



SOCIETÀ ITALIANA DI CARDIOLOGIA



IL CONTINUUM CARDIO-NEFRO-METABOLICO

*Pasquale Perrone Filardi, Ciro Indolfi,
Michele Senni, Gianfranco Sinagra*

Piergiuseppe Agostoni
Francesco Barillà
Paolo Calabrò
Marco Matteo Ciccone
Antonio Curcio
Gian Paolo Fadini
Claudio Ferri

Paola Gargiulo
Andrea Giaccari
Massimo Imazio
Giancarlo Marenzi
Alberto Margonato
Saverio Muscoli
Savina Nodari

Stefania Paolillo
Valentina Parisi
Giuseppe Rocco Salvatore Patti
Roberto Pontremoli
Italo Porto
Carmen Anna Maria Spaccarotella
Carmine Dario Vizza

IL CONTINUUM CARDIO-NEFRO-METABOLICO

Coordinamento scientifico ed editoriale

Pasquale Perrone Filardi

Ciro Indolfi

Stefania Paolillo

Michele Senni

Gianfranco Sinagra

AUTORI

Piergiuseppe Agostoni

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Sezione
Cardiovascolare, Università degli Studi di Milano, Italia

Gianluca Baldini

Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA - Ospedale San
Salvatore, UOC Medicina Interna e Nefrologia, Centro ESH di
Ipertensione Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare, Coppito
(AQ), Italia

Francesco Barillà

UniCamillus-Saint Camillus, International University of Health
Sciences, Roma, Italia

Stefano Benenati

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (Di.M.I.),
Università degli Studi di Genova, Italia

Elena Bertarelli

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria
Giuliano Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Italia;
Member of the European Reference Network for rare, low-
prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart)

Paolo Calabrò

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta,
Italia

Antonio Capolongo

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta,
Italia

Domenico Simone Castiello

UOC Cardiologia UTIC, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Italia
DFSSN, Università della Calabria, Rende (CS), Italia

Marco Matteo Ciccone

Unità di Cardiologia Universitaria, Dipartimento Interdisciplinare di
Cardiologia, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Italia

Luca Cumitini

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del
Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Italia

Antonio Curcio

UOC Cardiologia UTIC, Azienda Ospedaliera di Cosenza, Italia
Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare
DFSSN, Università della Calabria, Rende (CS), Italia

Mariagrazia De Angelis

Dipartimento Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche
e Sanità Pubblica
Università - ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

Emilia D'Elia

Dipartimento Cardiovascolare, USC Cardiologia, ASST Papa
Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

Luca Antonio Felice di Odoardo

Dipartimento Cardiovascolare, USC Cardiologia, ASST Papa
Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

Gian Paolo Fadini

Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di
Padova, Italia

Claudio Ferri

Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA - Ospedale San Salvatore,
UOC Medicina Interna e Nefrologia, Centro ESH di Ipertensione
Arteriosa e Prevenzione Cardiovascolare, Coppito (AQ), Italia

Livia Ferri

Asl Roma 4, Dipartimento di Prevenzione, Servizio Prevenzione e
Sicurezza Ambienti di Lavoro

Paola Gargiulo

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli
Studi di Napoli Federico II, Italia

Andrea Giaccari

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia
Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione
Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

Felice Gragnano

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta, Italia

Massimo Imazio

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine e
Dipartimento Cardioracico, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli
Centrale (ASUFC), Udine, Italia

Ciro Indolfi

DFSSN, Università della Calabria, Rende (CS), Italia

Alberto Margonato

Cardiologia Clinica - IRCCS S. Raffaele, Milano, Italia

Giancarlo Marenzi

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia

Irene Mattavelli

Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano, Italia

Saverio Muscoli

UOC Cardiologia, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia

Savina Nodari

Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica
Università - ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

Stefania Paolillo

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italia

Valentina Parisi

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italia

Giuseppe Rocco Salvatore Patti

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Italia

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova, Italia
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

Italo Porto

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (Di.M.I.),
Università degli Studi di Genova, Italia
Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

Noemi Ritrovato

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italia

Maddalena Rossi

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Italia; Member of the European Reference Network for rare, low-prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart)

Edoardo Sciatti

Dipartimento Cardiovascolare, USC Cardiologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia

Michele Senni

Dipartimento Cardiovascolare, USC Cardiologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italia
Università di Milano-Bicocca

Gianfranco Sinagra

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (ASUGI), Università degli Studi di Trieste, Italia; Member of the European Reference Network for rare, low-prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD-Heart)

Carmen Anna Maria Spaccarotella

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italia

Carmine Dario Vizza

Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma, Italia

INDICE

CAPITOLO 1

Inquadramento nosografico ed epidemiologia della sindrome cardio-nefro-metabolica pag 11

Definizione della sindrome cardio-nefro-metabolica

Patogenesi della sindrome CKM: l'interconnessione tra metabolismo, rene e cuore

Gli stadi della sindrome CKM: una classificazione progressiva

Storia naturale e implicazioni cliniche del continuum CKM

CAPITOLO 2

Il ruolo dell'obesità e della disfunzione del tessuto adiposo pag 21

Obesità: malattia o fattore di rischio?

Associazione dell'obesità con i fattori di rischio cardiovascolare e con le malattie cardiovascolari

Il grasso viscerale nella patogenesi del danno cardiovascolare e metabolico

Obesità e scompenso cardiaco

CAPITOLO 3

Il diabete mellito e l'impatto nella sindrome cardio-nefro-metabolica pag 35

Il valore clinico del prediabete

Diabete mellito ed associazione con i fattori di rischio cardiovascolare

Diabete mellito e malattia renale

Dislipidemie nella sindrome cardio-nefro-metabolica

Dieta, stile di vita e farmaci

CAPITOLO 4

Il circolo vizioso tra malattia renale e cardiovascolare pag 49

La disfunzione renale promuove il danno cardiovascolare

Fisiopatologia del danno renale nelle malattie cardiovascolari

La classificazione del rischio renale

CAPITOLO 5

Il ruolo dell'infiammazione nella sindrome cardio-nefro-metabolica pag 59

Infiammazione e patogenesi del danno renale e cardiovascolare

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata: il ruolo della infiammazione

Terapia antinfiammatoria nelle patologie cardiovascolari: evidenze e prospettive

CAPITOLO 6

Terapia farmacologica dell'obesità pag 75

Agonisti recettoriali di GLP-1

Doppi agonisti recettoriali GLP-1/GIP

Prospettive future

CAPITOLO 7

Terapia del danno cardiaco e vascolare pag 85

Gli inibitori di SGLT2

I GLP1 agonisti

I doppi agonisti GLP1 e GIP

Finerenone

CAPITOLO 8

Terapia del danno renale pag 97

SGLT2i: evidenze ed indicazioni terapeutiche di empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin

GLP1 agonisti: le evidenze di semaglutide

Finerenone nella terapia del danno renale

Inquadramento nosografico ed epidemiologia della sindrome cardio-nefro-metabolica

Savina Nodari, Arturo Cesaro, Vincenzo Acerbo, Mariagrazia De Angelis, Paolo Calabrò

Definizione della sindrome cardio-nefro-metabolica

La sindrome cardio-nefro-metabolica (*cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM*) è un disordine sistemico complesso, che deriva dall'interazione sinergica tra obesità, diabete mellito di tipo 2, malattia renale cronica (*chronic kidney disease, CKD*) e patologie cardiovascolari (CV). Alla base di questa condizione vi è una comune alterazione fisiopatologica, sostenuta dalla presenza di tessuto adiposo in eccesso o disfunzionale, che attiva una cascata di processi metabolici, infiammatori e neuro-ormonali i quali, se non intercettati precocemente, conducono a un deterioramento progressivo della funzione di più organi, favorendo lo sviluppo di insufficienza renale ed eventi CV con un impatto significativo su morbilità e mortalità^{1,2}.

Questo scenario si associa inevitabilmente a un rilevante impatto economico per i sistemi sanitari nazionali, con elevati costi alimentati in larga parte dal crescente peso delle malattie cardiovascolari nella popolazione.

La prevalenza delle condizioni CKM è elevata e in costante aumento, per questo motivo, la sindrome CKM rappresenta una crescente emergenza di sanità pubblica, non solo per il suo impatto cumulativo sulla mortalità precoce, ma anche per gli esiti clinici sfavorevoli e invalidanti a essa associati¹.

In questo contesto si prospetta tuttavia una concreta prospettiva di intervento: la crescente comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome CKM ha permesso infatti l'utilizzo di una sempre più ampia gamma di terapie efficaci (SGLT2-i, nsMRA, GLP1-RA), in grado di esercitare effetti benefici sul metabolismo e sulla funzione renale, offrendo significativa protezione contro eventi CV e renali avversi e contro la mortalità.

Pertanto, è di fondamentale importanza essere in grado di individuare precocemente sia gli individui che presentano la sindrome, sia quelli a rischio di svilupparla per poter intercettare la sindrome CKM nei diversi stadi della sua progressione e per poter attuare strategie di prevenzione e trattamento adeguate a ciascuno stadio della malattia.

È proprio da questa esigenza che nasce la necessità di una definizione chiara, condivisa e operativa della sindrome CKM. Tale definizione permette infatti di:

- individuare con tempestività i pazienti più appropriati, anche attraverso strumenti su base popolazione come lo screening da cartelle cliniche elettroniche;

- valutare in modo integrato sia i determinanti biologici sia quelli sociali (SDOH – *social determinants of health*) associati alla cattiva salute CKM;
- classificare i pazienti in stadi di rischio progressivo, secondo uno schema di stadiazione strutturato e guidato da raccomandazioni cliniche evidence-based, orientate alla prevenzione e al trattamento personalizzato;
- attivare precocemente strategie preventive prima dell'instaurarsi del danno d'organo, migliorando così gli esiti a lungo termine.

Dal punto di vista della salute pubblica, una definizione condivisa facilita, inoltre, la comunicazione tra comunità scientifica, operatori sanitari, stakeholder territoriali e decisori politici. Ciò è essenziale per garantire che la sindrome CKM venga riconosciuta e considerata nella definizione delle priorità di politica sanitaria e nella destinazione di risorse pubbliche o private per ricerca, prevenzione e gestione clinica (Figura 1).

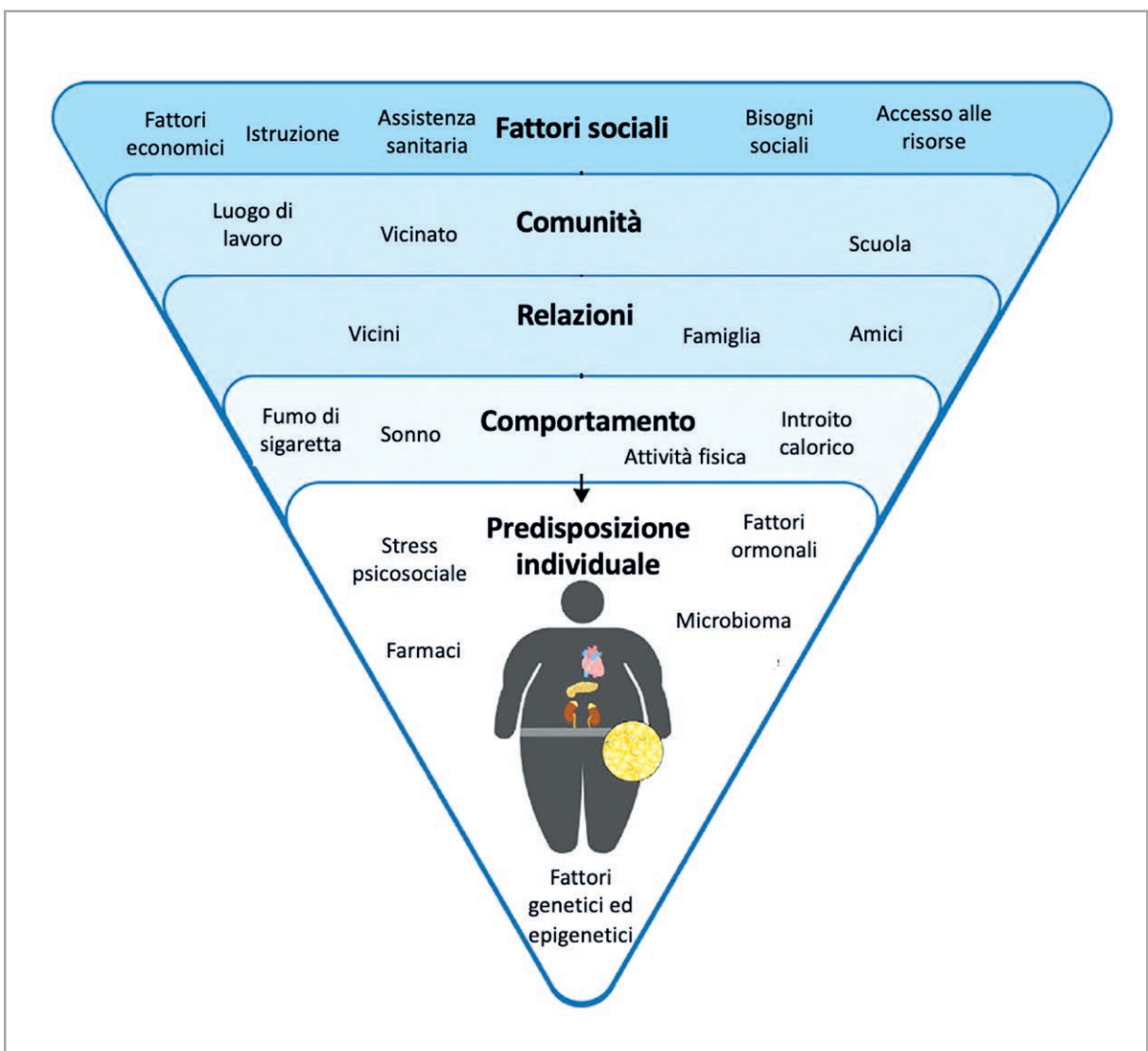


Figura 1. Modello socio-ecologico per la sindrome CKM.

I determinanti sociali, distribuiti su molteplici livelli di influenza - inclusi ambiti sociali, comunitari, interpersonali e comportamentali individuali - influenzano la probabilità di sviluppare la sindrome cardio-reno-metabolica (CKM) e gli esiti clinici avversi associati. Adattato da Ndumele et al. *Circulation*. 2023;148(20):1606-1635.

In tale ottica l'American Heart Association (AHA) ha pubblicato nel novembre 2023 un documento ufficiale (Presidential Advisory)² nel quale propone una definizione ufficiale e condivisa della sindrome CKM, definita come:

“Un disordine sistemico caratterizzato da interazioni patofisiologiche tra fattori di rischio metabolici, malattia renale cronica e sistema cardiovascolare, che portano a disfunzione multiorgano e a un'elevata incidenza di esiti cardiovascolari avversi. La CKM comprende sia individui a rischio di sviluppare malattie CV per la presenza di fattori metabolici, CKD o entrambi, sia soggetti con malattia CV già manifesta, potenzialmente correlata o originata da fattori di rischio metabolici o da CKD.”

Per favorire una comunicazione efficace con il paziente, lo stesso documento propone anche una definizione semplificata per il paziente²:

“La sindrome cardio-nefro-metabolica è una condizione complessa causata dall'interazione tra malattie cardiovascolari, renali, diabete e obesità, che aumenta significativamente il rischio di eventi clinici avversi.”

La sindrome CKM può essere concettualizzata pertanto come un continuum clinico e fisiopatologico, articolato in cinque stadi progressivi, successivamente descritti, che riflettono la sequenza con cui i fattori di rischio metabolici evolvono in disfunzione d'organo, fino all'instaurarsi di patologie conclamate.

Tale definizione include dunque sia i pazienti a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari per la presenza di fattori metabolici o di malattia renale cronica, sia coloro che presentano già una patologia cardiovascolare verosimilmente correlata a tali condizioni.

La suddivisione in stadi rappresenta un elemento cruciale di questa definizione, poiché consente di descrivere il progressivo aggravarsi del profilo clinico e il rischio crescente di eventi CV e mortalità di attuare interventi tempestivi mirati per ciascuno stadio, con l'obiettivo di modificare la traiettoria della malattia e prevenire il danno d'organo.

Patogenesi della sindrome CKM: l'interconnessione tra metabolismo, rene e cuore

Tradizionalmente, le entità come la sindrome metabolica, la malattia renale cronica e la cardiopatia sono state considerate separatamente, ma le evidenze attuali impongono un cambio di prospettiva: esse sono manifestazioni di un continuum sindromico con radici comuni e implicazioni cliniche interdipendenti³⁻⁵.

L'adiposità viscerale e l'accumulo ectopico di grasso (in fegato, cuore, muscolo scheletrico e pancreas) rappresentano un punto di partenza critico nella patogenesi⁶. Questo tessuto adiposo disfunzionale è metabolicamente attivo e promuove uno stato pro-infiammatorio sistemico, insulino-resistenza, stress ossidativo e disfunzione endoteliale⁷. Tali alterazioni, a loro volta, favoriscono l'insorgenza di ipertensione, dislipidemia aterogena, iperglicemia e steatosi epatica, elementi cardine della disfunzione metabolica⁸.

La disfunzione renale si inserisce precocemente nel processo, spesso inizialmente come albuminuria o lieve riduzione del filtrato glomerulare (eGFR)⁵. L'infiammazione sistemica, le alterazioni emodinamiche renali e l'iperfiltrazione glomerulare secondaria all'iperglicemia e all'insulino-resistenza contribuiscono alla progressione verso la CKD. A sua volta, la CKD amplifica il rischio cardiovascolare attraverso la ritenzione di tossine uremiche, l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aumento della rigidità arteriosa e la disregolazione del metabolismo calcio-fosforo⁹.

La malattia cardiovascolare, in questo contesto, non è un evento terminale ma un'ulteriore accelerazione del processo: disfunzione sistole-diastolica [spesso fenotipo di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF)], malattia coronarica subclinica e aritmie sono esiti comuni. In particolare, lo scompenso cardiaco, sia HFpEF che a frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), è spesso la prima manifestazione clinica significativa della sindrome CKM.

Va inoltre sottolineato il ruolo dei determinanti sociali della salute, quali status socioeconomico, livello di istruzione, accesso ai servizi sanitari, condizioni abitative e alimentari. Questi fattori modulano fortemente il rischio di insorgenza e progressione della CKM, e devono essere integrati nella valutazione e nella gestione clinica.

Gli stadi della sindrome CKM: una classificazione progressiva

Un recente documento dell'AHA propone una nuova classificazione a stadi della sindrome CKM (Tabella 1), finalizzata a riconoscerne la progressione fisiopatologica e a identificare opportunità di prevenzione precoce².

Tabella 1. Definizione degli stadi della sindrome cardio-nefro-metabolica (CKM)

Stadio	Definizione clinica
Stadio 0 (nessun rischio CKM)	Individui con: <ul style="list-style-type: none"> - BMI e circonferenza vita normali; - Normoglicemia; - Pressione arteriosa normale; - Profilo lipidico ottimale; - Nessuna evidenza di CKD o CVD subclinica o clinica.
Stadio 1 (adiposità in eccesso o disfunzionale)	<ul style="list-style-type: none"> - BMI ≥ 25 kg/m² (o ≥ 23 kg/m² per soggetti asiatici); - Circonferenza vita ≥ 88 cm (donne), ≥ 102 cm (uomini); - Glicemia a digiuno 100-124 mg/dL o HbA1c 5.7-6.4%; - Senza altri fattori metabolici o CKD.
Stadio 2 (fattori di rischio metabolici o CKD moderata/alta)	<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di uno o più fattori metabolici (ipertensione, TG ≥ 135 mg/dL, sindrome metabolica, diabete tipo 2); - Oppure CKD moderata o alta secondo KDIGO.
Stadio 3 (CVD subclinica o rischio CV elevato)	<ul style="list-style-type: none"> - Malattia aterosclerotica subclinica (es. CAC elevato); - Disfunzione miocardica subclinica; - CKD stadio G4-G5 o rischio molto alto; - Oppure rischio CVD a 10 anni $\geq 20\%$.
Stadio 4a (CVD clinica senza insufficienza renale terminale)	CVD manifesta (es. infarto, ictus, scompenso, PAD, FA), senza CKD stadio 5.
Stadio 4b (CVD clinica con insufficienza renale terminale)	Come 4a, ma con CKD stadio 5 o necessità di terapia renale sostitutiva.

CKM, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; **BMI**, body mass index; **CKD**, chronic kidney disease; **CVD**, cardiovascular disease; **TG**, trigliceridi; **CAC**, coronary artery calcium; **CV**, cardiovascolare; **PAD**, peripheral artery disease; **FA**, fibrillazione atriale.

Stadio 0 - Nessun fattore di rischio CKM

Definizione:

Lo stadio 0 rappresenta la condizione di "salute ottimale", in cui l'individuo non

presenta alcun fattore di rischio cardio-nefro-metabolico. I criteri comprendono:

- **BMI** nella norma ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$);
- **Glicemia** normale (glicemia a digiuno $<100 \text{ mg/dL}$; HbA1c $<5.7\%$);
- **Pressione arteriosa** normale ($<120/80 \text{ mmHg}$);
- **Profilo lipidico** ottimale (colesterolo LDL e trigliceridi nella norma, HDL $>40 \text{ mg/dL}$ per uomini e $>50 \text{ mg/dL}$ per donne);
- Funzione renale normale (eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, assenza di albuminuria);
- Assenza di segni clinici o subclinici di malattia cardiovascolare (es. coronary artery calcium - CAC = 0, NT-proBNP e troponine nella norma, imaging cardiaco normale).

Epidemiologia e rilevanza clinica:

Questa condizione è tipica di bambini e giovani adulti, ma diventa progressivamente più rara con l'avanzare dell'età. Tuttavia, il mantenimento dello stadio 0 è di fondamentale importanza per la prevenzione primordiale: impedire la comparsa stessa dei fattori di rischio.

Strategie consigliate:

- Educazione sanitaria precoce;
- Promozione di attività fisica regolare;
- Dieta mediterranea;
- Controllo del peso corporeo;
- Eliminazione dell'esposizione a determinanti sociali sfavorevoli.

Stadio 1 - Adiposità in eccesso o disfunzionale (fase di vulnerabilità metabolica)

Definizione: Lo stadio 1 include soggetti che non hanno ancora sviluppato fattori di rischio metabolici conclamati, ma presentano un'alterazione precoce della composizione corporea e della funzione adipocitaria. Sono considerati criteri:

- **Sovrappeso o obesità generale** (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, oppure $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ per soggetti di origine asiatica);
- **Obesità centrale** (circonferenza vita $\geq 88 \text{ cm}$ per le donne, $\geq 10 \text{ cm}$ per gli uomini; soglie più basse per asiatici);
- **Glicemia alterata a digiuno** ($100-124 \text{ mg/dL}$) o **HbA1c tra 5.7% e 6.4%** (prediabete);
- Assenza di diagnosi conclamata di diabete, ipertensione, dislipidemia o CKD.

Patogenesi:

L'accumulo di grasso viscerale e la deposizione ectopica di grasso negli organi (es. fegato, cuore, muscolo, pancreas) innescano:

- Infiammazione cronica a bassa intensità;
- Resistenza insulinica;
- Stress ossidativo;
- Disfunzione endoteliale precoce.

Anche soggetti normopeso possono rientrare nello stadio 1 in presenza di **adiposità disfunzionale** ("normal weight obesity").

Focus clinico:

Individuazione precoce e intervento intensivo con modifiche dello stile di vita, in particolare nelle donne con pregressa diabete gestazionale, gruppo ad alto rischio di progressione.

Stadio 2 - Fattori di rischio metabolici e/o malattia renale cronica moderato-severa

Definizione: Lo stadio 2 segna l'inizio delle alterazioni clinicamente misurabili.

Include soggetti con uno o più dei seguenti:

- **Ipertensione arteriosa** ($\geq 130/80$ mmHg o uso di antipertensivi);
- **Dislipidemia** (TG ≥ 135 mg/dL, HDL ridotto);
- **Sindrome metabolica** (≥ 3 criteri ATP III o IDF) (Tabella 2);
- **Diabete mellito tipo 2** (HbA1c $\geq 6.5\%$ o glicemia ≥ 126 mg/dL);
- **CKD moderata o elevata** (eGFR 30-59 ml/min o albuminuria ≥ 30 mg/g secondo classificazione KDIGO).

Meccanismi:

- L'insulino-resistenza promuove iperglicemia e dislipidemia;
- L'ipertensione è sostenuta da iperattività simpatica, infiammazione e disregolazione del RAAS;
- Il diabete e l'ipertensione conducono progressivamente alla nefropatia;
- La CKD, anche isolata, aumenta il rischio CV per alterazioni del metabolismo minerale, ipertrofia ventricolare sinistra, anemia e tossine uremiche.

Approccio terapeutico:

È la fase in cui l'introduzione di farmaci cardio- e nefroprotettivi (ACEi, ARBs, SGLT2i, GLP-1RA, finerenone) può modificare la traiettoria clinica della sindrome, rallentando o arrestando la progressione.

Stadio 3 - Malattia cardiovascolare subclinica e/o rischio elevato

Definizione:

Riguarda soggetti con danno d'organo subclinico o rischio cardiovascolare molto elevato, pur in assenza di eventi conclamati. Comprende:

- **Coronaropatia subclinica** (es. punteggio CAC >100 , coronaropatia non ostruttiva alla coronarografia);
- **Disfunzione miocardica asintomatica** (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, troponine elevate, ecocardiogramma anomalo);
- **CKD di grado severo** (GFR <30 ml/min o rischio "very high" secondo KDIGO);
- **Rischio cardiovascolare a 10 anni $>20\%$** secondo score predittivi (es. ASCVD, QRISK, CKM risk calculator).

Rilevanza clinica:

Questi soggetti hanno un rischio annuale di eventi cardiovascolari comparabile a quello dei pazienti con CVD clinica. Il riconoscimento precoce consente di

Tabella 2. Criteri per la sindrome metabolica (utilizzati nello stadio 2)

Componente	Valore soglia
Circonferenza vita	≥ 88 cm (donne), ≥ 102 cm (uomini); oppure $\geq 80/90$ cm se asiatici
HDL-C	<40 mg/dL (uomini), <50 mg/dL (donne)
Trigliceridi	≥ 150 mg/dL
Pressione arteriosa	$\geq 130/80$ mmHg o uso di antipertensivi
Glicemia a digiuno	≥ 100 mg/dL o diagnosi di diabete/pre-diabete

massimizzare il beneficio netto degli interventi preventivi.

Implicazioni pratiche:

- Intensificare la terapia farmacologica;
- Considerare statine ad alta intensità, SGLT2i, GLP-1RA;
- Eseguire imaging avanzato (es. TAC coronarica, ecocardiografia) nei soggetti selezionati.

Stadio 4 - Malattia cardiovascolare clinica (con o senza insufficienza renale terminale)

Definizione:

Lo stadio 4 rappresenta la fase clinica conclamata della sindrome. Include pazienti con uno o più eventi cardiovascolari maggiori:

- **Cardiopatia ischemica** (infarto miocardico, angina stabile/instabile);
- **Ictus o TIA;**
- **Arteriopatia periferica;**
- **Scompenso cardiaco** (inclusi HFpEF e HFrEF);
- **Fibrillazione atriale o altre aritmie significative.**

Viene suddiviso in due sottostadi:

- **4a:** CVD clinica senza insufficienza renale terminale;
- **4b:** CVD clinica in presenza di **CKD stadio 5** o terapia renale sostitutiva (dialisi o trapianto).

Complessità clinica:

Questi pazienti richiedono un approccio multidisciplinare avanzato, con:

- Gestione intensiva dei fattori di rischio residui;
- Attenzione alle interazioni farmaco-renali;
- Coordinamento tra cardiologi, nefrologi, diabetologi e medici di medicina generale;
- Intervento sui determinanti sociali (es. supporto nutrizionale, accesso alle cure, aderenza terapeutica).

Prognosi:

Altamente sfavorevole, con elevato rischio di eventi ricorrenti e mortalità. L'approccio deve essere proattivo, centrato sul paziente e supportato da team interdisciplinari.

Storia naturale e implicazioni cliniche del continuum CKM

La storia naturale della sindrome CKM inizia spesso in età precoce, ben prima dell'insorgenza di sintomi. L'esposizione a fattori ambientali e biologici in età pediatrica e adolescenziale (inclusi obesità materna, ipertensione in gravidanza, sedentarietà e cattiva alimentazione) determina una "programmazione" sfavorevole del metabolismo e del sistema cardiovascolare¹⁰.

L'adiposità viscerale rappresenta il punto di snodo: da qui ha inizio un lungo periodo asintomatico ma patogenicamente attivo, con sviluppo graduale di resistenza insulinica, infiammazione cronica e alterazioni endoteliali¹¹. La comparsa di prediabete, ipertensione o dislipidemia segna il passaggio allo stadio 2, cui segue - se non trattato - la compromissione strutturale vascolare (es. calcificazioni coronariche) o miocardica subclinica, tipica dello stadio 3.

La progressione verso eventi clinici (es. infarto miocardico, scompenso, ictus, insufficienza renale terminale) è spesso accelerata dalla coesistenza di più condizioni

(es. diabete + CKD), che hanno un impatto sinergico sul rischio¹².

Inoltre, la CKM è una delle principali responsabili dell'inversione del trend di riduzione della mortalità cardiovascolare osservato nei decenni passati. In alcune fasce di popolazione, si assiste oggi a un aumento della mortalità cardiovascolare, attribuibile all'epidemia di obesità e diabete e alla sottovalutazione del ruolo prognostico della CKD.

Conclusioni

La sindrome cardio-nefro-metabolica (CKM) rappresenta oggi uno dei principali paradigmi emergenti della medicina moderna, espressione tangibile della crescente interconnessione tra disfunzioni metaboliche, renali e cardiovascolari. Più che una semplice coesistenza di patologie, la CKM costituisce un continuum fisiopatologico, in cui ogni componente agisce da moltiplicatore del rischio per le altre, determinando una traiettoria clinica progressiva, spesso silente fino alle fasi più avanzate. Comprendere in profondità le basi biologiche di questa sindrome - dal ruolo patogenetico dell'adiposità viscerale e dell'infiammazione sistemica, fino alla disfunzione endoteliale e renale precoce - consente non solo di cogliere la complessità del quadro clinico, ma soprattutto di identificare punti critici d'intervento nella finestra temporale in cui la prevenzione può essere più efficace.

