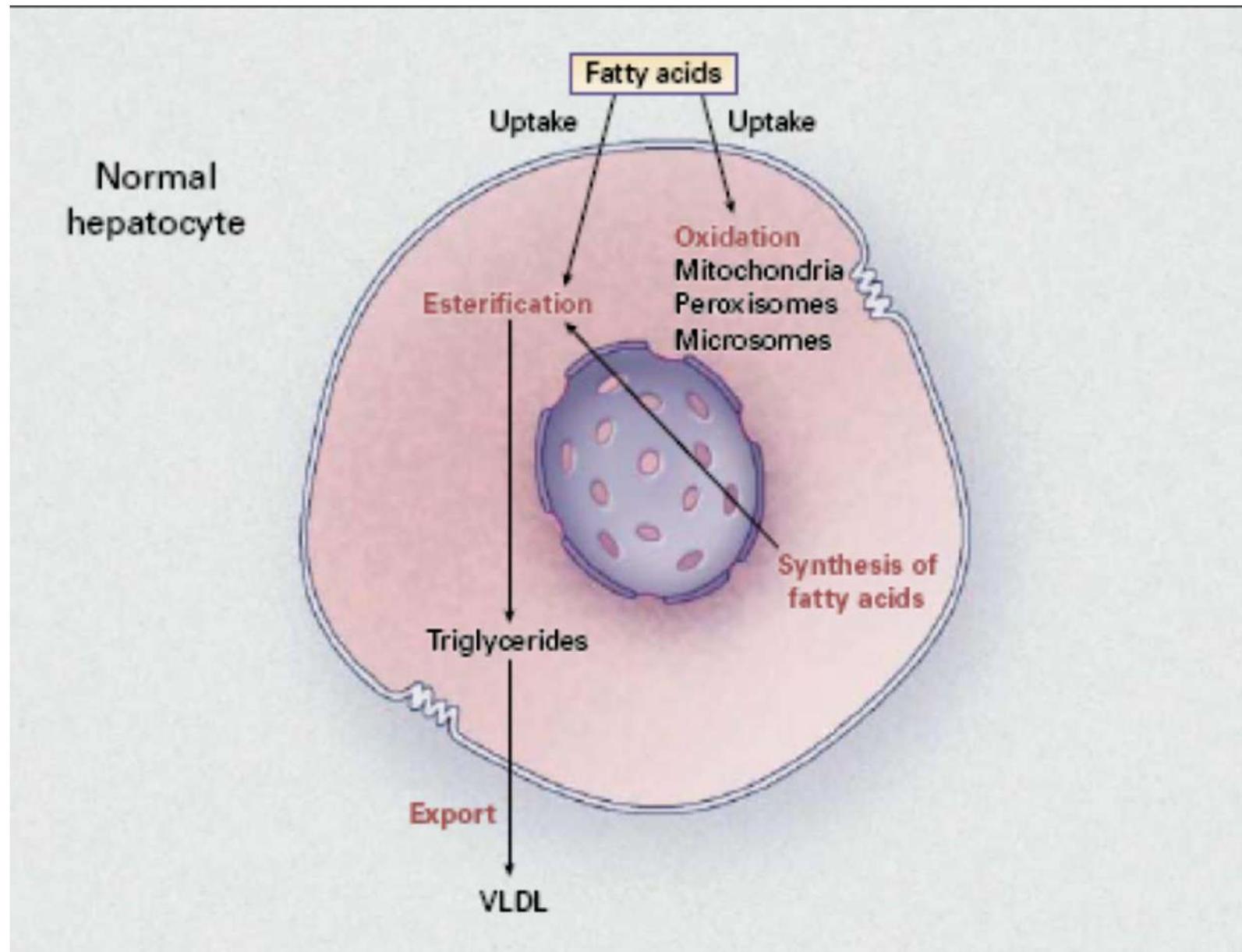
Christopher D. Byrne, Giovanni Targher

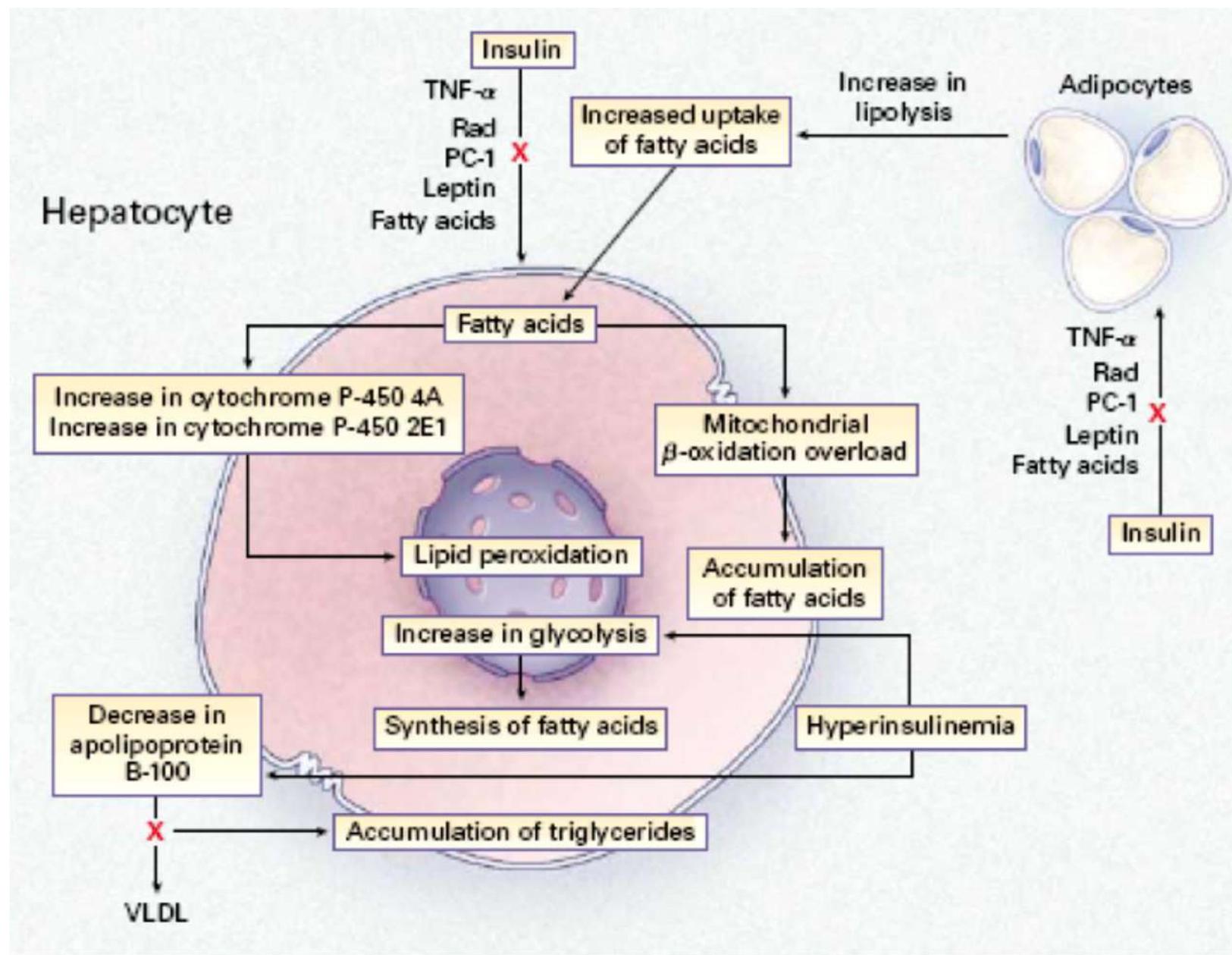
**Abstract**—Ectopic fat accumulation in the liver causes nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is the most common cause of chronic liver disease in Western countries. Ectopic liver lipid, particularly diacylglycerol, exacerbates hepatic insulin resistance, promotes systemic inflammation, and increases risk of developing both type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Increasing evidence suggests that NAFLD is an emerging risk factor for cardiovascular disease, and although there are currently no licensed treatments for NAFLD per se, current evidence suggests that statin treatment is safe in NAFLD. Presently, there is insufficient evidence to indicate that statins or other cardioprotective agents, such as angiotensin receptor blockers, are effective in treating NAFLD. In this brief narrative review, we discuss the diagnosis of NAFLD and the role of ectopic liver fat to cause insulin resistance and to increase risk of both type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. For this review, PubMed was searched for articles using the key words non-alcoholic fatty liver disease or fatty liver combined with diabetes risk, cardiovascular risk, and cardiovascular mortality between 1990 and 2014. Articles published in languages other than English were excluded. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1155-1161.)

Revisada la literatura del 1990 al 2014 se encuentra una Asociación positiva entre la grasa ectópica del NAFLD , InsulinoResistencia, estado Proinflamatorio, Diabetes y Enfermedad Cardiovascular.

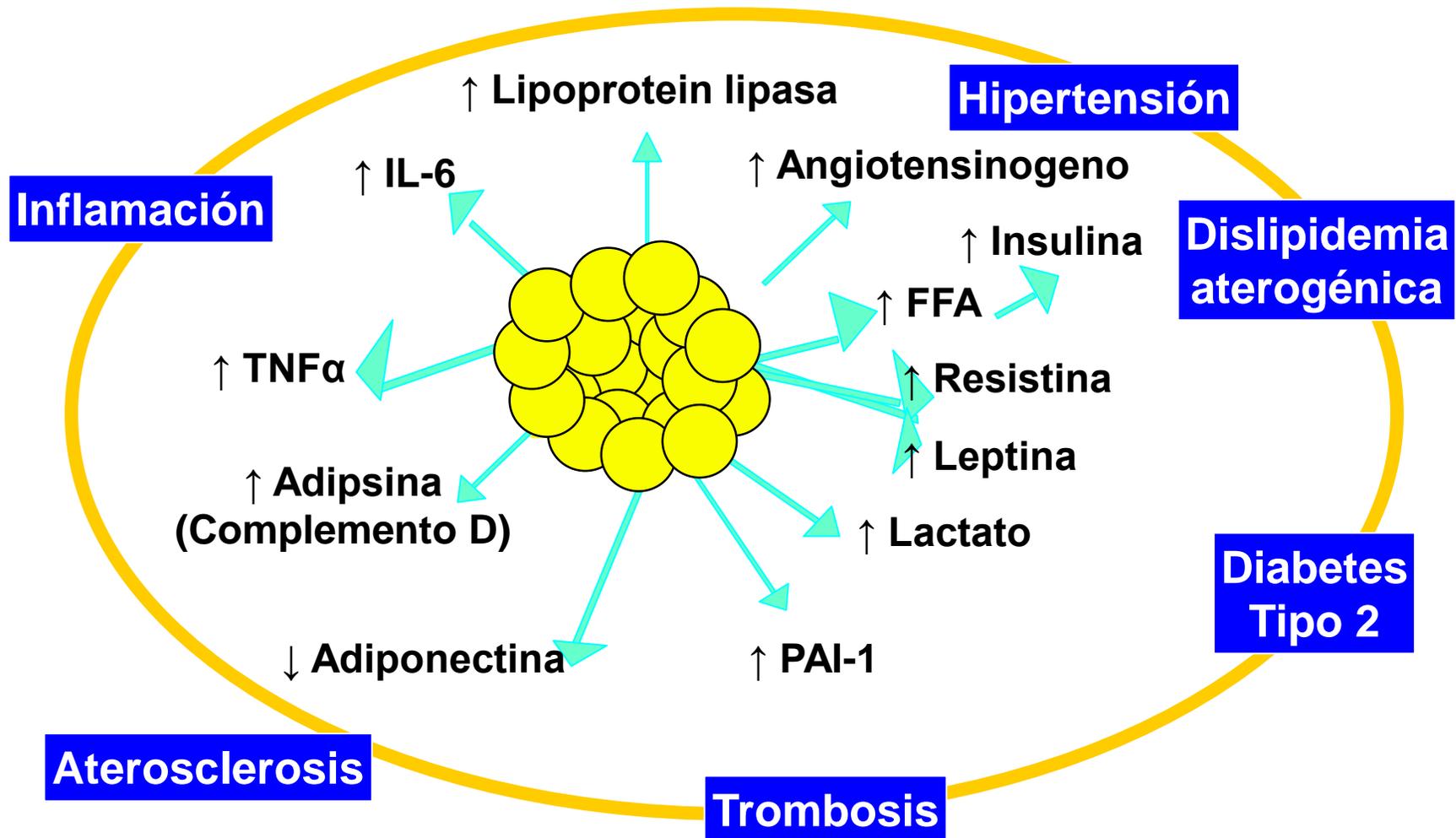
# Etiopatogenia de la Insulino-Resistencia



