

La Medicina di Laboratorio Predittiva, Preventiva, Personalizzata e Partecipata. Il Caso della Sindrome Metabolica

P. Cappelletti

I.R.C.C.S. - C.R.O. di Aviano (PN)

Riassunto

Recentemente è stata lanciata nella letteratura scientifica mondiale l'idea della "4P Medicine" dove le P stanno per "predictive, preventive, personalized, and participatory". Il concetto nasce dal grande sviluppo delle omics e dalla potenziale identificazione di tutte le caratteristiche genetiche di un individuo, nonché dall'innovazione tecnologica che mette a disposizione sempre più efficienti biomarcatori di facile accesso, rendendo così possibile una efficace predizione del futuro di salute/malattia delle persone. Tale predizione consente una concreta prevenzione individuale, intesa sia come tentativo di evitare o rallentare il passaggio da salute a malattia, sia come diagnosi precoce, sia come intervento nella malattia conclamata per contrastare le complicanze. Le conoscenze genetiche e fenotipiche, che il Laboratorio può determinare, aiutano a definire una corretta personalizzazione sia della prevenzione che della cura farmacologica. Come conseguenza di questa impostazione rivoluzionaria di "prospective health care", vi è la necessità di una partecipazione consapevole ed attiva delle persone, ancor prima di ammalare e durante la malattia, per l'adozione di stili di vita e di comportamenti sanitari virtuosi.

Il caso della Sindrome Metabolica è particolarmente istruttivo di come la Medicina di Laboratorio abbia un ruolo centrale in questa nuova visione. La Sindrome è definita principalmente con parametri di Laboratorio; le cause, i fattori di rischio e la progressione sono accuratamente valutati con il Laboratorio generale e specialistico; il Laboratorio, con l'evidenza dei suoi dati, aiuta grandemente a rendere consapevoli e partecipi i pazienti. La Sindrome Metabolica, d'altra parte, con le diatribe attorno alla sua stessa esistenza, puntualizza la più importante conseguenza teorica delle 4P: la necessità di una teoria biologica dei sistemi e non di una teoria riduzionista per interpretare le caratteristiche biologiche "emergenti", quelle cioè che non sono la somma delle parti esaminate ma che nascono dalla loro interrelazione ed interdipendenza.

Summary

Predictive, Preventive, Personalized, and Participatory Laboratory Medicine: the case of Metabolic Syndrome

P4 Medicine is a term coined for "predictive, preventive, personalized, and participatory medicine", an idea rapidly becoming practical as a result of advances in biomedical research and know-how. The diagnostic capability determined by "omics" and novel biomarkers allow an efficient and individual prediction of person's health status and future and consequently an individual concrete prevention. Personalized Medicine can be viewed as a comprehensive, prospective approach to preventing, diagnosing, treating, and monitoring disease in ways that achieve optimal individual health care decisions. As a result of personalization, medicine should become participatory: healthcare consumers should be encouraged to actively participate in their own healthcare, by correct lifestyle and awareness of disease/treatment history.

In this new "prospective health care", Laboratory Medicine has a central and exciting role. The Metabolic Syndrome offers an interesting example of the present and future Laboratory role in the prospective medicine: criteria for Syndrome are based on Laboratory measurements; Laboratory Medicine is necessary for prediction, prevention and monitoring of the Syndrome; Laboratory data could aid patients to take responsibility of their own health and healing.

Moreover, the debate about the real existence of Metabolic Syndrome focuses the necessity of a systems biology approach instead of a reductionist approach to explain the "emergent properties" of the metabolic system, resulted by interactions between the parts of the system and not attributed to any single part.

Key-words: P4 medicine, omics, biomarkers, metabolic syndrome, systems biology.

Prospective health care

Agli albori del 20° secolo l'emergere delle scienze quali la biochimica, la fisiologia, la patologia, la microbiologia e la radiologia completarono il passaggio della medicina dalla mitologia aneddotica alla scienza sperimentale. In particolare la microbiologia, con la teoria del germe come causa ultima ed unica della malattia infettiva, incoraggiò una visione riduzionista della biologia. Ciò diede solide basi teoriche alla ricerca in eziopatogenesi e in terapia di molte malattie monocausali, infettive e non. Tuttavia la debolezza della teoria riduzionista è evidente nella prevenzione, cura e monitoraggio delle malattie degenerative croniche, per le quali peraltro è investito il maggior sforzo finanziario dell'organizzazione sanitaria.