L'introduzione del modello a stadi della CKM, proposto dall'American Heart Association, rappresenta una svolta concettuale e pratica. Questa classificazione: consente una stratificazione del rischio progressiva e realistica, basata su evidenze cliniche e biomarcatori; guida l'implementazione di strategie terapeutiche differenziate per ogni fase, dalla prevenzione primordiale allo scompenso conclamato; integra fattori clinici, biologici e sociali, sottolineando come la vulnerabilità individuale sia spesso determinata da una combinazione di elementi biologici e determinanti sociali della salute; offre un linguaggio condiviso tra specialisti e medicina generale, facilitando un approccio integrato al paziente complesso. In un contesto globale in cui l'incidenza di obesità, diabete, CKD e CVD è in continua crescita - e in cui le disuguaglianze sociali contribuiscono ad amplificare il carico di malattia - la CKM diventa un problema di salute pubblica, ma anche un'opportunità: l'opportunità di attuare modelli assistenziali basati su prevenzione, integrazione e personalizzazione delle cure. Per affrontare efficacemente questa sfida, sono necessari: una presa di coscienza sistemica da parte dei professionisti sanitari, dei decisori politici e delle istituzioni pubbliche; investimenti in programmi di screening precoce e promozione della salute fin dall'infanzia; lo sviluppo di reti assistenziali interdisciplinari che superino la frammentazione delle cure; l'adozione di strumenti predittivi integrati nei sistemi sanitari (es. calcolatori di rischio CKM); l'ampliamento dell'accesso alle terapie cardiometaboliche innovative, in modo equo e sostenibile.

In sintesi, la sindrome cardio-nefro-metabolica impone un cambiamento di paradigma: da un approccio reattivo e organo-centrico, a una visione anticipatoria, sistemica e centrata sulla persona. Solo così sarà possibile ridurre in modo significativo la morbilità e la mortalità correlate, migliorare la qualità di vita dei pazienti e garantire la sostenibilità del sistema sanitario nei prossimi decenni.

BIBLIOGRAFIA

1. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(2):102344.
2. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1606-1635.
3. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):195.
4. International Cardiometabolic Working Group, Krentz A, Jacob S, et al. Rising to the challenge of cardio-renal-metabolic disease in the 21st century: Translating evidence into best clinical practice to prevent and manage atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2024;396:118528.
5. Rangaswami J, Shlipak MG, Mathew RO, Ndumele CE. The Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health Framework: Implications for Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2025;20(9):1299-1306.
6. Cesaro A, De Michele G, Fimiani F, et al. Visceral adipose tissue and residual cardiovascular risk: a pathological link and new therapeutic options. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1187735.
7. Lim S, Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):1820-1826.
8. Bansal S, Vachher M, Arora T, Kumar B, Burman A. Visceral fat: A key mediator of NAFLD development and progression. *Human Nutrition & Metabolism.* 2023;33:200210.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2017-2032.
10. Langley-Evans SC. Early life programming of health and disease: The long-term consequences of obesity in pregnancy. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(5):816-832.
11. Bigornia SJ, Farb MG, Mott MM, et al. Relation of depot-specific adipose inflammation to insulin resistance in human obesity. *Nutr Diabetes.* 2012;2(3):e30.
12. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, et al. Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease: An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):314-318.



Il ruolo dell'obesità e della disfunzione del tessuto adiposo



Claudio Ferri, Stefania Paolillo, Paola Gargiulo, Gianluca Baldini, Livia Ferri, Ermanno Nardi, Noemi Ritrovato, Valentina Parisi, Carmen Anna Maria Spaccarotella, Francesco Barillà

Obesità: malattia o fattore di rischio?

L'obesità, e, in particolare, l'accumulo di massa grassa a livello viscerale è spesso considerato come un inestetismo, ma molto più correttamente per l'Organizzazione Mondiale della Sanità è *“una malattia cronica complessa, definita da un eccessivo deposito di grasso che può minacciare la salute. L'obesità può aumentare il rischio di manifestare diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiaca. L'obesità può influenzare la salute osteoarticolare e riproduttiva. L'obesità incrementa alcuni tipi di cancro. L'obesità, infine, influenza la qualità di vita, ad esempio disturbando sonno e movimento”*¹. Per la Consensus divulgata dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)², l'accumulo di massa grassa a livello viscerale è *“combinato ad eventi avversi per la salute e riduce l'aspettativa di vita ed è stata dichiarata una malattia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1997 e dalla Commissione Europea nel 2021”* (Figura 1)^{2, 3}. Anche nel nostro Paese, nel corso del 2025 con l'approvazione della Legge Pella, è arrivato il riconoscimento dell'obesità come malattia, in particolare *“L'obesità, correlata ad altre patologie di interesse sociale, è una malattia progressiva e recidivante...”*, definita quindi malattia cronica, con accesso alle prestazioni contenute nei LEA da parte di soggetti affetti da obesità, con finanziamento di un programma nazionale per la prevenzione e la cura dell'obesità, con l'istituzione, presso il ministero della salute, dell'osservatorio per lo studio dell'obesità e con la promozione di campagne di informazione, di sensibilizzazione e di educazione per lo sviluppo di un corretto stile di alimentazione e per favorire la pratica dell'attività fisica al fine di ridurre la prevalenza e l'incidenza di obesità e le conseguenze che ne derivano.

Prevalenza dell'obesità

Secondo la già citata Consensus² la prevalenza di obesità in Italia è intorno al 20%. Il Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità dichiara che la prevalenza di sovrappeso nella popolazione italiana di 18-69 anni italiana è pari al 32.53%, quella di obesità al 10.37%⁴, per un totale di 17.005.082 italiani adulti con problemi di accumulo di grasso addominale. Per quanto attiene la popolazione in età pediatrica⁵ lo stesso Istituto Superiore di Sanità indica come I/le bambini/e in sovrappeso siano il 19.0% [Intervallo di confidenza (IC) al 95%: 18.6%-19.5%] ed i/le bambini/e con obesità il 9,8% (IC al 95%: 9.5%-10.2%); comprese/i i/le bambini/e con obesità grave (2.6%, IC

al 95%: 2.4%-2.8%). Sono evidenti forti differenze regionali, con oscillazioni tra il 6.1% di prevalenza dell'obesità infantile in Lombardia fino al 18.6% in Campania. Le differenze di genere, invece, esistono, ma non sono particolarmente vistose. Le donne in sovrappeso o con obesità, infatti, sono rispettivamente il 19.8% e il 9.4%, mentre gli uomini sono il 18.3% e il 10.3%⁵. Anche la popolazione italiana di età >70 anni non è immune dall'accumulo di massa grassa a livello addominale. Secondo lo studio Uric Acid Right for Heart Health (URRAH)⁶ tra 4.319 individui di entrambi i generi (età media: 75.7+4.8 anni) circa il 20% ha un indice di massa corporea >30 kg/m². Paradossalmente, secondo uno studio italiano proof-of-concept non sono esenti da obesità (8%) o sovrappeso (11%) anche gli specialisti italiani (inclusi cardiologi, internisti, nefrologi e/o geriatri) che si occupano di prevenzione cardiovascolare, renale e metabolica⁷.

Associazione dell'obesità con i fattori di rischio cardiovascolare e con le malattie cardiovascolari

L'accumulo di massa grassa determina incremento dell'incidenza di malattia cardiovascolare e renale anche inducendo la precoce comparsa di fattori di rischio cardiometabolico. L'obesità viscerale rappresenta un fondamentale determinante, sin dalle prime fasi della vita⁸, della comparsa di fattori di rischio cardiovascolare e, dall'età adulta in poi, di malattia cardiorenale⁹ (Figura 1). Oltre a ciò, l'obesità viscerale induce o comunque favorisce una serie di patologie non-cardiometaboliche, che a loro volta influenzano negativamente il rischio cardiorenale e metabolico¹⁰. Prevenzione e terapia dell'obesità viscerale sono quindi un bisogno primario per la moderna medicina.

La valutazione trasversale dei dati elettronici relativi a 324.199 individui operata presso la Cleveland Clinic ha consentito di rilevare una prevalenza di sovrappeso pari al 37.4%¹¹. I soggetti con un indice di massa corporea compreso tra 30 e 34.9 kg/m² erano il 23.2%, tra 35 e 39.9 kg/m² il 10.5% e ≥ 40 kg/m² il 7.8%¹¹. Diabete mellito, prediabete ed ipertensione arteriosa erano tutti più comuni nel paziente in sovrappeso o francamente obeso. Per quanto con minore impatto percentuale, il livello di trigliceridemia ed LDL colesterolemia tendeva anche ad aumentare al crescere dell'indice di massa corporea, mentre quello di HDL colesterolemia a decrescere¹¹.

A lato di quanto sopra, l'obesità viscerale per se influenza il rischio cardiorenale. Tra 49.463 adulti reclutati nello studio National Health and Nutrition Examination Survey¹², il 32.12% aveva problemi metabolici, il 34.1% era in sovrappeso, il 37.94% francamente obeso. Comparando i soggetti normopeso senza anomalie metaboliche con i soggetti obesi senza tali anomalie, l'odds ratio per eventi cardiovascolari era pari ad 1.45 (IC al 95%: 1.14-1.85). In particolare, la prevalenza pesata per eventi cardiovascolari complessivi era pari a 2.21% nei normopeso senza anomalie metaboliche, 6.18% nei soggetti sovrappeso senza anomalie metaboliche, e 6.61% negli obesi senza anomalie metaboliche. Per l'ictus, tali prevalenze pesate erano pari, rispettivamente, a 0.9%, 1.7% e 2.6%, mentre per lo scompenso cardiaco a 0.4%, 1.2% ed 1.5%. Considerando la sola malattia coronarica, la sua prevalenza pesata era 4.2 volte superiore tra gli obesi senza anomalie metaboliche comparati ai normopeso senza anomalie metaboliche. Come atteso, la valutazione dell'obeso con malattie metaboliche mostrava valori

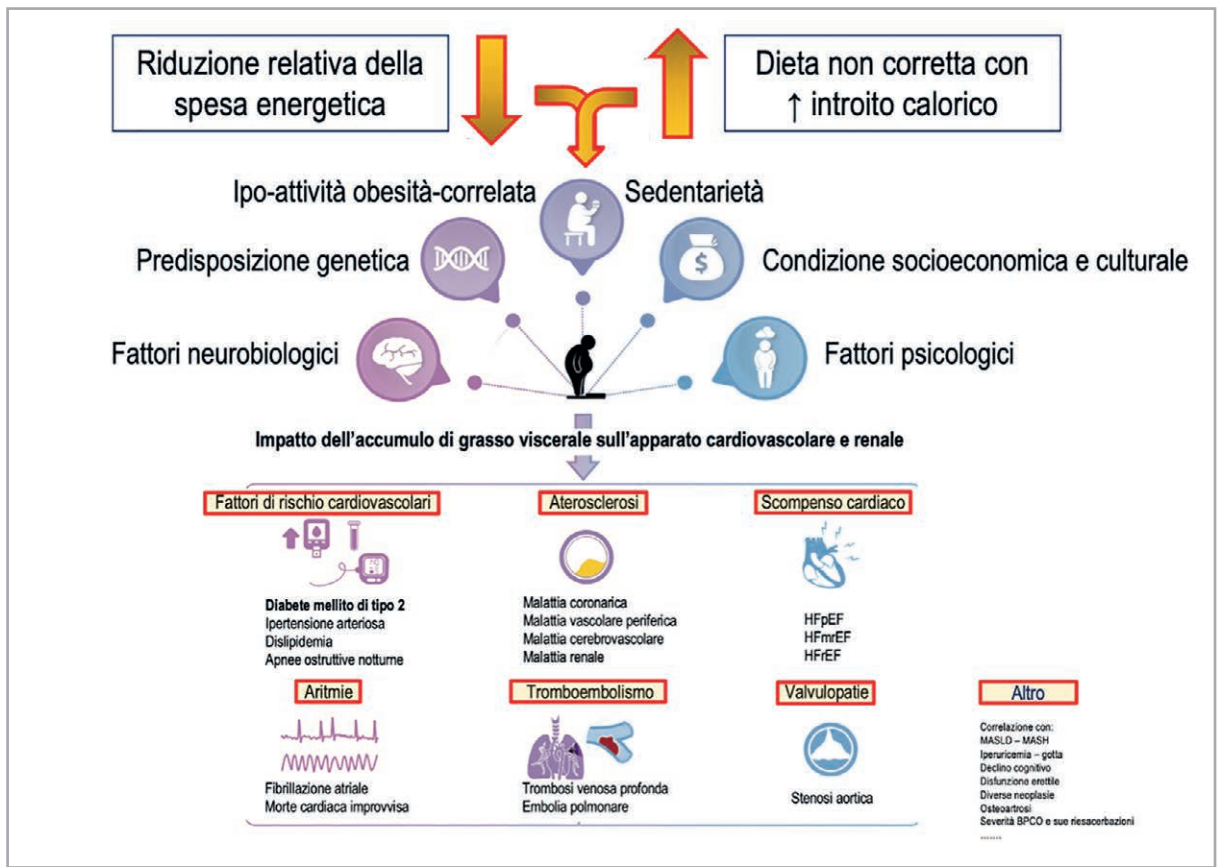


Figura 1. Obesità come determinante di rischio cardiorenale.

L'accumulo di grasso viscerale determina malattia cardiovascolare e renale. Inoltre, esso è correlato ad una serie di patologie, tutte influenzanti il rischio cardiovascolare, metabolico e renale. Modificato da ref. 2.

ancora più elevati, ma anche in assenza di tali anomalie l'obesità per se era in grado di deteriorare la prognosi cardiovascolare. Particolare clinicamente assai rilevante, qualunque sia il livello di obesità basale, il cosiddetto weight cycling ha un effetto deleterio sulla prognosi cardiovascolare¹³. Dopo aggiustamento per un numero assai consistente di variabili, infatti, nell'analisi multivariata il weight cycling arrivava a moltiplicare il rischio per malattia cardiovascolare incidente fino a 3.71 (IC al 95%: 2.71-5.07). Questo comparando il quartile minore nella fluttuazione dell'indice di massa corporea per anno, preso come riferimento, versus il quartile più elevato ($p < 0.001$ per il trend, considerando quindi anche il quartile 2 ed il quartile 3).

Il ruolo negativo dell'obesità è anche sufficientemente evidente per quanto attiene la malattia vascolare periferica. In uno studio condotto in una campione di 3.155.387 individui, età media 63.1 ± 10.5 anni, 63.6% donne, 89% bianchi, la prevalenza di malattia vascolare periferica cresceva nelle donne già a partire da un indice di massa corporea pari a 30 kg/m^2 ¹⁴. Nell'uomo, invece, l'aumento del rischio era comunque presente, ma solo per valori pari a 40 kg/m^2 ¹⁴.

Per quanto attiene il danno renale, la relazione tra obesità viscerale e riduzione progressiva del filtrato è ben nota¹⁵. Una metanalisi condotta utilizzando dati da 39 coorti (numero di individui = 5.459.014) è di particolare rilievo, perché condotta in

individui sia con preesistente malattia renale cronica (18 coorti, numero di individui = 91.607) che senza tale preesistenza¹⁶. Dopo aggiustamento per età, genere, razza, e fumo di sigaretta gli hazard ratio per la comparsa di declino del filtrato glomerulare comparando indici di massa corporea pari a 30, 35 e 40 kg/m² con un indice di massa corporea pari a 25 kg/m² erano = 1.18 (IC al 95% 1.09-1.27), 1.69 (IC al 95% 1.51-1.89), e 2.02 (IC al 95% 1.80-2.27), rispettivamente.

Il grasso viscerale nella patogenesi del danno cardiovascolare e metabolico

Al di là del semplice aumento di peso corporeo, l'obesità si caratterizza per un'eccessiva ed alterata distribuzione del tessuto adiposo, che si configura come un vero e proprio fattore patogenetico per numerose malattie croniche, in particolare cardiovascolari e metaboliche^{2, 17}. Tradizionalmente, il tessuto adiposo viene suddiviso in due compartimenti principali: il tessuto adiposo sottocutaneo (*subcutaneous adipose tissue*, SAT), che rappresenta circa l'80-90% del tessuto adiposo totale, ed il tessuto adiposo ectopico, di cui fa parte il tessuto adiposo viscerale (*visceral adipose tissue*, VAT)¹⁸. Il SAT si localizza prevalentemente a livello addominale, dorsale e gluteo-femorale e svolge principalmente un ruolo di riserva energetica¹⁸. Tuttavia, quando la capacità di accumulo del SAT è superata o compromessa, spesso a causa di diete ipercaloriche ed inattività fisica, l'eccesso lipidico si riversa in depositi ectopici, tra cui il VAT, che si distribuisce intorno agli organi interni^{18, 19}. Sebbene il VAT rappresenti solo il 5-15% del tessuto adiposo complessivo, la sua importanza risiede nella sua peculiare attività endocrina, metabolica e pro-infiammatoria (Figura 2)¹⁹. Lo studio Framingham ha dimostrato che un aumento del VAT è un fattore di rischio indipendente per infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare, anche in soggetti normopeso²⁰. Nello studio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), inoltre, è stato osservato che una maggiore massa di VAT è associata ad un profilo cardiometabolico avverso di infiammazione cronica sistemica, insulino-resistenza e disfunzione miocardica²¹. A differenza del SAT, gli adipociti viscerali sono più grandi, metabolicamente attivi e resistenti all'effetto anti-lipolitico dell'insulina, risultando iper-responsivi alle catecolamine¹⁹. Queste caratteristiche determinano un maggior rilascio di acidi grassi liberi (FFA) che altera il metabolismo glucidico e lipidico, promuovendo l'iperglicemia, l'iperinsulinemia e la riduzione dell'uptake di glucosio da parte dei muscoli, con conseguente insulino-resistenza sistemica ed accumulo lipidico intraepatico²². L'insulino-resistenza è una delle prime alterazioni indotte dall'eccesso di grasso viscerale ed è considerata il nucleo centrale della sindrome metabolica²². Parallelamente, l'eccesso di FFA contribuisce all'accumulo di trigliceridi negli epatociti (steatosi epatica) ed al danno delle cellule beta pancreatiche attraverso meccanismi di stress ossidativo e di lipotossicità, facilitando la comparsa del diabete mellito tipo 2¹⁹. L'insulino-resistenza contribuisce anche alla patogenesi dell'ipertensione arteriosa, principalmente attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico²³. L'alterazione del profilo lipidico è un'altra conseguenza dell'espansione del VAT. Si configura una tipica dislipidemia aterogena con elevati livelli di trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL e formazione di particelle LDL piccole e dense, altamente aterogene²⁴. Tali alterazioni

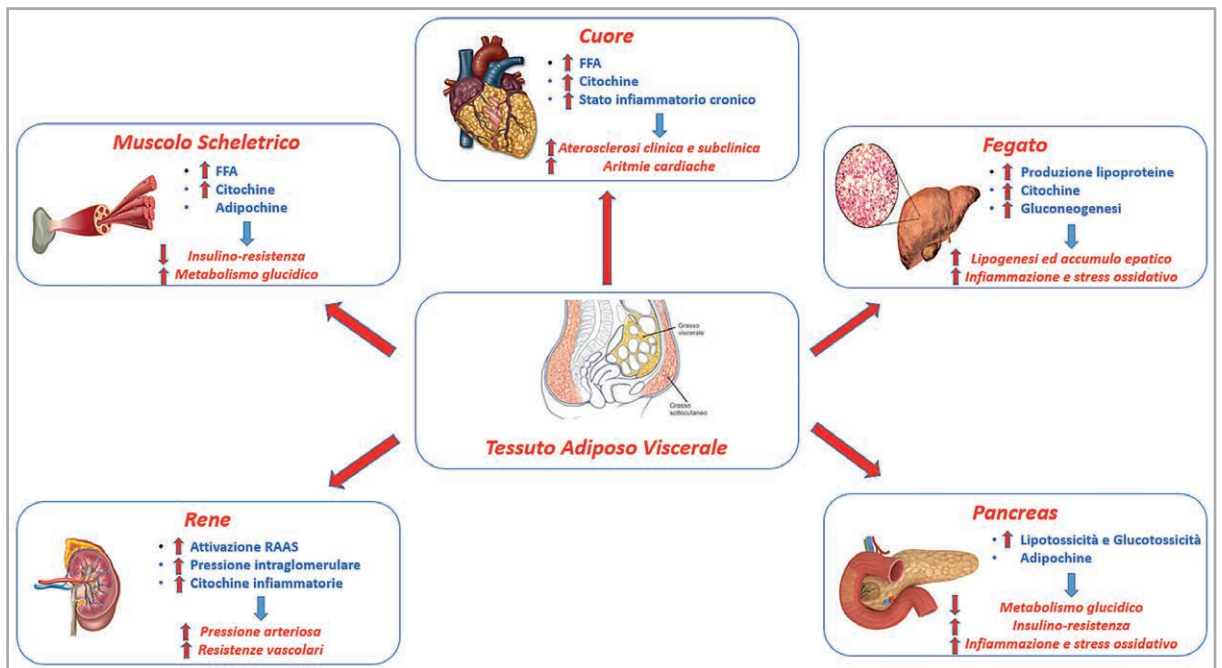


Figura 2. Il grasso viscerale nella patogenesi del danno cardiovascolare e metabolico
FFA: acidi grassi liberi; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone

aumentano la suscettibilità all'aterosclerosi precoce ed al danno endoteliale²⁴. Oltre al ruolo metabolico, il VAT agisce come un vero e proprio organo endocrino, secernendo numerose molecole bioattive, dette adipochine, che regolano omeostasi energetica, metabolismo glucidico e risposta immunitaria²⁵. Tuttavia, l'espansione del VAT altera profondamente la secrezione di queste molecole. La leptina, ad esempio, è prodotta in quantità proporzionale all'accumulo di VAT, ma nei soggetti obesi induce una condizione di resistenza funzionale con ridotto effetto anoressizzante e stimolo persistente all'iperinsulinemia²⁶. Paradossalmente, alti livelli di leptina si associano ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di progressione dell'aterosclerosi²⁶. Viceversa, l'adiponectina, una adipochina ad azione insulino-sensibilizzante ed antinfiammatoria, risulta ridotta nei soggetti con eccesso di VAT, aggravando l'insulino-resistenza e facilitando l'accumulo lipidico intraepatico e muscolare²⁷. Anche l'omentina, implicata nel miglioramento dell'uptake del glucosio nei tessuti periferici, è ridotta nell'obesità viscerale, accentuando il quadro dismetabolico. L'incremento di VAT è inoltre strettamente legato ad uno stato infiammatorio cronico di basso grado²⁸. Gli adipociti viscerali e le cellule immunitarie infiltranti (macrofagi e linfociti) rilasciano citochine pro-infiammatorie, come il TNF- α , l'IL-6 e la resistina, oltre alla proteina chemiotattica dei monociti-1 (MCP-1), che favorisce l'ulteriore reclutamento di cellule immunitarie²². Questa infiammazione locale si traduce in un'infiammazione sistemica, responsabile di danno endoteliale, disfunzione vascolare ed instabilità di placca aterosclerotica²⁹. Inoltre, questo stato infiammatorio cronico favorisce l'attivazione di meccanismi pro-trombotici e di alterazioni dell'emostasi, come l'incremento del PAI-1, contribuendo alla vulnerabilità della placca aterosclerotica ed al rischio di eventi cardiovascolari maggiori³⁰. Il risultato è un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di progressione

dell'aterosclerosi subclinica²⁴. Inoltre, l'infiammazione cronica promuove anche la fibrosi miocardica, la rigidità ventricolare sinistra e di conseguenza un'alterazione della funzione diastolica, contribuendo allo sviluppo di scompenso cardiaco, specialmente a frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), condizione sempre più prevalente nei soggetti obesi³¹. Inoltre, l'espansione del VAT è associata ad una riduzione della riserva coronarica ed all'insorgenza di disfunzione microvascolare, aspetti sempre più riconosciuti nella patogenesi della sindrome coronarica cronica non ostruttiva³². Non meno rilevante è il ruolo del VAT nella patogenesi delle aritmie, in particolare della fibrillazione atriale (FA)³³. Il grasso epicardico, una componente del VAT, esercita un effetto paracrino pro-infiammatorio e fibrotico sul miocardio atriale, favorendo il rimodellamento strutturale ed elettrico atriale, condizioni predisponenti alla FA³³. Data la sua centralità nella patogenesi delle malattie cardiometaboliche, il VAT rappresenta attualmente un potenziale target terapeutico. Dal punto di vista terapeutico, la riduzione del VAT si associa a miglioramenti clinici rilevanti. Interventi sullo stile di vita (dieta ipocalorica ed attività fisica regolare) sono in grado di ridurre selettivamente il VAT, migliorando la sensibilità insulinica, l'infiammazione sistemica ed il profilo lipidico¹⁹. Anche alcune terapie farmacologiche, come l'utilizzo degli agonisti del recettore GLP-1³⁴ e gli SGLT-2 inibitori³⁵, si sono dimostrate efficaci nel ridurre la massa di VAT, oltre a migliorare gli outcome cardiovascolari nei pazienti diabetici ed obesi^{34,35}. In conclusione, il VAT ricopre un ruolo chiave nella patogenesi del rischio cardiovascolare, contribuendo non solo all'insorgenza della sindrome metabolica, ma anche al rimodellamento vascolare e miocardico, alla disfunzione endoteliale e all'attivazione di uno stato infiammatorio e trombotico sistemico. Il suo riconoscimento come target terapeutico prioritario è imprescindibile nella prevenzione e gestione delle patologie cardiovascolari. Tuttavia, restano aperte numerose sfide, tra cui l'identificazione di biomarcatori specifici di VAT e di strategie farmacologiche mirate.

Il tessuto adiposo epicardico

L'accumulo di tessuto adiposo epicardico (epicardial adipose tissue, EAT) è una delle forme di grasso ectopico maggiormente associata ad un fenotipo pro-infiammatorio³⁶ ed è implicata nella patogenesi di diverse malattie cardiache³⁷⁻⁴⁰. Per questo motivo, l'EAT è emerso come un nuovo marker di rischio CV. L'imaging CV offre l'opportunità unica di valutare questo parametro metabolico all'interno di un esame morfologico più ampio. L'ecocardiografia rappresenta la tecnica di prima scelta per la valutazione dell'accumulo di EAT, considerata la sua ampia disponibilità e il ruolo consolidato come metodica di primo livello nei pazienti con malattie cardiovascolari o sottoposti a screening cardiologico.

Tuttavia, l'impiego clinico della misura ecocardiografica dell'EAT è attualmente limitato dalla mancanza di un metodo di misurazione standardizzato e di valori di riferimento. Nella letteratura attuale, infatti, lo spessore dell'EAT viene misurato con metodologie diverse⁴¹⁻⁴³, generando una certa eterogeneità nei risultati e nella loro interpretazione clinica.

Recentemente è stata validata la misurazione ecocardiografica dello spessore massimo dell'EAT a livello della piega di Rindfleisch⁴⁴ (Figura 3). È stato dimostrato che la valutazione ecocardiografica dell'EAT in questa sede è semplice e affidabile,

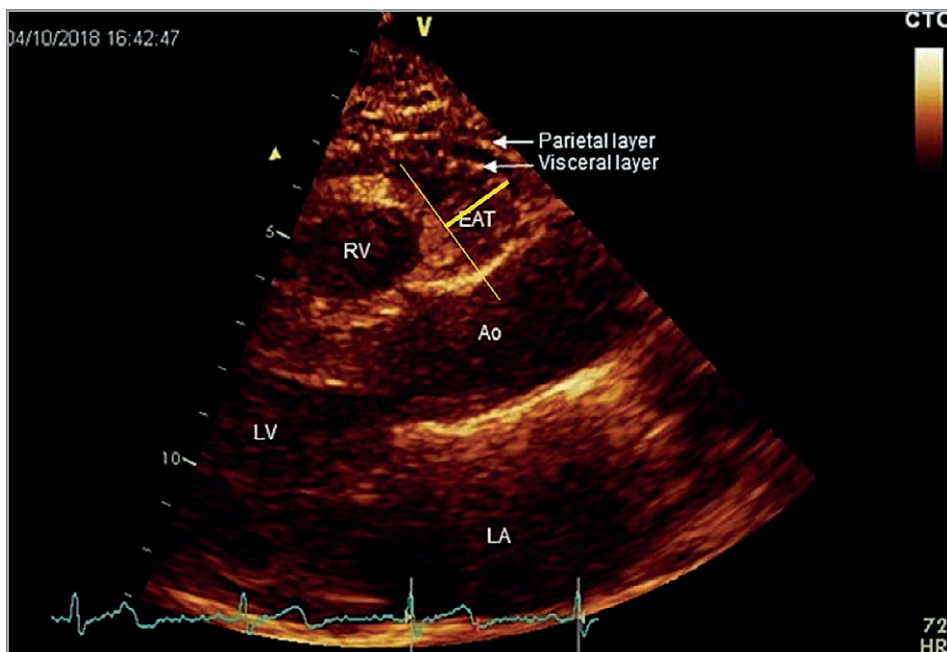


Figura 3. Visualizzazione e misura dello spessore ecocardiografico di EAT a livello della piega di Rindfleisch. EAT, tessuto adiposo epicardico; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; Ao, aorta ascendente; RV, ventricolo destro.

come confermato dall'eccellente concordanza inter- e intra-osservatore e dalla significativa correlazione con lo spessore e il volume dell'EAT misurati mediante risonanza magnetica cardiaca. Inoltre, l'aumento dell'EAT, misurato a livello della piega di Rindfleisch, è associato alla presenza di importanti patologie cardiache, quali fibrillazione atriale^{45,46}, coronaropatia^{44,47} e stenosi aortica³⁸. Questa misura di EAT è inoltre un marker indipendente di rischio nei pazienti con insufficienza cardiaca (48) ed è stata utilizzata per la valutazione dell'effetto della terapia con statine sul tessuto adiposo viscerale cardiaco⁴⁹.