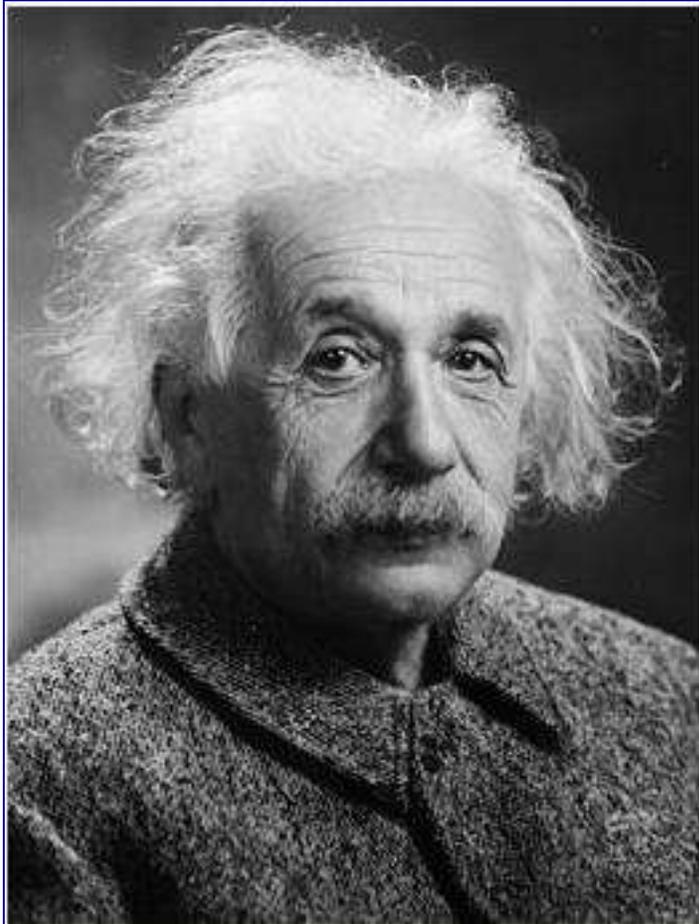




# Efectos metabólicos de los productos del adipocito



$$E=m.c^2$$



Energía  $E$  de un cuerpo en reposo es igual a su masa  $m$  multiplicada por la VELOCIDAD DE LA LUZ al cuadrado.

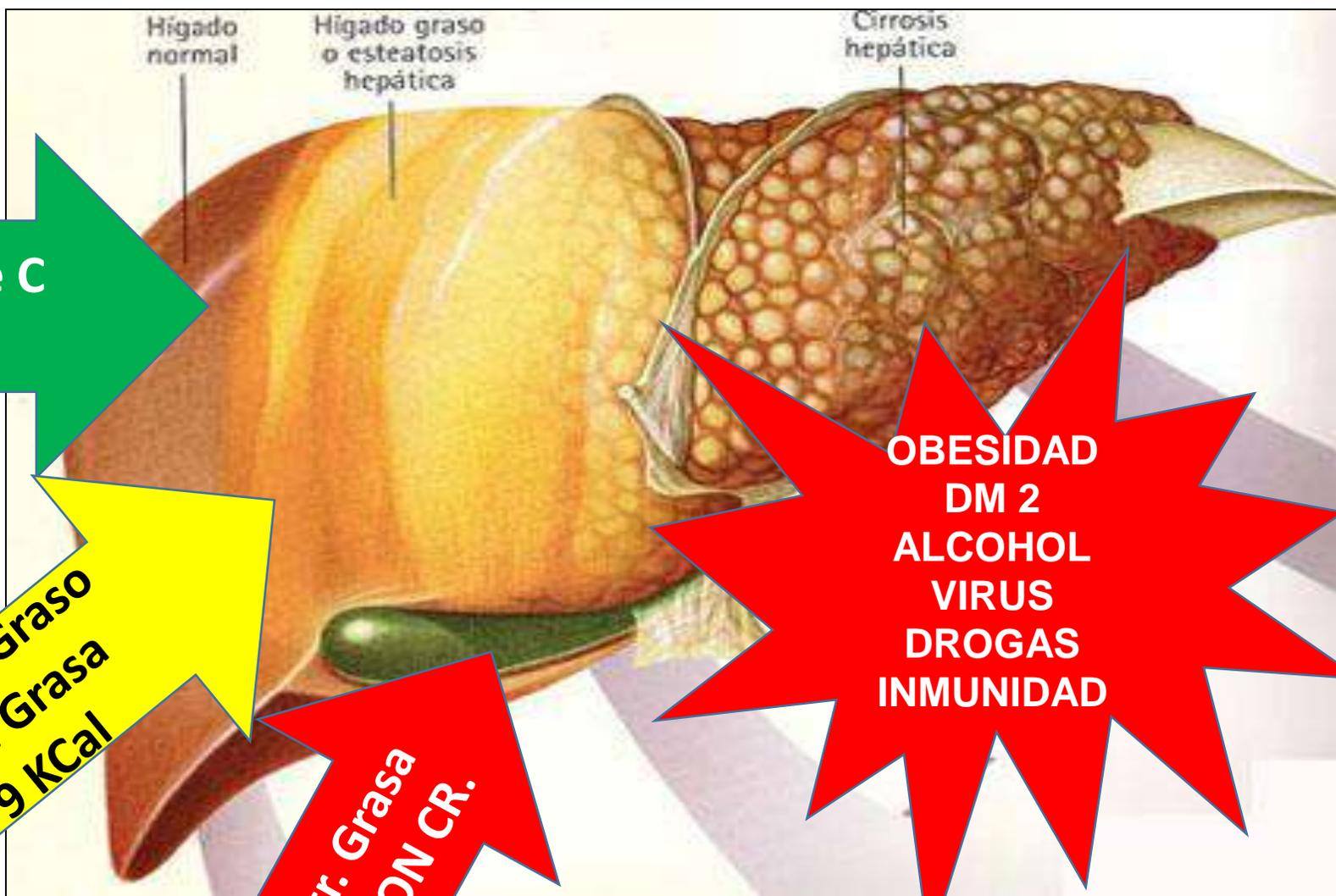
Energía

Velocidad luz <sup>2</sup>

The diagram illustrates the components of the equation  $E=mc^2$ . At the top, two red boxes contain the words 'Energía' and 'Velocidad luz <sup>2</sup>'. Blue arrows point from these boxes down to a central dark blue box containing the equation  $E=mc^2$ . Below this central box, another red box contains the word 'MASA', with a blue arrow pointing up towards the equation.

$$E=mc^2$$

MASA



1 gr. H.de C  
4 KCal

Hígado Graso  
1 gr. Grasa  
9 KCal

NASH /1 gr. Grasa  
INFLAMACION CR.

OBESIDAD  
DM 2  
ALCOHOL  
VIRUS  
DROGAS  
INMUNIDAD

100 Gr. GLUCÓGENO: 400KCAL  
100 Gr. GRASA: 900 KCAL



# Hablemos de DIOS

RESEARCH ARTICLE

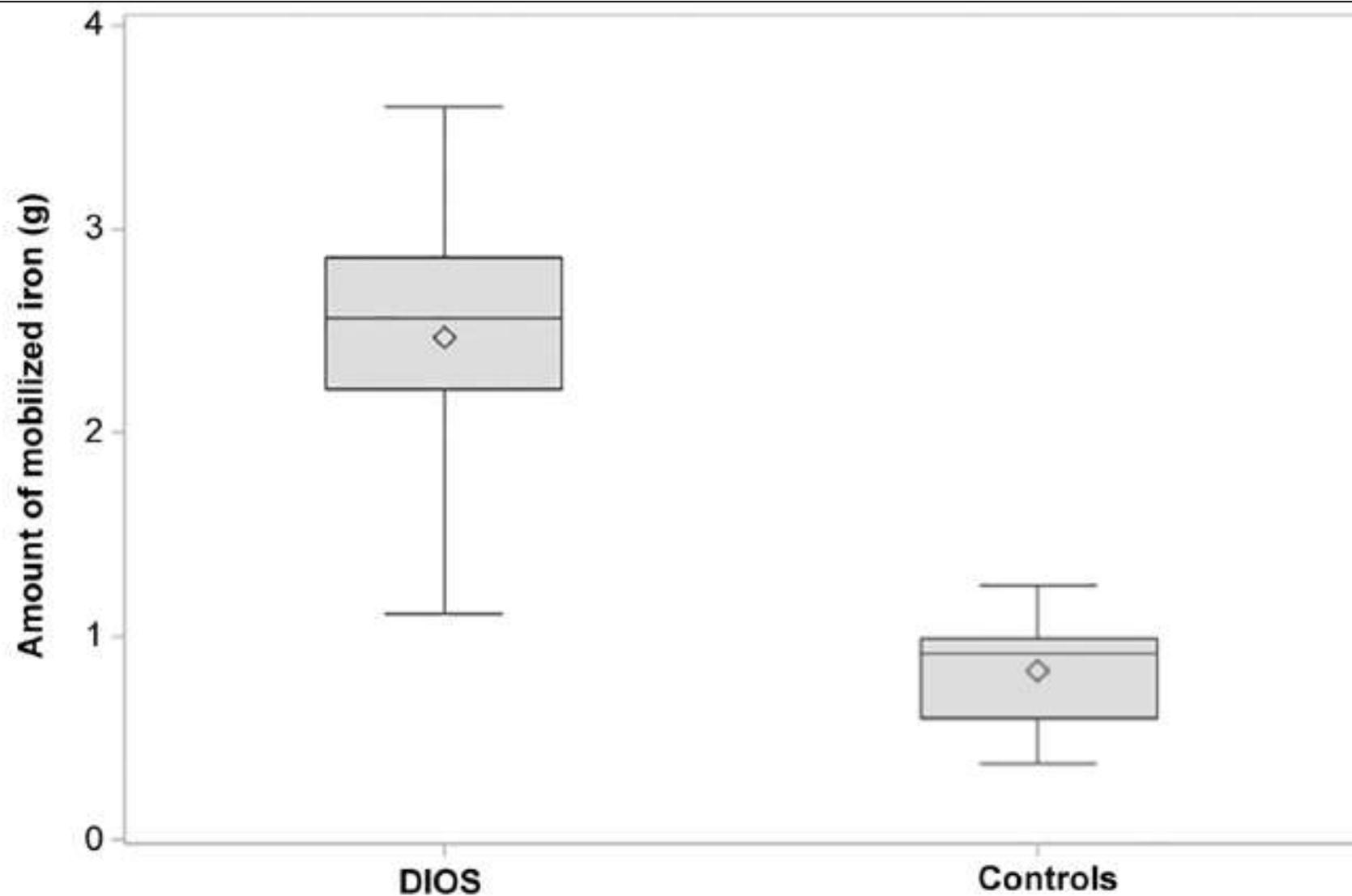
Both Hepatic and Body Iron Stores Are Increased in Dysmetabolic Iron Overload Syndrome. A Case-Control Study

Caroline Jézéquel<sup>1,2\*</sup>, Fabrice Lainé<sup>1,2</sup>, Bruno Laviolle<sup>2,3</sup>, Anita Kiani<sup>2,4</sup>,  
Edouard Bardou-Jacquet<sup>1,2,5</sup>, Yves Deugnier<sup>1,2,3</sup>

**Dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease –DIOS**

La altos valores de hierro en enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), resistencia a la insulina, diabetes mellitus, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, creó el llamado síndrome dismetabólico de sobrecarga de hierro **(DIOS)**.