Nel 21° secolo l'emergere delle "omics" (genomica, proteomica, metabolomica et alia) insieme con la bioinformatica e l'evoluzione della statistica biomedica, del data mining e del decision making ha consentito un approccio predittivo e preventivo alle malattie croniche. L'invenzione di strumenti di elevata tecnologia e produttività basati sulla microfluidica e la nanotecnologia, da un lato, e sui nuovi mezzi computazionali e matematici, dall'altro, consente determinazioni accurate, rapide e complesse, sempre più alla portata della medicina pratica¹. La personalizzazione del rischio e della cura apre la porta ad una nuova forma di sanità definita da Ralph Snyderman "prospective health care"², che incorpora il potere dell'attuale medicina reattiva, orientata alla cura della malattia, in un approccio proattivo, che definisce un piano di prevenzione e cura sulla base della accurata predizione del rischio individuale. Tuttavia, la definizione del grado di suscettibilità individuale ed il tempo dell'emergere del rischio sono difficilmente affrontabili senza una accurata integrazione ed interpretazione dei dati delle "omics", poiché essi dipendono dall'interazione di molti geni, dalla loro trascrizione e dalla effettiva produzione di proteine e metaboliti, nonché dal loro gioco interdipendente³. Un approccio semplicistico, riduzionista non consente una adeguata comprensione ed un efficace e mirato intervento delle malattie.

P4 Medicine

Il concetto (le quattro P stanno per "*predictive, preventive, personalized, and participatory*") nasce dal grande sviluppo delle omics e dalla potenziale identificazione di tutte le caratteristiche genetiche di un individuo, nonché dall'innovazione tecnologica che mette a disposizione sempre più efficienti biomarcatori di facile accesso⁴, rendendo così possibile una efficace predizione del futuro di salute/malattia delle persone. I predittori demografici, anamnestici e clinici mantengono un loro valore ma hanno bassa specificità: accuratezze cliniche, di norma, inferiori al 90%, quando misurate come indice di concordanza². I predittori genotipici stabili indovati nel DNA (geni e SNPs), determinati alla nascita ed interpretati secondo catene causali lineari (OMIM)⁵ o complesse (HapMap)⁶, possono identificare gli individui che necessitano di adeguata sorveglianza (baseline risk assessment). I predittori dinamici (mRNA e biomarcatori proteomici o metabolici) possono essere utilizzati per predire il tempo dell'emersione del rischio, segnandone la progressione e guidando le scelte terapeuti-

che. Tale predizione, e la conseguente definizione dei rischi e della suscettibilità individuale, consente una concreta prevenzione (strategic health planning)⁷, intesa sia come tentativo di evitare o rallentare il passaggio da salute a malattia (prevenzione primaria), sia come diagnosi precoce (screening), sia come intervento nella malattia conclamata per contrastare le complicanze (prevenzione secondaria). La costruzione di un piano strategico di mantenimento della salute e di controllo dell'evoluzione della malattia, nel senso di una prevenzione globale, richiede una precisa visione teorica e strumenti adeguati. Dal primo punto di vista, è necessaria la consapevolezza del continuum della patogenesi delle malattie, determinata etiologicamente dal rischio di base, genetico, e dai fattori ambientali, che determinano gli insulti (hit) ripetuti e modulata da questi, in particolare dallo stile di vita, lungo la curva che va dalla asintomaticità alla malattia dichiarata ed infine alla irreversibilità. La medicina reattiva coglie gli ultimi passaggi della curva e si dedica alla cura di malattie croniche, piuttosto che ritardarne la progressione, utilizzando per questi aspetti i 4 quinti della spesa sanitaria dei Paesi occidentali². Lo strumento principale dovrebbe essere una nuova cartella clinica digitalizzata (PHR, personal health record) contenente i dati del rischio determinati dall'esame genetico, dei fattori ambientali e dallo stile di vita, la suscettibilità alle malattie, l'anamnesi remota e prossima, il piano di salute ad 1 anno e a 5 anni⁸.