Mediante risonanza magnetica cardiaca è possibile visualizzare chiaramente il tessuto adiposo e misurare il volume dell'EAT^{50,51}. La misurazione di EAT tramite risonanza magnetica è stata validata con studi ex-vivo e può essere ottenuta anche tramite un esame di routine, senza aggiungere specifiche sequenze⁵⁰. La risonanza magnetica offre l'opportunità unica di valutare contemporaneamente l'EAT e la fibrosi miocardica, la cui relazione è stata dimostrata in pazienti con stenosi aortica⁵². La tomografia computerizzata (TC), grazie alla sua alta risoluzione spaziale e alla visualizzazione tridimensionale del cuore, è attualmente il metodo preferito per la valutazione dell'EAT⁵³. La TC senza mezzo di contrasto visualizza il tessuto adiposo come un'area con attenuazione compresa tra -190 e -30 unità Hounsfield. All'interno di questo intervallo di attenuazione, i voxel di grasso all'interno del pericardio viscerale vengono classificati come tessuto adiposo epicardico. La TC è attualmente l'unica modalità che permette di caratterizzare i cambiamenti morfologici nel tessuto adiposo pericoronarico, ovvero il tessuto adiposo che circonda direttamente le arterie coronarie, contemporaneamente alla valutazione di aterosclerosi coronarica (54). Essendo la TC largamente utilizzata per la prevenzione CV sarebbe auspicabile la

valutazione di EAT di routine data la dimostrata relazione con l'aumento del rischio di patologia CV^{55,56}.

Obesità e scompenso cardiaco

Secondo le linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC)⁵⁷, lo scompenso cardiaco viene classificato in base alla frazione di eiezione ventricolare sinistra in tre categorie: HFrEF, con frazione di eiezione ridotta ($\leq 40\%$); HFmrEF, con frazione di eiezione lievemente ridotta (41-49%); e HFpEF, con frazione di eiezione preservata ($\geq 50\%$). In particolare, l'obesità è fortemente associata all'HFpEF, in particolare il valore di BMI correla in modo diretto con l'incidenza di HFpEF e non di HFrEF, tanto da essere stato descritto uno specifico fenotipo di HFpEF obesità-correlato^{58,59}. In una sottoanalisi dello studio TOPCAT⁶⁰, Cohen et al. hanno individuato tre distinti HFpEF-fenotipi clinici: il primo comprende pazienti più giovani, con geometria ventricolare sinistra normale, pressioni di riempimento e rigidità arteriosa nella norma, bassi livelli di NT-proBNP e sintomi lievi, spesso attribuibili ad altre condizioni concomitanti, come le patologie polmonari; il secondo raggruppa pazienti più anziani, prevalentemente di sesso femminile, con ventricolo sinistro di piccole dimensioni e fibrillazione atriale, spesso affetti da numerose comorbidità; infine, il terzo è il cosiddetto fenotipo cardiometabolico, caratterizzato da pazienti obesi o diabetici, con sintomi avanzati di scompenso e con prognosi peggiore⁶¹. Tuttavia, sebbene siano stati proposti tre fenotipi distinti, le caratteristiche cliniche tendono spesso a sovrapporsi in modo significativo, rendendo questa classificazione teorica di utilità limitata nella pratica clinica.

Alla base di tale relazione vi sono differenti meccanismi patogenetici⁶², quali:

- **il ruolo chiave del tessuto adiposo viscerale ed epicardico** che in condizioni fisiologiche svolge un ruolo protettivo, ma nell'obesità subisce una trasformazione fenotipica come precedentemente descritto, ovvero aumenta di volume, perde la capacità di produrre adiponectina, incrementa la produzione di molecole pro-infiammatorie e favorisce l'infiltrazione di cellule immunitarie; l'infiammazione e la fibrosi che ne derivano si propagano al miocardio adiacente, contribuendo alla rigidità di parete e alla disfunzione diastolica, due tratti distintivi dell'HFpEF.
- **la lipotossicità**: l'obesità è anche associata all'accumulo di grasso in sedi ectopiche, tra cui il cuore stesso. Questo accumulo di lipidi nei cardiomiociti, noto come lipotossicità, rappresenta un altro elemento centrale nella catena patogenetica. L'eccesso di acidi grassi liberi nel sangue, non essendo adeguatamente metabolizzato, si deposita nel cuore dove provoca disfunzioni cellulari: stress ossidativo mitocondriale, attivazione della proteina chinasi C, stress del reticolo endoplasmatico e attivazione di vie infiammatorie. Il risultato è una compromissione della contrattilità subclinica, morte cellulare, fibrosi interstiziale e progressivo rimodellamento cardiaco. Anche se la funzione sistolica globale può apparire conservata, queste alterazioni sottili riducono la riserva funzionale del cuore, predisponendo alla disfunzione diastolica e alla comparsa di HFpEF.
- **l'attivazione del sistema nervoso simpatico e RAAS**: l'obesità stimola in modo cronico il sistema nervoso simpatico (SNS) e il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), amplificando ulteriormente il danno cardiovascolare.

L'iperattività simpatica è documentata anche in caso di modesti incrementi ponderali e si concentra soprattutto su rene e muscolo scheletrico. Aumenta la frequenza cardiaca, stimola la ritenzione renale di sodio e favorisce l'ipertensione. Parallelamente, il RAAS, che normalmente dovrebbe essere soppressa dall'espansione volêmica dell'obesità, viene invece attivato. Gli adipociti producono angiotensinogeno e promuovono direttamente la produzione di aldosterone, che aumenta il riassorbimento tubulare di sodio, favorendo espansione di volume e sovraccarico di pressione. Questo stimola l'ipertrofia cardiaca concentrica, la fibrosi e la rigidità ventricolare, elementi chiave dell'HFpEF. L'interazione reciproca tra SNS e RAAS crea un circolo vizioso: l'uno attiva l'altro, perpetuando uno stato di ipertensione cronica e rimodellamento patologico.

- **le adipochine e la disregolazione metabolica:** le alterazioni ormonali che emergono dall'adiposità viscerale rappresentano un ulteriore punto critico. Leptina e adiponectina, due adipochine fondamentali, perdono il loro equilibrio: la leptina aumenta ma i tessuti diventano resistenti ai suoi effetti anoressizzanti e metabolici, mentre mantiene l'effetto pressorio sul SNS. L'adiponectina, invece, si riduce, eliminando la sua funzione antinfiammatoria e protettiva sul cuore. Contemporaneamente, l'insulino-resistenza si instaura precocemente e contribuisce all'ipertensione attraverso l'aumento della ritenzione di sodio, l'attivazione simpatica e la disfunzione endoteliale. A lungo termine, la disfunzione metabolica cronica agisce da carburante per la progressione verso lo scompenso.

Tutto ciò conduce ad alterazioni strutturali e funzionali ed alterazioni del microcircolo, come di seguito descritto, che condizionano l'evoluzione verso l'HFpEF e l'attivazione di un circolo vizio neuro-ormonale che perpetua la progressione della patologia.

Rimodellamento cardiaco e disfunzione diastolica in pazienti con fenotipo cardiometabolico

Le alterazioni strutturali del cuore negli obesi sono ben documentate: aumento della massa ventricolare sinistra, ispessimento parietale, dilatazione atriale sinistra e, in alcuni casi, del ventricolo destro. Questi cambiamenti derivano dall'adattamento cronico del cuore a un carico emodinamico aumentato, ma anche alle influenze neuro-ormonali e infiammatorie.

Il ventricolo sinistro diventa progressivamente più rigido e meno capace di rilassarsi, compromettendo il riempimento diastolico. La disfunzione diastolica, inizialmente subclinica, progredisce con l'età, la durata dell'obesità e la presenza di ipertrofia, diventando un tratto caratterizzante dell'HFpEF. Teoricamente, l'obesità dovrebbe indurre un rimodellamento eccentrico, in quanto il sovraccarico di volume determinato dall'aumento della massa corporea comporta una dilatazione ventricolare con incremento proporzionale della massa miocardica. Tuttavia, nella pratica clinica, la maggior parte dei pazienti obesi presenta una configurazione di tipo concentrico, caratterizzata da un aumento dello spessore parietale in assenza di significativa dilatazione della cavità. Questo apparente paradosso ha portato alla descrizione di un fenotipo intermedio, definito come "eccentrico-concentrico", in cui coesistono componenti di dilatazione ventricolare e ispessimento parietale, verosimilmente sostenuto da un'interazione tra sovraccarico di volume, ipertensione,

attivazione neuro-ormonale e infiammazione sistemica⁶³. L'atrio sinistro, costretto a lavorare contro un ventricolo non conforme, si dilata e si rimodella, predisponendo all'insorgenza di aritmie come la fibrillazione atriale.

Coronaropatia microvascolare e alterazioni endoteliali

La malattia microvascolare coronarica è un'altra componente cruciale dell'HFpEF nell'obesità. Essa comporta una ridotta vasodilatazione coronarica e un'alterazione della riserva di flusso, in assenza di stenosi epicardiche. L'infiammazione cronica e lo stress ossidativo, alimentati dal VAT e dall'EAT, portano alla disfunzione endoteliale e al rimodellamento capillare, compromettendo la perfusione miocardica soprattutto in situazioni di stress, come lo sforzo fisico.

La malattia microvascolare coronarica contribuisce direttamente all'ischemia miocardica silente, alla fibrosi e alla disfunzione diastolica. Studi recenti hanno dimostrato una correlazione tra BMI aumentato e ridotta riserva di flusso coronarico, suggerendo che la malattia microvascolare coronarica sia una tappa fisiopatologica centrale nel passaggio dall'obesità allo scompenso⁶⁴.

L'accumulo di grasso epicardico periastrale e le sue secrezioni pro-infiammatorie sono strettamente legati alla genesi della fibrillazione atriale, frequente nei pazienti con HFpEF. La fibrosi atriale, la ridotta conducibilità e l'aumento della pressione di riempimento creano il substrato ideale per lo sviluppo e la progressione dell'aritmia. Inoltre, l'iperattività simpatica e l'infiammazione peggiorano ulteriormente la stabilità elettrica atriale.

Conclusioni

L'obesità rappresenta un potente promotore di patologia cardiovascolare, attraverso una combinazione di meccanismi metabolici, emodinamici, infiammatori e strutturali. Il VAT e l'EAT agiscono come organi endocrini disfunzionali, alimentando uno stato infiammatorio cronico e alterando la funzione cardiaca a vari livelli. La lipotossicità, l'attivazione del SNS e del RAAS, la disfunzione diastolica, la malattia microvascolare coronarica e le aritmie contribuiscono tutti in maniera sinergica al fenotipo dell'HFpEF. L'identificazione precoce e la comprensione di questi meccanismi è cruciale per sviluppare strategie terapeutiche efficaci volte a prevenire e gestire il danno cardiaco nei pazienti con obesità. Negli ultimi anni notevoli progressi sono stati compiuti in tale ambito, con un cambio di prospettiva verso non solo il trattamento e la riduzione del peso corporeo, ma soprattutto verso la riduzione del rischio di patologia cardiovascolare, come sarà descritto nei capitoli successivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Obesity and overweight: World Health Organization; 2025 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
2. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J*. 2024;45(38):4063-98.
3. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(7):418.
4. Masocco M, Minardi V, Contoli B, Minelli G, Manno V, Cobellis L, Greco D. Sovrappeso e obesità nella popolazione adulta in Italia: trend temporali, differenze socio-anagrafiche e regionali con focus sulla Regione Campania. *Boll Epidemiol Naz*. 2023;4(1):1-8.
5. Nardone P, Ciardullo S. Indagine nazionale 2023: i dati nazionali: Istituto Superiore di Sanità; 2024 [Available from: <https://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/indagine-2023-dati>].
6. Palatini P, Viridis A, Masi S, Mengozzi A, Casiglia E, Tikhonoff V, et al. Risk of Cardiovascular Events in Metabolically Healthy Overweight or Obese Adults: Role of LDL-Cholesterol in the Stratification of Risk. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13).
7. Agabiti Rosei C, Del Pinto R, Grassi G, Muiesan ML, Ferri C. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Related Medical and Lifestyle Interventions Among Italian Cardiovascular Specialists: A Proof-of-Concept Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(3):255-64.
8. Valerio G, Di Bonito P, Calcaterra V, Cherubini V, Corica D, De Sanctis L, et al. Cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity: a position paper of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):205.
9. Pazos F. Range of adiposity and cardiorenal syndrome. *World J Diabetes*. 2020;11(8):322-50.
10. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(6):2403-24.
11. Pantalone KM, Hobbs TM, Chagin KM, Kong SX, Wells BJ, Kattan MW, et al. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017583.
12. Xiong Q, Zhang Y, Li J, An Y, Yu S. Comparison of cardiovascular disease risk association with metabolic unhealthy obesity identified by body fat percentage and body mass index: Results from the 1999-2020 National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2024;19(8):e0305592.
13. Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Martínez-Urbistondo D, Pastrana JC, Fernández-Montero A, Martínez JA. Repercussions of absolute and time-rated BMI "yo-yo" fluctuations on cardiovascular stress-related morbidities within the vascular-metabolic CUN cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1087554.
14. Heffron SP, Dwivedi A, Rockman CB, Xia Y, Guo Y, Zhong J, et al. Body mass index and peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2020;292:31-6.
15. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Vodošek Hojs N. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron*. 2023;147(11):660-4.
16. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *Bmj*. 2019;364:k5301.
17. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
18. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;124(24):e837-41.

19. Cesaro A, De Michele G, Fimiani F, Acerbo V, Scherillo G, Signore G, et al. Visceral adipose tissue and residual cardiovascular risk: a pathological link and new therapeutic options. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1187735.
20. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009;30(7):850-6.
21. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(12):1221-35.
22. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:22.
23. Sharma AM, Engeli S, Pischon T. New developments in mechanisms of obesity-induced hypertension: role of adipose tissue. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(2):152-6.
24. Qi XY, Qu SL, Xiong WH, Rom O, Chang L, Jiang ZS. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):134.
25. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007;56(4):1010-3.
26. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:537-56.
27. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol.* 2018;8(3):1031-63.
28. Arab A, Moosavian SP, Hadi A, Karimi E, Nasirian M. The association between serum omentin level and bodyweight: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;39:22-9.
29. Ajoobady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024;15(11):817.
30. Zhang Z, Rodriguez M, Zheng Z. Clot or Not? Reviewing the Reciprocal Regulation Between Lipids and Blood Clotting. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(3):533-44.
31. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3434-50.
32. Zamani SK, Wei J, Hathorn B, Robuck E, Kwan AC, Pepine CJ, et al. Impact of epicardial fat on coronary vascular function, cardiac morphology, and cardiac function in women with suspected INOCA. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2024;25(10):1360-6.
33. Gawałko M, Saljic A, Li N, Abu-Taha I, Jespersen T, Linz D, et al. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms, and clinical significance. *Cardiovasc Res.* 2023;119(3):614-30.
34. Liao C, Liang X, Zhang X, Li Y. The effects of GLP-1 receptor agonists on visceral fat and liver ectopic fat in an adult population with or without diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(8):e0289616.
35. Wang X, Wu N, Sun C, Jin D, Lu H. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):113.
36. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol.* 2011;146(3):452-4.
37. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(3):211-7.

38. Parisi V, Rengo G, Pagano G, D'Esposito V, Passaretti F, Caruso A, et al. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2015;186:167-9.
39. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):230-6.
40. Shin SY, Yong HS, Lim HE, Na JO, Choi CU, Choi JI, et al. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(6):647-55.
41. Kim SA, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Epicardial adipose tissue is related to cardiac function in elderly women, but not in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(1):41-7.
42. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol.* 2015;15(5):416-9.
43. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* 2003;11(2):304-10.
44. Parisi V, Petraglia L, Formisano R, Caruso A, Grimaldi MG, Bruzzese D, et al. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(1):99-105.
45. Cabaro S, Conte M, Moschetta D, Petraglia L, Valerio V, Romano S, et al. Epicardial Adipose Tissue-Derived IL-1 Triggers Postoperative Atrial Fibrillation. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:893729.
46. Petraglia L, Conte M, Comentale G, Cabaro S, Campana P, Russo C, et al. Epicardial Adipose Tissue and Postoperative Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:810334.
47. Parisi V, Cabaro S, D'Esposito V, Petraglia L, Conte M, Campana P, et al. Epicardial Adipose Tissue and IL-13 Response to Myocardial Injury Drives Left Ventricular Remodeling After ST Elevation Myocardial Infarction. *Front Physiol.* 2020;11:575181.
48. Parisi V, Conte M, Petraglia L, Grieco FV, Bruzzese D, Caruso A, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness for Risk Stratification of Patients With Heart Failure. *Front Physiol.* 2020;11:43.
49. Parisi V, Petraglia L, D'Esposito V, Cabaro S, Rengo G, Caruso A, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol.* 2019;274:326-30.
50. Nelson AJ, Worthley MI, Psaltis PJ, Carbone A, Dundon BK, Duncan RF, et al. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11(1):15.
51. Leo LA, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Ho SY, Faletta FF. The Intrusive Nature of Epicardial Adipose Tissue as Revealed by Cardiac Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Echogr.* 2019;29(2):45-51.
52. Davin L, Nchimi A, Ilardi F, Dulgheru R, Marchetta S, Gach O, et al. Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis Relationship With Symptoms and Outcomes: A Study Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):213-4.
53. Marwan M, Koenig S, Schreiber K, Ammon F, Goeller M, Bittner D, et al. Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement. *Eur J Radiol.* 2019;121:108732.
54. Guglielmo M, Lin A, Dey D, Baggiano A, Fusini L, Muscogiuri G, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging. *Atherosclerosis.* 2021;321:30-8.
55. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires-Morais G, Leite-Moreira A, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(5):490-7.

56. Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, Talman A, Hettige T, Cameron JD, et al. Association of Epicardial Adipose Tissue and High-Risk Plaque Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8).
57. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
58. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Nayor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):701-9.
59. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
60. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84.
61. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, Obokata M, Abou-Ezzedine OF, Fudim M, et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1199-209.
62. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):423-34.
63. Schiattarella GG, Alcaide P, Condorelli G, Gillette TG, Heymans S, Jones EAV, et al. Immunometabolic Mechanisms of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1(3):211-22.
64. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(9):1129-42.



Il diabete mellito e il suo impatto nella sindrome cardio-nefro-metabolica

Marco Matteo Ciccone, Antonio Curcio, Andrea Giaccari, Alberto Margonato, Biagio Malizia, Saverio Muscoli, Roberto Pontremoli, Carmine Dario Vizza

Il valore clinico del prediabete

Il prediabete è una condizione caratterizzata da valori di glicemia plasmatica superiori alla norma ma inferiori a quelli diagnostici per il diabete mellito di tipo 2 (T2DM). È definito in base alla presenza di alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glycemia*, IFG, glicemia compresa fra 100 e 125 mg/dl), alterata tolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT, glicemia dopo 2 ore dall'assunzione di 75 grammi di glucosio per os compresa fra 140 e 199 mg/dl), emoglobina glicosilata intermedia fra i valori normali ($< 5.7\%$) e diagnostici per diabete ($\geq 6.5\%$) o la loro combinazione¹. Queste alterazioni sono associate a un rischio aumentato di progressione verso il T2DM.

Sebbene i livelli glicemici nel prediabete non raggiungano la soglia diagnostica per diabete, i meccanismi fisiopatologici sottostanti (sovrappeso/obesità, distribuzione centrale del grasso, steatosi epatica metabolica, dislipidemia con ipertrigliceridemia e basso colesterolo HDL, infiammazione cronica di basso grado e insulino-resistenza) sono simili a quelli osservati nei pazienti con diabete franco². La disfunzione delle cellule beta pancreatiche rappresenta il fattore determinante nella transizione da pre-diabete a T2DM, associato comunque ad una condizione di insulino-resistenza³.

Impatto cardiovascolare

Il prediabete ha un impatto modesto sulle complicanze microvascolari (seppure descritte in studi cross-sectional), ma rappresenta un fattore di rischio per la malattia macrovascolare, soprattutto in associazione con la sindrome metabolica. Attualmente, non esistono studi clinici randomizzati sugli outcome cardiovascolari (*cardiovascular outcome trials*, CVOT) specifici per pazienti con prediabete. Esistono tuttavia numerosi trial di intervento sulla prevenzione della progressione verso il diabete franco.

Evidenze da studi clinici

- Diabetes Prevention Program (DPP): ha evidenziato che un intervento intensivo sullo stile di vita riduce l'incidenza di T2DM del 58%, rispetto al 31% ottenuto con metformina, rispetto al placebo, in soggetti con IFG e IGT. I soggetti trattati con metformina hanno comunque ottenuto una riduzione del tasso di conversione in diabete anche dopo la sospensione del farmaco⁴.

- Diabetes Prevention Study (DPS): condotto in Finlandia con sola dieta ed attività fisica in soggetti IGT, dimostrando una riduzione del 57% dei casi di diabete. Successivamente alla fase di intervento, i pazienti sono stati monitorati dopo altri 13 anni, dimostrando che nei pazienti sottoposti all'intervento (13 anni prima) si otteneva comunque una riduzione dei casi di diabete del 33%⁵.
- Studio Da Qing: dieta, esercizio fisico o la combinazione di entrambi hanno ridotto significativamente l'incidenza di T2DM rispetto al gruppo di controllo, con una riduzione del rischio cumulativo fino al 26%⁶.
- ACT-NOW: l'uso di pioglitazone ha determinato una riduzione del 72% del rischio di progressione verso il T2DM, sebbene associato ad aumento ponderale e edema⁷.
- NAVIGATOR: nateglinide non ha dimostrato efficacia nella prevenzione del diabete né nella riduzione degli eventi cardiovascolari (CV); ha inoltre aumentato il rischio di ipoglicemia⁸.
- STOP-NIDDM: acarbose ha ridotto del 25% il rischio di T2DM in soggetti con IGT⁹.

Valore prognostico dei parametri glicemici

Numerosi studi dimostrano che il rischio CV aumenta in maniera continua a partire da valori glicemici ancora nella norma. La metanalisi di Huang et al. su oltre 1,6 milioni di soggetti ha evidenziato un aumento del rischio già con glicemia a digiuno > 100 mg/dl¹⁰. Il glucosio a 2 ore post-OGTT (2-hPG) si è dimostrato un predittore più potente di mortalità rispetto alla FPG, come emerso dallo studio DECODE¹¹. Questi dati confermano l'utilità dell'OGTT come test più sensibile per la diagnosi di prediabete e T2DM non diagnosticato.

Infine, gli studi EUROASPIRE IV e V¹² mostrano una prevalenza significativa di IGT nei pazienti con malattia coronarica, anche in assenza di diabete noto. In questo contesto, la diagnosi precoce di IGT risulta fondamentale per l'intervento tempestivo.

Un recente studio retrospettivo condotto in Danimarca ha indagato l'incidenza di malattie CV 30 anni prima e 5 anni dopo la diagnosi di T2DM. Nel periodo di 30 anni prima della diagnosi T2DM, l'11,2% dei soggetti con successiva diagnosi di T2DM ha sviluppato malattia CV, contro solo 4,7% dei soggetti senza successivo diabete. Il rischio per malattia CV saliva dal 2,18 al 2,96 con l'avvicinarsi della diagnosi di T2DM, senza accrescere ulteriormente dopo la diagnosi¹³.

Infine, uno studio cinese ha valutato il rischio per malattie CV e la mortalità per tutte le cause in pazienti con prediabete (basato solo su glicemia a digiuno, IFG) confrontando chi successivamente tornava alla normoglicemia contro chi sviluppava T2DM. I soggetti che tornavano alla normoglicemia ottenevano una riduzione del 38% dell'incidenza di infarto del miocardio e del 18% per la mortalità per tutte le cause¹⁴.

Come detto, non esistono studi clinici (farmacologici o non) con obiettivo di ridurre le malattie CV in pazienti con prediabete. Va tuttavia considerato che molti studi di outcome CV includono spesso pazienti con prediabete, ed è in questi soggetti che si dimostra la maggiore efficacia preventiva. Ad esempio, nello studio SELECT con semaglutide iniettiva (dove il T2DM era criterio di esclusione) ben il 66 % dei pazienti aveva comunque prediabete. Nell'insieme, i pazienti trattati hanno ottenuto una riduzione di malattie CV di quasi il 20%, e nei pazienti con HbA1c più alta (ma

sempre nel range del prediabete: 6.0-6.5%) si è ottenuta una riduzione della mortalità totale del 36%¹⁵.

Sebbene non vi siano trial specifici su soggetti con prediabete (tanto che questa condizione è stata esclusa dalle linee guida ESC, aprendo un significativo dibattito) (16), è dunque ben dimostrato che il prediabete è associato a malattia CV. Seppure non esista una terapia farmacologica del prediabete (anche per assenza di indicazione degli enti regolatori), in presenza di aumentato rischio dovuto al prediabete è comunque indispensabile una maggiore attenzione (ed eventuale trattamento) degli altri fattori di rischio associati, come ipertensione, dislipidemia, sovrappeso, cercando di raggiungere target anche più ambiziosi rispetto a quelli posti alle persone senza prediabete.

Considerazioni conclusive

- Il prediabete, in particolare nella forma IGT, è associato a un aumentato rischio cardiovascolare, che si manifesta precocemente dopo eventi acuti.
- L'OGTT rappresenta lo strumento diagnostico più accurato per identificare soggetti a rischio, anche se meno pratico rispetto ad altri test. Tuttavia, l'utilizzo esclusivo dell'HbA1c può portare a sottodiagnosi.
- La gestione del prediabete con strategie multimodali (comportamentali e farmacologiche) ha dimostrato di influire positivamente sugli esiti clinici.

Diabete mellito ed associazione con i fattori di rischio e con le malattie cardiovascolari

Nel mondo si stimano circa 346 milioni di pazienti affetti da diabete mellito, di cui circa tre milioni e mezzo in Italia. Tali numeri sono in costante aumento, al punto da configurare una vera e propria pandemia. L'interesse dei cardiologi per il diabete, in particolare per il T2DM (non insulino-dipendente), è cresciuto a partire dai grandi studi epidemiologici su larga scala, tra i quali il più noto è certamente lo studio di Framingham, che ha seguito nel tempo la popolazione della piccola città del Massachusetts con valutazioni seriate dello stato di salute¹⁷.

Tutti questi studi hanno evidenziato in modo concorde come il diabete determini un incremento marcato dell'incidenza di malattie CV (infarto del miocardio, ictus cerebri, arteriopatia obliterante periferica e scompenso cardiaco). È emerso inoltre che, in presenza di diabete mellito, il sesso femminile perde la fisiologica protezione nei confronti delle principali malattie CV, in particolare della coronaropatia, osservata fino alla menopausa nella popolazione di controllo.

Già in questa fase si ipotizzava l'esistenza di un fattore aggiuntivo, verosimilmente legato al dismetabolismo glicidico - allora non valutabile in modo ottimale con la sola glicemia - in grado di favorire lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi. I fattori di rischio classici, infatti, non risultavano sufficienti a spiegare l'eccesso di malattia cardiovascolare, prevalentemente aterosclerotica ma non solo, osservato nella popolazione diabetica.

Nel 1988, Haffner pubblicò un celebre lavoro in cui dimostrava come nei pazienti diabetici senza pregressa coronaropatia la mortalità per infarto miocardico fosse sovrapponibile a quella dei soggetti non diabetici con storia di infarto¹⁸. Da ciò derivò il concetto di "equivalente di rischio coronarico": il paziente diabetico veniva di fatto

considerato a rischio CV paragonabile al coronaropatico noto. Nello stesso studio la mortalità risultava particolarmente elevata nei pazienti diabetici con pregressi eventi coronarici, con un follow-up nettamente sfavorevole¹⁸.

Questo concetto ha avuto importanti ricadute pratiche, consentendo, ad esempio, la prescrizione in regime di convenzione a molti pazienti diabetici di farmaci inizialmente riservati ai cardiopatici. Un altro effetto positivo è stata la crescente “contaminazione” clinico-scientifica tra cardiologia e diabetologia, che ha portato all’utilizzo in ambito cardiologico, con successo, di farmaci nati come ipoglicemizzanti “puri”, in particolare SGLT2-inibitori e agonisti recettoriali del GLP-1, nei pazienti ad alto rischio e in quelli con disfunzione ventricolare e/o scompenso cardiaco, al fine di ridurre gli eventi maggiori.

Studi successivi hanno in parte mitigato l’idea del diabete come malattia “cardiovascolare” a sé, sottolineando l’eterogeneità del rischio nella popolazione diabetica. Tuttavia, ai fini dei target terapeutici e delle strategie prescrittive, i pazienti con diabete mellito e tre o più fattori di rischio maggiori sono ancora oggi considerati a rischio CV molto elevato, anche in assenza di coronaropatia documentata¹⁸.

Rispetto alla popolazione non diabetica, i soggetti con diabete presentano un aumento di 2-4 volte degli eventi coronarici acuti^{19, 20}. La coronaropatia è spesso più estesa, con interessamento frequente dei rami distali e di piccolo calibro, e un’evoluzione clinica generalmente meno favorevole, sebbene la prognosi sia migliorata negli ultimi anni grazie all’ottimizzazione delle terapie. La prevalenza di aterosclerosi coronarica critica nei pazienti adulti diabetici, valutata con diversi test diagnostici, è intorno al 55%, contro il 2-4% nella popolazione generale di pari età; la mortalità cardiovascolare risulta raddoppiata negli uomini e quadruplicata nelle donne²⁰.

Anche il rischio di insufficienza cardiaca è aumentato di circa 2-5 volte rispetto ai controlli, verosimilmente per una disfunzione ventricolare su base polifattoriale - metabolica, microvascolare e neuropatica²¹.

La patogenesi dell’aumentata prevalenza di malattia coronarica nel diabete è dunque chiaramente polifattoriale. I fattori di rischio CV tradizionali, pur più frequenti nei pazienti diabetici, non sono sufficienti a spiegare per intero l’eccesso di rischio^{17, 18}. Recentemente è stato ipotizzato un ruolo anche di fattori genetici e gli studi di associazione genome-wide (GWAS) potrebbero fornire nei prossimi anni informazioni più dettagliate²².