- Disturbios en el estrés oxidativo y lesión de la estructura del ADN, en el transporte celular de hierro (hepcidina) y en la liberación defectuosa de adipocinas.
- Organos diana en DIOS : páncreas (resistencia a la insulina, diabetes mellitus), hígado (esteatosis grave, fibrosis progresiva y transformación maligna), corazón (infarto agudo de miocardio) y arterias (aterogénesis).



**Fig 1.** Amount of mobilized iron (g) in DIOS patients (on the left) and in overweight controls with normal serum ferritin levels (on the right). Box represents interquartile range, horizontal line inside the box indicates the median value and diamond indicates the mean value, horizontal lines above and below the box indicate maximum and minimum values.

# NASH Predicts Plasma Inflammatory Biomarkers Independently of Visceral Fat in Men

Giovanni Targher<sup>1,2</sup>, Lorenzo Bertolini<sup>1</sup>, Stefano Rodella<sup>3</sup>, Giuseppe Lippi<sup>4</sup>, Massimo Franchini<sup>5</sup>, Giacomo Zoppini<sup>2</sup>, Michele Muggeo<sup>2</sup> and Christopher P. Day<sup>6</sup>

We assessed the differential contribution of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and visceral adiposity to nontraditional cardiovascular risk biomarkers in men. We enrolled 145 men with NASH and 145 controls with biopsy-proven simple steatosis. Plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, homocysteine, and fibrinogen were measured. Visceral adiposity was assessed by computed tomography. In multivariate regression analysis, NASH and visceral adiposity predicted cardiovascular risk biomarkers independently of potential confounders. In conclusion, our results suggest that NASH can predict a more atherogenic risk profile in a manner that is partly independent from the contribution of visceral adiposity in adult men.

**45 PACIENTES CON NASH POR BIOPSIA LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA PUEDE PREDECIR RIESGO MAYOR RIESGO ATEROGENICO EN FORMA INDEPENDIENTE DE LA ADIPOSIDAD VISCERAL.**

**Table 1 Clinical and biochemical characteristics of nonobese healthy subjects, overweight, nonsteatotic patients, and those with biopsy-proven NASH**

	Healthy subjects	Overweight patients	NASH patients	* <i>p</i>	** <i>p</i>	*** <i>p</i>
Sex (male, n)	45	45	45	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	—
Age (years)	47 ± 9	47 ± 9	47 ± 9	NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>	—
Weight (kg)	<b>NORMAL</b>	<b>SOBRE PESO</b>	<b>NASH</b>		S <sup>a</sup>	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					S <sup>a</sup>	—
Waist circum					S <sup>a</sup>	—
Ultrasound					S <sup>a</sup>	—
Systolic blood pressure (mmHg)					80	—
Diastolic blood pressure (mmHg)	<b>PCR</b>	<b>0.98</b>	<b>1.78</b>	<b>2.69</b>	80	—
Current smoker (%)					30	—
Fasting glucose (mg/dl)					60	—
HOMA-IR	<b>PAI 1</b>	<b>9.8</b>	<b>17.1</b>	<b>23.4</b>	.05	—
Triglycerides (mg/dl)					.05	—
HDL cholesterol (mg/dl)					80	—
LDL cholesterol (mg/dl)					90	—
AST (U/l)					001	—
ALT (U/l)	19 ± 2	20 ± 3	100 ± 38	<0.05	<0.001	—
GGT (U/l)	17 ± 2	29 ± 3	58 ± 20	<0.05	<0.001	—
hs-CRP (mg/l)	0.98 (0.30–2.5)	1.78 (0.40–4.2)	2.69 (0.60–6.5)	<0.01	<0.05	<0.05
Fibrinogen (g/l)	2.41 ± 0.4	3.22 ± 0.5	3.73 ± 0.6	<0.01	<0.01	=0.016
PAI-1 activity (AU/ml)	9.8 (6.2–16.5)	17.1 (9.4–29.4)	23.4 (11–37.6)	<0.01	<0.01	<0.01
Adiponectin (µg/ml)	12.1 (9.1–17.6)	7.9 (6.2–13.4)	5.7 (3.8–11.9)	<0.01	=0.054	=0.058

Data are means ± s.d. or percentages. Skewed variables (HOMA-IR score, triglycerides, hs-CRP, PAI-1 and adiponectin) are expressed as medians and range values. Differences between groups were assessed by the Fisher-protected least significance difference test (for continuous measures) and by the  $\chi^2$  test (for categorical variables). AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; AU, arbitrary units; HDL, high-density lipoprotein; HOMA, homeostasis model assessment; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; IR, insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein; NS, not significant; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1.

Series: Current Trends in Aging and Age-Related Diseases

## Opinion

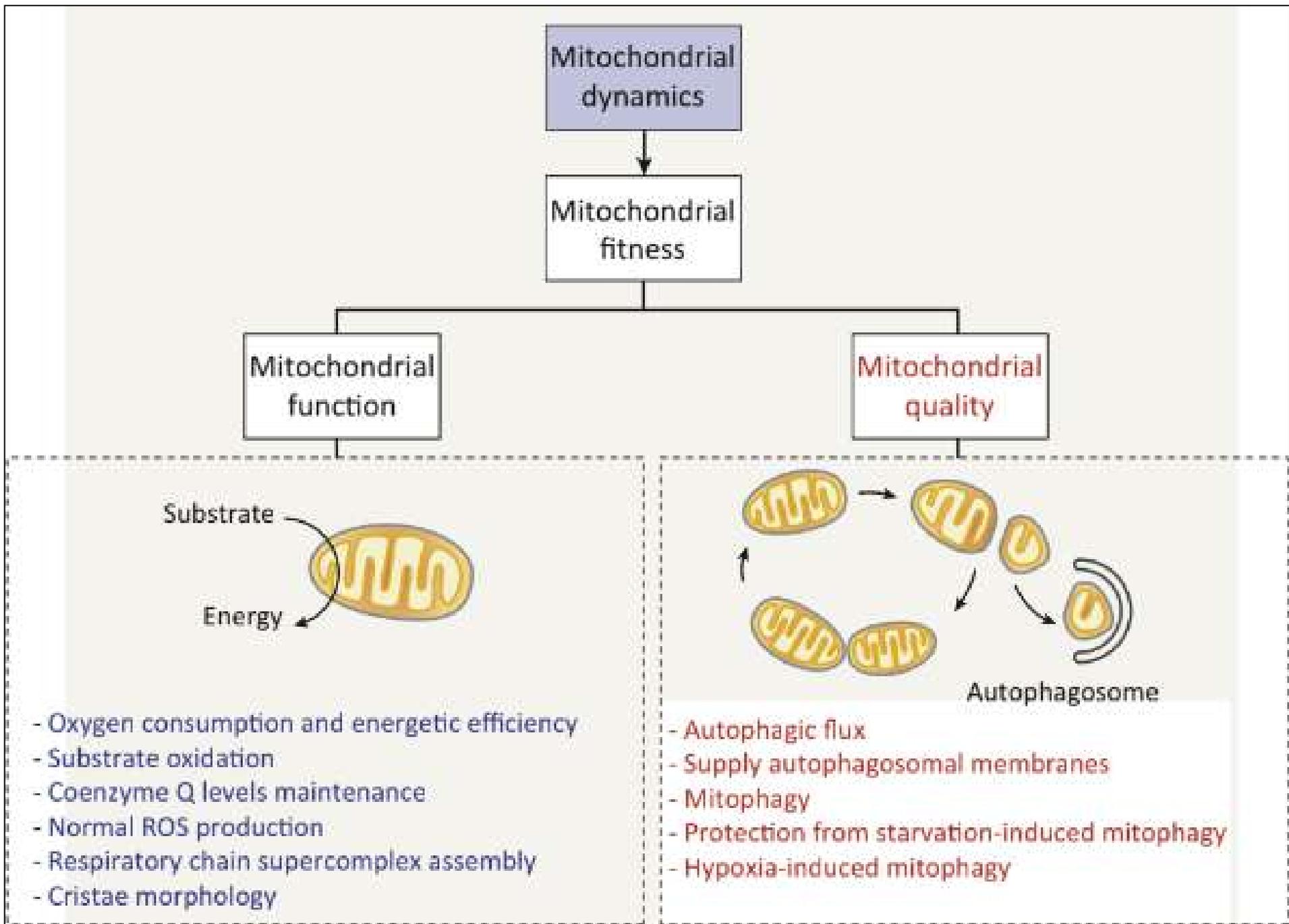
# Mitochondrial Dynamics: Coupling Mitochondrial Fitness with Healthy Aging