Le conoscenze genetiche e fenotipiche, che il Laboratorio può determinare, aiutano a definire una corretta personalizzazione sia della prevenzione (può essere definito il rischio del singolo) che della cura (la risposta ai farmaci e la loro tossicità individuale può essere determinata). Anche qui i predittori dinamici vengono in aiuto, ma il potere della maggior parte di loro, quelli legati all'espressione genica e alla proteomica, è ancora teorico. Il termine Medicina Personalizzata è ancora prevalentemente usato con il significato ristretto che le assegnano i farmacologi: "Personalized medicine simply means the prescription of specific therapeutics best suited for an individual based on pharmacogenetic and pharmacogenomics information"⁹. La definizione contiene il concetto della individualizzazione (tailoring) dell'intervento medico sulla base delle caratteristiche specifiche di ciascun paziente, ma anche quello del fondamento dell'individualizzazione sulle caratteristiche genetiche dell'individuo, attraverso una diagnostica basata sulla genomica (genomics-based diagnostics) ed una terapeutica rivolta a bersagli geneticamente definiti, talora geni stessi (genetic therapy). Tuttavia ci si attende che lo sviluppo tecnologico (sequenziamento di terza generazione vs micro-arrays), della sicurezza di qualità delle determinazioni (standard, VEQ e linee guida) e della bioinformatica (data integration, secondo modelli che vanno dalle regressioni alle reti neurali), nonché delle capacità interpretative basate sul confronto dei modelli matematici con le evidenze degli studi di coorte, consentano a breve un utilizzo concreto della personalizzazione degli esiti di salute e malattia¹⁰.

Come conseguenza vi è la necessità di una partecipazione consapevole ed attiva delle persone, ancor prima di ammalare, per l'adozione di stili di vita e di comportamenti sanitari virtuosi, anche in termini di monitoraggio

del rischio, che molto spesso sono gli unici o i decisivi interventi efficacemente preventivi.

Questo punto tocca gli aspetti delicati dell'informazione adeguata e della scelta consapevole del cittadino³. L'informazione è ormai veicolata in mille altri modi rispetto al tradizionale ed asimmetrico rapporto medico-paziente, sia perché il cittadino è inserito in più vaste e multiattoriali reti di assistenza sia perché accede all'informazione attraverso il potente mezzo del web (Health 2.0 e Medicine 2.0), con le conosciute problematiche della mancanza di filtro e dell'apparente indifferenziato valore delle notizie che riceve. D'altra parte l'accesso diretto alla sua cartella clinica personalizzata e agli esami clinici (DAT, direct access testing) offrono ulteriori garanzie di conoscenza. Resta il problema dell'interpretazione dei dati e della scelta consapevole, alla luce di una corretta informazione del rapporto tra suscettibilità, rischio e danno^{3,11}. Nascono così alleanze di pazienti pubbliche o private, come la Personalized Medicine Coalition¹², fondata da diversi stakeholder pubblici e privati, medici e scienziati, gruppi di pazienti e "terzi paganti" con il compito di offrire un ombrello organizzativo dove raccogliere e sintetizzare il consenso intorno ai temi e alle condizioni della diffusione della medicina personalizzata, o come la Society for Participatory Medicine¹³, un movimento a rete di pazienti che si ispira ad uno dei seguenti quattro criteri: gruppo di pazienti con la stessa malattia che si scambiano informazioni ed aiuto; componenti di una comunità di pazienti che intendono avere un ruolo nelle decisioni sanitarie, cliniche ed organizzative; pazienti che intendono "negoziare" con il medico e l'assistenza sanitaria il proprio piano terapeutico; pazienti coinvolti consapevolmente nel proprio piano strategico di salute.

Systems Medicine

Da quanto esposto è emerso a più riprese il concetto della complessità della malattia, in particolare degenerativa che è cronica e complessa per definizione, nella sua eziopatogenesi e nella sua progressione e la difficoltà di cogliere gli elementi predittivi e preventivi per una reale personalizzazione della cura. Questa difficoltà è appesantita dall'approccio concettuale oggi correntemente applicato dalla medicina che è quello riduzionista che è caratterizzato

dalla focalizzazione ad un unico fattore dominante etiopatogenetico, dall'enfasi sull'omeostasi, da una inesatta modificazione del rischio e dall'apposizione dei trattamenti¹⁴. Ciò conduce al trattamento della malattia e non della persona; alla correzione del parametro alterato rispetto ad una costanza statica del "milieu intérieur" piuttosto che della stabilità dinamica che caratterizza l'organismo; alla prevenzione basata sulle "soglie", sempre più basse, piuttosto che sulle persone, con il conseguente aumento del numero dei soggetti trattati inutilmente o addirittura pericolosamente; ad una cura frammentata e ridondante dello stesso paziente da parte dei diversi specialisti.