I fattori di rischio classici rimangono comunque molto comuni nella popolazione diabetica e il loro effetto combinato appare più moltiplicativo che additivo (Figura 1). Sulla base della sola presenza di tali fattori, tuttavia, non si riesce a spiegare completamente il peculiare profilo di rischio cardiovascolare di questi pazienti.

Dal punto di vista lipidico, i pazienti con diabete presentano generalmente una dislipidemia aterogena caratterizzata da bassi livelli di colesterolo HDL, aumento di LDL piccole e dense e ipertrigliceridemia spesso anche marcata. Un ruolo patogenetico nello sviluppo del diabete, delle sue complicanze aterosclerotiche e in particolare della malattia coronarica è stato recentemente suggerito anche per le cromogranine e i peptidi da esse derivati.

Altri fattori coinvolti nell’aumentato rischio CV nel diabete sono gli elevati livelli di endotelina, le alterazioni della coagulazione, della fibrinolisi e della funzionalità piastrinica. Tra le anomalie emocoagulative si osservano aumento di PAI-1, del fattore

di von Willebrand e del fattore VII, oltre a riduzione di proteina C e antitrombina III. Ne conseguono disfunzione endoteliale, infiammazione sistemica e uno stato protrombotico.

Essendo l'iperglicemia la caratteristica essenziale del diabete, è verosimile che essa svolga un ruolo patogenetico centrale. Gli studi longitudinali di follow-up hanno analizzato il legame tra compenso metabolico e sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari. Nella maggior parte dei trial, un buon controllo glicemico ha ridotto in modo significativo le complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia), mentre l'impatto sulle complicanze macrovascolari (sindromi coronariche acute, morte cardiovascolare) è risultato meno consistente^{23,24}.

Il parametro più utilizzato per valutare il controllo glicometabolico a lungo termine è l'emoglobina glicosilata (HbA1c). Essa si forma attraverso una reazione non enzimatica continua e irreversibile di glicosilazione dell'emoglobina, riflettendo l'andamento medio della glicemia nelle settimane precedenti più che le fluttuazioni acute. Durante la emocateresi splenica, la HbA1c viene liberata in circolo, consentendone la misurazione.

È stato dimostrato che la HbA1c può aumentare i livelli di PCR, lo stress ossidativo e la viscosità ematica, configurandosi quindi non solo come indicatore di compenso glicometabolico e di rischio, ma anche come possibile elemento patogenetico. Valori più elevati di HbA1c si sono dimostrati predittivi dello sviluppo di numerose complicanze micro- e macrovascolari nei pazienti diabetici²⁵.

Non vi è tuttavia unanimità sui valori ottimali da perseguire nel trattamento cronico del diabete. Rimane dibattuto se un controllo molto intensivo con HbA1c intorno al 6,5% sia preferibile per ridurre le complicanze a lungo termine²⁶, o se possa essere sufficiente mantenere valori <8%, soprattutto nei pazienti più fragili. Alcuni studi hanno infatti mostrato una riduzione di endpoint "soft" (ripetuta rivascolarizzazione, ospedalizzazione per angina instabile) con strategie più aggressive, a fronte però di un aumento di eventi "hard" quali ictus e mortalità per tutte le cause²⁷, verosimilmente correlato alla maggiore incidenza di episodi ipoglicemici, particolarmente rischiosi nei pazienti anziani.

Tra i principali studi che hanno valutato la correlazione fra HbA1c e complicanze del diabete ricordiamo il PROactive, che ha riportato risultati favorevoli del buon controllo glicometabolico sulle complicanze macrovascolari²⁷, l'ADVANCE, che ha evidenziato una riduzione delle complicanze micro e macrovascolari combinate con terapia intensiva (HbA1c <6,5%), sebbene con beneficio guidato soprattutto dagli esiti microangiopatici²³, e lo studio ACCORD, interrotto precocemente per un aumento della mortalità nel gruppo trattato in modo più intensivo, nonostante una riduzione degli infarti non fatali²³. Questo ha contribuito ad abbandonare la ricerca sistematica di valori di HbA1c eccessivamente bassi a favore di target più individualizzati.

La valutazione del rischio CV nei pazienti diabetici può essere affinata mediante l'uso di calcolatori dedicati, che integrano parametri clinici quali sesso, età, pressione sistolica, colesterolo, HbA1c e filtrato glomerulare (GFR). Tra questi, lo SCORE2-Diabetes è facilmente utilizzabile nella pratica clinica quotidiana²⁸.

In corso di sindrome coronarica acuta (SCA), i pazienti diabetici sono stati tradizionalmente considerati a maggior rischio di morte ed eventi avversi, sulla base di numerosi studi, in particolare nell'ambito dell'interventistica coronarica.

Fortunatamente, la disponibilità di nuove opzioni farmacologiche e tecniche ha contribuito a migliorare la prognosi anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, e in questo contesto gli SGLT2-inibitori, associati alle terapie standard, si sono dimostrati particolarmente efficaci.

Va inoltre ricordato che circa un terzo dei pazienti con SCA ha un'anamnesi nota di diabete di tipo 2, ma in circa il 25% dei casi la malattia diabetica viene diagnosticata per la prima volta durante il ricovero in UTIC. In questi pazienti, una curva da carico orale di glucosio può essere utile dopo la fase acuta per definire meglio lo stato glicometabolico, tenendo conto che l'iperglicemia rilevata al momento dell'evento può essere accentuata dallo stress ormonale.

Per quanto riguarda la riduzione del rischio CV nel diabete mellito, le più recenti linee guida ESC sottolineano la necessità di una stretta collaborazione tra cardiologi e diabetologi e di un approccio di team²⁸. Le modifiche dello stile di vita restano fondamentali: abolizione del fumo, attività fisica regolare, raggiungimento di un peso corporeo adeguato, controlli periodici e ottimizzazione dell'aderenza terapeutica. Quest'ultima è spesso compromessa dall'elevato numero di farmaci assunti (10-12 compresse o più al giorno, talora associate a farmaci iniettabili); in questo contesto le associazioni fisse di due o tre principi attivi nella stessa compressa possono migliorare la compliance.

Come già accennato, lo scompenso glicometabolico gioca un ruolo centrale nello sviluppo delle complicanze micro- e macroangiopatiche del diabete. La terapia non dovrebbe essere concepita in modo esclusivamente HbA1c-centrico, ma mirare anche alla riduzione del rischio CV globale²⁸. È utile, come primo passo, valutare il profilo individuale di rischio (ad esempio con lo SCORE2-Diabetes) e le condizioni cardiologiche del paziente, con particolare attenzione a pregressi eventi acuti e comorbidità.

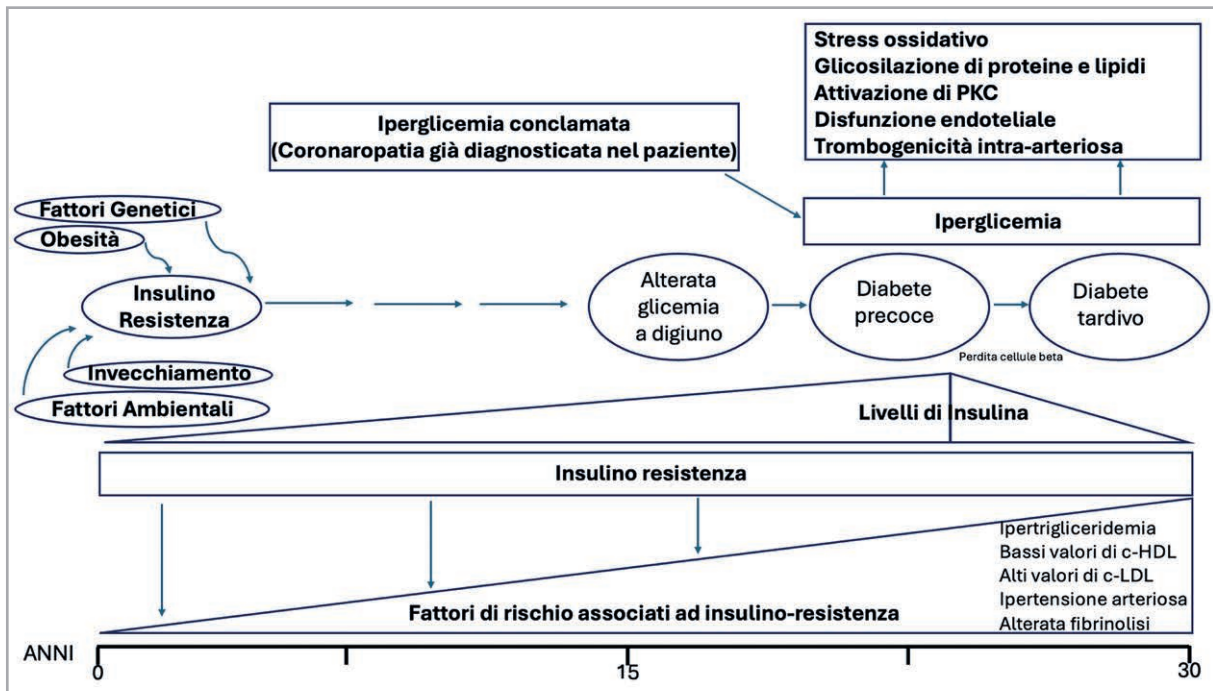


Figura 1. Dall'insulino-resistenza al diabete conclamato: evoluzione, meccanismi patogenetici e fattori di rischio cardiovascolare associati

Sulla base di questa valutazione, si potrà disegnare una terapia quanto più personalizzata possibile, che affianchi alla “eterna” e insostituibile metformina il frequente utilizzo dei farmaci di più recente introduzione, ora prescrivibili anche dai cardiologi.

In conclusione, intervenendo in modo sistematico sui fattori di rischio, ottimizzando il compenso metabolico, utilizzando in maniera appropriata le nuove classi farmacologiche e lavorando in équipe multidisciplinare, è verosimilmente possibile ridurre in misura significativa l’incidenza di eventi CV, che rappresentano tuttora la principale causa di mortalità nella popolazione affetta da diabete mellito.

Diabete mellito e malattia renale

Patogenesi ed impatto clinico e prognostico

Negli ultimi anni è emerso in maniera inconfutabile che lo sviluppo di malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) si associa ad un significativo aumento del rischio CV sia nella popolazione generale che nei pazienti diabetici²⁹.

Più in particolare nei pazienti diabetici, l’incidenza di eventi CV varia in modo inversamente proporzionale al grado di funzione renale residua. Così, ad esempio, nei pazienti con disfunzione renale lieve il rischio di morte per cause cardiovascolari è già aumentato di 3-5 volte rispetto alla popolazione di controllo per incrementare ulteriormente fino a 50-100 nei pazienti in dialisi²⁹. Per molti pazienti diabetici, tuttavia, la presenza di alterazioni renali anche lievi, rappresenta un importante fattore di aggravamento del rischio CV prima ancora che di progressione verso l’uremia²⁹. L’identificazione precoce del danno renale ed una più aggressiva correzione dei fattori di rischio ad esso collegati possono avere importanti e favorevoli ricadute sulla salute pubblica. Per questo motivo, le recenti Linee Guida KDIGO³⁰ sottolineano l’importanza dell’utilizzo di strumenti diagnostici sensibili ed accurati, quali la stima del filtrato glomerulare e/o la quantificazione dell’escrezione urinaria di albumina, al fine di identificare precocemente i soggetti con CKD. La microalbuminuria è un noto marcatore integrato di danno d’organo ed un predittore indipendente di eventi avversi. È emerso, inoltre, che la correlazione tra escrezione urinaria di albumina e rischio cardiovascolare è lineare e non presenta alcun valore soglia. Da ultimo è stato dimostrato che le variazioni di albuminuria in corso di trattamento si accompagnano ad altrettante parallele variazioni del rischio di eventi cardiovascolari, indipendentemente dal controllo pressorio. Anche in virtù di questi risultati le linee guida delle Società Europea di Cardiologia e dell’Ipertensione Arteriosa raccomandano che la valutazione dell’escrezione urinaria di albumina e la stima del filtrato glomerulare vengano routinariamente eseguite nei pazienti con ipertensione arteriosa e/o diabete. Viene inoltre ribadito che la riduzione dell’albuminuria costituisce un obiettivo del trattamento, anche indipendentemente dalla riduzione dei Valori pressori^{31, 32}.

L’aumento del rischio CV associato alla riduzione anche lieve del filtrato glomerulare è attribuibile alla concomitanza di fattori di rischio tradizionali con altri, più specifici della malattia renale, in grado di promuovere lo sviluppo del processo aterosclerotico a livello sistemico. Per un paziente con CKD il rischio di morte per cause cardiovascolari è addirittura maggiore rispetto a quello di raggiungere

l'insufficienza renale terminale. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che mettono in relazione le alterazioni renali, anche lievi, con l'eccesso di mortalità cardiovascolare può avere importanti ricadute sul piano terapeutico. Così espansione del volume extracellulare, ipertensione arteriosa, dislipidemia e iperuricemia si associano spesso ad iperparatiroidismo secondario, iperomocisteinemia, aumentato stress ossidativo, disionie (soprattutto le alterazioni del prodotto Ca-P e del K) ed alterazioni dell'equilibrio acidobase (in particolar modo acidosi metabolica). Anche l'anemia, spesso misconosciuta, è un importante elemento patogenetico della "sindrome cardiorenale" e soprattutto nel paziente diabetico contribuisce in modo significativo all'insorgenza di scompenso cardiaco³³.

Al di là di queste considerazioni fisiopatologiche, con la valutazione combinata di albuminuria e filtrato glomerulare si acquisiscono in modo semplice ed economico importanti informazioni sul profilo di rischio CV e renale che possono avere importanti implicazioni terapeutiche relativamente alla scelta degli obiettivi terapeutici e dei farmaci con cui ottenerli³⁴.

Dal punto di vista strettamente patogenetico i meccanismi responsabili dell'insorgenza e della progressione della nefropatia diabetica sono molteplici. L'iperglicemia cronica determina la glicazione non enzimatica delle proteine, favorendo la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs) che danneggiano la struttura glomerulare. Lo stress ossidativo determinato dall'eccesso di glucosio favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), contribuendo all'infiammazione e alla disfunzione endoteliale. Inoltre, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) è in grado di provocare vasocostrizione, aumento della pressione intraglomerulare e fibrosi renale³⁵.

Queste alterazioni contribuiscono a determinare l'insorgenza di ipertensione glomerulare ed iperfiltrazione a loro volta responsabili di danno podocitario e aumento della permeabilità glomerulare, con conseguente proteinuria. La via finale comune di queste alterazioni è l'infiammazione e la fibrosi delle strutture del nefrone secondaria al reclutamento di cellule infiammatorie e alla produzione di citochine profibrotiche accelerano la sclerosi glomerulare e l'interstiziopatia. Il controllo glicemico rigoroso e la gestione dell'ipertensione sono fondamentali per rallentare la progressione della malattia.

Clinicamente la nefropatia diabetica è definita, nella sua fase conclamata, dalla presenza di proteinuria persistente (dopo aver escluso altre malattie renali). La proteinuria si associa a progressivo declino del filtrato glomerulare (GFR), ipertensione arteriosa, spesso ingravescente e retinopatia (Figura 2)³⁶. Dal punto di vista strutturale, la nefropatia diabetica è una condizione a prevalente interessamento glomerulare, che coinvolge però anche i compartimenti vascolare e tubulo-interstiziale.

Tra i fattori di rischio e di progressione, oltre all'ipertensione arteriosa, alla durata del diabete ed il controllo glicometabolico, vanno annoverati il sesso maschile, il fumo di sigaretta, la predisposizione genetica (verosimilmente multifattoriale).

La storia naturale della nefropatia diabetica è stata derivata da studi condotti prevalentemente in pazienti con diabete di tipo 1³⁷. In questi pazienti la microalbuminuria è la prima manifestazione di danno renale e può progredire alla proteinuria clinica, che predice il successivo declino della velocità di filtrazione glomerulare³⁸. Tuttavia, in alcuni pazienti con lunga durata di diabete la riduzione di

GFR può essere la prima manifestazione di malattia renale e verificarsi in presenza di escrezione urinaria di albumina nella norma. Questo fenomeno, chiamato insufficienza renale normoalbuminurica, è molto più frequente nei pazienti con diabete di tipo 2³⁹⁻⁴³.

Nei pazienti con nefropatia conclamata, in assenza di interventi, si verifica una progressiva riduzione del GFR, estremamente variabile da individuo a individuo (2-20 ml/min/anno). L'insufficienza renale terminale compare nel 50-75% dei soggetti entro 10-20 anni. Tuttavia, oggi, anche allo stadio di nefropatia clinica, non tutti i pazienti vanno incontro ad insufficienza renale terminale. Alcuni possono rimanere nello stadio della proteinuria senza andare incontro a perdita di funzione renale o regredire alla microalbuminuria. Inoltre, tra coloro in cui la malattia progredisce, l'intervallo di tempo che trascorre fra l'insorgenza dell'insufficienza renale cronica e la necessità di terapia sostitutiva si è allungato notevolmente nelle ultime due decadi⁴⁴. Questa sostanziale modificazione della storia naturale della malattia è stata attribuita alle più aggressive ed efficaci misure di prevenzione e trattamento rispetto al passato, con particolare riferimento al miglior controllo glicemico e pressorio.

In conclusione, una percentuale importante di pazienti con diabete di tipo 2 presenta manifestazioni di danno renale ed è pertanto ad elevato rischio di andare incontro ad un progressivo declino della funzione renale. Questo ha un importante impatto nella pratica clinica, soprattutto in relazione alla scelta ed al dosaggio dei farmaci da utilizzare in questi pazienti.

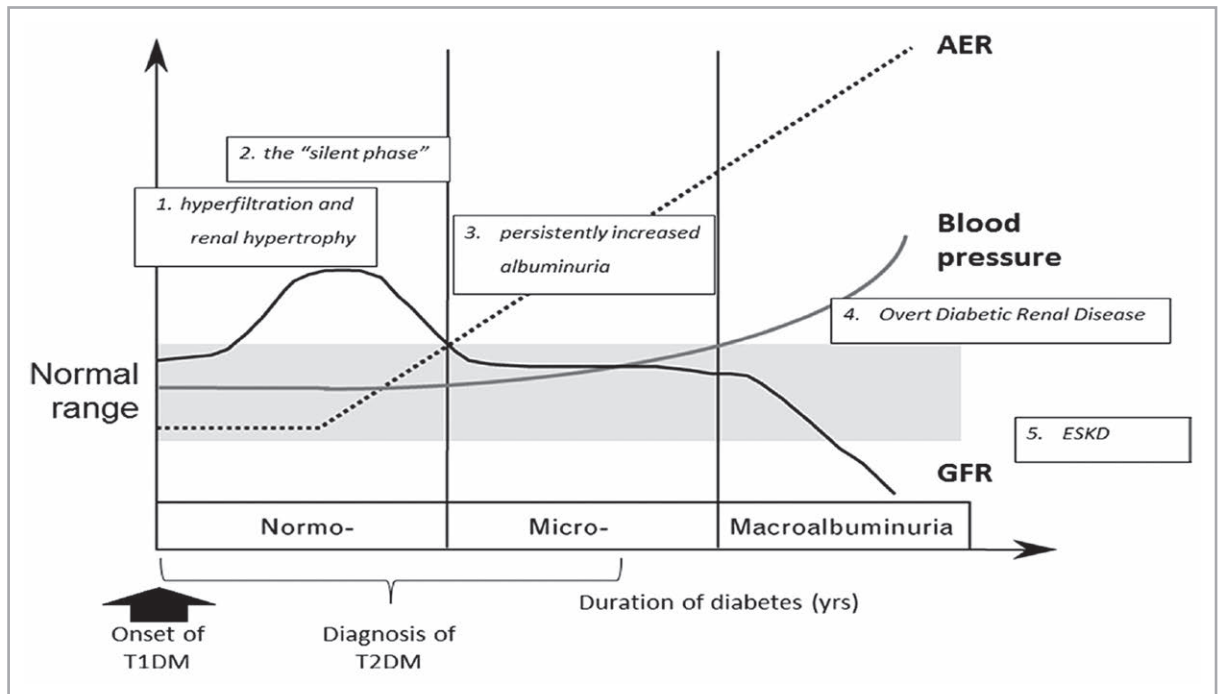


Figura 1. Storia naturale della malattia renale nel diabete mellito

T1DM, diabete mellito di tipo 1; **T2DM**, diabete mellito di tipo 2; **AER**, Albumina escrezione renale;

GFR, glomerular filtration rate; **ESKD**, end-stage kidney disease.

Modificata da G. Leoncini et al. J Nephrol 2020

Dislipidemie nella sindrome Cardio-Nefro-Metabolica

Le dislipidemie svolgono un ruolo cruciale nella patogenesi e progressione della CKM, contribuendo all'aterosclerosi e al deterioramento della funzione renale⁴⁵.

LDL, Non-HDL e Lipoproteina(a)

Nel contesto della CKM, i disturbi lipidici svolgono un ruolo cruciale nella progressione delle malattie CV e renali ponendo il colesterolo LDL-C come bersaglio primario della terapia ipolipemizzante. È noto, infatti, che elevati livelli di LDL-C aumentano il rischio di eventi cardiovascolari aterosclerotici, e tale rischio è ulteriormente amplificato in presenza di nefropatia diabetica o CKD⁴⁶.

Il colesterolo non-HDL, che include tutte le lipoproteine aterogene (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)), rappresenta un parametro predittivo del rischio CV più robusto rispetto a LDL-C, specialmente nei pazienti con ipertrigliceridemia. I pazienti con CKD presentano frequentemente elevati livelli di LDL-C, associati a infiammazione cronica e stress ossidativo. Inoltre, la patogenesi della CKM è molto complessa e non del tutto chiarita, per cui non sono ad oggi disponibili trattamenti risolutivi, sebbene la terapia ipolipemizzante ed il controllo pressorio siano fondamentali nel ridurre la sua progressione verso la malattia renale in fase terminale⁴⁷.

Un'attenzione particolare deve essere rivolta alla Lipoproteina(a) [Lp(a)], una particella LDL-like contenente apolipoproteina(a), considerata un fattore di rischio genetico per malattia CV⁴⁸. I livelli di Lp(a) tendono ad aumentare nei pazienti con ridotta funzione renale e sono stati associati alla progressione della CKD e ad eventi cardiovascolari maggiori. Attualmente nella pratica clinica, non esistono trattamenti specifici per ridurre selettivamente Lp(a), ma le nuove terapie, come gli oligonucleotidi antisenso per APO(a), sono in fase avanzata di studio con dei dati preliminari promettenti^{47,48}. L'impiego delle classiche terapie ipolipemizzanti come le statine, e più recentemente degli inibitori del PCSK9, ha dimostrato benefici significativi nel ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con CKD e dislipidemia, sebbene il beneficio sia più netto negli stadi iniziali della malattia renale.

Ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia rappresenta un altro componente rilevante della dislipidemia nella CKM. Nei pazienti con diabete mellito e/o CKD, si osservano frequentemente elevati livelli di trigliceridi (TG) e ridotto colesterolo HDL, contribuendo alla formazione del cosiddetto fenotipo lipidico aterogeno. Tale profilo è correlato a una maggiore infiammazione sistemica, disfunzione endoteliale e sviluppo di malattia aterosclerotica diffusa⁴⁷⁻⁴⁹.

I meccanismi patogenetici alla base dell'ipertrigliceridemia nella CKM comprendono una riduzione dell'attività della lipoproteina lipasi (LPL), alterazioni della sintesi e del catabolismo delle VLDL, e un'aumentata insulino-resistenza, portando ad un accumulo delle remnant lipoproteins, altamente aterogene.

Il controllo dell'ipertrigliceridemia ha mostrato benefici nei pazienti con diabete tipo 2, in particolare nei soggetti con trigliceridi ≥ 200 mg/dL e colesterolo HDL ≤ 35 mg/dL.

Studi recenti indicano che sia l'impiego di acidi grassi omega-3 (EPA), sia dei nuovi trattamenti come l'icosapent etile, possono ridurre gli eventi cardiovascolari nei

soggetti con ipertrigliceridemia, ma i dati nei pazienti con CKM sono ancora limitati. Nei pazienti con CKM, la gestione della dislipidemia deve essere parte di un approccio terapeutico integrato che comprenda controllo glicemico, pressorio e gestione del peso corporeo dando un'attenzione particolare ai fenotipi non proteinurici affetti da nefropatia diabetica, i quali presentano spesso alterazioni lipidiche significative pur in assenza di marker classici di danno renale⁵⁰.

Dieta, stile di vita e farmaci

Le ultime linee guida sul diabete, cardiopatia ischemica cronica ed aorta e arteriopatie periferiche, consigliano in pazienti con CKM, di mantenere LDL-C al di sotto dei 55 mg/dl ed una riduzione superiore al 50%. Per raggiungere questi obiettivi, è necessario adottare un approccio terapeutico integrato che includa statine, ezetimibe, inibitori del PCSK9 e acido bempedoico, oltre a modifiche dello stile di vita, con particolare attenzione a una dieta iposodica e ipocalorica²⁸.

Tabella 1. Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante nei pazienti con patologie delle arterie periferiche e dell'aorta

Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda la terapia ipolipemizzante.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione di almeno il 50% rispetto a livelli basali.	I	A
Le statine sono raccomandate in tutti i pazienti con PAD.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C con statine alle dosi massime tollerate in associazione ad ezetimibe, si raccomanda la combinazione con un inibitore di PCSK9 per conseguire i valori target.	I	A
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C, si raccomanda la terapia combinata con statine ed ezetimibe per conseguire i valori target.	I	B
Nei pazienti con PAAD aterosclerotica intolleranti alle statine, ad alto rischio CV nei quali non sia possibile conseguire i valori target di LDL-C con ezetimibe, si raccomanda l'aggiunta di acido bempedoico da solo o in associazione ad un inibitore di PCSK9.	I	B

Adattata e tradotta da Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3538-3700.

PAAD, malattie arteriose e aortiche periferiche; **PAD**, malattia arteriosa periferica.

BIBLIOGRAFIA

1. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S27-s49.
2. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimäki M, Tabák A, Jørgensen ME, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899-906.
3. Abdul-Ghani M, Maffei P, DeFronzo RA. Managing insulin resistance: the forgotten pathophysiological component of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):674-80.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
5. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013;56(2):284-93.
6. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):452-61.
7. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
8. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463-76.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
10. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2016;355:i5953.
11. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
12. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):38.
13. Gyldenkerne C, Kahlert J, Thrane PG, Olesen KKW, Mortensen MB, Sørensen HT, et al. 2-Fold More Cardiovascular Disease Events Decades Before Type 2 Diabetes Diagnosis: A Nationwide Registry Study. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(23):2251-9.
14. Liu X, Wu S, Song Q, Wang X. Reversion From Pre-Diabetes Mellitus to Normoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e019045.
15. Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Weeke PE, Toplak H, Scirica BM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes by Baseline HbA1c and Change in HbA1c in People With Overweight or Obesity but Without Diabetes in SELECT. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1360-9.
16. Marx N, Rydén L, Federici M, Marx-Schütt K, Verket M, Müller-Wieland D, et al. Great debate: pre-diabetes is not an evidence-based treatment target for cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J*. 2024;45(48):5117-26.
17. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and

Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407-18.

18. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
19. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633-44.
20. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):736-44.
21. Margonato A, Gerundini P, Vicedomini G, Gilardi MC, Pozza G, Fazio F. Abnormal cardiovascular response to exercise in young asymptomatic diabetic patients with retinopathy. *Am Heart J.* 1986;112(3):554-60.
22. Goodarzi MO, Rotter JI. Genetics Insights in the Relationship Between Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. *Circ Res.* 2020;126(11):1526-48.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
24. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
25. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011;124(22):2458-73.
26. Menon V, Kumar A, Patel DR, John JS, Wolski KE, McErlean E, et al. Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e014328.
27. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
28. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140.
29. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):489-95.
30. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
31. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
32. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
33. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, De Cosmo S, et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol.* 2019;32(4):517-25.

34. Leoncini G, Viazzi F, Pontremoli R. Overall health assessment: a renal perspective. *Lancet*. 2010;375(9731):2053-4.
35. Bonino B, Leoncini G, De Cosmo S, Greco E, Russo GT, Giandalia A, et al. Antihypertensive Treatment in Diabetic Kidney Disease: The Need for a Patient-Centered Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7).
36. Leoncini G, Viazzi F, De Cosmo S, Russo G, Fioretto P, Pontremoli R. Blood pressure reduction and RAAS inhibition in diabetic kidney disease: therapeutic potentials and limitations. *J Nephrol*. 2020;33(5):949-63.
37. Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(3):273-82.
38. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(2):339-52.
39. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-6.
40. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(2):302-8.
41. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care*. 2009;32(8):1497-502.
42. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-32.
43. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-21.
44. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(8):815-22.
45. Burrows NR, Hora I, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Incidence of End-Stage Renal Disease Attributed to Diabetes Among Persons with Diagnosed Diabetes - United States and Puerto Rico, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(43):1165-70.
46. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1497449.
47. Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vascul Pharmacol*. 2013;58(4):259-71.
48. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-4378.
49. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):181-91.
50. Liyanage P, Lekamwasam S, Weeraratna TP, Srikantha D. Prevalence of normoalbuminuric renal insufficiency and associated clinical factors in adult onset diabetes. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):200.



Il circolo vizioso tra malattia renale e cardiovascolare

C4

Roberto Pontremoli, Savina Nodari, Giancarlo Marenzi, Irene Mattavelli, Mariagrazia De Angelis, Piergiuseppe Agostoni

La correlazione tra rene e cuore è bidirezionale e molto stretta ed influenza la fisiopatologia di entrambi gli organi, la terapia dei pazienti e la loro prognosi. Infatti nello scompenso cardiaco, la funzione renale è un fattore ben riconosciuto che contribuisce alla prognosi dello scompenso stesso¹. È importante notare che la malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) non solo è altamente prevalente tra i pazienti con scompenso cardiaco, ma influisce in modo sostanziale anche sulla loro morbilità e mortalità^{1,2}. Infatti, la CKD nei pazienti con scompenso cardiaco è associata a un aumento del rischio di eventi avversi, quali ricoveri per scompenso acuto, mortalità, resistenza alla terapia diuretica e una ridotta capacità di titolare le terapie mediche raccomandate dalle linee guida^{1,3,4}. Per migliorare la stratificazione del rischio nello scompenso cardiaco, le linee guida raccomandano una valutazione globale che tenga conto della natura multifattoriale della malattia, piuttosto che fare affidamento su singoli parametri^{5,6}. Uno degli strumenti disponibili è il MECKI score (*Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes*), un modello validato di stratificazione del rischio derivato da ampi dati multicentrici^{5,7}. Il punteggio MECKI score predice il rischio combinato di mortalità cardiovascolare (CV), trapianto cardiaco urgente o impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (*left ventricular assist device*, LVAD) nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF)^{7,8}. Esso incorpora sei marcatori prognostici consolidati, tra cui il filtrato glomerulare stimato (eGFR)⁷.