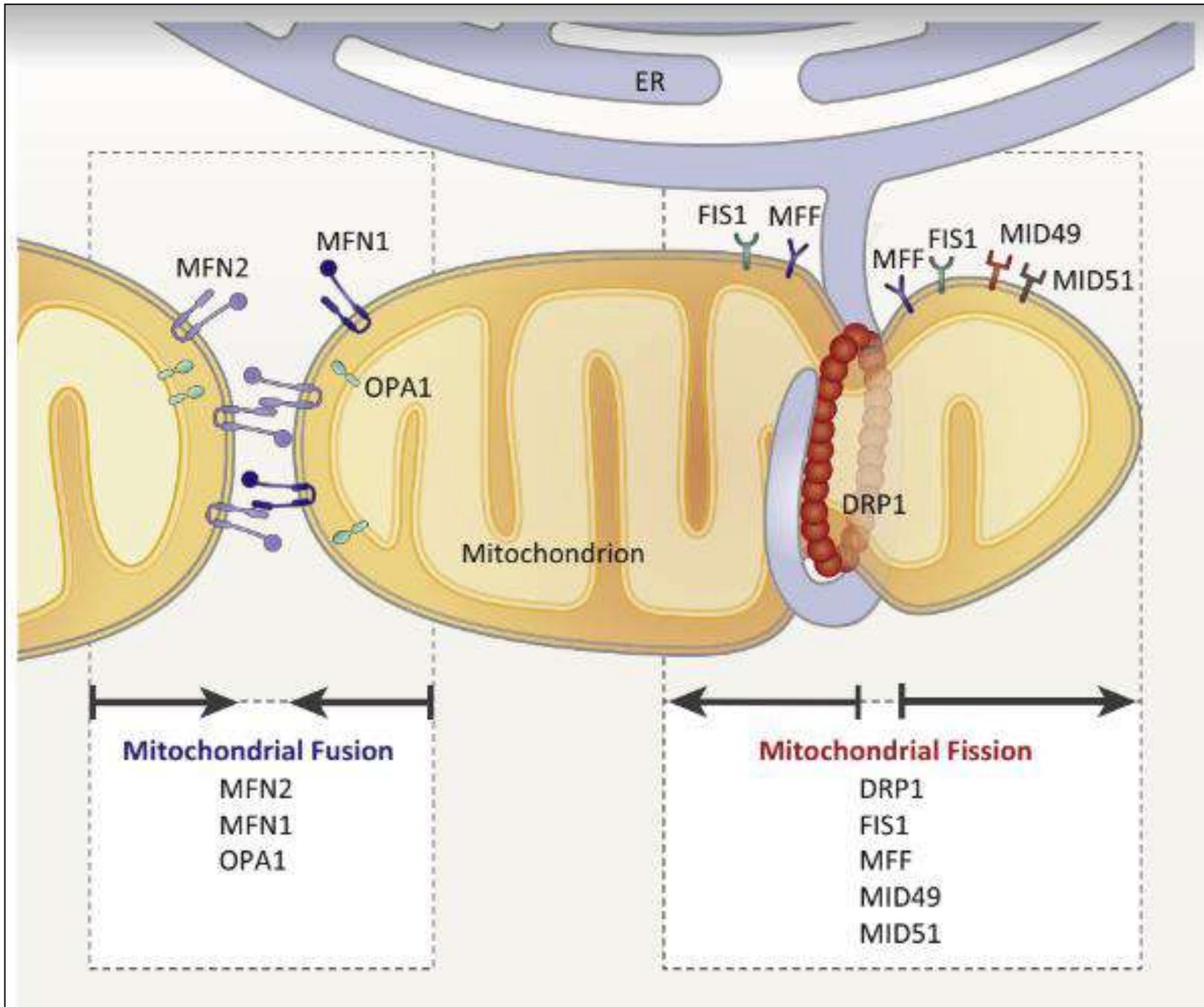
El envejecimiento se asocia con una disminución en la función mitocondrial y la acumulación de mitocondrias anormales.

La dinámica mitocondrial regula la función y calidad mitocondrial.

Expresión alterada de proteínas de la dinámica mitocondrial están asociadas con el envejecimiento .

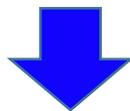
La desregulación de la dinámica mitocondrial conduce a la acumulación inducida por la edad de mitocondrias insanas , favoreciendo el envejecimiento, diabetes y neurodegeneración





# ENVEJECIMIENTO

DISREGULACION DE LA DINÁMICA MITOCONDRIAL



DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL  
ACUMULACIÓN DE DAÑO MITOCONDRIAL

↑  
I.R.  
Glucosa

IR.  
Intolerancia  
a la Glucosa

Stress celular  
IR

Obesidad  
IR  
Intolerancia  
a la  
Glucosa

Apoptosis

Cardiomiopatía  
Neuro  
degeneración

Inestabilidad  
DNA Mitocondrial

Cardiomiopatía  
Neuro  
degeneración  
Atrofia  
Muscular

↓  
Mitofagia

Sarcopenia  
Cardiomiopatía

# EDAD- APARICION DE ENFERMEDADES

# ¿Qué Historia Clínica tiene?

- Que carga genética tiene?
- Que carga epigenética tiene?
- Dislipemia primaria o secundaria?
- Es solo obesidad y sedentarismo?
- Que medicamentos toma?
- Que comorbilidades?

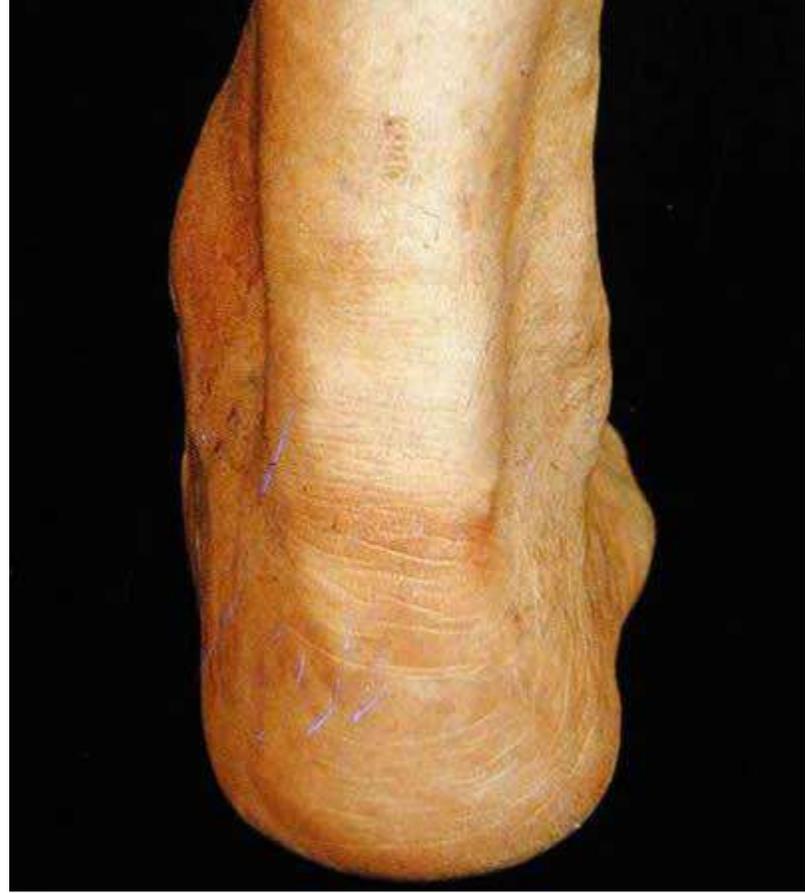
# EXAMEN FISICO

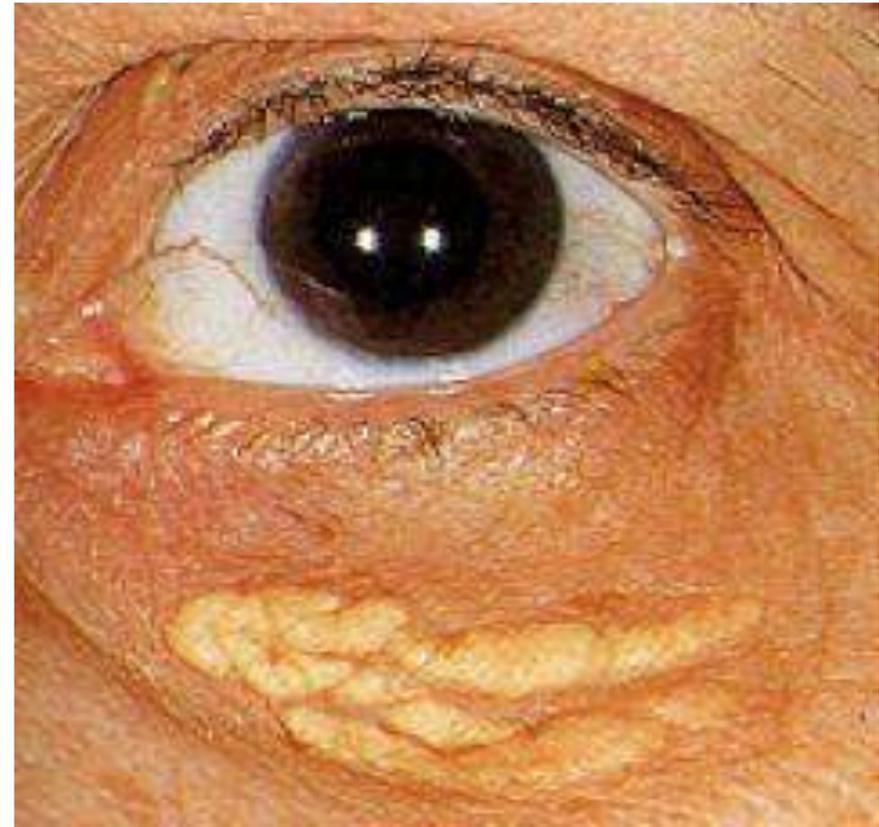
- Xantomas tuberosis y tendinosos
- Xantelasmas
- Acantosis nigricans
- Acrocordones
- Masa muscular
- Bmi
- Indice cintura/cadera
- Hepatomegalia