La scoperta del genoma che ha mostrato un basso numero di geni (~25.000), la variabilità biologica dipendere più dal gioco tra geni e tra i "prodotti" dei geni e, dunque, la difficoltà di comprendere le malattie complesse ha reso viepiù necessario un approccio olistico al problema di queste malattie. La teoria da più parti suggerita è quella della biologia dei sistemi (systems biology)¹⁵ (Tab. I).

La biologia dei sistemi è lo studio di un organismo visto come una rete (network) integrata ed interreagente di geni, proteine e reazioni biochimiche che ne determinano la vita. Sono le interrelazioni (organizzazione o struttura) e le interazioni (dinamiche o comportamenti) più che le parti a definirne le caratteristiche. Alcune di queste, definite "emergenti" (emergent properties), esistono in quanto risultato dell'interdipendenza delle parti e in nessuna delle parti prese singolarmente. In questo senso i sistemi biologici sono "irriducibili". Quando le proprietà emergenti di un sistema non sono prevedibili, il sistema è definito "complesso". Il genoma umano è un tipico sistema complesso. Molti Autori pensano che, se non studiato con i modelli derivati dalla biologia dei sistemi, non potrà mai essere pienamente compreso ed utilizzato, data la natura dinamica ed evolutiva delle reti biologiche¹⁶. Le interrelazioni ed interazioni vanno studiate tenendo conto del contesto determinato dalle parti in causa, del cambiamento nel tempo delle caratteristiche e delle relazioni topografiche, spaziali tra i componenti. Tra le proprietà emergenti, una caratteristica dei sistemi biologici è la robustezza (robustness), definita come la capacità di mantenere stabili le funzioni nonostante le perturbazioni. Si tratta di una stabilità dinamica, di

Tabella I. Confronto tra teoria riduzionista e teoria dei sistemi per spiegare la malattia (modificata da 14).

Caratteristiche	Riduzionismo	Biologia dei sistemi
Principio	Il comportamento di un sistema biologico può essere spiegato dalle proprietà delle sue parti costituenti	Il sistema biologico possiede proprietà emergenti che derivano dall'interrelazione ed interazione delle parti e non appartengono a nessuna di esse singolarmente
Metafora	Macchina, pallottola magica	Rete (network)
Approccio	È identificabile una singola causa efficiente	Molti fattori dinamici determinano il tutto
Fattori critici	Predittori e fattori associati	Contesto, tempo e spazio
Caratteristiche dei modelli	Lineari, prevedibili e spesso deterministici	Non-lineari, sensibili alle condizioni iniziali, stocastici e caotici
Concetti medici	La salute è normalità, riduzione del rischio e omeostasi	La salute è robustezza, adattamento/plasticità, omeodinamica

un comportamento piuttosto che di uno stato, che può assumere forme diverse (omeostatiche, bistabili, oscillatorie o caotiche). Sono almeno cinque i meccanismi che determinano la robustezza: controllo retroattivo (feedback), stabilità strutturale, ridondanza, modularità e adattamento.

L'uso pratico di una medicina dei sistemi dovrebbe avere la possibilità di proporre trattamenti individualizzati, minimizzati, multidimensionali, sinergici, limitati nel tempo e nello spazio, basati su prognosi probabilistiche individuali. Tuttavia molte sono le barriere per una sua reale implementazione: le reti devono essere conosciute nel dettaglio; ci vogliono mezzi cost-effective per una conoscenza adeguata; è necessario trovare un equilibrio tra eccesso e difetto informativo; gli strumenti matematici e computazionali applicati sono ancora insufficienti; è necessario praticare e verificare i modelli teorici; è necessario uno sforzo anche economico prolungato nel tempo. Alcuni esempi sono peraltro già proposti, ad esempio per la malattia diabetica¹⁶, per il cancro della mammella² o per il cancro della prostata¹⁷.

Medicina di Laboratorio e P4 Medicine

Come già ampiamente discusso⁴, la personalizzazione della medicina richiede un adeguato sviluppo della diagnostica di laboratorio. La transizione dalla ricerca alla routine della diagnostica molecolare e genetica è continua, ma investe in modo assai diverso le diverse aree della Medicina di Laboratorio. Nella individualizzazione della diagnostica, presupposto della individualizzazione del trattamento, la Medicina di Laboratorio ha a disposizione armi diversificate, alcune legate alle nuove introduzioni di test genetici, altre che affondano nelle conoscenze di base della scienza di laboratorio. Innanzitutto la qualità analitica permane come una caratteristica specifica della disciplina, sia per i nuovi che per i vecchi test, ed è, d'altra parte, la base su cui costruire elaborazioni diagnostiche più accurate e più informative.