Sebbene l'eGFR svolga un ruolo all'interno del MECKI score, diverse equazioni per la sua stima-incluse la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), la formula di Cockcroft-Gault (CG) e la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-mostrano differenti livelli di accuratezza e valore prognostico⁹⁻¹¹. Inoltre, sono state proposte versioni modificate delle equazioni CG (CGm) e MDRD (MDRDm), così come l'equazione dello European Kidney Function Consortium (EKFC), sviluppate per superare alcune limitazioni in specifiche popolazioni di pazienti¹²⁻¹⁴. Recentemente in un campione di 6,933 pazienti con scompenso cardiaco arruolati nel registro MECKI score è stato valutato il ruolo prognostico del danno renale con le sei formule per il calcolo dell'eGFR. La presenza di CKD severa, definita da un eGFR inferiore a 30 ml/min/1.73 m², variava da un minimo del 3,2% utilizzando la formula MDRD a un massimo del 4,5% con la formula EKFC, mentre le altre formule fornivano valori intermedi (CG 3,7%, MDRDm 4%, CGm 4,1% e CKD-EPI 4,1%). L'accuratezza prognostica di un eGFR <30 ml/min/1.73 m² non

differiva tra le sei formule utilizzate per la sua stima. Inoltre, le sei formule impiegate per calcolare il valore di eGFR hanno mostrato un andamento sovrapponibile quando incorporate nel calcolo del MECKI score. In particolare, l'AUC del MECKI score risultava pari a 0.7841 (IQR 0.7636-0.8047), 0.7858 (IQR 0.7654-0.8062), 0.7879 (IQR 0.7675-0.8083), 0.7879 (IQR 0.7675-0.8083), 0.7883 (IQR 0.7679-0.8087), and 0.7883 (IQR 0.7679-0.8087) applicando rispettivamente le formule CG, CGm, MDRD, MDRDm, CKD-EPI ed EKFC, con queste ultime due che mostravano la performance migliore. Pertanto, si conferma che è fondamentale valutare il danno renale nello scompenso cardiaco ma il metodo di calcolo di eGFR è relativamente indifferente¹⁵.

La disfunzione renale promuove il danno cardiovascolare

La prevalenza di CKD è attualmente stimata intorno al 10% [16] nella popolazione generale, con valori considerevolmente più alti nei gruppi a rischio come ad esempio i pazienti con ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito, obesità e gli anziani. La CKD è spesso concomitante o secondaria a diversi altri fattori di rischio o condizioni cliniche di tipo CV come l'ipertensione, l'aterosclerosi, il diabete. Poiché un'accurata valutazione del rischio clinico è un prerequisito per l'elaborazione di strategie preventive e terapeutiche efficaci, l'identificazione precoce della presenza di CKD rappresenta un passaggio importante nella gestione efficace del paziente fragile con comorbidità¹⁷.

Diversi studi hanno dimostrato come la CKD costituisca un fattore di rischio per la mortalità CV e per tutte le cause in diverse condizioni cliniche. Inoltre, sia un basso valore di eGFR sia l'albuminuria si sono dimostrati predittori di morbilità e mortalità cardio-renale, indipendenti l'uno dall'altro e da altri fattori di rischio CV¹⁸.

Il CKD Prognosis Consortium ha recentemente pubblicato una serie di articoli fondamentali su questo argomento. In un'elegante metanalisi, Hallan et al.¹⁹ ha riportato che una leggera riduzione della eGFR e la presenza di albuminuria sono entrambe correlate a un aumento del rischio di malattia renale allo stadio terminale (end-stage renal disease, ESRD) e di mortalità con un andamento simile indipendentemente dall'età. La relazione tra le anomalie renali e il rischio relativo e assoluto differisce tra le diverse classi di età. Infatti, i soggetti più giovani hanno mostrato un rischio relativo più elevato rispetto ai pazienti più anziani che, come previsto, avevano un rischio assoluto e attribuibile più elevato. Negli anziani è stato riscontrato che un ridotto rischio di mortalità relativa è associato alla riduzione della eGFR e ad altri fattori di rischio CV tradizionali, come ipertensione, ipercolesterolemia e obesità, probabilmente a causa dell'elevato rischio competitivo derivante da diverse comorbidità. Tuttavia, il rischio assoluto sia di mortalità che di ESRD è rimasto significativamente correlato direttamente al grado di albuminuria e inversamente ai valori di eGFR in diverse classi di età (Figura 1A).

In considerazione della ben nota riduzione progressiva dei valori di eGFR con l'età, è stato sostenuto che una lieve riduzione della funzionalità renale può essere un indicatore clinico relativamente aspecifico di danno renale. Ciononostante, lo studio di Hallan et al.¹⁹ indica chiaramente che, sebbene l'incidenza degli eventi sia correlata alla gravità dell'insufficienza renale, un aumento significativo del rischio di mortalità

inizia a valori di eGFR intorno a 60 ml/min/1,73 m², e questo vale anche per età superiori ai 75 anni, supportando l'attuale definizione di CKD. Ciò è particolarmente vero quando la disfunzione renale viene considerata come un proxy per la mortalità CV e generale.

Oltre alla riduzione del eGFR, l'escrezione anomala di albumina urinaria è un'altra condizione asintomatica che può caratterizzare la presenza di CKD. L'aumento dell'albuminuria è generalmente associato a ipertensione più grave, dislipidemia, sindrome metabolica ed è considerato un marker di danno d'organo. Inoltre, è stato dimostrato che l'albuminuria si associa all'aterosclerosi sistemica e il danno d'organo CV e predice il rischio CV, indipendentemente dall'eGFR. Il potere predittivo dell'aumento dell'albuminuria è osservabile in varie classi di età (Figura 1B) e condizioni cliniche. La relazione tra albuminuria e rischio di mortalità è piuttosto lineare e non mostra valori soglia. Pertanto, anche un leggero aumento dell'albuminuria, ben entro i limiti di normalità, può già avere un significativo valore prognostico sfavorevole. Inoltre, una metanalisi molto recente²⁰ ha suggerito che i cambiamenti nell'escrezione di albumina nelle urine in trattamento antipertensivo possono essere paralleli a variazioni simili nel rischio CV e quindi fornire ulteriori informazioni utili per la gestione dei pazienti. La misurazione dell'albuminuria in trattamento per monitorare la gestione clinica dei pazienti ad alto rischio è raccomandata anche dalle linee guida internazionali della European Society of Hypertension nei pazienti con ipertensione²¹.

L'interrelazione tra CKD e rischio CV è confermata in diverse coorti di pazienti con diverse condizioni cliniche, come quelle con diabete, sia in setting ambulatoriali che ospedalieri. Nello studio I-DEMAND, in un'ampia coorte di pazienti ipertesi che frequentano ambulatori di medicina interna, diabetologia, nefrologia e cardiologia, la CKD è risultata essere più diffusa nei pazienti più anziani con un maggiore carico di fattori di rischio CV, come alterazione della glicemia a digiuno e diabete, pressione sanguigna incontrollata, iperuricemia, ipertrigliceridemia e una storia positiva di malattia CV²². È stato dimostrato che un rischio di mortalità più elevato è anche correlato alla presenza di CKD nei pazienti ospedalizzati di età superiore ai 65 anni sia in ospedale che 3 mesi dopo la dimissione. Inoltre, è stato riportato che un GFR <30 ml/min/1,73 m² è correlato a una maggiore compromissione cognitiva e funzionale, a un più alto tasso di comorbidità, come ipertensione, diabete, anemia, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica, ictus e fibrillazione atriale, e con mortalità interna ed esterna all'ospedale.

Il razionale fisiopatologico di questi reperti può ben risiedere nelle molteplici anomalie metaboliche ed emodinamiche tradizionali e non, come il sovraccarico di liquidi, l'anemia, la malattia minerale ossea e l'infiammazione subclinica che, seppur spesso asintomatiche e quindi facilmente trascurabili, seguono lo sviluppo di anomalie renali anche lievi.

Un uso più ampio dei parametri di funzionalità renale insieme alla valutazione non invasiva del danno d'organo vascolare precoce, potrebbe migliorare la stratificazione del rischio CV in molti sottogruppi di pazienti ad alto rischio.

In conclusione, i biomarcatori di funzionalità renale sono strumenti pratici e a basso costo per valutare il rischio di mortalità CV e per tutte le cause. La stima dell'eGFR e la determinazione dell'albuminuria, i due componenti principali della CKD, sono

predittori forti e indipendenti della morbidità CV e della mortalità generale. La ricerca di anomalie renali dovrebbe far parte della valutazione diagnostica di routine e può portare a migliorare le strategie preventive e terapeutiche.

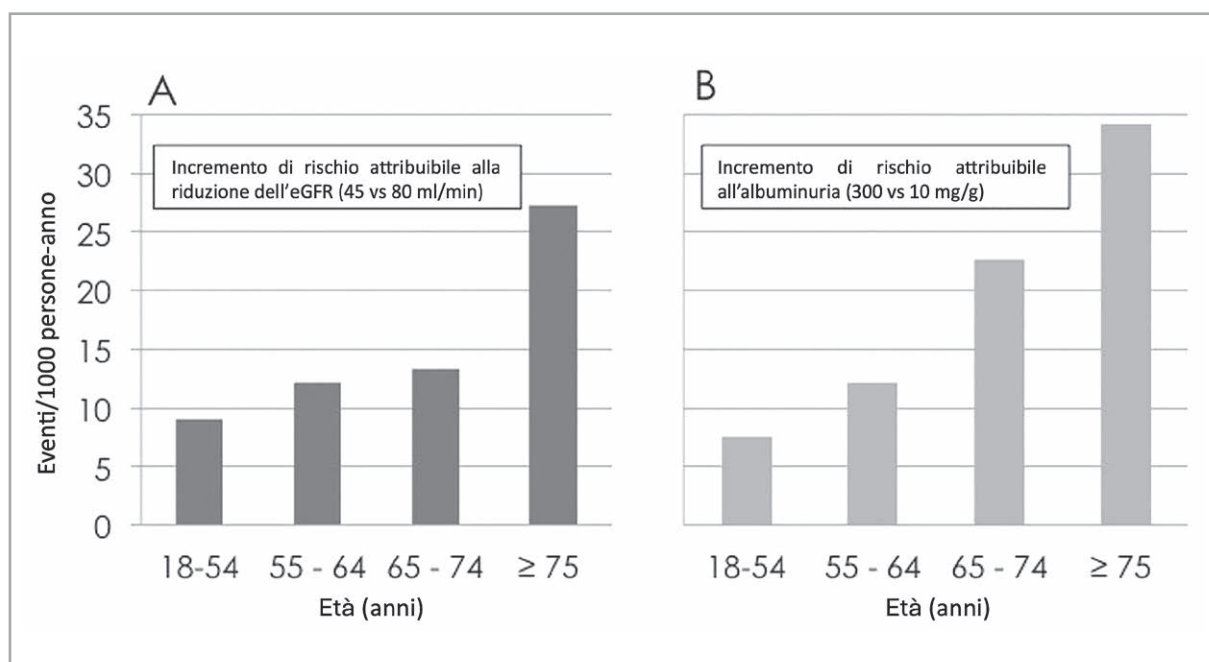


Figura 1. Impatto dei biomarcatori di CKD sul rischio cardiovascolare in varie fasce di età. Incremento nel tasso di mortalità in pazienti (A) con ridotto eGFR (≤ 45 ml/min) rispetto a quelli con normale eGFR (≥ 80 ml/min) e in pazienti (B) con elevata albuminuria (RAC 300 mg/g) rispetto a quelli con normale escrezione urinaria di albumina (RAC 10 mg/g).

eGFR, Tasso di Filtrazione Glomerulare; **RAC**, rapporto albumina/creatinina urinario

Modificata da Leoncini G et al. J Nephrol 2020; 33(5):949-963

Fisiopatologia del danno renale nelle malattie cardiovascolari

La stretta interrelazione tra malattie CV e CKD è sostenuta da diversi meccanismi patogenetici. Tale relazione è storicamente stata definita come sindrome cardiorenale (SCR) e classificata in diversi sottotipi (Tabella 1 – Figura 2). Nei pazienti con malattia CV, diversi fattori contribuiscono all'insorgenza e alla progressione della disfunzione renale²³.

1. Disfunzione emodinamica e riduzione del flusso renale

Tradizionalmente, la CKD nei pazienti con malattia CV è stata attribuita alla riduzione della perfusione renale secondaria alla ridotta gittata cardiaca. Ciò induce l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), del sistema nervoso simpatico e della vasopressina, con conseguente ritenzione idrosalina, aumento del precarico e congestione sistemica, aggravando lo scompenso. Tuttavia, questa visione "cardiocentrica" non spiega pienamente l'eziopatogenesi della SCR²⁴.

Numerose evidenze, incluse quelle provenienti dal registro ADHERE, mostrano che

l'aumento della creatinina avviene con frequenza simile in pazienti con scompenso acuto a frazione di eiezione ridotta o preservata, suggerendo che la disfunzione renale possa insorgere anche in presenza di gittata cardiaca e pressione arteriosa relativamente conservate²⁵.

2. Ipertensione venosa renale e congestione

Nello scompenso cardiaco, la congestione sistemica si accompagna a un aumento della pressione venosa renale, che incrementa le resistenze vascolari intrarenali. Questo ostacola il flusso ematico renale e compromette la filtrazione glomerulare anche in assenza di ipotensione, come dimostrato sia in modelli sperimentali²⁶ che in osservazioni cliniche recenti su pazienti con scompenso cardiaco acuto mediante monitoraggio emodinamico invasivo^{27, 28}.

3. Attivazione del sistema RAAS e del sistema nervoso simpatico

La ridotta perfusione renale comporta una diminuzione della concentrazione di sodio a livello della macula densa, interpretata come segnale di riduzione della filtrazione glomerulare. Questo attiva il rilascio di renina e stimola il sistema RAAS. Parallelamente, la percezione della ridotta pressione arteriosa da parte dei barocettori sistemici attiva il sistema simpatico. In fase iniziale, tali meccanismi compensatori favoriscono il mantenimento dell'eGFR grazie alla vasocostrizione selettiva dell'arteriola efferente e alla ritenzione idrosalina.

Nelle fasi avanzate dello scompenso, tuttavia, questi meccanismi diventano maladattativi: l'attivazione cronica e marcata del RAAS e dell'asse neuro-ormonale determina una vasocostrizione pre-glomerulare, con riduzione della pressione intraglomerulare e dell'eGFR. L'aldosterone promuove un ulteriore riassorbimento di sodio e acqua, contribuendo alla congestione e alla sovraccarica volumico e quindi alla congestione venosa^{29, 30}.

4. Ipotensione e vulnerabilità emodinamica del rene

La struttura a bassa resistenza del parenchima renale e la ridotta tensione di ossigeno nella midollare esterna rendono il rene particolarmente sensibile agli episodi di ipotensione. Ne consegue che l'instabilità emodinamica, anche transitoria, può compromettere rapidamente la funzione renale. È quindi cruciale considerare attentamente la storia ipotensiva nei pazienti con SCR in fase di sviluppo²³.

5. Pressione intra-addominale aumentata

Un ulteriore meccanismo contributivo è rappresentato dall'aumento della pressione intra-addominale, che può associarsi a compressione renale e riduzione del flusso perfusorio⁴.

6. Aterosclerosi renale

I pazienti affetti da malattie CV e in particolare con aterosclerosi presentano spesso anche un coinvolgimento aterosclerotico a livello delle arterie renali, il quale può contribuire alla riduzione cronica del flusso ematico renale e alla progressione della CKD, sia attraverso stenosi emodinamicamente significative sia mediante infiammazione endoteliale cronica²³.

7. Infiammazione cronica e stress ossidativo

Infine numerosi meccanismi non emodinamici contribuiscono alla progressione della CKD nei pazienti con malattia CV: infiammazione cronica, stress ossidativo, attivazione delle cellule immunitarie e produzione di citochine (es. TNF- α , IL-6)³¹.

Tali meccanismi sottolineano che la CKD nei pazienti con malattia CV non è il

semplice riflesso di una ridotta gittata cardiaca, ma una sindrome complessa e multifattoriale, in cui interagiscono emodinamica, meccanismi neuro-ormonali e infiammazione.

Tabella 1. Classificazione della sindrome cardio-renale

Fenotipo	Nomenclatura	Descrizione	Esempi clinici
Tipo 1 SCR	SCR acuta	Scompenso cardiaco acuto che provoca AKI	Sindrome coronarica acuta con shock cardiogeno e AKI, scompenso acuto con AKI
Tipo 2 SCR	SCR cronica	Scompenso cardiaco cronico che porta a CKD	Scompenso cardiaco cronico
Tipo 3 SCR	Sindrome reno-cardiaca acuta	AKI che provoca scompenso cardiaco acuto	Scompenso cardiaco in contesto di AKI da sovraccarico volumico, infiammazione o uremia
Tipo 4 SCR	Sindrome reno-cardiaca cronica	CKD che causa scompenso cardiaco cronico	Ipertrofia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco da cardiomiopatia associata a CKD
Tipo 5 SCR	SCR secondaria	Processo sistemico che causa sia danno cardiaco che renale	Amiloidosi, sepsi, cirrosi

Adattata da Rangaswami J et al *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878
SCR, sindrome cardio-renale; **AKI**, acute kidney injury; **CKD**, chronic kidney disease.

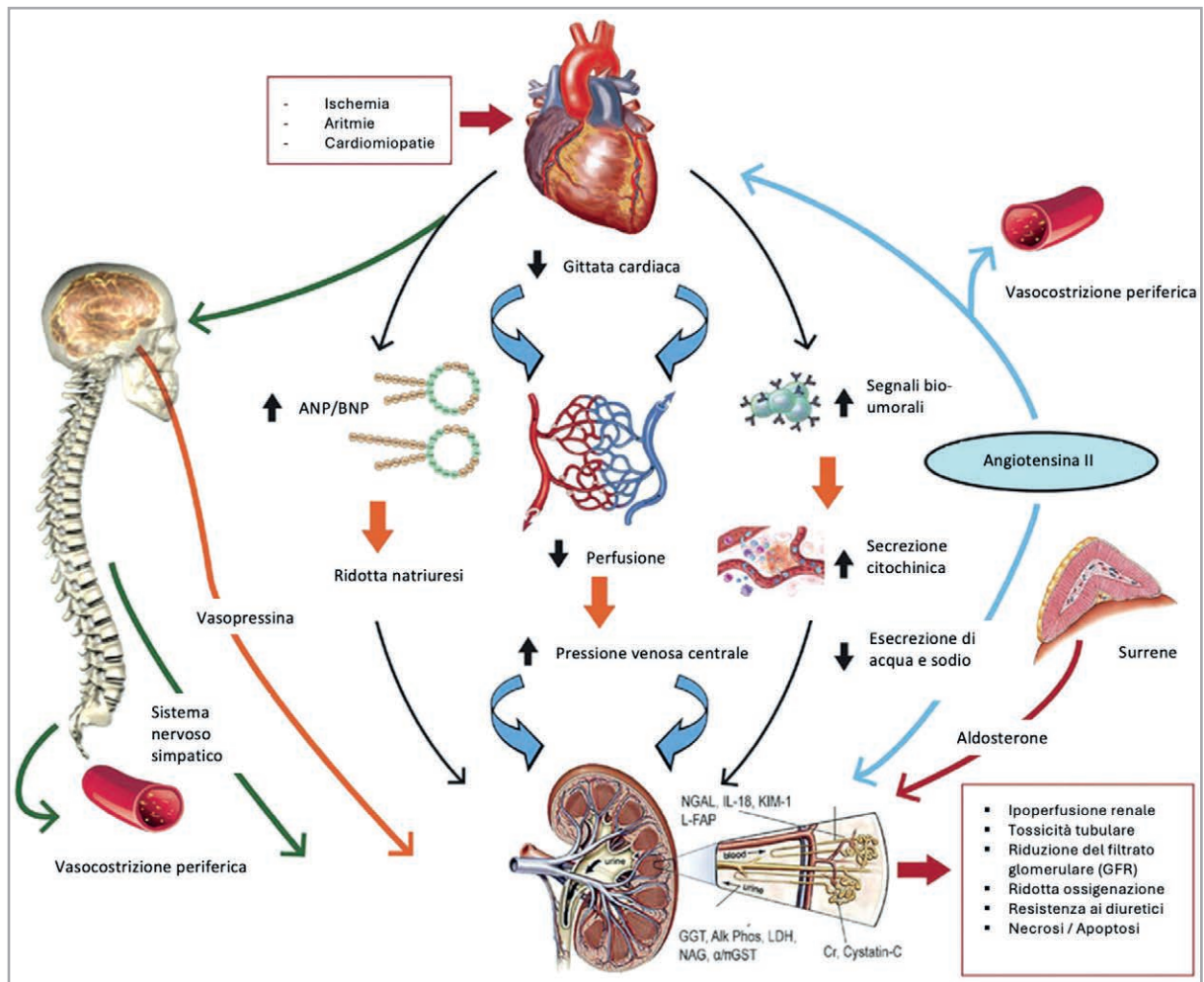


Figura 2. Fisiopatologia della sindrome cardio-renale
 Adattata da Rangaswami J et al *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878

La classificazione del rischio renale

La classificazione del rischio renale rappresenta uno strumento fondamentale nella pratica clinica moderna, poiché consente di identificare, prevenire e monitorare le condizioni che possono compromettere la funzione dei reni¹⁷. Negli ultimi decenni, la crescente diffusione di patologie come il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e le malattie CV ha fatto aumentare significativamente l'incidenza della CKD. Per questo motivo, risulta essenziale disporre di sistemi affidabili e standardizzati che permettano di stratificare i pazienti in base al loro rischio di sviluppare danni renali, di peggiorare la funzione renale già compromessa o di andare incontro a complicanze come la necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto), l'insufficienza renale acuta e la mortalità CV. La classificazione del rischio renale ha diversi obiettivi clinici. Innanzitutto, consente di identificare i soggetti a rischio prima che si manifesti un danno significativo. Inoltre, permette la diagnosi precoce della CKD (spesso asintomatica nelle fasi iniziali), di stratificare i pazienti in categorie a rischio crescente, utile per decidere la frequenza dei controlli e il tipo di intervento terapeutico, di prevedere l'evoluzione della funzione renale nel tempo e di ridurre il rischio cardiovascolare, fortemente associato alla CKD.

La classificazione del rischio renale si basa su due elementi fondamentali: 1) la filtrazione glomerulare (eGFR), che misura la capacità dei reni di filtrare il sangue; 2) l'albuminuria, ovvero la presenza di albumina nelle urine, indicatore sensibile di danno glomerulare. Questi due parametri sono stati integrati in un sistema di classificazione ufficialmente riconosciuto a livello internazionale, elaborato dalla KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)^{32, 33}. KDIGO ha sviluppato un modello a tre componenti che permette di definire la gravità della CKD:

a) Stadi della GFR (G1–G5) che si basano sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR):

- G1: eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² (normale o superiore)
- G2: 60-89 ml/min/1,73 m² (lievemente ridotta)
- G3a: 45-59 ml/min/1,73 m²
- G3b: 30-44 ml/min/1,73 m²
- G4: 15-29 ml/min/1,73 m² (grave compromissione)
- G5: <15 ml/min/1,73 m² (insufficienza renale terminale)

b) Classi di albuminuria (A1-A3)

La categorizzazione si basa sul rapporto albumina/creatinina urinaria (ACR):

- A1: <30 mg/g (normale o lievemente aumentata)
- A2: 30-300 mg/g (moderatamente aumentata)
- A3: >300 mg/g (marcatamente aumentata)

L'albuminuria è uno dei più potenti predittori di rischio renale e CV, anche in presenza di GFR normale. Combinando i valori di GFR e albuminuria è possibile ottenere una mappa del rischio che indica la probabilità di progressione della malattia renale, di eventi CV e di mortalità.

Oltre ai parametri di GFR e albuminuria, è fondamentale considerare una serie di fattori che aumentano la predisposizione al danno renale, quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'età avanzata, l'obesità, le malattie CV, la familiarità per CKD, l'uso cronico di farmaci nefrotossici (es. FANS), le malattie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico), le infezioni renali ricorrenti e le esposizioni tossiche o professionali.

La stratificazione del rischio considera anche questi elementi, poiché aumentano la probabilità di progressione della CKD anche in stadi iniziali. Una corretta classificazione del rischio renale permette al medico di stabilire la frequenza degli esami (controlli annuali, semestrali o trimestrali), decidere quando inviare il paziente allo specialista nefrologo, impostare terapie mirate (antipertensivi, SGLT2-inibitori, ACE-inibitori/ARB, controllo glicemico), prevenire complicanze (anemia, osteopatia renale, acidosi metabolica) e promuovere interventi di modifica dello stile di vita (dieta povera di sale, attività fisica, controllo del peso)³⁴.

Oltre alla CKD, la classificazione del rischio renale riguarda anche l'insufficienza renale acuta (AKI)³⁵. L'AKI aumenta la probabilità di sviluppare CKD o di peggiorare una nefropatia preesistente. I sistemi di classificazione più utilizzati sono:

- RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease)
- AKIN (Acute Kidney Injury Network)³⁶
- KDIGO AKI criteria³⁷

Questi modelli si basano su variazioni della creatinina sierica e della diuresi, permettendo di classificare la gravità dell'evento acuto³⁸.

La classificazione del rischio renale è uno strumento essenziale nella gestione delle malattie renali, poiché permette una valutazione completa dello stato del paziente, una diagnosi precoce e una strategia terapeutica personalizzata. L'integrazione di GFR, albuminuria e fattori di rischio clinici consente una stratificazione accurata e utile sia in ambito clinico sia a livello di sanità pubblica. In un contesto in cui la prevalenza della malattia renale cronica è in crescita³⁹, la classificazione del rischio rappresenta uno dei pilastri fondamentali per prevenire la progressione della malattia e migliorare gli esiti a lungo termine dei pazienti⁴⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Damman, K., et al., Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014. 35(7): p. 455-69.
2. Damman, K. and J.M. Testani, The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*, 2015. 36(23): p. 1437-44.
3. Ronco, C., et al., Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(19): p. 1527-39.
4. Mullens, W., et al., Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(3): p. 300-6.
5. McDonagh, T.A., et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021. 42(36): p. 3599-3726.
6. Heidenreich, P.A., et al., 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2022. 145(18): p. e895-e1032.

7. Agostoni, P., et al., Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol*, 2013. 167(6): p. 2710-8.
8. Paolillo, S., et al., Long-term prognostic role of diabetes mellitus and glycemic control in heart failure patients with reduced ejection fraction: Insights from the MECKI Score database. *Int J Cardiol*, 2020. 317: p. 103-110.
9. Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999. 130(6): p. 461-70.
10. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
11. Levey, A.S., et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009. 150(9): p. 604-12.
12. Levey, A.S., et al., Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, 2007. 53(4): p. 766-72.
13. Rostoker, G., et al., A modified Cockcroft-Gault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate. *J Nephrol*, 2007. 20(5): p. 576-85.
14. Pottel, H., et al., Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*, 2021. 174(2): p. 183-191.
15. Mapelli, M., et al., Impact of glomerular filtration rate estimation formulas on MECKI score performance and prognostic accuracy in heart failure: the MECKI-RENAL study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2025. 11(7): p. 1196-1205.
16. Ezzati, M., et al., Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002. 360(9343): p. 1347-60.
17. Levey, A.S. and J. Coresh, Chronic kidney disease. *Lancet*, 2012. 379(9811): p. 165-80.
18. Leoncini, G., F. Viazzi, and R. Pontremoli, Overall health assessment: a renal perspective. *Lancet*, 2010. 375(9731): p. 2053-4.
19. Hallan, S.I., et al., Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*, 2012. 308(22): p. 2349-60.
20. Viazzi, F., et al., Changes in albuminuria and cardiovascular risk under antihypertensive treatment: a systematic review and meta-regression analysis. *J Hypertens*, 2016. 34(9): p. 1689-97.
21. Mancia, G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*, 2023. 41(12): p. 1874-2071.
22. Leoncini, G., et al., Chronic kidney disease in hypertension under specialist care: the I-DEMAND study. *J Hypertens*, 2010. 28(1): p. 156-62.
23. Rangaswami, J., et al., Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2019. 139(16): p. e840-e878.
24. Schrier, R.W. and W.T. Abraham, Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 1999. 341(8): p. 577-85.
25. Adams, K.F., Jr., et al., Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in

the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 2005. 149(2): p. 209-16.

26. Winton, F.R., The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol*, 1931. 72(1): p. 49-61.
27. Mullens, W., et al., Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(7): p. 589-596.
28. Damman, K., et al., Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2007. 9(9): p. 872-8.
29. Ljungman, S., J.H. Laragh, and R.J. Cody, Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs*, 1990. 39 Suppl 4: p. 10-21; discussion 22-4.
30. Ichikawa, I., et al., Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res*, 1984. 55(5): p. 669-75.
31. Haase, M., et al., Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*, 2013. 182: p. 99-116.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.*, 2013. 3: p. 1-150.
33. Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 2013. 158(11): p. 825-30.
34. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., et al., Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010. 375(9731): p. 2073-81.
35. Ronco, C., R. Bellomo, and J.A. Kellum, Acute kidney injury. *Lancet*, 2019. 394(10212): p. 1949-1964.
36. Mehta, R.L., et al., Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007. 11(2): p. R31.
37. National Kidney, F., K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
38. Bellomo, R., et al., Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 2004. 8(4): p. R204-12.
39. Jha, V., et al., Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013. 382(9888): p. 260-72.
40. Glassock, R.J., D.G. Warnock, and P. Delanaye, The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*, 2017. 13(2): p. 104-114.