# Arco Corneano- Xantomas



# Xantomas Eruptivos y Tendinosos





**Acantosis nigricans**



# Acrocordones y Acanthosis Nigricans





# Elevación del Lóbulo de la Oreja



Dislipemia  
Aterogénica

LDL elevados  
HDL bajos  
TG elevados

# Semiología - La Giba cervical



Dislipemia  
Aterogénica

LDL elevados  
HDL bajos  
TG elevados



## **SEXTETO SEMIOLÓGICO DE LA INSULINORESISTENCIA**

**Acrocordones**

**Acantosis Nigricans**

**Hipertrofia Parotídea**

**Elevación Lóbulo de la  
Oreja**

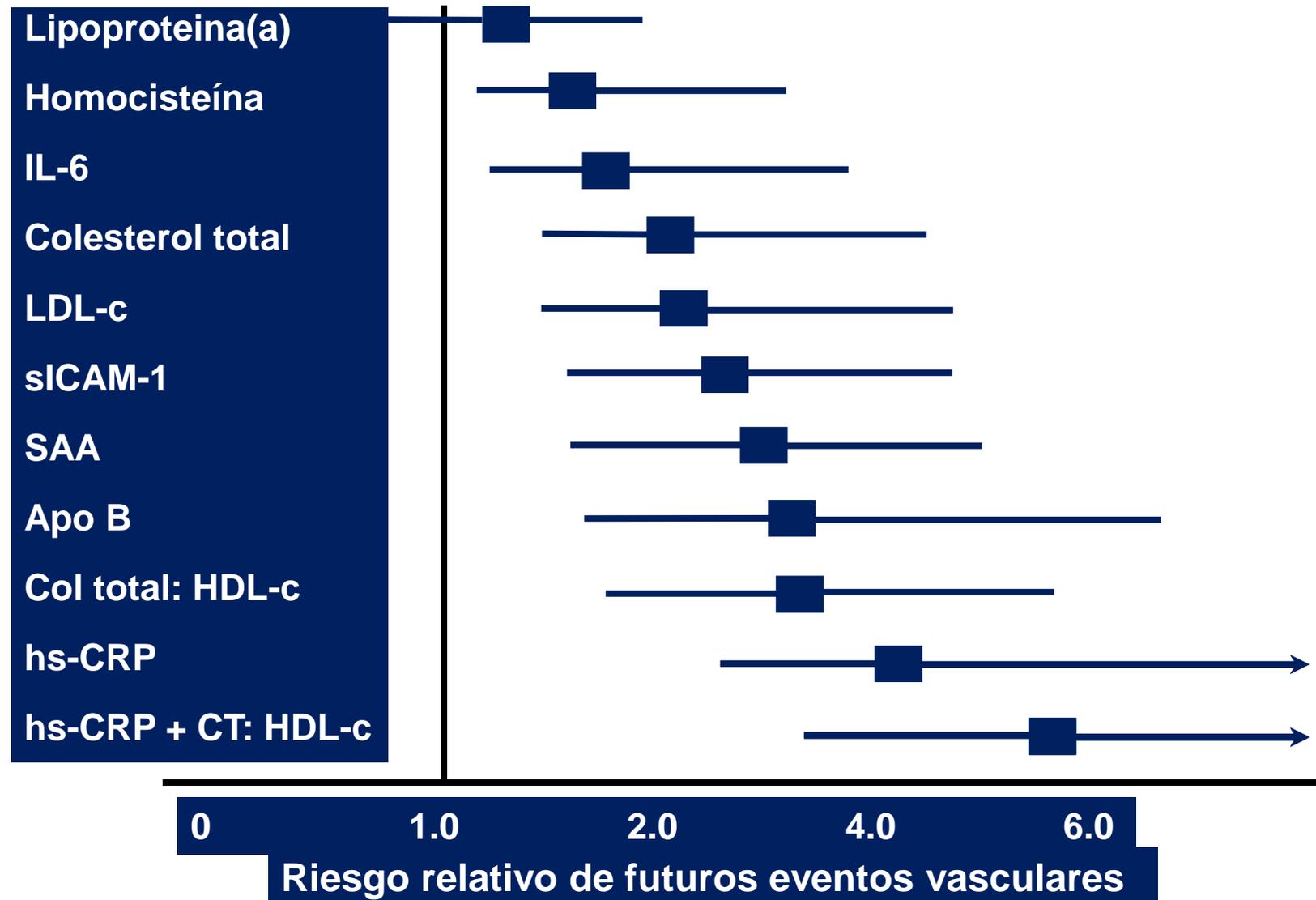
**Circunferencia del cuello**

**Giba Cervical**

**Dislipemia  
Aterogénica**

**LDL elevados  
HDL bajos  
TG elevados**

# Biomarcadores de Riesgo Cardiovascular

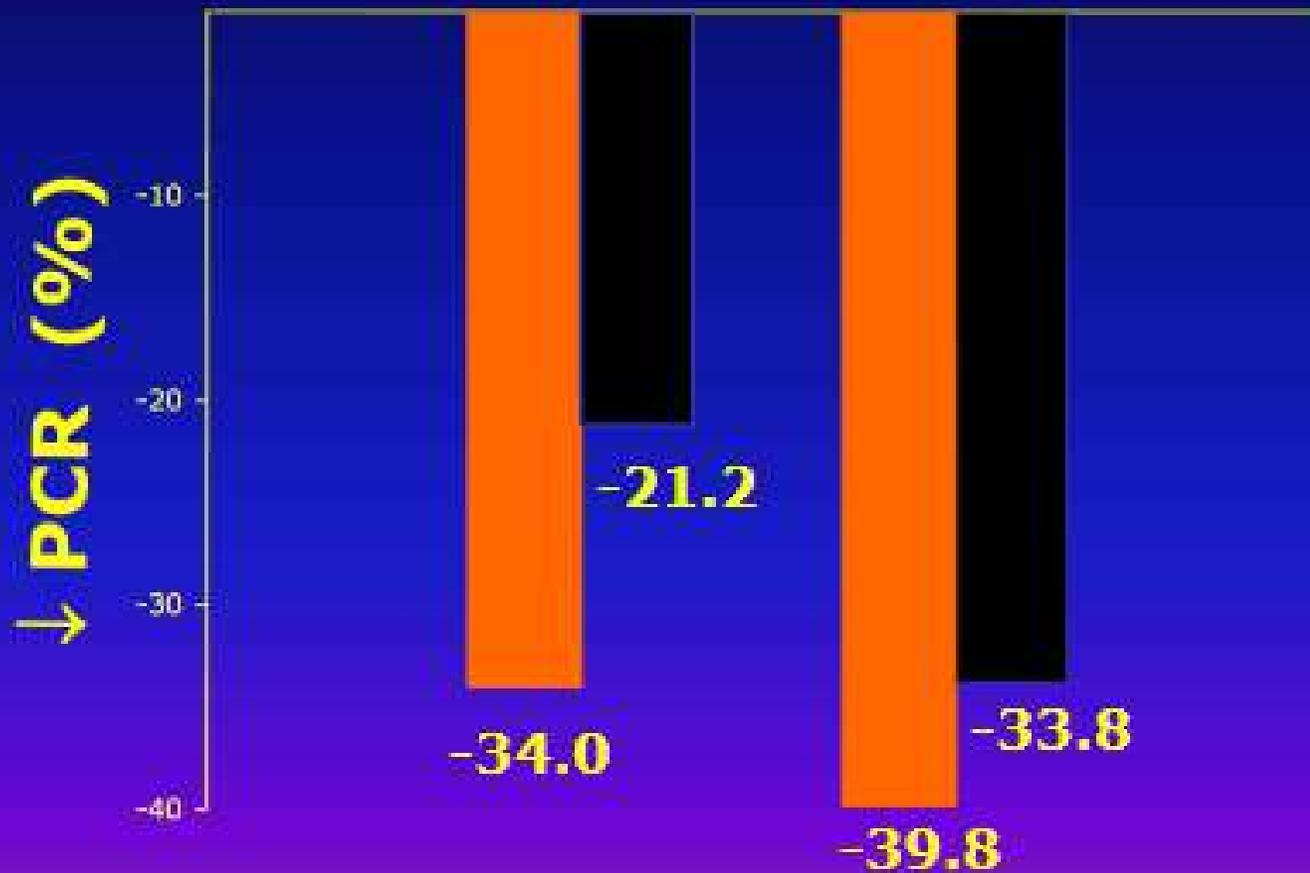


# ESTUDIO ANDROMEDA

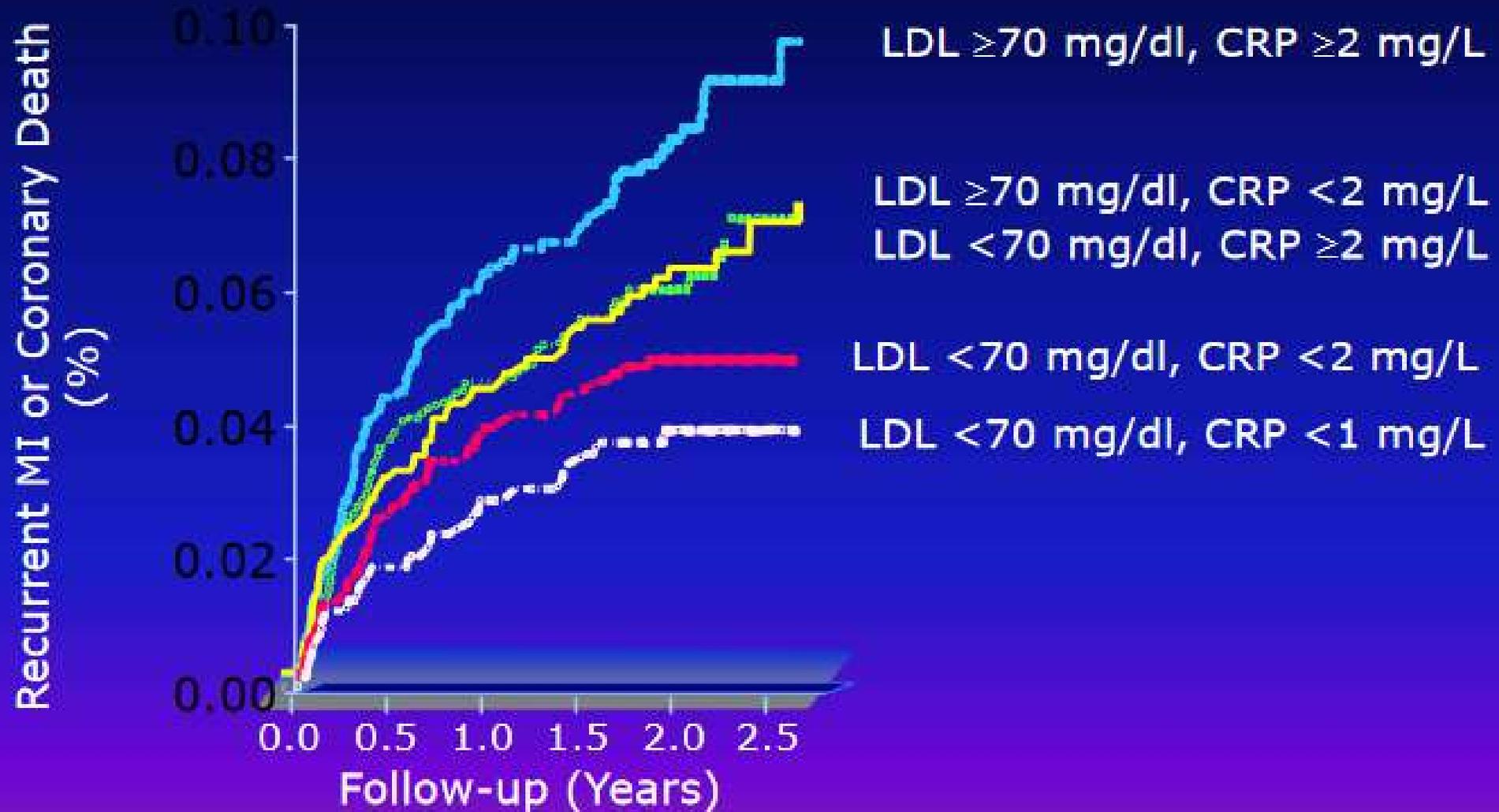
**8 sem.**

**16 sem.**

**ROSU ATOR ROSU ATOR**  
**10mg 10 mg 20mg 20 mg**



# Impacto Clínico en Relación al LDL-C y PCRus Alcanzado en Tratamiento con Estatinas: Estudio PROVE IT-TIMI 22



Ridker PM et al. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.

Insulinoreistencia  
¿Cuándo inicia el riesgo c.v.?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults

Elizabeth Selvin, Ph.D., M.P.H., Michael W. Steffes, M.D., Ph.D., Hong Zhu, B.S.,  
Kunihiro Matsushita, M.D., Ph.D., Lynne Wagenknecht, Dr.P.H.,  
James Pankow, Ph.D., M.P.H., Josef Coresh, M.D., Ph.D.,  
and Frederick L. Brancati, M.D., M.H.S.

## **Métodos:**

Se midió HbA1C en muestras de sangre entera de 11.092 adultos de raza negra y blanca sin antecedentes de diabetes o enf cardiovascular, quienes acudieron a la segunda visita (período 1990-1992) del Estudio Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC).