I biomarcatori da cui ci si attende di più sono quelli collegati alla genomica, alla trascrittomica, alla proteomica e alla farmacogenomica, ma molte molecole più comunemente determinabili hanno, almeno parzialmente, le caratteristiche richieste, vuoi nella biochimica clinica¹⁸ che in microbiologia¹⁹. I biomarcatori sono considerati la chiave della nuova diagnostica, potendo definire le basi molecolari dei processi biologici che caratterizzano la malattia, l'etero-

ogeneità molecolare delle malattie che ne identificano sottogruppi o sottotipi, le variazioni genetiche individuali che determinano la predisposizione ad ammalare e la farmacogenetica del singolo paziente.

Sul fronte della partecipazione dei cittadini al piano di salute¹¹, la Medicina di Laboratorio è ben conscia della ipocondria collettiva della gente che difficilmente si trasforma in comportamenti più sani ma piuttosto in una richiesta eccessiva di test e, dall'altro, dell'assenza di adeguate informazioni su vantaggi e svantaggi dei test, sui limiti delle interpretazioni statistiche e del significato relativo di intervalli di riferimento e limiti decisionali, sulla equivochezza di molti test nell'identificazione di malattie o nella definizione di prognosi, sulla fallibilità dei check-up, che portano a pensare che l'uso del laboratorio sia divenuto il sostituto moderno dell'antica pratica di leggere il futuro nelle viscere degli animali.

Un compito dell'equipe di laboratorio verso i cittadini è, dunque, quello di fornire adeguate informazioni alla popolazione sull'uso e le modalità di accesso alla diagnostica, di formare attraverso interventi generali e specifici l'opinione pubblica rispetto al significato interpretativo e non assoluto dei risultati degli esami di laboratorio, di indirizzare correttamente ad un appropriato iter terapeutico chi si rivolga direttamente al Laboratorio

Sotto il profilo teorico²⁰, infine, la Medicina di Laboratorio è in grado di cogliere la sfida della visione derivata dalla teoria dei sistemi, in quanto esprime con pienezza, pari solo alle discipline della Medicina Interna o della Medicina Generale, la potenziale visione olistica del paziente.

Il caso della Sindrome Metabolica

La Sindrome Metabolica offre lo spunto per esaminare il ruolo della Medicina di Laboratorio nell'epocale trasformazione della medicina clinica, fin qui sunteggiata.

Il termine Sindrome Metabolica indica una serie di alterazioni del metabolismo tendenti ad associarsi in un unico individuo aggravandone il rischio per le malattie cardiovascolari. Tra le alterazioni coinvolte vi sono l'obesità, soprattutto a distribuzione viscerale, dislipidemie aterogene (aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL), ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica e diabete. La sindrome è definita dalla presenza di almeno 3 delle 5 variabili, secondo criteri diversamente definiti da WHO, ATIII-NCEP (Adult Treatment Panel III - Natio-

Tabella II. Definizioni della Sindrome Metabolica (per abbreviazioni vedi il testo).

	Insulino-resistenza	Ipertensione arteriosa (max/min)	Trigliceridi	HDL Colesterolo (♂/♀)	Obesità (♂/♀)
WHO i-r + 2/5 criteri	T2DM, IGT, HOMA-IR	≥140/90 mmHg	≥150 mg/dL	<35-39 mg/dL	BMI >30 WHR >0.9-0.85
ATP III-NCEP 3/5 criteri	Glicemia a digiuno ≥110 mg/dL	≥130/85 mmHg	≥150 mg/dL	≤40-50 mg/dL	Circonferenza addominale >102-88 cm
IDF circ. add. + 2/4 criteri	Glicemia a digiuno ≥110 mg/dL	≥130/85 mmHg	≥150 mg/dL	≤40-50 mg/dL	Circonferenza addominale >102-88 cm
AHA/NHLBI 3/5 criteri	Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL	≥130/85 mmHg	≥150 mg/dL	≤40-50 mg/dL	Circonferenza addominale >102-88 cm

nal Cholesterol Education Program), IDF (International Diabetes Federation) e AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute)²¹ (Tab. II).