Il ruolo dell'infiammazione nella sindrome cardio-nefro-metabolica

*Paolo Calabrò, Emilia D'Elia, Antonio Capolongo,
Luca Antonio Felice Di Odoardo, Felice Gragnano, Edoardo Sciatti,
Massimo Imazio, Michele Senni*

Infiammazione e patogenesi del danno renale e cardiovascolare

L'infiammazione sistemica di basso grado è oggi riconosciuta come fattore centrale sia nella fisiopatologia dell'aterosclerosi coronarica sia nelle malattie renali croniche (*chronic kidney disease*, CKD), creando un circolo vizioso di danno cardiovascolare e renale¹. L'infiammazione cronica dell'endotelio vascolare promuove la formazione e la vulnerabilità delle placche aterosclerotiche, mentre nei pazienti con CKD la ridotta funzione renale e l'accumulo di tossine uremiche inducono uno stato pro-infiammatorio sistemico che accelera la progressione del danno glomerulare e cardiaco. Di conseguenza, il paziente con CKD è a rischio molto elevato di eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco. In questo contesto, la sindrome cardiorenale rappresenta l'espressione clinica dell'interazione tra processi infiammatori e meccanismi neuro-ormonali che interconnettono cuore e rene, determinando un deterioramento funzionale reciproco di entrambi gli organi.

Infiammazione nell'aterosclerosi coronarica

Numerose evidenze indicano che l'infiammazione è indispensabile in ogni fase dell'aterosclerosi^{2,3}. Le placche aterosclerotiche più vulnerabili, responsabili di sindrome coronarica acuta, sono caratterizzate da un intenso infiltrato infiammatorio di macrofagi attivati e linfociti. Interleuchina(IL) 1 β , IL-6, TNF- α e altri mediatori pro-infiammatori promuovono la proliferazione dei macrofagi e la degradazione del collagene nel tappo fibroso, favorendo la rottura di placca (Tabella 1). Nella pratica clinica, alti livelli plasmatici di proteina C-reattiva (PCR) e IL-6 sono associati a rischio aumentato di infarto miocardico e morte cardiovascolare. Studi clinici recenti hanno ulteriormente confermato questo nesso: ad esempio, il trial CANTOS ha dimostrato che l'inibizione di IL-1 β con canakinumab riduce le ricorrenze di eventi cardiovascolari nei pazienti post infarto, e analogamente basse dosi di colchicina (studio COLCOT) hanno ridotto gli eventi coronarici agendo sui percorsi infiammatori³. In sintesi, l'aterogenesi coronarica è oggi considerata un processo di infiammazione cronica dell'endotelio vascolare che favorisce l'accumulo lipidico e i fenomeni trombotici^{2,3}.

Sindrome cardiorenale

La sindrome cardiorenale (*cardio-renal syndrome*, CRS) include una serie di condizioni in cui l'insufficienza acuta o cronica di cuore e rene si influenzano reciprocamente. Nella definizione dell'AHA si sottolinea che l'interazione cuore-rene coinvolge non solo fattori emodinamici, ma anche "alterazioni nei marcatori neuro-ormonali e nei segnali molecolari infiammatori" tipiche dei diversi fenotipi clinici⁵. Nei pazienti con CRS si osservano frequentemente aumenti contemporanei di citochine infiammatorie come IL-6 e TNF- α , che causano fibrosi e peggioramento funzionale in entrambi gli organi. Meccanismi specifici includono la congestione venosa intestinale (che favorisce la traslocazione di endotossine intestinali nel circolo), innescando ulteriore produzione sistemica di TNF- α , IL-1 e IL-6. Altri fattori scatenanti sono l'ipossia renale cronica, l'attivazione maladattiva del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema simpatico, l'accumulo di uremici pro-infiammatori e l'obesità (gli adipociti infiammati secernono IL-6 e TNF- α). Insieme, questi processi infiammatori creano un circolo vizioso in cui ogni peggioramento della funzione cardiaca o renale amplifica quello dell'altro, spiegando il rapido declino clinico osservato nella CRS⁵.

Insufficienza cardiaca e infiammazione

L'infiammazione svolge un ruolo chiave anche nell'insufficienza cardiaca (soprattutto nello scompenso con frazione d'eiezione preservata, *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF). La risposta infiammatoria sistemica – mediata da macrofagi, neutrofili e citochine pro-infiammatorie – conduce a rimodellamento ventricolare e fibrosi miocardica. In HF cronica si osservano livelli elevati di IL-6, TNF- α e altre citochine, che correlano con prognosi peggiore¹. Studi sperimentali e clinici mostrano che una reazione infiammatoria persistente dopo infarto o in HF cronico accelera la dilatazione ventricolare e il deterioramento funzionale. Dal punto di vista clinico, l'infiammazione contribuisce alla cachessia cardiaca e alla progressione della malattia: ad esempio, misure del metabolismo infiammatorio (come il rapporto IL-6/IL-10 o le proteine di fase acuta) riflettono la gravità dello scompenso. Non sorprende dunque che interventi anti-infiammatori mirati (ad es. inibitori dell'IL-1 β o colchicina) sono oggetto di studi specifici per valutare il loro impatto sugli eventi cardiovascolari nel post-infarto e nello scompenso cardiaco.

In sintesi, i meccanismi infiammatori costituiscono un nesso patogenetico fondamentale che intreccia strettamente lo sviluppo e la progressione dell'insufficienza cardiaca e renale. In un circolo vizioso confermato anche da imaging molecolare sperimentale, il danno miocardico favorisce una risposta immunitaria sistemica che coinvolge il rene, e viceversa. Il ruolo centrale dell'infiammazione nella sindrome cardio-renale e nello scompenso cardiaco è sottolineato dalle linee guida recenti, che riconoscono nella progressiva fibrosi e nel "rimodellamento infiammatorio" il fulcro del deterioramento clinico (Tabella 2). Tale consapevolezza supporta approcci terapeutici multimodali: ad esempio, farmaci come gli SGLT2 inibitori e gli antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA) sembrano esercitare effetti anti-infiammatori benefici in questi pazienti. Il quadro complessivo indica che le strategie terapeutiche future dovranno considerare in modo integrato l'asse infiammazione-cuore-rene, intervenendo non solo sui fattori di rischio convenzionali, ma anche modulando i meccanismi immuno-infiammatori responsabili del danno cardio-renale.

Tabella 2. Ruolo dell'infiammazione in patologie cardiache e renali

Patologia	Infiammazione caratteristica	Conseguenze principali (cuore/rene)
Aterosclerosi/ Malattia coronarica	Infiammazione cronica della parete arteriosa (IL-1, IL-6, TNF)	Formazione di placche aterosclerotiche, instabilità del tappo fibroso e infarto miocardico
Malattia renale cronica	Stato uremico infiammatorio sistemico (citochine, stress ossidativo)	Danno glomerulare e tubulo-interstiziale, arteriosclerosi accelerata.
Sindrome cardiorenale	Crosstalk infiammatorio bidirezionale (citochine circolanti, endotossine)	Peggioramento congiunto della funzione cardiaca e renale (fibrosi, ritenzione idrosalina, aggravamento RAAS)
Scompenso cardiaco	Infiammazione sistemica (elevati IL-6, TNF)	Rimodellamento ventricolare patologico, fibrosi miocardica, progressione del danno renale associato

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata: il ruolo della infiammazione

Numerosi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'infiammazione come un fattore cruciale nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca⁶. Condizioni extracardiache e comorbidità, come ipertensione, fibrillazione atriale, diabete mellito, malattie renali o polmonari, anemia, obesità e decondizionamento fisico, possono contribuire allo sviluppo di HFpEF o scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF). L'infiammazione associata a disfunzione endoteliale, l'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno, la ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) e i conseguenti effetti negativi sul microcircolo coronarico e sulla struttura e funzione cardiaca sono considerati il collegamento fisiopatologico tra le comorbidità frequentemente osservate e l'evoluzione e la progressione dell'HFpEF⁷⁻¹⁰.

D'altra parte, l'infiammazione riveste un ruolo prognostico nell'insufficienza cardiaca¹¹⁻¹³. Infatti, a causa di uno squilibrio tra le vie infiammatorie e antinfiammatorie, l'apoptosi dei neutrofili diminuisce, portando a un aumento del numero assoluto di neutrofili e del tasso di incidenza dell'insufficienza cardiaca¹⁴⁻¹⁶. Inoltre, durante una riacutizzazione il numero di linfociti diminuisce, e la linfocitopenia si è dimostrata un predittore indipendente di mortalità nell'insufficienza cardiaca¹⁷. Anche l'IL-6 è associata a mortalità e riospedalizzazioni per insufficienza cardiaca^{18,19}.

Terapie anti-infiammatorie e trials clinici

Pertanto, l'infiammazione è considerata un target terapeutico nell'insufficienza cardiaca (Figura 2), ma numerosi trials su questo tema hanno fallito nel dimostrare un beneficio derivante da vari farmaci antinfiammatori o immunomodulanti in questo contesto.

Ad esempio, sebbene i risultati sembrassero promettenti nell'ambito dell'insufficienza cardiaca avanzata^{20,21}, l'inibizione di TNF- α mediante etanercept (trials RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL) o infliximab (trial ATTACH) non si è dimostrata efficace in studi più ampi circa pazienti con insufficienza cardiaca cronica²²⁻²⁴.

Il trial CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study) è stato uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con

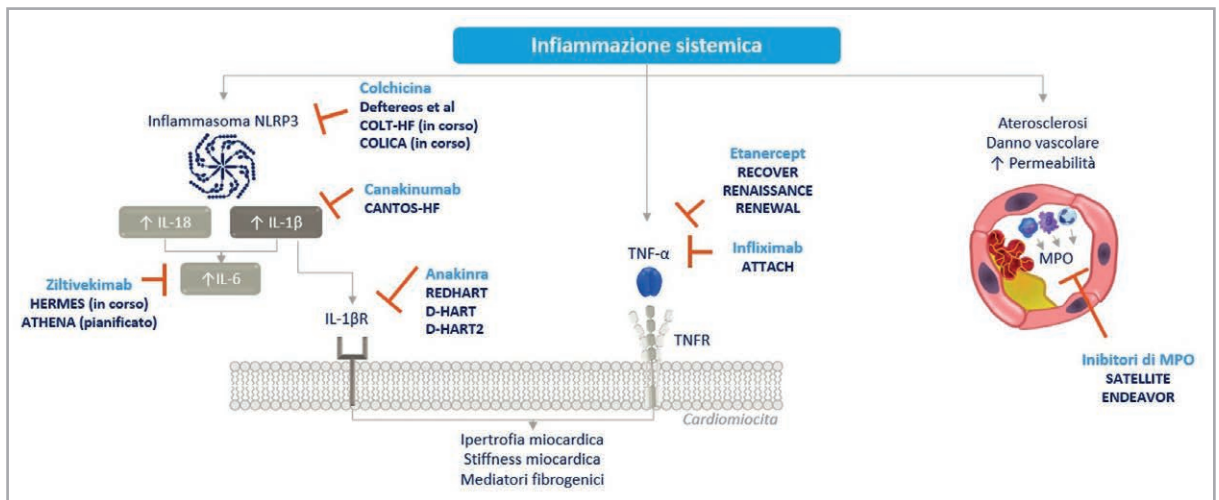


Figura 2. Target infiammatori nello scompenso cardiaco

placebo, volto a valutare l'efficacia dell'inibizione dell'infiammazione (IL-1 β) nel ridurre gli eventi cardiovascolari (infarto non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare) in pazienti ad alto rischio con storia di infarto miocardico e livelli elevati di PCR ad alta sensibilità (hsCRP ≥ 2 mg/L). Oltre a ridurre significativamente l'endpoint primario, sebbene a fronte di un maggior numero di infezioni gravi, canakinumab ha mostrato un effetto dose-dipendente anche sulla riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca²⁵. In particolare, tale risultato si verificava soltanto nei pazienti che raggiungevano un valore di hsCRP < 2 mg/L durante il trattamento²⁵, a sottolineare un potenziale beneficio della riduzione dello stato infiammatorio.

Anche anakinra agisce sull'IL-1 β inibendone il recettore. Nel trial D-HART il trattamento con anakinra per 14 giorni ha ridotto in modo significativo la risposta infiammatoria sistemica e migliorato la capacità di esercizio aerobico nei pazienti con HFpEF e livelli plasmatici elevati hsCRP²⁶. In pazienti con recente evento acuto, anakinra non ha confermato tali risultati a 2 settimane, bensì solo dopo 12 settimane (REDHART)²⁷. Tuttavia, tali risultati non sono stati confermati in uno studio più ampio (trial D-HART2) in pazienti obesi con HFpEF e hsCRP > 2 mg/L trattati con anakinra per 12 settimane²⁸.

Ziltivekimab è un anticorpo monoclonale diretto contro il ligando di IL-6 che ha dimostrato un buon profilo di sicurezza²⁹. Lo studio HERMES è un trial internazionale, multicentrico, a gruppi paralleli, randomizzato e in doppio cieco, che sta arruolando pazienti con HFpEF o HFmrEF e hsCRP ≥ 2 mg/L per valutare l'effetto di ziltivekimab 15 mg rispetto al placebo, somministrato una volta al mese in aggiunta alla terapia standard, sull'endpoint composito primario rappresentato dal tempo alla prima occorrenza di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita urgente per insufficienza cardiaca³⁰. Tale trial dimostrerà se l'inibizione di IL-6 migliora endpoint hard in tale popolazione.

La colchicina è un farmaco antinfiammatorio noto da tempo e a basso costo, che inibisce l'attivazione dell'inflammasoma e l'espressione di diverse citochine lungo l'asse dell'IL-1, come IL-1 β , IL-6 e IL-18. Un solo trial controllato e randomizzato

attraverso farmaci antinfiammatori sia in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari con un effetto protettivo aggiuntivo rispetto alle altre strategie di trattamento³⁵. Sebbene tali strategie siano promettenti, il loro attuale utilizzo in pratica clinica rimane limitato a causa di alcune incertezze nelle evidenze disponibili, dei loro costi e del rischio di possibili eventi avversi legati all'inibizione dei meccanismi di difesa immunitaria.

Colchicina

La colchicina è un farmaco antinfiammatorio principalmente utilizzato nel trattamento della gotta e della pericardite che agisce legando la tubulina – proteina coinvolta nella formazione dei microtubuli – e inibendone la polimerizzazione. Tale blocco compromette il citoscheletro dei leucociti, riducendo la loro motilità, adesione e capacità di migrazione verso i siti di infiammazione. Inoltre, la colchicina interferisce con la formazione e l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, un complesso intracellulare che promuove la produzione di citochine pro-infiammatorie come l'IL-1 β .

Il ruolo della colchicina nella prevenzione cardiovascolare è stato valutato in numerosi trial clinici. Lo studio COLCOT ha valutato l'efficacia della colchicina a basse dosi (0,5 mg/die) in pazienti con recente infarto miocardico acuto (IMA). 4745 pazienti sono stati randomizzati a colchicina o placebo e seguiti per un follow-up mediano di 22,6 mesi. L'endpoint primario (morte cardiovascolare, arresto cardiaco rianimato, IMA, ictus o ospedalizzazione urgente per angina) si è verificato nel 5,5% dei pazienti nel gruppo colchicina e nel 7,1% dei pazienti del gruppo placebo (hazard ratio [HR] 0,77; intervallo di confidenza [IC] 95% 0,61-0,96; P=0,02). Tuttavia, la colchicina si associava ad un aumento del rischio di polmoniti (0,9% vs 0,4%; P=0,03), generando possibili incertezze sulla sua sicurezza³⁶.

Lo studio LoDoCo2 ha valutato l'efficacia della colchicina a basse dosi (0,5 mg/die) in 5522 pazienti con coronaropatia cronica stabile. Ad un follow-up mediano di 28,6 mesi, la colchicina riduceva l'incidenza dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, IMA, ictus ischemico, rivascularizzazione coronarica guidata dall'ischemia) rispetto al placebo (6,8% vs 9,6%; HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,83; P<0,001). Tuttavia, si osservava un aumento non significativo delle morti non cardiovascolari nel gruppo colchicina (HR 1,51; IC 95%: 0,99-2,31)³⁷.

Lo studio CONVINCE ha valutato l'efficacia della colchicina (0,5 mg/die) nel prevenire eventi ricorrenti dopo ictus ischemico non cardioembolico o attacco ischemico transitorio (TIA). 3144 pazienti sono stati randomizzati a colchicina più terapia standard o solo terapia standard. L'endpoint primario (ictus ischemico, IMA, arresto cardiaco o ospedalizzazione per angina instabile) si è verificato nel 9,8% dei pazienti trattati con colchicina e nell'11,7% dei controlli (HR 0,84; IC 95% 0,68-1,05; p=0,12), senza raggiungere la significatività statistica. Gli eventi avversi sono risultati simili tra i gruppi³⁸.

Nel trial CLEARSYNERGY, 7062 pazienti post-IMA sono stati randomizzati a colchicina (0,5 mg/die) o placebo. Ad un follow-up mediano di 3 anni, l'endpoint primario (morte cardiovascolare, reinfarto, ictus o rivascularizzazione guidata da ischemia) si è verificato nel 9,1% dei pazienti trattati con colchicina e nel 9,3% dei pazienti in placebo (HR 0,99; IC 95% 0,85-1,16; p=0,93). La colchicina ha ridotto i livelli di PCR a 3 mesi, ma non ha

influenzato l'incidenza degli eventi cardiovascolari, determinando inoltre un aumento degli eventi avversi gastrointestinali rispetto al placebo³⁹.

Una recente meta-analisi⁴⁰ ha incluso 6 trial clinici randomizzati (21795 pazienti) con malattia aterosclerotica. L'utilizzo di colchicina (da 12 a 34 mesi) si associava ad una riduzione del 25% del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) rispetto al placebo (HR 0,75; IC 95% 0,65-0,86). In questa ampia analisi aggregata, non è emerso un aumento del rischio di eventi avversi o di mortalità, suggerendo complessivamente un buon profilo di sicurezza del farmaco.

Via dell'IL-1

Numerosi studi clinici hanno valutato il possibile beneficio dell'utilizzo degli inibitori della via della IL-1, come canakinumab e anakinra. Canakinumab è un anticorpo monoclonale che lega l'IL-1 β neutralizzandone l'attività. Anakinra, invece, è un antagonista del recettore dell'IL-1 che impedisce il legame di IL-1 α e IL-1 β al loro recettore, inibendo la segnalazione a valle.

Lo studio randomizzato CANTOS ha valutato gli effetti di canakinumab in 10061 pazienti con pregresso IMA e livelli di hsCRP ≥ 2 mg/L. Canakinumab 150 mg somministrato ogni 3 mesi riduceva in modo significativo il rischio di MACE (IMA, ictus e morte cardiovascolare) rispetto al placebo (HR 0,85, IC 95% 0,74-0,98; p=0,021). Inoltre, canakinumab ha determinava riduzioni dose-dipendenti dei livelli di PCR e IL-6. Nonostante il beneficio osservato, l'utilizzo di canakinumab si associava a un incremento dei decessi per infezioni fatali, per cui la mortalità totale non mostrava differenze rispetto al placebo (HR 0,94; IC 95% 0,83-1,06; P=0,31)⁴¹. Nonostante il canakinumab non sia oggi approvato per il trattamento delle malattie cardiovascolari, lo studio CANTOS ha dimostrato che l'inibizione selettiva di IL-1 β può ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in pazienti con pregresso IMA e infiammazione sistemica persistente.

L'anakinra è stato valutato nel trial MRC-ILA Heart. 182 pazienti con sindrome coronarica acuta sono stati trattati con anakinra o placebo per 14 giorni, mostrando una riduzione significativa dei livelli di PCR con anakinra. Tuttavia, nonostante il miglioramento dei marker infiammatori, a 1 anno si osservava un aumento dei MACE nel gruppo anakinra⁴². Questi risultati sottolineano la necessità di ulteriori studi alla luce dei possibili effetti avversi nel trattamento a lungo-termine.

Via dell'IL-6

Tocilizumab e ziltivekimab agiscono inibendo la via dell'IL-6. Tocilizumab, anticorpo monoclonale a somministrazione endovenosa, blocca il recettore dell'IL-6 inibendo la cascata infiammatoria mediata da JAK/STAT, riducendo l'espressione di proteine pro-infiammatorie. Ziltivekimab, anticorpo monoclonale a somministrazione sottocutanea, agisce legando selettivamente il ligando dell'IL-6 nella sua forma solubile, impedendone l'interazione con il recettore e modulando così la risposta infiammatoria sistemica.

Il trial ASSAIL-MI ha valutato l'effetto di tocilizumab 280 mg sul volume dell'infarto valutato con risonanza magnetica cardiaca in pazienti con IMA con sopraslivellamento del tratto ST. 199 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una singola infusione di tocilizumab o placebo. L'endpoint primario (myocardial salvage index) risultava

maggiore nel gruppo tocilizumab (differenza tra i gruppi 5,6%, $P=0,04$), con una minore estensione di ostruzione microvascolare. Non si è osservata una differenza significativa nelle dimensioni finali dell'infarto (7,2% vs 9,1%, $P=0,08$). Gli eventi avversi sono stati simili nei due gruppi⁴³.

Lo studio di fase 2 RESCUE ha dimostrato l'efficacia di ziltivekimab nel ridurre i biomarcatori infiammatori, inclusa la hsCRP, in pazienti con CKD e livelli di hsCRP ≥ 2 mg/L. Dopo 12 settimane di trattamento, la hsCRP risultava risultata ridotta del 77%, 88% e 92% rispettivamente nei gruppi trattati con ziltivekimab 7,5 mg, 15 mg e 30 mg, rispetto a una riduzione del 4% nel gruppo placebo ($P<0,0001$ per tutte le dosi) (44). Un'analisi post-hoc ha evidenziato inoltre una riduzione della conta assoluta dei neutrofili e del rapporto neutrofili-linfociti con ziltivekimab. Questi risultati suggeriscono un legame tra il compartimento mieloide e l'infiammazione sistemica, indicando il potenziale di ziltivekimab nel modulare le vie infiammatorie implicate nel rischio cardiovascolare residuo⁴⁵.

Lo studio ZEUS, attualmente in corso, è stato disegnato per valutare gli effetti di ziltivekimab in pazienti con CKD, malattia cardiovascolare aterosclerotica ed infiammazione sistemica persistente (hsCRP ≥ 2 mg/L). Il trial prevede la somministrazione mensile di ziltivekimab 15 mg o placebo in 6200 partecipanti. L'outcome primario è rappresentato dai MACE (un composito di IMA non fatale, ictus non fatale o morte per cause cardiovascolari); l'outcome secondario principale è un endpoint renale combinato (declino del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) del 40%, eGFR <15 mL/min/1.73m², inizio di dialisi, trapianto renale, morte per cause renali o cardiovascolari). Il completamento dello studio è previsto per il 2026, con risultati che potrebbero aprire nuove strade nella gestione dei pazienti con malattia cardiovascolare e renale^{46,47}.

Il trial ARTEMIS, la cui conclusione è prevista per il 2026, esplorerà l'efficacia di ziltivekimab con somministrazione mensile nel prevenire eventi cardiovascolari ricorrenti in pazienti con IMA⁴⁸.

Metotrexato

Il metotrexato (MTX) è un farmaco antinfiammatorio e immunosoppressore che agisce inibendo l'enzima diidrofolato reduttasi, fondamentale per la sintesi dei nucleotidi e la proliferazione cellulare. Questa inibizione riduce la proliferazione e l'attivazione delle cellule T, modulando la risposta immunitaria-infiammatoria, limitando la produzione di citochine pro-infiammatorie. In pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica, il MTX ha mostrato di un'associazione con una riduzione degli eventi cardiovascolari, suggerendo un effetto protettivo legato alla modulazione dell'infiammazione cronica⁴⁹.

Lo studio CIRT ha valutato l'efficacia del MTX a basse dosi (15-20 mg/settimana) in 4786 pazienti con pregresso IMA, malattia coronarica multivasale, diabete di tipo 2 o sindrome metabolica. Ad un follow-up mediano di 2,3 anni, il MTX non ha ridotto i livelli di IL-1 β , IL-6 o PCR rispetto al placebo. L'outcome primario (IMA non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare) non differiva tra il gruppo MTX rispetto al gruppo placebo (HR 0,96; IC 95%, 0,79-1,16). Il MTX si associava ad un aumento degli enzimi epatici e un'incidenza maggiore di tumori cutanei, sollevando perplessità sulla sua sicurezza⁵⁰.

Altri farmaci antinfiammatori

Il trial IBIS-2 ha valutato l'effetto di darapladib, inibitore di Lp-PLA2 (lipoproteina fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine), nei pazienti con coronaropatia stabile. Il farmaco non riduceva né la deformabilità della placca né i livelli di hsCRP⁵¹. Un altro inibitore della sPLA2, il varespladib, è stato esaminato nello studio VISTA-16. Lo studio è stato però interrotto precocemente a causa della futilità del trattamento e di un trend verso tassi più elevati di IMA nei pazienti trattati⁵².

Losmapimod, un inibitore di p38 MAPK, è stato valutato in 2 trial clinici. In un primo studio, che ha incluso 99 pazienti con malattia coronarica stabile, il farmaco non riduceva l'infiammazione⁵³. Lo studio SOLSTICE ha evidenziato un miglioramento della frazione di eiezione nei pazienti con IMA senza soprasslivellamento del tratto ST, ma senza effetti sulle dimensioni dell'infarto o sui livelli di hsCRP⁵⁴.

L'uso di IL-2 a basso dosaggio nello studio LILACS, determinava un aumento dose-dipendente dei linfociti Treg circolanti in pazienti con malattia coronarica stabile o IMA, senza un aumento significativo delle citochine infiammatorie, suggerendo un potenziale per il trattamento di malattie cardiovascolari⁵⁵.

Statine

Le statine mostrano effetti pleiotropici e antinfiammatori dose-dipendenti⁵⁶. Lo studio JUPITER ha randomizzato 17802 soggetti con colesterolo LDL <130 mg/dL e hsCRP \geq 2.0 mg/L a rosuvastatina 20 mg/die o placebo. Ad un follow-up mediano di 1,9 anni, la rosuvastatina riduceva il colesterolo LDL del 50% e l'hsCRP del 37% e determinava una riduzione significativa dell'endpoint primario (composito di IMA, ictus, rivascolarizzazione, ricovero per angina instabile o morte cardiovascolare) (HR 0,56; IC 95%: 0,46-0,69; P<0,00001). La mortalità per tutte le cause risultava anch'essa ridotta (HR 0,80; P=0,02). Non si è osservato un aumento significativo di miopatia o neoplasie, mentre vi è stato un incremento dei casi di diabete nel gruppo rosuvastatina⁵⁷.

Lo studio PROVE-IT TIMI 22 ha arruolato 4162 pazienti con sindrome coronarica acuta recente, confrontando pravastatina 40 mg/die con atorvastatina 80 mg/die. Ad un follow-up di 24 mesi, i livelli di colesterolo LDL medi raggiunti erano di 95 mg/dL con pravastatina e di 62 mg/dL con atorvastatina (P<0,001). Il tasso di eventi a 2 anni è stato del 26,3% nel gruppo pravastatina e del 22,4% nel gruppo atorvastatina, con una riduzione del rischio relativo del 16% a favore della atorvastatina (P=0,005). La maggiore riduzione del rischio si è verificata nei pazienti che hanno raggiunto livelli di LDL inferiori a 70 mg/dL e hsCRP inferiore a 1 mg/dL⁵⁸.

Farmaci antidiabetici

Gli inibitori di SGLT2 hanno dimostrato effetti cardio- e nefro-protettivi che vanno oltre il controllo glicemico. Tale beneficio è almeno in parte legato ad un effetto antinfiammatorio che determina una riduzione dei livelli di leptina, PCR, TNF- α , IL-6 e interferone-gamma⁵⁹.

In modo analogo, gli agonisti del recettore GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) riducono i livelli di hsCRP ed il rischio di eventi cardiovascolari. La riduzione del tessuto adiposo, tessuto metabolicamente attivo e che produce mediatori proinfiammatori, potrebbe spiegare parte degli effetti antinfiammatori della semaglutide^{60,61}.

Linee guida

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla sindrome coronarica cronica, pubblicate nel 2024, raccomandano l'utilizzo di colchicina a basse dosi (0,5 mg/die) in pazienti affetti da malattia coronarica per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza A)⁶². La colchicina è inoltre raccomandata dalle linee guida ESC sulla sindrome coronarica acuta, pubblicate nel 2023, in pazienti con fattori di rischio non controllati o eventi cardiovascolari ricorrenti (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza A)⁶³.

Conclusioni

L'infiammazione rappresenta un determinante chiave nella patogenesi delle malattie cardiovascolari ed è riconosciuta come un importante fattore di rischio indipendente. L'impiego di biomarcatori dell'infiammazione sistemica, come l'hsCRP, consente di identificare pazienti con rischio residuo elevato, candidati a strategie terapeutiche personalizzate con agenti antinfiammatori. Alla luce delle recenti evidenze sull'efficacia delle terapie antinfiammatorie nella prevenzione degli eventi ischemici ricorrenti, appare oggi necessario un cambio di paradigma: l'infiammazione non deve più essere considerata soltanto come un marker prognostico, ma come un vero e proprio bersaglio terapeutico per la riduzione del rischio cardiovascolare residuo.