Coronary heart disease				
Glycated hemoglobin category — hazard ratio (95% CI)				
<5.0%		0.89 (0.69–1.15)	0.96 (0.74–1.24)	0.95 (0.73–1.22)
5.0 to <5.5% (reference)		1.00	1.00	1.00
5.5 to <6.0%		1.45 (1.27–1.66)	1.23 (1.07–1.41)	1.25 (1.09–1.44)
6.0 to <6.5%		2.37 (1.98–2.84)	1.78 (1.48–2.15)	1.88 (1.55–2.28)
≥6.5%	<b>HbA1C</b>	<b>Enf. Coronaria</b>	<b>ACV Isquémico</b>	3)
P value for				
Glycated	<b>&lt;5%</b>	<b>0.89</b>	<b>1.06</b>	3)
C statistic				
Ischemic	<b>5 / 5.5%</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	
Glycated	<b>5.5 / &lt;6%</b>	<b>1.45</b>	<b>1.27</b>	7)
<5.0%				
5.0 to	<b>6.0 / &lt;6.5%</b>	<b>2.37</b>	<b>2.63</b>	
5.5 to				3)
6.0 to	<b>&gt; 6.5%</b>	<b>2.91</b>	<b>3.68</b>	5)
≥6.5%				7)
P value for trend		<0.001	<0.001	<0.001
Glycated hemoglobin value — hazard ratio (95% CI)		1.41 (1.30–1.54)	1.34 (1.22–1.48)	1.55 (1.28–1.88)
C statistic		0.7229	0.7581	0.7594

¿La Insulinorresistencia se diagnostica midiendo Insulina?

# LABORATORIO DIAGNOSTICO

## Clamp euglucémico Hiperinsulinémico

### Glucemia e Insulinemia durante una PTOG (Basal y 2 hs pos 75 gr de glucosa):

Insulinemia en ayunas  $\geq 20 \mu\text{U/ml}$  con glucemias en ayunas  $\leq 110 \text{ mg/dl}$

ó

Insulinemia a las 2 hs  $\geq 60 \mu\text{U/ml}$  con glucemia normal o aumentada

**HOMA-IR:** sistema validado con el Clamp.

**Deben realizarse 3 extracciones de sangre con 5 minutos entre cada una y medir glucemia e insulinemia. El motivo de las 3 extracciones es la pulsatilidad de la secreción de insulina.**

**HOMA-IR:** se utiliza el promedio de las 3 glucemias e insulinemias

FORMULA:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa } (\text{nmol/L})}{22.5}$$

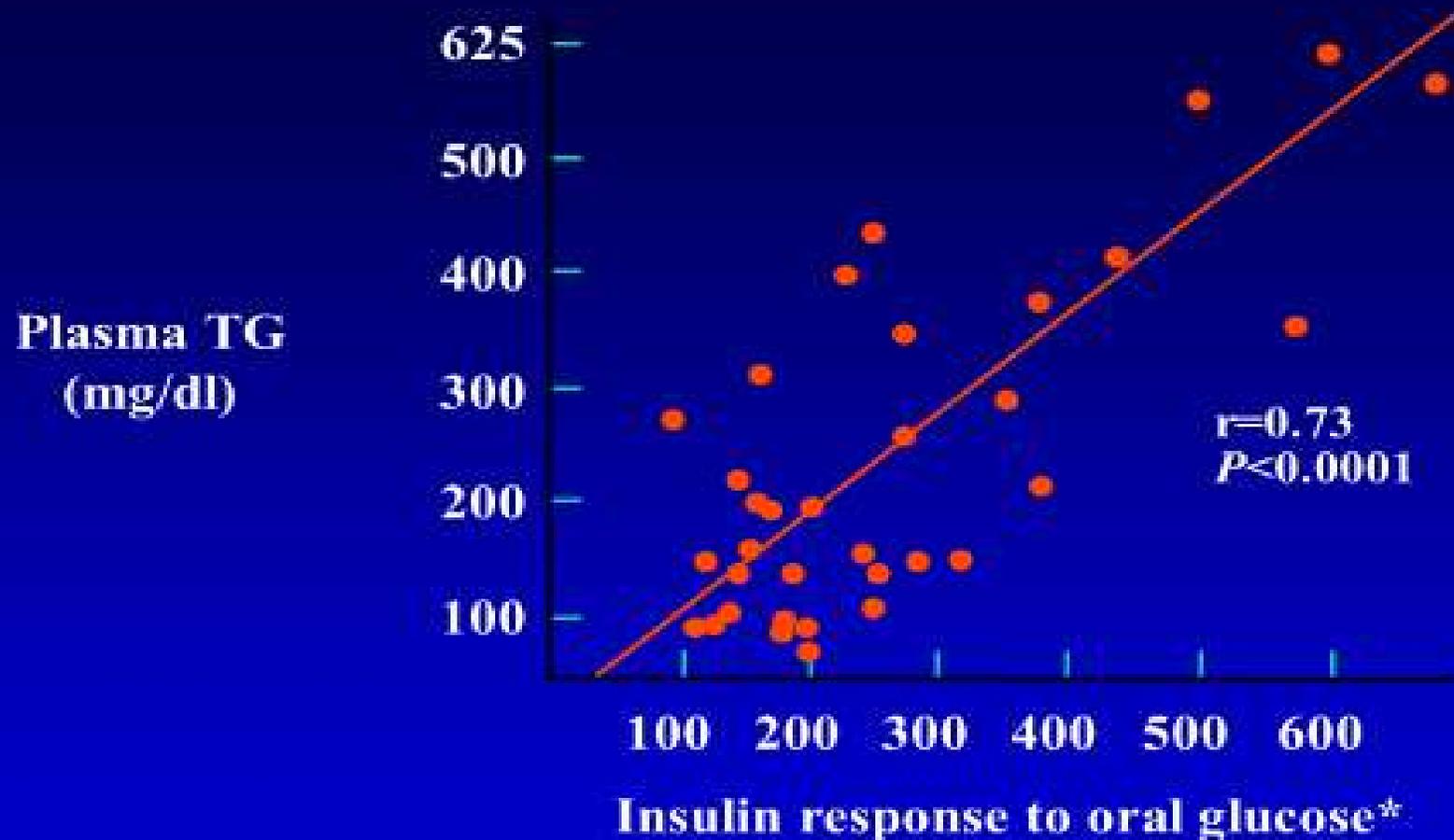
$$\text{HOMA} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa } (\text{mg/dl})}{405}$$

Valores normales HOMA: 0.5 a 2.5

Los individuos IR presentan valores  $\geq 2,6$

**Mayor utilidad en estudios poblacionales. Debido a su elevado coeficiente de variación, no ha sido validada para el uso clínico individual.**

# Relación entre Insulinorresistencia e Hipertrigliceridemia



\*Total area under 3-hour response curve (mean of 2 tests)

Olefsky JM et al. *Am J Med.* 1974;57:551-560.

El mundo real no es un Trial

# Paciente Dislipémico con Disfunción Eréctil

[South Med J](#). 2010 Oct;103(10):1052-4. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181f0e89c.

## Rhabdomyolysis induced by rosuvastatin and sildenafil.

[Pennisi G<sup>1</sup>](#), [Vacante M](#), [Russo C](#), [Malaguarrera M](#).

## Sildenafil 50 a demanda

## Cambio a Tadalafilo + Simvastatina

## Myopathy with Concurrent Tadalafil and Simvastatin

[Maria Pia Gargante](#), [Marco Vacante](#), [Cristina Russo](#), and [Mariano Malaguarrera<sup>\\*</sup>](#)

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

## Solo Estatinas : Depresión: IRRS

## Clinical and Practical Psychopharmacology

## Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Interactions in Patients on Statins

More About Dr Andrade

Each month in his online column, Dr Andrade considers theoretical and practical ideas in clinical psychopharmacology with a view to update the knowledge and skills of medical practitioners who treat patients with psychiatric conditions.

## Detecting Drug Interactions From Adverse-Event Reports: Interaction Between Paroxetine and Pravastatin Increases Blood Glucose Levels

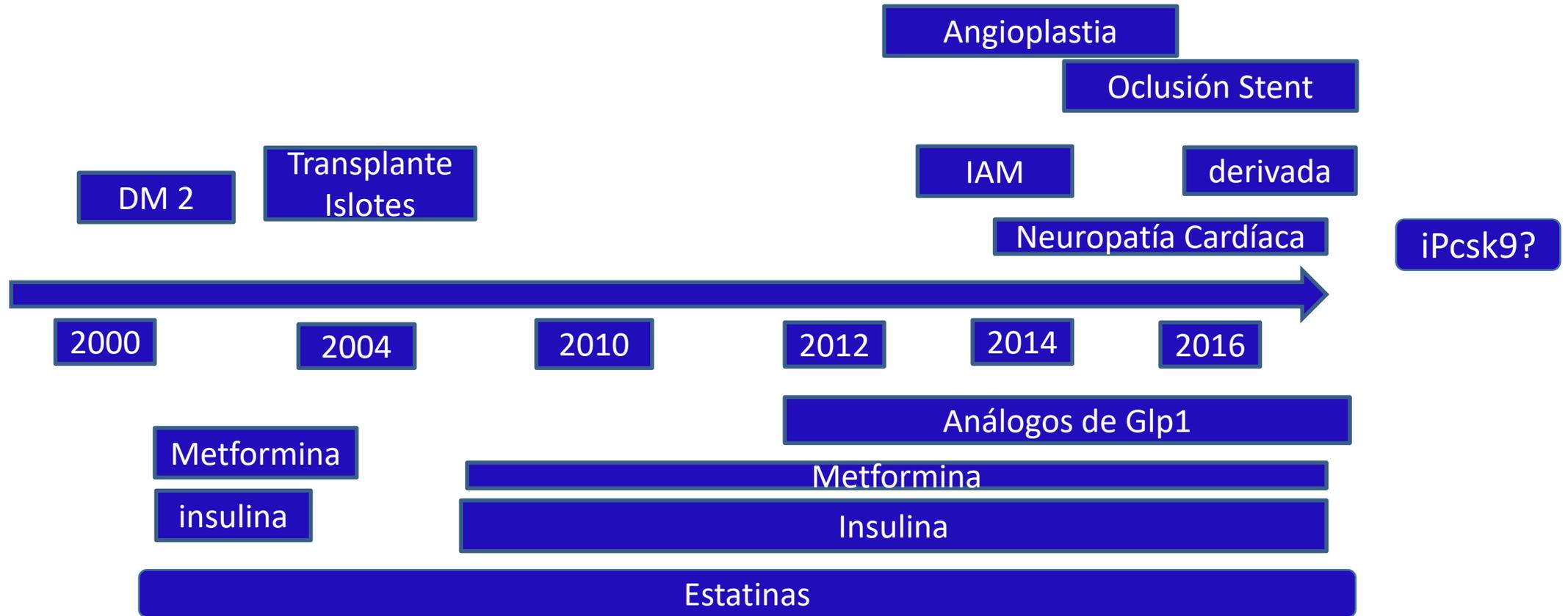
[NP Tatonetti](#),<sup>1,2,3</sup> [JC Denny](#),<sup>4,5</sup> [SN Murphy](#),<sup>6,7</sup> [GH Fernald](#),<sup>1,2,3</sup> [G Krishnan](#),<sup>8</sup> [V Castro](#),<sup>6</sup> [P Yue](#),<sup>9</sup> [PS Tsau](#),<sup>9</sup> [I Kohane](#),<sup>7,10,11</sup> [DM Roden](#),<sup>5</sup> and [RB Altman](#)<sup>2,3</sup>

[Eur J Clin Pharmacol](#). 2007 Oct;63(10):913-6. Epub 2007 Aug 15.

## Basta de

Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia.