Ci sono opinioni diverse in letteratura in relazione alla etiologia della sindrome e al suo significato evolutivo (legata al passaggio alla sedentarietà del genere umano)²² e alla definizione come sindrome da insulino-resistenza, conseguenza metabolica dell'obesità, fattore di rischio coronarico, mera costellazione statistica²¹. Tuttavia vi sono convincenti dimostrazioni che la Sindrome non è spiegata solamente dall'insulino-resistenza, misurata col metodo della valutazione dell'omeostasi (HOMA-IR)²³.

Molti elementi contribuiscono alla sua patogenesi, genetici (variabilità poligenica individuale ed etnica; disfunzioni mitocondriali), molecolari (recettori nucleari come PPAR α ; recettori endocannabinoidi; citochine infiammatorie; adiponectine; ormoni; dislipoproteinemie) ed ambientali (dieta, sedentarietà), che meglio sarebbero valutati con un approccio di medicina dei sistemi²⁴.

Il punto centrale è se la Sindrome sia di per sé un fattore di rischio aggiuntivo rispetto ai singoli fattori²⁵; nonostante non vi sia l'unanimità dei consensi, studi importanti e meta analisi supportano tale ipotesi. Di qui una proposta terapeutica multidimensionale, nella quale prevenzione e partecipazione dell'individuo sono essenziali²¹.

Il progredire delle conoscenze in termini di linea di base del rischio, attraverso nuovi marcatori derivati dalla metabolomica (tramite NMR, GC-MS, LC-MS)²⁶ renderanno meglio prevedibile e prevenibile la malattia. Tuttavia, anche oggi la Medicina di Laboratorio ha un ruolo centrale: la Sindrome è definita prevalentemente con parametri di Laboratorio; le cause, i fattori di rischio e la progressione sono accuratamente valutati con il Laboratorio generale e specialistico; il Laboratorio, con l'evidenza dei suoi dati, aiuta grandemente a rendere consapevoli e partecipanti al controllo della Sindrome i pazienti a rischio o conclamati.

Bibliografia

1. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med* 2010; 2:57.
2. Snyderman R, Langheier J. Prospective health care: the second transformation of medicine. *Genome Biol* 2006; 7:104.
3. Cappelletti P. La Medicina Molecolare e la Medicina di Laboratorio. *Riv Med Lab-JLM* 2003; 4(S1):19-31.
4. Cappelletti P. La Medicina Personalizzata fra ricerca e pratica clinica: il ruolo della Medicina di Laboratorio. *RIMeL / IJLaM* 2009; 5(Suppl.):26-32.
5. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponibile su: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (data di consultazione: 28.8.2010).
6. International HapMap Project. Disponibile su: URL: <http://www.hapmap.org> (data di consultazione: 28.8.2010).
7. Williams RS, Willard HF, Snyderman R. Personalized health planning. *Science* 2003; 300:549.
8. Yoediono Z, Snyderman R. Proposal for a new health record to support personalized, predictive, preventive and participatory medicine. *Personalized Medicine* 2008; 5:47-54.
9. Jain KK. Personalized medicine. *Curr Opin Mol Ter* 2002; 4:548-58.
10. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 2009; 1:2.
11. Cappelletti P. La risposta della Medicina di Laboratorio al quesito clinico. *RIMeL/IJLaM* 2005; 1(Suppl.):15-23.
12. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5:345-55.
13. <http://participatorymedicine.org> (data di consultazione: 28.8.2010).
14. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? *PLoS Med* 2006; 3:e208.
15. Hood L. What is System Biology? Institute for System Biology, Seattle, Washington, USA. <http://www.systemsbio.org> (data di consultazione: 28.8.2010).
16. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med* 2006; 3:e209.
17. Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science* 2004; 306:640-3.
18. Bizzaro N. Il valore predittivo degli autoanticorpi: evidenze cliniche e sperimentali. *RIMeL/IJLaM* 2006; 2:130-40.
19. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:2290-8.
20. Cappelletti P. Come cambia la Medicina di Laboratorio. *RIMeL/IJLaM* 2008; 4(Suppl.):26-30.
21. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The Metabolic Syndrome – from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:559-79.
22. Belsare PV, Watve MG, Ghaskadbi SS, Bhat DS, Yajnik CS, Jog M. Metabolic Syndrome: aggression control mechanisms gone out of control. *Med Hypotheses* 2010; 74:578-89.
23. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2112-9.
24. Lusis AJ. A thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. *J Lipid Res* 2006; 47:1887-90.
25. Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quertermous T, et al. Metabolic Syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1800-7.
26. Mayr M. Metabolomics. Ready for the prime time? *Circ Cardiovasc Genet* 2008; 1:58-65.