BIBLIOGRAFIA

1. Noels H, van der Vorst EPC, Rubin S, et al. Renal-Cardiac Crosstalk in the Pathogenesis and Progression of Heart Failure. *Circ Res.* 2025 May 23;136(11):1306-1334.
2. Zhang C, Zhang Y, Yu Y, et al. Macrophage-endothelial cell crosstalk drives atherosclerotic plaque formation and progression. *Eur J Pharmacol.* 2025 Jun 27;1003:177879.
3. Caldarelli M, Franza L, Cutrupi S, et al. Inflammasomes in Cardiovascular Diseases: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 6;26(12):5439.
4. Dopierała M, Nitz N, Król O, et al. New and Emerging Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2025 Jun 10;13(6):1423.
5. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Apr 16;139(16):e840-e878.
6. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu S, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 202;17:269-285.
7. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-271.
8. Paulus WJ. Unfolding Discoveries in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 382:679-682.
9. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018; 39:3439-3450.
10. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J.* 2014 Oct 21;35(40):2797-815.
11. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):55-9.
12. Silberman S, Abu-Yunis U, Tauber R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: prognostic impact in heart surgery. Early outcomes and late survival. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):581-6.
13. Kim S, Eliot M, Koestler DC, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality and cardiovascular disease in the Jackson heart study and modification by the duffy antigen variant. *JAMA Cardiology.* 2018;3(6):455-62.
14. Tracchi I, Ghigliotti G, Mura M, et al. Increased neutrophil lifespan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):378-85.
15. Maisel A, Knowlton K, Fowler P, et al. Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations. Effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. *J Clin Invest.* 1990;85(2):462-7.
16. Vaduganathan M, Greene SJ, Butler J, et al. The immunological axis in heart failure: importance of the leukocyte differential. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):835-45.
17. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, et al. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for longterm mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24(4):451-4.
18. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIostat-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2019;21(8):965-973
19. Mooney L, Jackson CE, Adamson C, et al. Adverse Outcomes Associated With Interleukin-6 in Patients Recently Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.*

2023 Apr;16(4):e010051.

20. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999 Jun 29;99(25):3224-6.
21. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001 Feb 27;103(8):1044-7.
22. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol*. 2002 Dec;86(2-3):123-30.
23. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004 Apr 6;109(13):1594-602.
24. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3133-40.
25. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):1289-1299.
26. Van Tassel BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):321-327.
27. Van Tassel BW, Canada J, Carbone S, et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circ Heart Fail*. 2017 Nov;10(11):e004373.
28. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2018 Aug;11(8):e005036.
29. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2060-2069.
30. Petrie M, Borlaug B, Buchholtz K, et al. HERMES: Effects Of Ziltivekimab Versus Placebo On Morbidity And Mortality In Patients With Heart Failure With Mildly Reduced Or Preserved Ejection Fraction And Systemic Inflammation. *J Card Fail* 2024;30:126.
31. Deftereos S, Giannopoulos G, Panagopoulou V, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in stable chronic heart failure: A prospective, randomized study. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 131-137.
32. <https://www.phri.ca/research/colt-hf/>
33. Pascual-Figal D, Núñez Villota J, Pérez-Martínez MT, et al; on behalf of the COLICA Investigators (see Appendix). Colchicine in acute heart failure: Rationale and design of a randomized double-blind placebo-controlled trial (COLICA). *Eur J Heart Fail*. 2024 Sep;26(9):1999-2007.
34. Lam CSP, Lund LH, Shah SJ, et al. Myeloperoxidase Inhibition in Heart Failure With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: SATELLITE Trial Results. *J Card Fail*. 2024 Jan;30(1):104-110.
35. West HW, Dangas K, Antoniadis C. Advances in Clinical Imaging of Vascular Inflammation: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2024;9(5):710-732.
36. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497-2505.
37. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838-1847.

38. Kelly P, Lemmens R, Weimar C, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2024;404(10448):125-133.
39. d'Entremont MA, Lee SF, Mian R, et al. Design and rationale of the CLEAR SYNERGY (OASIS 9) trial: A 2x2 factorial randomized controlled trial of colchicine versus placebo and spironolactone vs placebo in patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2024;275:173-182.
40. Samuel M, Berry C, Dubé MP, et al. Long-term trials of colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2025 Jul 7;46(26):2552-2563.
41. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119-1131.
42. Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: The MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):377-384.
43. Huse C, Anstensrud AK, Michelsen AE, et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *EBioMedicine*. 2022;80.
44. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069.
45. Adamstein NH, Cornel JH, Davidson M, et al. Association of Interleukin 6 Inhibition With Ziltivekimab and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Secondary Analysis of the RESCUE Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):177-181.
46. Perkovic V, Tuttle K, Sattar N, et al. WCN25-888 Design Of The Zeus Trial: Interleukin 6 Inhibition With Ziltivekimab For Cardiovascular Protection In Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2025;10(2):S767-S768.
47. <https://clinicalstudies.pkdcure.org/study/zeus-a-research-study-to-look-at-how-ziltivekimab-works-compared-to-placebo-in-people-with-cardiovascular-disease-chronic-kidney-disease-and-inflammation-zeus/>
48. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118281>
49. Micha R, Imamura F, Wyler Von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*. 2011;108(9):1362-1370.
50. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):752-762.
51. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2008;118(11):1172-1182.
52. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: The VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(3):252-262.
53. Elkhawad M, Rudd JHF, Sarov-Blat L, et al. Effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition on vascular and systemic inflammation in patients with atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(9):911-922.
54. Newby LK, Marber MS, Melloni C, et al. Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-segment elevation myocardial infarction: A randomised phase 2 trial. *The Lancet*. 2014;384(9949):1187-1195.
55. Zhao TX, Kostapanos M, Griffiths C, et al. Low-dose interleukin-2 in patients with stable ischaemic heart disease and acute coronary syndromes (LILACS): Protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I/II clinical trial. *BMJ Open*. 2018;8(9).

56. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: Clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):977-987.
57. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207.
58. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2004;350(15):1495-1504.
59. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab.* 2018;44(6):457-464.
60. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(24):2221-2232.
61. d'Aiello A, Bonanni A, Vinci R, et al. Meta-Inflammation and New Anti-Diabetic Drugs: A New Chance to Knock Down Residual Cardiovascular Risk. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10).
62. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36).
63. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.



Terapia farmacologica dell'obesità

C6

Gian Paolo Fadini

Nonostante le evidenze che alcune persone con eccesso di adiposità presentino problemi di salute riconducibili all'obesità, quest'ultima è generalmente considerata un precursore di altre malattie, e non una malattia a sé stante. L'idea che l'obesità sia una malattia rimane quindi altamente controversa. Inoltre, le attuali misurazioni basate sul BMI possono sottostimare che sovrastimare l'adiposità e fornire informazioni inadeguate sullo stato di salute a livello individuale. Recentemente, la Lancet Commission ha cercato di definire l'obesità clinica analogamente al concetto di malattia cronica in altre specialità mediche. L'obesità clinica è stata definita come una malattia cronica e sistemica causata da eccesso di adiposità, che determina alterazioni funzionali di tessuti, organi, dell'intero organismo o una combinazione di questi. Questa condizione può portare a gravi danni d'organo, con complicanze potenzialmente invalidanti o mortali (es. infarto, ictus, insufficienza renale). Essa si distingue dall'obesità preclinica, ovvero un eccesso di adiposità senza alterazioni funzionali d'organo, ma con rischio aumentato di evolvere in obesità clinica o altre malattie croniche. Per definire l'obesità clinica è necessaria l'evidenza di danno funzionale d'organo attribuibile all'obesità, con limitazioni sostanziali nelle attività della vita quotidiana, dovute all'effetto dell'obesità su mobilità o autonomia personale. L'utilità di definire l'obesità clinica risiede anche nella possibilità di identificare le persone che devono ricevere trattamenti tempestivi e basati sull'evidenza, per migliorare o eventualmente risolvere i sintomi e prevenire danni d'organo.

La terapia medica dell'obesità rappresenta un approccio clinico strutturato e basato sull'evidenza che comprende interventi farmacologici mirati alla regolazione dell'appetito, del metabolismo e dell'assorbimento dei nutrienti, da utilizzare in associazione a modifiche dello stile di vita (alimentazione, attività fisica, comportamento). L'obiettivo della terapia non è solo la riduzione del peso corporeo, ma soprattutto il miglioramento delle comorbidità, della qualità della vita e la prevenzione del danno d'organo.

Raggiungere una riduzione ponderale di almeno il 10-15% del peso iniziale assume particolare rilevanza clinica poiché questa soglia è associata a benefici significativi e clinicamente rilevanti. Studi dimostrano che un calo ponderale in questa entità determina non solo un miglior controllo glicemico, con possibilità di remissione del diabete tipo 2 in una significativa percentuale di casi, ma anche un impatto favorevole su parametri cardiovascolari come la pressione arteriosa, il profilo lipidico e la funzione endoteliale. Inoltre, questa riduzione di peso si correla con un miglioramento della steatosi epatica, della funzionalità renale e delle apnee ostruttive del sonno, condizioni frequentemente associate all'obesità severa. Dal punto di vista fisiopatologico, la perdita di peso in questa misura è in grado di modificare favorevolmente l'infiammazione

sistemica di basso grado e lo stress ossidativo, meccanismi chiave nel legame tra eccesso adiposo e danno d'organo. Per questi motivi, le più recenti linee guida internazionali riconoscono l'importanza di raggiungere e mantenere nel tempo questo obiettivo ponderale, considerandolo un target terapeutico prioritario nella gestione dell'obesità clinica, soprattutto nei pazienti con complicanze metaboliche già conclamate. L'avvento di nuove classi farmacologiche, come gli agonisti del recettore del GLP-1 e i doppi agonisti GIP/GLP-1, ha reso questo target più realistico e raggiungibile in una maggior percentuale di pazienti rispetto alle terapie del passato. La scelta del trattamento farmacologico dipende da fattori individuali, tra cui il grado di obesità, le condizioni cliniche associate e la risposta ai precedenti tentativi terapeutici. L'accesso equo e tempestivo a queste terapie, integrate in un percorso multidisciplinare, è essenziale per una gestione efficace dell'obesità clinica.

Agonisti recettoriali di GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1 receptor agonists*, GLP-1RA) rappresentano una classe di farmaci incretino-mimetici in grado di modulare in modo favorevole l'omeostasi energetica e glucidica. Essi sono stati inizialmente sviluppati per il trattamento del diabete tipo 2, ma trovano oggi un'indicazione consolidata anche nel trattamento dell'obesità, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito tipo 2. Il GLP-1 è un ormone intestinale che agisce attraverso recettori specifici localizzati in diversi distretti, inclusi pancreas, tratto gastrointestinale, sistema nervoso centrale e cardiovascolare. L'attivazione del recettore GLP-1 comporta una serie di effetti fisiopatologicamente rilevanti: potenziamento della secrezione insulinica glucosio-dipendente, inibizione della secrezione di glucagone, rallentamento dello svuotamento gastrico e, soprattutto, modulazione dei centri ipotalamici della fame e della sazietà, con riduzione dell'introito calorico.

Nel contesto della terapia dell'obesità, i GLP-1RA si distinguono per un'efficacia superiore rispetto ad altre opzioni farmacologiche che si rese disponibili negli anni, con riduzioni di peso medie che, nei trial registrativi, superano spesso il 10% del peso corporeo iniziale. Questa perdita ponderale si associa a un miglioramento documentato di numerosi parametri cardio-metabolici: miglior controllo pressorio, riduzione della proteinuria, miglioramento del profilo lipidico e riduzione dell'infiammazione sistemica di basso grado. Tali effetti si traducono in una riduzione del rischio cardiovascolare e, in studi recenti, anche in una riduzione della progressione della malattia renale cronica, rendendo questi farmaci particolarmente rilevanti per la gestione integrata del paziente con comorbidità cardio-nefro-metaboliche.

L'effetto ipoglicemizzante, pur presente, è correlato ai livelli glicemici di partenza, il che garantisce un profilo di sicurezza favorevole anche nei soggetti non affetti da diabete. Inoltre, i dati disponibili su semaglutide e liraglutide a dosaggi specifici per l'obesità confermano non solo l'efficacia nella riduzione del peso, ma anche un impatto clinicamente rilevante sulla qualità della vita e sulle limitazioni funzionali associate all'eccesso adiposo. I GLP-1RA costituiscono oggi una risorsa terapeutica di prima linea nel trattamento dell'obesità in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e nefrologico, con un razionale fisiopatologico solido e un'evidenza clinica robusta a supporto del loro impiego.

Liraglutide

Nei trial SCALE Obesity and Prediabetes, che hanno arruolato oltre 3.700 adulti senza diabete, liraglutide alla dose giornaliera di 3.0 mg, in aggiunta a dieta e attività fisica, ha determinato una perdita di peso media dell'8% sul peso iniziale (circa -8.4 kg) dopo 56 settimane, contro circa -2.8 kg nel gruppo placebo, una differenza statisticamente significativa. Inoltre, il 63% dei pazienti in trattamento ha perso almeno il 5% del peso corporeo (vs. 27 % placebo) e il 33% ha raggiunto una riduzione superiore al 10 % (vs. 10% con placebo). I pazienti che continuavano il trattamento fino a 160 settimane (circa 3 anni) hanno mostrato non soltanto un controllo duraturo del peso, ma anche una significativa diminuzione del rischio di sviluppare diabete: il tempo medio per la diagnosi è stato allungato di quasi tre volte rispetto al placebo, con solo il 3% dei pazienti trattati che ha sviluppato diabete, contro l'11% nel gruppo di controllo.

Nel sottogruppo di pazienti affetti da diabete tipo 2 gestito con insulina basale, il trial SCALE Insulin ha arruolato 198 pazienti per gruppo ed ha riportato una riduzione del peso del -5.8% con liraglutide 3,0 mg, superiore al -1.5 % del gruppo placebo. Circa il 52% dei pazienti ha perso almeno il 5% del peso, rispetto al 24 % del placebo, insieme a un miglioramento del controllo glicemico, con basse dosi di insulina basale. Un trial specifico condotto su pazienti con apnea ostruttiva del sonno ha confermato che liraglutide 3.0 mg induce una riduzione rilevante del peso (-5,7 % vs -1,6 %), e un miglioramento dell'indice apnea-ipopnea correlato alla perdita di peso.

Un'analisi aggregata di sette studi di fase 3/4 (oltre 6.000 soggetti) ha riportato una riduzione ponderale media di -4.8% rispetto al placebo con aumentata frequenza di eventi avversi, principalmente gastrointestinali.

In sintesi, liraglutide 3.0 mg si è dimostrato efficace nel favorire una perdita di peso clinicamente significativa (da 5% a 10%), con benefici aggiuntivi sul controllo glicemico, sull'incidenza di diabete e su comorbidità come apnea del sonno. Gli effetti sono confermati anche nel lungo termine (fino a 3 anni) e gli eventi avversi più frequenti sono gastrointestinali, generalmente transitori e gestibili.

Semaglutide

Semaglutide è un GLP-1RA a somministrazione settimanale, che ha dimostrato maggiore efficacia nella riduzione del peso corporeo in numerosi studi clinici. La maggiore efficacia terapeutica e la somministrazione settimanale hanno reso semaglutide uno standard per il trattamento dell'obesità andando praticamente a soppiantare l'opzione terapeutica offerta da liraglutide.

I risultati più significativi provengono dai trial del programma STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with obesity), che ha coinvolto soggetti con obesità con o senza comorbidità metaboliche. Nello studio STEP 1, condotto su adulti con obesità ma senza diabete, semaglutide 2.4 mg ha determinato una riduzione media del peso corporeo del 14.9% in 68 settimane, rispetto al 2.4% con placebo; circa l'86% dei partecipanti ha perso almeno il 5% del peso corporeo, e quasi il 70% ha raggiunto una riduzione superiore al 10%, con un profilo di sicurezza favorevole. L'efficacia di semaglutide per il calo del peso corporeo è stata confermata nei pazienti con diabete tipo 2 (STEP 2), pur con una risposta inferiore, in quanto la perdita media di peso si è attestata intorno al 9.6% contro il 3.4% del placebo, associata a un miglioramento marcato del controllo glicemico. STEP 3 ha confermato che l'associazione di

semaglutide a un programma intensivo di stile di vita produce un effetto additivo, mentre STEP 4 ha dimostrato che l'interruzione del trattamento porta a un recupero significativo del peso, sottolineando la necessità di terapia cronica.

Di particolare rilievo clinico è lo studio STEP-HFpEF, che ha coinvolto pazienti con obesità e scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata: semaglutide ha indotto non solo una significativa perdita di peso (circa -13%), ma anche un miglioramento clinicamente rilevante nella capacità funzionale (misurata con il punteggio KCCQ), nella qualità della vita e nei livelli di NT-proBNP. Questo ha sancito il ruolo del farmaco nella gestione dello scompenso cardiaco associato all'obesità, andando ad affiancare il ruolo di altri pilastri rilevanti per il trattamento di questa condizione, inclusi gli inibitori di SGLT-2.

Sul fronte cardiovascolare, lo studio SELECT (affine al programma STEP ma rivolto a soggetti con sovrappeso/obesità e pregressa malattia cardiovascolare, ma senza diabete) ha mostrato che semaglutide 2,4 mg riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 20% rispetto al placebo, un risultato che ha reso semaglutide il primo farmaco anti-obesità ad avere una comprovata efficacia nella prevenzione cardiovascolare in pazienti non diabetici. Complessivamente, semaglutide si afferma come una molecola cardine nel trattamento dell'obesità e delle sue principali complicanze sistemiche, grazie a un'efficacia superiore, una somministrazione settimanale ben tollerata e un impatto favorevole su esiti clinicamente rilevanti, inclusi quelli cardiovascolari, renali e funzionali.

Doppi agonisti recettoriali GLP-1/GIP

L'innovazione farmaceutica ha condotto allo sviluppo di farmaci in grado di attivare simultaneamente i recettori dei due principali ormoni incretinici (GIPR e GLP1R). Tenendo in considerazione il ruolo primario di GIP nell'effetto incretinico, il rationale di questo approccio consiste nel potenziamento della secrezione insulinica glucosio-dipendente combinando l'effetto sul GIPR agli effetti noti dell'agonismo sul GLP1R. Sulla base delle nozioni pre-cliniche, è anche possibile ipotizzare che il doppio-agonismo permetta di ottenere un potenziamento di altri effetti tipici dei GLP-1RA, quali la riduzione della pressione arteriosa e gli effetti anti-infiammatori ed anti-aterosclerotici.

Tirzepatide è il primo doppio agonista dei recettori GIP e GLP-1 disponibile clinicamente. Si tratta di un peptide multifunzionale sviluppato a partire dalla sequenza aminoacidica del GIP, modificata per consentirne anche il legame al recettore del GLP-1. La coniugazione con un acido grasso C-20 ne permette la somministrazione una volta alla settimana.

Tirzepatide ha mostrato nelle sperimentazioni cliniche del programma SURMOUNT un'efficacia eccezionale nella gestione del peso corporeo nei pazienti con obesità, con o senza diabete di tipo 2. Nel trial SURMOUNT-1, adulti con obesità ma senza diabete hanno ricevuto tirzepatide a dosaggi di 5 mg, 10 mg o 15 mg una volta alla settimana per 72 settimane, insieme a modifiche dello stile di vita. I risultati hanno registrato una perdita media di peso fra il 16% e il 22,5% all'aumentare del dosaggio del farmaco, un valore notevolmente superiore al -2,4% del placebo. Una percentuale elevatissima di partecipanti ha ottenuto una riduzione $\geq 20\%$ e molti anche $\geq 25\%$

del peso iniziale. Inoltre, nello studio SURMOUNT-1 oltre il 95% dei soggetti con prediabete ha convertito verso normoglicemia e la progressione da prediabete a diabete franco si è praticamente arrestata durante il trattamento con tirzepatide.

Il trial SURMOUNT-2, condotto su pazienti con diabete di tipo 2, ha confermato l'efficacia del doppio agonismo recettoriale: alla settimana 72, la perdita media di peso è stata del -12.8% con 10 mg e del -14.7% con 15 mg, contro -3.2% nel gruppo placebo. In aggiunta, dal 79% al 83% dei pazienti randomizzati a tirzepatide ha perso almeno il 5% del peso, e circa metà ha ottenuto una riduzione $\geq 15\%$. Miglioramenti significativi sono stati osservati anche nei valori di HbA1c, pressione arteriosa e lipidi plasmatici.

Un trattamento di più lunga durata è stato valutato nello studio SURMOUNT-4, che dopo una fase iniziale "in aperto" ha randomizzato i pazienti a continuare tirzepatide o a passare a placebo per 52 settimane; coloro che hanno continuato il farmaco hanno mantenuto o rafforzato la perdita di peso, mentre chi è passato a placebo ha mostrato un recupero ponderale significativo.

Il programma SURMOUNT include anche popolazioni asiatiche (Giappone, Cina), confermando in contesti diversi il medesimo profilo di efficacia e sicurezza, con riduzioni ponderali del che si attestano tra il 17% ed il 23% e miglioramenti metabolici, dati che confermano quindi i risultati ottenuti nelle popolazioni occidentali.

Il trial SUMMIT, condotto in 731 pazienti con obesità e scompenso cardiaco e HFpEF, ha dimostrato che tirzepatide riduce del 38% il rischio dell'endpoint composito di morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso (HR 0.62), insieme a un significativo miglioramento del punteggio KCCQ e perdita di peso di 11.6% in più rispetto al placebo.

Altri studi hanno confermato benefici di tirzepatide sulle comorbidità dell'obesità. Nello studio SURMOUNT-OSA, pazienti con apnea ostruttiva del sonno e obesità trattati con tirzepatide hanno avuto una riduzione dell'indice apnea-ipopnea (AHI) di oltre 20 eventi/ora, con perdita di peso associata e miglioramento dei sintomi.

L'esatto meccanismo con cui tirzepatide favorisce una perdita di peso superiore rispetto ai singoli agonisti GLP-1 non è chiara, ma probabilmente correlata ad un'azione combinata su più fronti metabolici: riduce significativamente l'appetito e l'assunzione calorica, senza provocare il calo di spesa energetica tipico delle diete restrittive, aumentando invece l'ossidazione dei grassi. A livello adipocitario, l'attivazione del recettore GIP migliora la sensibilità insulinica, stimola l'assorbimento di glucosio e la lipolisi in modo dinamico a seconda dello stato nutrizionale, ottimizzando il metabolismo di carboidrati e lipidi.

Prospettive future

Le prospettive future per il trattamento farmacologico dell'obesità includono combinazioni multi-agoniste (es. GLP-1/GIP/glucagon receptor - GCGR), farmaci orali ad alta potenza e terapie personalizzate basate su fenotipi metabolici.

Multiagonisti

I multiagonisti peptidici rappresentano la nuova frontiera farmacologica nel trattamento dell'obesità, offrendo efficacia superiore rispetto agli agonisti selettivi del

recettore GLP-1. Oltre a tirzepatide, che è già disponibile clinicamente, altri sono in fase di studio 2 o 3. Cagrilintide, un analogo dell'amilina, combinato con semaglutide (CagriSema), ha mostrato in studi recenti perdite medie di peso superiori al 20% in soggetti senza diabete e circa 14% in quelli con diabete, con un profilo favorevole sulla composizione corporea e sul rischio metabolico. Altrettanto promettente è retatrutide, un triplo agonista recettoriale GLP-1/GIP/glucagone, che in un trial di fase 2 ha prodotto riduzioni di peso fino al 24.2% a 48 settimane, con plateaus non ancora raggiunti, suggerendo un potenziale superiore nel tempo. Questi farmaci agiscono su meccanismi sinergici che includono riduzione dell'appetito, incremento dell'ossidazione lipidica, preservazione della spesa energetica e modulazione dell'attività adipocitaria. I risultati ottenuti finora indicano una possibile rivoluzione nella gestione farmacologica dell'obesità, con cali ponderali comparabili alla chirurgia bariatrica e benefici multisistemici rilevanti.

Farmaci orali

Orforglipron è il primo GLP-1RA non peptidico ad assunzione orale che ha mostrato, in studi clinici, un'efficacia notevole nella riduzione del peso corporeo, paragonabile o in alcuni casi superiore a quella degli agonisti GLP-1 iniettabili. In uno studio di fase 2 pubblicato nel *New England Journal of Medicine*, orforglipron ha indotto una perdita media di peso fino al 14.7% a 36 settimane in adulti con obesità o sovrappeso senza diabete, a dosi comprese tra 12 e 45 mg al giorno, rispetto al 2.3% del gruppo placebo. L'efficacia era dose-dipendente e appariva già evidente nelle prime settimane di trattamento. Anche nei soggetti con diabete tipo 2, i dati preliminari hanno mostrato riduzioni del peso corporeo superiori al 9%, accompagnate da miglioramenti del controllo glicemico. Il farmaco si è dimostrato generalmente ben tollerato, con un profilo di effetti avversi simile a quello degli altri GLP-1RA, prevalentemente gastrointestinali e in gran parte di grado lieve-moderato. L'assenza di una formulazione peptidica consente una somministrazione orale semplice, senza le limitazioni di assorbimento associate a semaglutide orale, e apre la possibilità a un uso più esteso su larga scala.

Terapie personalizzate

La personalizzazione della terapia su fenotipi clinici e metabolici rappresenta una delle frontiere più promettenti nella gestione dell'obesità. L'approccio riconosce che l'obesità non è un'entità uniforme, ma una condizione eterogenea, con sottogruppi fenotipici che differiscono per risposta metabolica, distribuzione adiposa, comportamento alimentare, segnali neuroendocrini e predisposizione genetica. Questi fenotipi includono, ad esempio, soggetti con obesità iperinsulinemica, obesità con predominanza di fame edonica, obesità sarcopenica, o forme associate a grave disfunzione adipocitaria. La caratterizzazione fenotipica, attraverso biomarcatori clinici, imaging, metabolomica o test funzionali, potrebbe guidare la scelta del farmaco più efficace per ciascun paziente. Ad esempio, agonisti GIP/GLP-1 come tirzepatide potrebbero essere particolarmente efficaci nei fenotipi con iperinsulinemia e insulino-resistenza marcata, mentre pazienti con obesità sarcopenica o perdita muscolare potrebbero beneficiare di approcci combinati che preservano massa magra. Allo stesso modo, combinazioni di analoghi dell'amilina o antagonisti del

recettore MC4 potrebbero essere indicati in soggetti con disregolazione ipotalamica del segnale della sazietà. In prospettiva, l'integrazione di algoritmi predittivi basati su intelligenza artificiale e dati -omici potrebbe portare a veri e propri profili terapeutici su misura, trasformando il trattamento dell'obesità da approccio standardizzato a strategia di precisione.

Tabella 1. Risultati dei principali trials con agonisti recettoriali di GLP-1 e doppi agonisti GLP1R/GIPR per il trattamento dell'obesità

Farmaco / Trial	Popolazione	N pazienti	Durata (settimane)	Perdita di peso media [%]	% pazienti con ≥5% peso perso	Altri outcomes principali
LIRAGLUTIDE 3.0 mg						
SCALE (2015)	Sovrappeso/obesità, senza diabete	3,731	56	-8.0	63.2%	Miglioramento pressione arteriosa, glicemia; eventi gastrointestinali comuni
SCALE Diabetes (2017)	Obesità + diabete tipo 2	846	56	-6.0	54.3%	Riduzione HbA1c, miglior controllo glicemico
SEMAGLUTIDE 2.4 mg						
STEP 1 (2021)	Sovrappeso/obesità, senza diabete	1,961	68	-14.9	86.4%	Miglioramento profilo cardiometabolico; eventi gastrointestinali lievi
STEP 2 (2021)	Obesità + diabete tipo 2	1,210	68	-9.6	69.1%	Riduzione HbA1c, miglior controllo glicemico
TIRZEPATIDE						
5 mg SURMOUNT-1 (2022)	Sovrappeso/obesità, senza diabete	2,539	72	-16.0	>85%	Alta conversione prediabete → normoglicemia
10 mg SURMOUNT-1 (2022)	Sovrappeso/obesità, senza diabete	2,539	72	-21.0	>90%	Effetti simili ai 15 mg, leggermente inferiori
15 mg SURMOUNT-1 (2022)	Sovrappeso/obesità, senza diabete	2,539	72	-22.5	>90%	Miglioramenti metabolici e cardiovascolari
10 mg SURMOUNT-2 (2023)	Obesità + diabete tipo 2	1,437	72	-12.8	79%	Riduzione HbA1c, miglioramento pressione e lipidi
15 mg SURMOUNT-2 (2023)	Obesità + diabete tipo 2	1,437	72	-14.7	83%	Miglioramenti metabolici significativi

Tabella 2. Riassunto dei principali risultati con multiagonisti recettoriali per il trattamento dell'obesità

Farmaco	Combinazione	Perdita media peso	Durata	Note aggiuntive
Tirzepatide	Agonista GLP1R/GIPR	15-22 %	72-84 settimane	Miglioramenti cardiovascolari e metabolici
CagriSema	Agonista Amilina/GLP1R	20-22 % (senza diabete) 13,7 % (con diabete)	68 settimane	Ottimo rapporto massa grassa/magra
Retatrutide	Agonista GLP1R/GIPR/GCGR	24,2 % (fase 2)	48 settimane	Riduzione viscerale, glucosio, lipidi

BIBLIOGRAFIA

1. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):221-262.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):11-22.
3. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):1085-1093.
4. Blackman A, Foster GD, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016 Aug;40(8):1310-9.
5. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
6. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Mar 13;397(10278):971-984.
7. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1403-1413.
8. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
9. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023 Sep 21;389(12):1069-1084.
10. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 Apr 18;390(15):1394-1407.
11. Butler J, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients With Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Nov 28;82(22):2087-2096.
12. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
13. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):109-121.
14. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216.
15. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Aug 19;402(10402):613-626.
16. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4

Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):38-48.

17. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024 Oct 3;391(13):1193-1205.
18. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):427-437. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
19. Ravussin E, Sanchez-Delgado G, Martin CK, et al. Tirzepatide did not impact metabolic adaptation in people with obesity, but increased fat oxidation. *Cell Metab*. 2025 May 6;37(5):1060-1074.e4.
20. Regmi A, Aihara E, Christe ME, et al. Tirzepatide modulates the regulation of adipocyte nutrient metabolism through long-acting activation of the GIP receptor. *Cell Metab*. 2024 Jul 2;36(7):1534-1549.e7.
21. Jastreboff AM, Ryan DH, Bays HE, et al; MariTide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2025 Sep 4;393(9):843-857.
22. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):514-526.
23. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7;389(10):877-888.
24. Rosenstock J, Hsia S, Nevarez Ruiz L, et al; ACHIEVE-1 Trial Investigators. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 Sep 18;393(11):1065-1076.