# HISTORIA CLINICA



30 DIAS

DISNEA CF III + SCA → CCG → Stent en Circunfleja y Coronaria derecha

Hb A1C 8,1 -- INSULINA NPH / Metformina  
-- AAS 100 mg /dia  
-- CLOPIDOGREL 75mg cada 12 hs  
-- ROSUVASTATINA 20 mg  
-- OMEPRAZOL 20 mg  
-- ENALAPRIL 10 mg c/12  
-- CARVEDILOL

DIETA  
1 Hs ejercicio/dia  
LDL : 101 MG%  
HDL : 60 MG%  
Tg: 92 MG%  
TA 115/75  
FC: 115

60 DIAS

DISNEA CF III + SCA → REESTENOSIS DE STENT EN DA → STENT LIBERADOR DE DROGAS

¿cómo pensar y organizar esta paciente?

# Perfil Lipídico

- ▶ Bajo tratamiento con Rosuvastatina 20 mg/día, 1 hora de gimnasio diario y dieta estricta llega a los siguientes valores
- ▶ Col total 141 mg%
- ▶ HDL: 66 mg%
- ▶ LDL: 58 mg%
- ▶ Tg: 77 mg%

¿Está en Objetivo?  
Plantean pasarla a iPcsk9

ORIGINAL ARTICLE

## Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events

Tabassome Simon, M.D., Ph.D., Céline Verstuyft, Pharm.D., Ph.D., Murielle Mary-Krause, Ph.D., Lina Quteineh, M.D., Elodie Drouet, M.Sc., Nicolas Méneveau, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Ph.D., Jean Ferrières, M.D., Nicolas Danchin, M.D., Ph.D., and Laurent Becquemont, M.D., Ph.D., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Pharmacogenetic determinants of the response of patients to clopidogrel contribute to variability in the biologic antiplatelet activity of the drug. The effect of these determinants on clinical outcomes after an acute myocardial infarction is unknown.

#### METHODS

We consecutively enrolled 2208 patients presenting with an acute myocardial infarction in a nationwide French registry and receiving clopidogrel therapy. We then assessed the relation of allelic variants of genes modulating clopidogrel absorption (*ABCB1*), metabolic activation (*CYP3A5* and *CYP2C19*), and biologic activity (*P2RY12* and *ITGB3*) to the risk of death from any cause, nonfatal stroke, or myocardial infarction during 1 year of follow-up.

#### RESULTS

Death occurred in 225 patients, and nonfatal myocardial infarction or stroke in 94 patients, during the follow-up period. None of the selected single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in *CYP3A5*, *P2RY12*, or *ITGB3* were associated with a risk of an ad-

From Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint-Antoine, and Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Paris 06 (T.S., L.Q., E.D.); AP-HP, Hôpital Bicêtre, Université Paris Sud 11 (C.V., L.B.); INSERM, Unite 720 (M.M.-K.); AP-HP, Hôpital Bichat; INSERM, Unite 698; and Université Paris 07 (P.G.S.); and AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Rene Descartes Paris 05 (N.D.) — all in Paris; Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon (N.M.); and INSERM, Unite 558, Toulouse (J.F.) — all in France. Address reprint requests to Dr. Simon at the Department of Pharmacology, UPMC, 27 Rue Chaligny, 75012 Paris, France, or at [tabassome.simon@sat.aphp.fr](mailto:tabassome.simon@sat.aphp.fr).

Drs. Danchin and Becquemont contributed equally to this article.

Conclusión: la eficacia del clopidogrel está determinada por los genes que interfieren en su absorción y metabolismo.

ORIGINAL ARTICLE

- Base de datos 2208 pacientes con IAM recibiendo clopidogrel  
Seguimiento por 31 días , 60 si DBT
  - La dosis media de clopidogrel fue 300 mg/día
    - 225 pacientes murieron
    - 94 sufrieron nuevo evento cardiovascular.
- Por estudio genético se buscó ABCB1 (absorción) PYRY12 ,ITGB3, y CYP3A5 y CYP2C19 (metabolismo)
- No expresar el genotipo CYP3A5 aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con APC dentro de los 6 meses con tratamiento con clopidogrel.
- Portar alelos variantes para ABCB1 y CYP2C19 disminuye la eficacia de clopidogrel, aumenta riesgo cardiovascular.

farction during 1 year of follow-up.

**RESULTS**

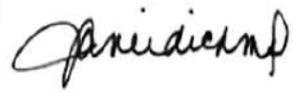
Death occurred in 225 patients, and nonfatal myocardial infarction or stroke in 94 patients, during the follow-up period. None of the selected single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in *CYP3A5*, *P2RY12*, or *ITGB3* were associated with a risk of an adverse outcome. Patients with two variant alleles of *ABCB1* (TT at nucleotide 3435) had

louse (J.F.) — all in France. Address reprint requests to Dr. Simon at the Department of Pharmacology, UPMC, 27 Rue Chaligny, 75012 Paris, France, or at [tabassome.simon@sat.aphp.fr](mailto:tabassome.simon@sat.aphp.fr).

Drs. Danchin and Becquemont contributed equally to this article.

This article (10.1056/NEJMoa0909137) was

# ¿Porque se ocluyó el stent?

	<b>CARDIAC DNA INSIGHT<sup>SM</sup></b>		<b>METODOLOGÍA DEL EXAMEN</b>
	<b>INFORMACIÓN DE SALUD PROTEGIDA</b>		Genotipificación a gran escala utilizando sondas moleculares múltiples
	<b>DATOS PERSONALES</b>	<b>PROFESIONAL DE SALUD SOLICITANTE</b>	<b>INFORMACIÓN PARA EL LABORATORIO</b>
	IDENTIF. PACIENTE VIT-850	Lucio Criado	NÚMERO DE REGISTRO F5616260
	FECHA DE NACIMIENTO 10/08/1954	Virrey Arredondo 2436 601	CÓDIGO DE ACTIVACIÓN PGMXL-YDBRV
	SEXO F	Capital Federal, AR	TIPO DE MUESTRA SALIVA
	ETNIA Caucásica		FECHA DE RECOLECCIÓN 14/08/2015
			FECHA DE RECEPCIÓN 24/08/2015
			FECHA DEL INFORME 10/09/2015
<b>Resultados del examen revisados y aprobados por:</b> Director del Laboratorio, Julie Neidich, MD, FACMG, FAAP			
			

# ESTUDIO GENÓMICO CARDIOVASCULAR

macogenética



## METABOLISMO DE CLOPIDOGREL

**Gen Analizado** - CYP2C19

### Descripción

El genotipo de este paciente está asociado a una actividad enzimática normal de la proteína CYP2C19, concentraciones plasmáticas típicas de clopidogrel y sus metabolitos, y una respuesta eficaz a clopidogrel. El genotipo del paciente no indica un riesgo aumentado de trombosis del stent después de la intervención coronaria percutánea si es tratado con clopidogrel. Otros factores no genéticos, tal como las medicamentos recetados simultáneamente, pueden afectar la respuesta a clopidogrel. El genotipo CYP2C19 y el nivel de metabolización pueden también afectar las respuestas a otros medicamentos.

METABOLIZADOR  
ULTRARÁPIDO

METABOLIZADOR  
EXTENSIVO

METABOLIZADOR  
INTERMEDIO

METABOLIZADOR LENTO

Medicina de  
Precisión

Salud de  
Precisión

ENFERMO

Genes Involucrados  
en la Enfermedad

Genes Involucrados  
en las Drogas

IMPACTO GENÉTICO

FARMACOGENÉTICA

Carga Genética  
Epigenética  
Nutrición &  
Nutrigenética  
Salud Espiritual  
Hábitos Saludables  
Cultura  
Economía  
Ambiente

ENFERMEDAD

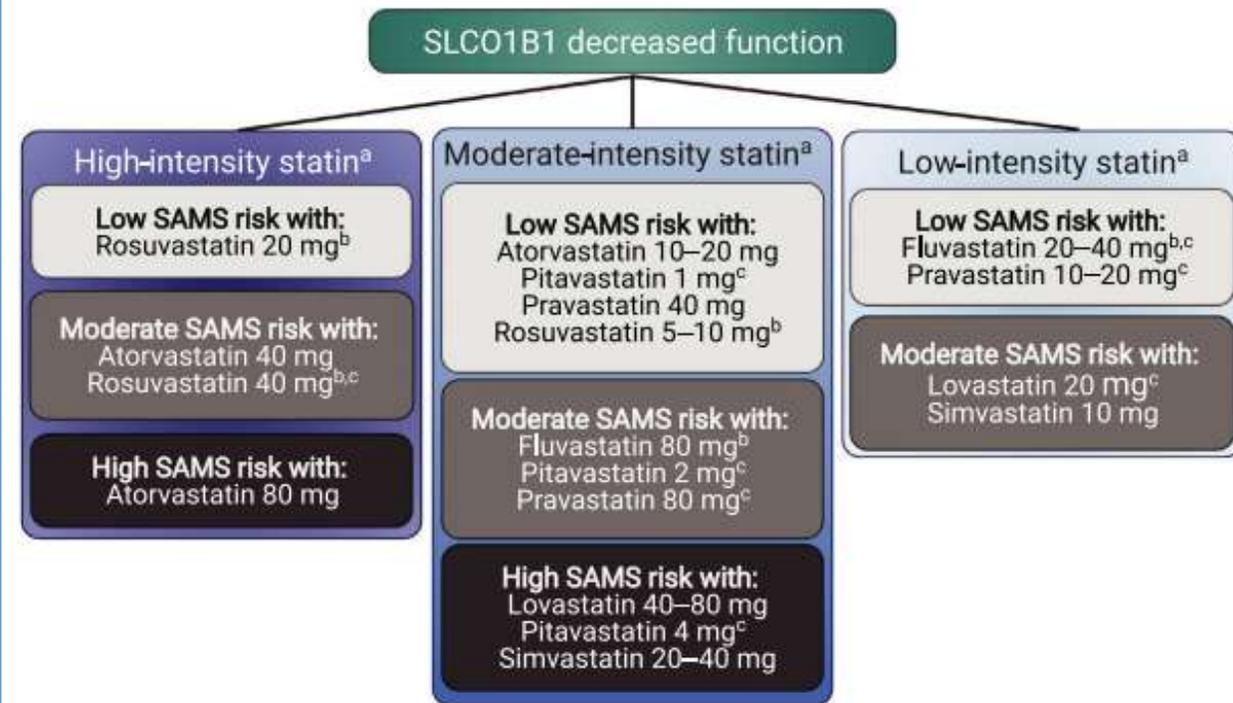
TRATAMIENTO

MEDICINA BASADA EN LA  
EVIDENCIA

# The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms

Rhonda M. Cooper-DeHoff<sup>1,2,†</sup>, Mikko Niemi<sup>3,4,5,†</sup>, Laura B. Ramsey<sup>6,7</sup>, Jasmine A. Luzum<sup>8</sup>, E. Katriina Tarkiainen<sup>3,4,5</sup>, Robert J. Straka<sup>9</sup>, Li Gong<sup>10</sup>, Sony Tuteja<sup>11</sup>, Russell A. Wilke<sup>12</sup>, Mia Wadelius<sup>13</sup>, Eric A. Larson<sup>12</sup>, Dan M. Roden<sup>14,15</sup>, Teri E. Klein<sup>10</sup>, Sook Wah Yee<sup>16</sup>, Ronald M. Krauss<sup>17</sup>, Richard M. Turner<sup>18</sup>, Latha Palaniappan<sup>19</sup>, Andrea Gaedigk<sup>20</sup>, Kathleen M. Giacomini<sup>16</sup>, Kelly E. Caudle<sup>21</sup> and Deepak Voora<sup>22,\*</sup>

Statins reduce cholesterol, prevent cardiovascular disease, and are among the most commonly prescribed medications in the world. Statin-associated musculoskeletal symptoms (SAMS) impact statin adherence and ultimately can impede the long-term effectiveness of statin therapy. There are several identified pharmacogenetic variants that impact statin disposition and adverse events during statin therapy. *SLCO1B1* encodes a transporter (*SLCO1B1*; alternative names include *OATP1B1* or *OATP-C*) that facilitates the hepatic uptake of all statins. *ABCG2* encodes an efflux transporter (*BCRP*) that modulates the absorption and disposition of rosuvastatin. *CYP2C9* encodes a phase I drug metabolizing enzyme responsible for the oxidation of some statins. Genetic variation in each of these genes alters systemic exposure to statins (i.e., simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, pitavastatin, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin), which can increase the risk for SAMS. We summarize the literature supporting



## Rosuvastatin

<i>SLCO1B1</i> decreased function or <i>SLCO1B1</i> possible decreased function	Increased rosuvastatin exposure as compared with normal function; typical myopathy risk with doses ≤20 mg	Prescribe desired starting dose and adjust doses of rosuvastatin based on disease-specific and population-specific guidelines. Prescriber should be aware of possible increased risk for myopathy especially for doses >20 mg	Strong	The potential for drug–drug interactions and dose limits based on renal and hepatic function and Asian ancestry should be evaluated prior to initiating a statin. The effects of drug–drug interactions may be more pronounced, resulting in a higher risk of myopathy
<i>SLCO1B1</i> poor function	Increased rosuvastatin exposure as compared with normal function and decreased function; typical myopathy risk with doses ≤20 mg	Prescribe ≤20 mg as a starting dose and adjust doses of rosuvastatin based on disease-specific and population-specific guidelines if dose >20 mg needed for desired efficacy, consider combination therapy (i.e., rosuvastatin plus nonstatin guideline-directed medical therapy) <sup>3</sup>	Moderate	The potential for drug–drug interactions and dose limits based on renal and hepatic function and Asian ancestry should be evaluated prior to initiating a statin. The effects of drug–drug interactions may be more pronounced, resulting in a higher risk of myopathy

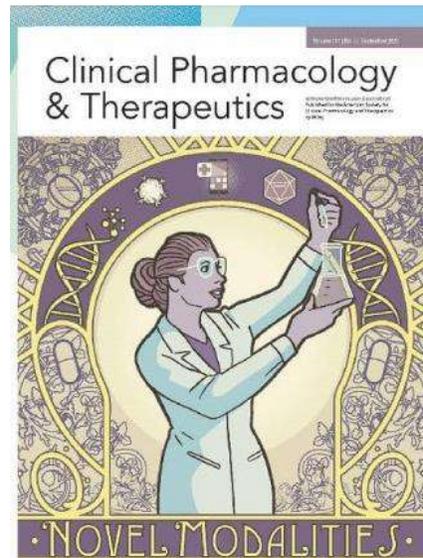


# Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing

John J. Lima<sup>1,\*</sup>, Cameron D. Thomas<sup>2</sup>, Julia Barbarino<sup>3</sup>, Zeruesenay Desta<sup>4</sup>, Sara L. Van Driest<sup>5</sup>, Nihal El Rouby<sup>2,6</sup>, Julie A. Johnson<sup>2</sup>, Larisa H. Cavallari<sup>2</sup>, Valentina Shakhnovich<sup>7,8,9</sup>, David L. Thacker<sup>10,11</sup>, Stuart A. Scott<sup>12,13</sup>, Matthias Schwab<sup>14,15,16</sup>, Chakradhara Rao S. Uppugunduri<sup>17,18</sup>, Christine M. Formea<sup>19</sup>, James P. Franciosi<sup>20,21</sup>, Katrin Sangkuhl<sup>3</sup>, Andrea Gaedigk<sup>7</sup>, Teri E. Klein<sup>3</sup>, Roseann S. Gammal<sup>22,23</sup> and Takahisa Furuta<sup>24</sup>

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used for acid suppression in the treatment and prevention of many conditions, including gastroesophageal reflux disease, gastric and duodenal ulcers, erosive esophagitis, *Helicobacter pylori* infection, and pathological hypersecretory conditions. Most PPIs are metabolized primarily by cytochrome P450 2C19 (*CYP2C19*) into inactive metabolites, and *CYP2C19* genotype has been linked to PPI exposure, efficacy, and adverse

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used for acid suppression in the treatment and prevention of a variety of conditions, including gastroesophageal reflux disease (GERD), gastric and duodenal ulcers, erosive esophagitis, eosinophilic esophagitis, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, and pathological hypersecretory conditions in adults and children. Most PPIs are extensively metabolized into inactive metabolites primarily by the hepatic cytochrome P450 2C19 (*CYP2C19*) enzyme, and *CYP2C19* genotypes have been linked to PPI exposure, with lower exposure associated with treatment failure and higher exposure associated with improved efficacy.<sup>1</sup> Higher



## Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole

S. Sahara<sup>a</sup>, M. Sugimoto<sup>a</sup>, T. Uotani<sup>a</sup>, H. Ichikawa<sup>a</sup>, M. Yamada<sup>a</sup>, M. Iwaizumi<sup>†</sup>, T. Yamada<sup>a</sup>, S. Osawa<sup>‡</sup>, K. Sugimoto<sup>a</sup>, K. Umemura<sup>§</sup>, H. Miyajima<sup>a</sup> & T. Furuta<sup>¶</sup>

<sup>a</sup>First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

<sup>†</sup>Department of Clinical Oncology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

<sup>‡</sup>Department of Endoscopic and Photodynamic Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

<sup>§</sup>Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

<sup>¶</sup>Center for Clinical Research, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

### Correspondence to:

Dr M. Sugimoto, First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1, Handayama, Hamamatsu 431-3192, Japan.

### SUMMARY

#### Background

Twice-daily dosing of proton pump inhibitors (PPIs) is used to treat *Helicobacter pylori* or acid-related diseases, such as gastro-oesophageal reflux disease (GERD) refractory to standard dose of a PPI. Genetic polymorphisms of CYP2C19 are involved to different extents in the metabolism of four kinds of PPIs (omeprazole, lansoprazole, rabeprazole and esomeprazole) available in Japan.

#### Aim

To compare acid-inhibitory effects of the four PPIs dosed twice daily in relation to CYP2C19 genotype.

#### Methods

We performed 24-h pH monitoring studies on Day 7 of PPI treatment for 40 Japanese *H. pylori*-negative volunteers [15 CYP2C19 rapid metabolisers (RMs), 15 intermediate metabolisers (IMs) and 10 poor metabolisers (PMs)] using a randomised four-way crossover design: omeprazole 20 mg, esomeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg and rabeprazole 10 mg twice daily.

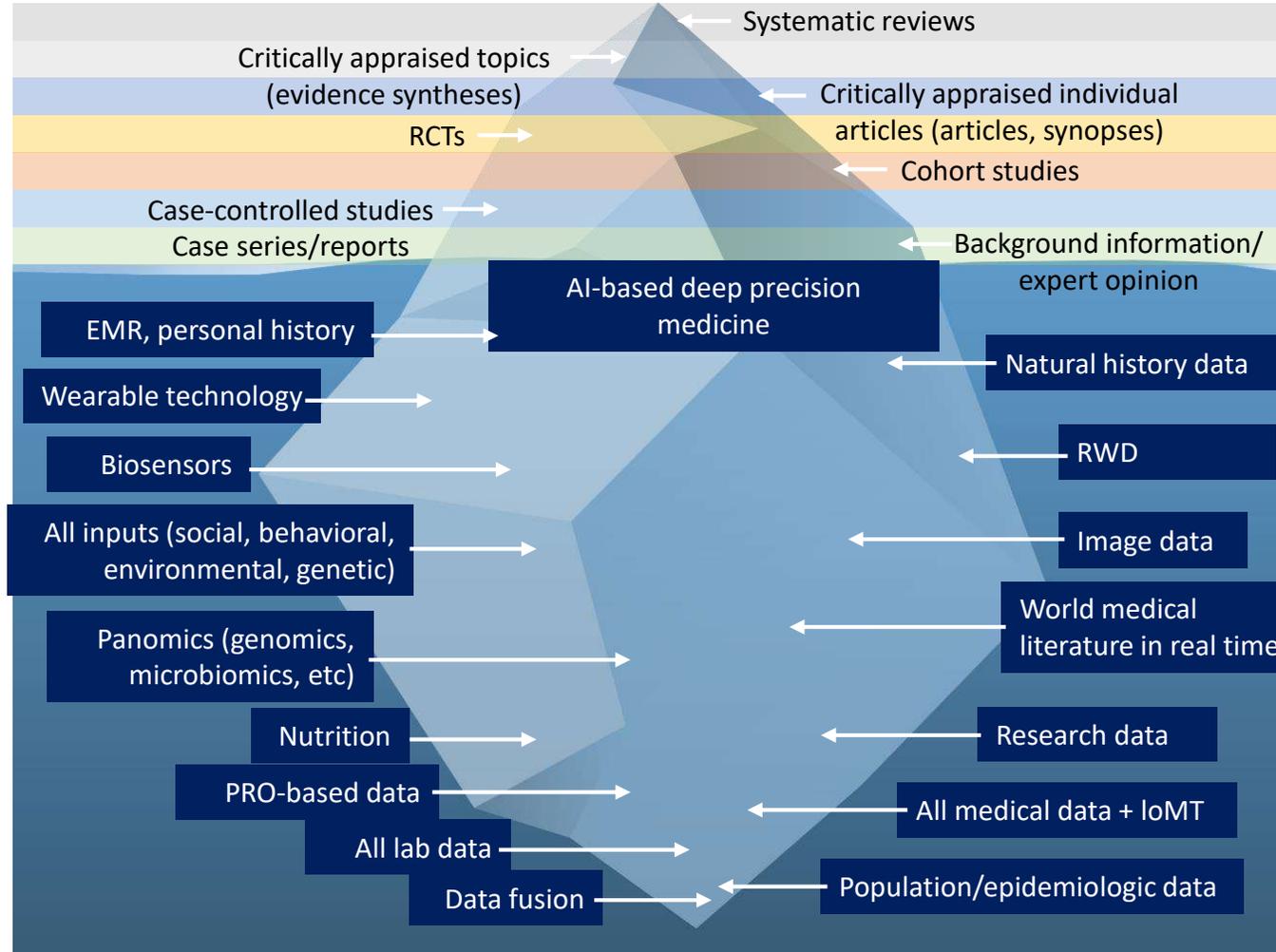
#### Results

- **Conclusiones:** En los metabolizadores intermedios y rápidos del CYP2C19, los IBP administrados dos veces al día podrían lograr una supresión ácida suficiente, mientras que en los metabolizadores rápidos del CYP2C19, el esomeprazol 20 mg dos veces al día causó la inhibición más fuerte de los cuatro IBP

# Developing Patient-Personalized Treatment Plans

Group recommendation

Personalization



Guidelines

Deep learning



[criadolucio@gmail.com](mailto:criadolucio@gmail.com)

*Prof. Dr. Lucio Criado*