Terapia del danno cardiaco e vascolare

Piergiuseppe Agostoni, Giuseppe Rocco Salvatore Patti, Italo Porto, Stefano Benenati, Luca Cumitini, Emilia D'Elia, Luca Antonio Felice Di Odoardo, Irene Mattavelli, Edoardo Sciatti, Michele Senni, Gianfranco Sinagra

Negli ultimi anni l'arrivo di nuovi farmaci ha rivoluzionato il paradigma della protezione cardiaca e vascolare nell'ambito della sindrome cardio-nefro-metabolica, a partire dai pazienti in prevenzione primaria e con sole comorbidità metaboliche fino ai pazienti con malattia cardiovascolare conclamata. In tale contesto, si inseriscono gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non steroidei, gli agonisti recettoriali di GLP1 (GLP1-RA) e gli agonisti duali GIP e GLP1, farmaci che hanno dimostrato in differenti contesti clinici non solo di trattare, ma soprattutto di proteggere dalla progressione del danno cardiaco e vascolare.

Gli inibitori di SGLT2

Dopo l'introduzione del sacubitril/valsartan tra le terapie raccomandate per lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) i primi farmaci a mostrare risultati promettenti, tali da giustificare la valutazione in studi su larga scala, sono stati gli SGLT2i, comunemente detti gliflozine.

Oltre alla loro efficacia nel trattamento del diabete, gli SGLT2i hanno dimostrato benefici cardiovascolari attraverso meccanismi ancora non completamente compresi e, in ogni caso, non direttamente collegati al loro effetto glicosurico. I principali meccanismi alla base di questi effetti includono: un miglioramento della funzione endoteliale, la protezione dell'endotelio dalla produzione intracellulare di specie reattive dell'ossigeno, l'aumento della biodisponibilità dell'ossido nitrico, la riduzione della disfunzione microvascolare, della resistenza insulinica e del tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo¹.

È interessante notare che questi meccanismi fisiopatologici si traducono in effetti concreti su parametri comunemente utilizzati nella pratica clinica per valutare l'efficacia di una terapia farmacologica, come il rimodellamento del ventricolo sinistro o i parametri della capacità funzionale².

Gli studi DAPA-HF³ e EMPEROR-Reduced⁴ hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori di SGLT2 nella riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in pazienti con HFrEF. Successivamente, gli studi DELIVER⁵ e EMPEROR-Preserved² hanno mostrato una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso anche nei pazienti con frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF).

Sulla base di queste evidenze, nel 2021 gli SGLT2i sono stati raccomandati dalle linee

guida europee per l'HFREF e successivamente, nel 2023, la raccomandazione è stata estesa a tutti i pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco, indipendentemente dalla frazione di eiezione^{6,7}. Gli SGLT2i sono ormai diventati il quarto pilastro nel trattamento dell'HFREF, con un utilizzo che è aumentato notevolmente negli ultimi anni¹.

Accanto ai grandi studi randomizzati, la diffusione dell'utilizzo di SGLT2i ha permesso lo sviluppo di molti studi spontanei e real-world. Lo studio di Mapelli et al.⁸ ha valutato gli effetti di dapagliflozin su una coorte di pazienti stabili con HFREF e ha dimostrato che 6 mesi di trattamento non hanno un impatto significativo sulla capacità funzionale massimale, misurata come consumo di ossigeno al picco (peakVO₂) al test da sforzo cardiopolmonare. Tuttavia, è emerso un miglioramento significativo dell'efficienza ventilatoria (VE/VCO₂ slope) durante l'esercizio, un parametro con forte valore prognostico. Anche se non si è osservato un incremento del peakVO₂, l'effetto positivo sulla funzione ventricolare sinistra e il rimodellamento cardiaco confermano i benefici strutturali del farmaco. È possibile che i pazienti, già ben trattati e con scompenso di entità moderata, non potessero trarre ulteriori benefici visibili su certi parametri. Nonostante ciò, dapagliflozin ha determinato un miglioramento nel MECKI score (Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes), che include sei parametri (emoglobina, sodio, LVEF, filtrato glomerulare espresso con la formula MDRD, peakVO₂ e VE/VCO₂ slope), suggerendo un impatto positivo sulla prognosi a 2 anni. Questi risultati mostrano che, anche in assenza di cambiamenti marcati su alcuni indicatori, il farmaco può contribuire positivamente alla gestione complessiva dello scompenso.

Nella stessa popolazione è stata osservata anche una significativa riduzione della proteina surfattante polmonare di tipo B (proSP-B), un marcatore di sofferenza della membrana alveolo-capillare, senza però miglioramenti paralleli nei test di funzionalità polmonare o nella diffusione alveolare (DLCO). Anche questa discrepanza può essere spiegata dal fatto che i pazienti avevano DLCO conservata e una condizione clinica stabile. Il calo progressivo di proSP-B suggerisce comunque un miglioramento dello stato della membrana polmonare, forse per un effetto emodinamico favorevole del farmaco. Infine, non sono stati osservati effetti significativi sull'apnea notturna, salvo una lieve riduzione degli episodi centrali nei soggetti che li presentavano inizialmente⁹.

Una recente raccolta dati retrospettiva ha invece confrontato la popolazione real-life in trattamento con dapagliflozin ed empagliflozin con la popolazione dei trials registrativi DAPA-HF e EMPEROR-Reduced. È emerso che dapagliflozin è stato prescritto più frequentemente, probabilmente per essere stata la prima glicoflozina approvata in Italia per lo scompenso cardiaco. Empagliflozin è stato preferito nei pazienti con diabete e comorbidità 'cardio-nefro-metaboliche' più complesse, come insufficienza renale e forme più avanzate di scompenso cardiaco mentre dapagliflozin è risultato invece più comunemente prescritto nei pazienti con una presentazione cardiaca 'isolata' (o almeno predominante), e con un quadro clinico meno compromesso. Nonostante queste differenze di profilo, gli esiti clinici risultano simili tra i due gruppi dopo un follow-up di 19 mesi, con tassi di mortalità inferiori rispetto ai trial registrativi, ma maggiori ospedalizzazioni per scompenso. I risultati suggeriscono che nella pratica clinica la scelta tra i due farmaci sia guidata

più dal profilo del paziente che da reali differenze di efficacia [dati non pubblicati]. Infine, uno studio basato sull'intelligenza artificiale applicata al registro MECKI score ha dimostrato che dopo il trattamento con dapagliflozin i pazienti con storia di HFrEF revertivano il loro percorso prognostico in maniera opposta rispetto alle traiettorie previste dal decorso clinico atteso per i pazienti con la stessa patologia¹⁰. Tutti i dati suggeriscono il beneficio dell'aggiunta delle gliflozine al trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco anche in popolazioni ben trattate e clinicamente stabili.

I GLP1 agonisti

Il GLP1 (glucagon-like peptide 1) è un ormone incretinico secreto dalle cellule L dell'intestino tenue in risposta all'assunzione di cibo. Esplica un'azione multifattoriale regolando numerosi processi metabolici: stimola la secrezione insulinica e inibisce la secrezione di glucagone a livello pancreatico, rallenta lo svuotamento gastrico, promuove la sazietà attraverso l'ipotalamo e presenta effetti benefici cardiovascolari sia diretti (cardioprotettivi e antinfiammatori) sia indiretti (glicemici, metabolici e sul peso corporeo)¹¹. A livello cardiovascolare, tra gli effetti del GLP1 si annoverano sia azioni cardioprotettive dirette, quali la riduzione della pressione arteriosa, la mitigazione dell'infiammazione vascolare e miocardica e la riduzione dell'apoptosi; che azioni indirette, tra cui la riduzione dei livelli di lipidi circolanti secondaria agli effetti epatici e la riduzione della glicemia mediata dall'influenza sull'attività pancreatica. Da segnalare, inoltre, è la riduzione del peso corporeo^{11,12}.

I farmaci agonisti recettoriali del GLP1 (*GLP1 receptor agonists*, GLP1RA) mimano gli effetti del peptide endogeno promuovendo pertanto la varietà di effetti sopra descritti. Sotto il profilo farmacocinetico, possono essere distinti in due macroclassi: i composti *short-acting*, con emivite nell'ordine di poche ore e necessità di somministrazione giornaliera o bis in die (es. exenatide, lixisenatide); e quelli *long-acting*, con emivite variabili da diverse ore a giorni e somministrazione settimanale (es. liraglutide, dulaglutide, semaglutide ed exenatide a lunga emivita). La diversa emivita è il risultato di modificazioni strutturali, incluse alterazioni della sequenza aminoacidica e l'associazione del principio attivo a molecole carrier (es. albumina, acidi grassi o frammenti di immunoglobuline) che ne rallentano il rilascio (13). Inoltre, mentre la maggior parte dei GLP1RA viene somministrata per via sottocutanea, semaglutide può essere somministrata via orale.

Numerosi studi sono stati condotti per valutare l'efficacia dei GLP1RA sotto il profilo cardiovascolare in cortei di pazienti diabetici^{14,15}, non diabetici^{16,17} o miste¹⁸. Gli studi LEADER¹⁵ e SUSTAIN-6¹⁹ hanno dimostrato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con (od a rischio di) malattia cardiovascolare, malattia renale ovvero scompenso cardiaco in trattamento con, rispettivamente, liraglutide e semaglutide iniettiva rispetto a placebo. Risultati simili sono poi stati raggiunti dagli studi HARMONY²⁰ e REWIND²¹, di nuovo in pazienti con (od a rischio di) malattia cardiovascolare, testando alboglutide e dulaglutide verso placebo. Lo studio PIONEER-6²² ha per primo confrontato semaglutide orale con placebo in una corte di pazienti diabetici con profilo di rischio cardiovascolare

sovrapponibile a questi ultimi, dimostrandone la non-inferiorità ed il profilo di sicurezza. Più recentemente, questi ultimi risultati sono stati corroborati dallo studio SOUL¹⁸, che ha a sua volta supportato la superiorità di semaglutide orale rispetto a placebo nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori. A rispecchiare il pleiotropismo d'azione del GLP1, il beneficio dei GLP1RA si è estrinsecato, in questi studi, attraverso molteplici *outcomes* individuali, inclusi mortalità cardiovascolare e per tutte le cause^{15, 22}, infarto miocardico^{20, 22} ed *endpoints* renali variamente definiti^{15, 21, 22}. Diverse metanalisi hanno combinato i risultati degli studi sopra menzionati e di ulteriori studi disponibili, confermando queste osservazioni^{11, 23} e dimostrando risultati coerenti attraverso molteplici sottogruppi (es. sesso, storia di malattia cardiovascolare, scompenso cardiaco, insufficienza renale)²⁴. Combinando i risultati di cinque studi randomizzati controllati, Barkas et al. hanno dimostrato inoltre una significativa riduzione del rischio di ictus²⁵. Similmente, studi di *real-life* confermano il favorevole profilo di efficacia dei GLP1RA in ampie corti di pazienti. Un report del registro SwedeHF ha recentemente dimostrato, in pazienti con scompenso cardiaco e diabete mellito tipo 2 appaiati con *propensity score*, una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e infarto miocardico non fatale nel sottogruppo trattato con GLP1RA²⁶. In un altro report osservazionale con disegno simile, Khadke e colleghi hanno confermato il beneficio dei GLP1RA anche in pazienti affetti esclusivamente da scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata²⁷. A sottolineare il beneficio di questi farmaci attraverso tutto lo spettro di presentazione della malattia aterosclerotica, lo studio randomizzato STRIDE²⁸ ha arruolato pazienti con diabete mellito tipo 2 e vasculopatia periferica sintomatica, dimostrando il miglioramento della distanza di cammino a 52 settimane di *follow-up* nel braccio trattato con semaglutide sottocutanea rispetto a placebo. In diversi studi, l'impiego di GLP1RA è stato anche associato a ridotta incidenza di fibrillazione atriale. Ciò è stato confermato da una recente metanalisi, che ha evidenziato una riduzione del rischio relativo di fibrillazione atriale in pazienti trattati con semaglutide rispetto a placebo, indipendentemente dalla modalità di somministrazione (orale o sottocutanea)²⁹. Secondo alcuni dati, l'efficacia dei GLP1RA sugli *outcomes* cardiovascolari potrebbe variare attraverso i differenti principi attivi. In particolare, semaglutide orale potrebbe essere quello associato alla più spiccata riduzione degli esiti maggiori in una metanalisi *network*³⁰, i cui riscontri vanno però interpretati alla luce della scarsità di comparazioni dirette tra i trattamenti. Un'altra interessante metanalisi ha confrontato il profilo di azione dei GLP1RA e degli inibitori di SGLT2. Sulla base dei risultati cumulativi degli studi disponibili, gli autori hanno suggerito un prevalente effetto degli inibitori di SGLT2 nei pazienti con disfunzione renale, mentre i GLP1RA sono risultati particolarmente efficaci in quelli con vasculopatia periferica e con storia di evento cardiovascolare acuto³¹.

È importante sottolineare come i GLP1RA presentino un profilo di sicurezza piuttosto favorevole. Mentre frequenti sono alcuni effetti indesiderati gastrointestinali lievi o moderati (es. nausea, vomito), peraltro con tendenza all'adattamento nel tempo, rari sono quelli maggiori. In particolare, va enfatizzata la capacità di non scatenare ipoglicemia¹¹, che li rende somministrabili in associazione ad altri principi attivi

ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina³². Di rilievo è il rischio di patologia biliare e colecistica, che si è associato ad una maggiore probabilità di colecistectomia³³.

I doppi agonisti GLP1 e GIP

La crescente incidenza di obesità e diabete mellito di tipo 2 ha reso necessaria l'identificazione di strategie terapeutiche capaci di affrontare simultaneamente le componenti metaboliche e cardiovascolari legate a queste patologie. Nello scenario degli agonisti del recettore del GLP-1 (glucagon-like peptide-1)^{17, 22}, trattati nel capitolo precedente, l'arrivo dei doppi agonisti GLP-1 e GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), ed in particolare di tirzepatide, ha introdotto una nuova classe di farmaci che promette un'ulteriore evoluzione nella gestione integrata del rischio cardiometabolico³⁴. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha infatti recentemente autorizzato (23 Febbraio 2025) la rimborsabilità della tirzepatide per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 nella popolazione adulta.

Fisiologia e razionale farmacologico

L'ormone incretinico GIP viene secreto dalle cellule K dell'intestino in risposta all'assunzione di nutrienti e, in maniera simile al GLP-1, potenzia la secrezione insulinica pancreatica in modo glucosio-dipendente. Il GIP ha mostrato potenziali effetti sinergici, quando combinato con il GLP-1, in termini di aumento dell'attività insulinica, di modulazione del metabolismo lipidico e di possibili azioni antinfiammatorie. La combinazione dei due ormoni in una singola molecola agonista può quindi offrire un controllo metabolico più completo e, soprattutto, impatti favorevoli sul sistema cardiovascolare³⁵.

Tirzepatide

Tirzepatide è il primo farmaco approvato appartenente alla classe dei doppi agonisti incretinici. Si lega e attiva i recettori sia del GLP-1 che del GIP, mimando in modo potenziato gli effetti fisiologici di entrambi. È somministrato per via sottocutanea, con una lunga emivita che ne consente la somministrazione settimanale, con penna pre-riempita monodose. Le penne contengono dosi fisse da 2,5 mg a 15 mg di tirzepatide. Per ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali, la dose viene aumentata gradualmente. Dal punto di vista farmacodinamico, tirzepatide si distingue per:

- Riduzione dell'HbA1c superiore rispetto agli agonisti GLP-1 tradizionali³⁶.
- Perdita di peso marcata, mediamente superiore al 15-20%, dimostrata in vari trial clinici^{36, 37}.
- Effetti positivi sulla dislipidemia e infiammazione, con potenziale beneficio sulla progressione dell'aterosclerosi³⁸.

Attuali evidenze cliniche: trial SURMOUNT-5

Lo studio SURMOUNT-5, recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ha confrontato l'efficacia di tirzepatide (fino alla dose settimanale di 15 mg per via sottocutanea) e semaglutide (fino alla dose settimanale di 2.4 mg per via sottocutanea) in adulti obesi senza diabete³⁷. In tale studio la tirzepatide si è dimostrata significativamente superiore rispetto a semaglutide, agonista del solo recettore GLP-1, nel determinare riduzione del peso corporeo e della circonferenza vita. Dopo 72 settimane

di trattamento, la perdita di peso media è stata del 20,2% nel gruppo tirzepatide, contro il 13,7% con semaglutide. Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto con tirzepatide cali ponderali clinicamente rilevanti (riduzione di almeno il 25% del peso corporeo nel 31.6% dei soggetti vs 16.1% con semaglutide). La circonferenza della vita era anche maggiormente diminuita con tirzepatide (-18.4 cm vs -13 cm). Il profilo di sicurezza è risultato simile tra i due farmaci, con prevalenza in entrambi i gruppi di trattamento di eventi gastrointestinali di grado lieve o moderato. Questi risultati rafforzano il ruolo emergente di tirzepatide come opzione terapeutica altamente efficace per l'obesità, con potenziali implicazioni positive anche sul rischio cardiovascolare. Siamo in attesa dei risultati definitivi, infatti, dello studio clinico randomizzato SURPASS-CVOT, disegnato specificamente per valutare l'efficacia di tirzepatide nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori, in confronto a dulaglutide (agonista GLP-1), in pazienti diabetici e malattia cardiovascolare aterosclerotica³⁹. I risultati preliminari dello studio il raggiungimento dell'endpoint primario: tirzepatide ha dimostrato una non inferiorità nel ridurre il tasso di eventi MACE a 3 punti (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) rispetto a dulaglutide. L'hazard ratio osservato è stato pari a 0,92 (IC 95%, 0,83–1,01), soddisfacendo il criterio di non inferiorità fissato a un limite superiore di HR <1,05.

Sono stati osservati anche benefici superiori per tirzepatide su parametri chiave come emoglobina glicata (HbA1c), peso corporeo, funzione renale e mortalità per tutte le cause. In particolare, il tasso di mortalità per tutte le cause è risultato inferiore del 16% con tirzepatide rispetto a dulaglutide (HR: 0,84; IC 95%: 0,75–0,94).

Implicazioni cardiovascolari dirette e indirette

L'effetto cardioprotettivo dei doppi agonisti incretinici può essere attribuito sia a meccanismi indiretti (mediati da miglioramenti del metabolismo), sia a possibili effetti diretti sul sistema cardiovascolare:

1. Effetti indiretti

- Buon controllo glicemico³⁷;
- Perdita ponderale marcata, con conseguente impatto su pressione arteriosa ed infiammazione sistemica³⁷;
- Miglioramento del profilo lipidico, in particolare riduzione dei trigliceridi e del colesterolo LDL³⁸.

2. Effetti diretti (ipotetici o in fase di studio)

- Azione antinfiammatoria sistemica, con riduzione dei livelli di proteina C reattiva (PCR)⁴⁰;
- Possibile miglioramento della funzione diastolica cardiaca e della tolleranza ischemica⁴¹;
- Possibile beneficio nei pazienti con HFpEF⁴⁰.

Sicurezza e tollerabilità

Il profilo di sicurezza di tirzepatide è generalmente favorevole. Gli effetti collaterali più comuni sono gastrointestinali (nausea, diarrea, vomito), tipici della classe incretinica e generalmente autolimitanti³⁷. Non è stata osservata una maggiore incidenza di ipoglicemia, se non in combinazione con insulina o sulfaniluree³. Dal punto di vista cardiovascolare, non sono emerse segnalazioni di rischio aumentato di aritmie, ischemia miocardica o insufficienza cardiaca.

Contesto clinico e prospettive future

L'utilizzo di tirzepatide potrebbe rappresentare un punto di svolta nella gestione del paziente con diabete mellito di tipo 2 e negli individui ad alto rischio cardiovascolare. Il suo impiego è particolarmente promettente nei seguenti scenari:

- Pazienti con diabete mellito di tipo 2 e/o obesità, dove la perdita di peso diventa centrale nella strategia di prevenzione cardiovascolare primaria³⁶.
- Prevenzione cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata (in attesa dei risultati definitivi dello studio SURPASS-CVOT)³⁹.
- Gestione della sindrome metabolica in senso ampio, data la capacità di tirzepatide di agire su molteplici fronti: glicemia, peso, lipidi, fegato, infiammazione^{37, 40}.

Implicazioni di sanità pubblica e accessibilità

Un aspetto rilevante da considerare è l'impatto potenziale che tirzepatide potrebbe avere sulla sanità pubblica, in particolare nel contesto della crescente epidemia di obesità e diabete mellito di tipo 2. L'efficacia dimostrata nella perdita di peso e nel controllo glicemico, unita al miglioramento dei profili lipidici ed infiammatori, rende questo farmaco un candidato strategico per ridurre la prevalenza delle complicanze cardio-metaboliche. Tuttavia, l'effettiva accessibilità e sostenibilità economica della terapia nel lungo termine rappresentano fattori critici da valutare, specialmente in ambito di rimborsabilità e di gestione integrata del rischio cardiovascolare nelle popolazioni a rischio.

Tirzepatide, capostipite della classe dei doppi agonisti GLP-1/GIP, rappresenta una delle innovazioni terapeutiche più rilevanti degli ultimi anni nel campo del continuum cardio-metabolico. La sua azione sinergica su molteplici meccanismi fisiopatologici consente un controllo metabolico importante, associato ad effetti favorevoli su peso corporeo, parametri lipidici ed infiammazione sistemica. Sebbene l'evidenza diretta sugli esiti cardiovascolari debba ancora essere dimostrata, il potenziale di tirzepatide nel contesto della prevenzione e trattamento del paziente ad alto rischio cardiovascolare è promettente, e potrebbe ridefinire l'approccio terapeutico al paziente con diabete, obesità e malattia cardiovascolare.

Finerenone

L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone è cruciale per la fisiopatologia renale e cardiovascolare. Una attivazione eccessiva del recettore dei mineralcorticoidi (MR) determina processi pro-fibrotici e pro-infiammatori responsabili del rimodellamento ventricolare, dell'ipertrofia glomerulare e glomerulosclerosi, della disfunzione endoteliale e del rimodellamento vascolare, a loro volta alla base del danno cardiovascolare e renale⁴².

Il finerenone è un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) non steroideo che, diversamente dagli MRA tradizionali, agisce da agonista inverso riducendo il reclutamento dei cofattori del recettore anche in assenza di aldosterone. Si caratterizza per una elevata potenza di antagonismo, maggiore selettività per il recettore dei mineralcorticoidi, maggiore affinità nel legame recettoriale rispetto all'eplerenone, distribuzione bilanciata a livello tissutale renale e cardiaco, più breve emivita (2-3 ore), assenza di metaboliti attivi, e minore rischio di iperkaliemia,

portando così a una attività anti-infiammatoria e anti-fibrotica più marcata^{42, 43}.

I trial clinici di fase II hanno mostrato risultati promettenti riguardo la sicurezza e l'efficacia di finerenone, sottolineando la sua potenzialità nella protezione cardio-renale. Difatti nel trial ARTS, condotto su 392 pazienti affetti da HFrEF in classe NYHA II-III e malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) con eGFR 30-60 ml/min, finerenone alle dosi di 2.5-10 mg/die ha mostrato una riduzione (dose dipendente) di BNP e NT-proBNP almeno pari a spironolattone 25 o 50 mg⁴⁴, e con significativa riduzione, rispetto allo spironolattone, dei livelli di aldosterone circolanti e del potassio ma anche una minore riduzione del filtrato glomerulare e della pressione arteriosa sistolica. Mentre nel trial ARTS-HF condotto su 1066 pazienti affetti da HFrEF “worsening” con CKD e/o diabete mellito di tipo 2, finerenone alle dosi da 2.5 a 20 mg ha mostrato ad un follow up di 90 giorni una riduzione clinicamente significativa ($\geq 30\%$) dei livelli di NT-proBNP, simile rispetto a eplerenone 25-50 mg⁴⁵. Inoltre, nel trial ARTS-HF l'end point clinico combinato esploratorio di morte per tutte le cause, ospedalizzazione per causa cardiovascolare o eventi di peggioramento (“worsening”) dello scompenso cardiaco a 90 giorni è occorso meno frequentemente in termini numerici nel gruppo finerenone, raggiungendo una differenza statisticamente significativa nel sottogruppo finerenone 10 mg titolato a 20 mg (HR 0.56, $p=0.02$)⁴⁵.

Finerenone è stato quindi studiato in pazienti affetti da CKD con diabete mellito di tipo 2 in due trial clinici randomizzati di fase III, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, nei quali ha dimostrato una riduzione significativa dell'outcome combinato cardiovascolare di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, stroke o ricovero per scompenso cardiaco rispetto al placebo, poi confermato anche alla analisi pre-specificata FIDELITY dei dati aggregati dei due trial, per la cui trattazione dettagliata si rimanda al Capitolo 8⁴⁶⁻⁴⁸.

Alla luce di questi risultati, l'update 2023 delle linee guida sulla insufficienza cardiaca della Società Europea di Cardiologia (ESC) ha raccomandato l'impiego di finerenone per la prevenzione dei ricoveri per scompenso cardiaco nei pazienti affetti da CKD e diabete mellito di tipo 2, con classe di raccomandazione I e livello di evidenza A.

A seguire è stato condotto il trial clinico di fase 3 FINEARTS-HF, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, “event-driven” e in doppio cieco, su pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e HFpEF⁴⁹. In questo trial, finerenone alla dose target 20 o 40 mg/die (in funzione dell'eGFR al basale) è stato analizzato su 6001 pazienti di età ≥ 40 anni, con FE $\geq 40\%$, classe funzionale NYHA II-IV, valori di NT-proBNP ≥ 300 pg/ml o di BNP ≥ 100 pg/ml (≥ 900 pg/ml e ≥ 300 pg/ml, se fibrillazione atriale), eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m² e valori di kaliemia ≤ 5.0 mmol/L. Ad un follow-up mediano di 32 mesi, finerenone ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 16% dell'outcome primario combinato di mortalità cardiovascolare e numero totale di eventi “worsening” (14.9 vs. 17.7/100 pazienti/anno, rate ratio 0.84; $P=0.007$), primariamente dovuta alla riduzione del numero totale di eventi “worsening” (rate ratio 0.82; $p = 0.006$). Tale risultato si è dimostrato consistente per tutti i sottogruppi pre-specificati, e finerenone ha mantenuto la significatività anche alla analisi più tradizionale dell'outcome combinato di mortalità cardiovascolare e primo evento “worsening” (HR 0.84). Non è stata invece osservata una differenza significativa per la mortalità cardiovascolare né

per l'outcome secondario combinato renale (quest'ultima giustificata dal basso rischio di progressione di malattia renale che caratterizzava la popolazione in studio)^{49,50}.

A seguire, sono state pubblicate una serie di analisi post-hoc del FINEARTS-HF, i cui risultati possono essere così riassunti: la significatività statistica è stata raggiunta a partire dal 28^o giorno di trattamento, e il beneficio si è mantenuto lungo tutto il follow-up; finerenone è stato in grado di ridurre il rischio di outcome primario lungo tutto lo spettro di frazione di eiezione; ha mostrato una riduzione del rischio indipendentemente dall'impiego degli SGLT2-i; il suo effetto è indipendente dalla età e dal sesso; è stato stimato che possa estendere il tempo libero da un primo evento di scompenso cardiaco fino a 3.1 anni; ed è stato suggerito un potenziale maggiore beneficio nei pazienti arruolati durante o entro 7 giorni da un episodio di "worsening" (HR 2.1 vs. >3 mesi da, o senza "worsening")⁵¹.

Lo studio FINEARTS-HF, pertanto, è stato il primo trial su un MRA ad avere dimostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare e degli eventi di scompenso cardiaco "worsening" nel HFmrEF e HFpEF, un effetto ad oggi dimostrato solo con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2. Più in generale, grazie alle evidenze apportate dagli studi clinici di fase II e di fase III, finerenone ha dimostrato di poter migliorare gli outcome maggiori renali e cardiovascolari, supportando il concetto di gestione terapeutica integrata ("protezione") cardiovascolare-renale e fornendo una nuova, importante opzione terapeutica.

In attesa di vedere come le prossime linee guida ESC sulla insufficienza cardiaca e le agenzie regolatorie del farmaco recepiranno tali evidenze e riclassificheranno l'impiego degli MRA, in Italia è già possibile trattare con finerenone i pazienti affetti da HFmrEF e HFpEF che presentino come comorbidità la nefropatia diabetica e che rispecchino le caratteristiche delineate dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) riportate nel Capitolo 8.

Sarà infine interessante vedere come finerenone si comporterà negli studi clinici di fase III attualmente in corso: FIND-CKD (CKD senza T2DM; NCT05047263), REDEFINE-HF (NCT06008197; HFmrEF e HFpEF dopo un episodio di "worsening"), CONFIRMATION-HF (NCT06024746; combinazione finerenone/empagliflozin durante ricovero per scompenso cardiaco indipendentemente dalla FE) e FINALITY-HF (NCT06033950; HFpEF intolleranti o non elegibili a MRA tradizionali).

BIBLIOGRAFIA

1. Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Luscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res.* 2024;120(5):443–60.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451–61.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):326–36.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–39.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.
8. Mapelli M, Mattavelli I, Salvioni E, Capra N, Mantegazza V, Garlasche A, et al. Dapagliflozin effects on exercise, cardiac remodeling, biomarkers, and renal and pulmonary function in heart failure patients: not as good as expected? *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1542870.
9. Mapelli M, Mattavelli I, Salvioni E, Banfi C, Mallia A, Galotta A, et al. Short-term effects of DAPagliflozin on Lung fUNction, sleep apneas, and circulating surfactant protein B in Heart Failure with reduced ejection fraction (DAPA-LUNG-HF). *Int J Mol Sci.* 2025;26(16).
10. Agostoni P, Chiesa M, Salvioni E, Emdin M, Piepoli M, Sinagra G, et al. The chronic heart failure evolutions: Different fates and routes. *ESC Heart Fail.* 2025;12(1):418–33.
11. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398(10296):262–76.
12. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(7):463–74.
13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
14. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–57.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.
16. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069–84.
17. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221–32.
18. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025.

19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
20. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.
22. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.
23. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *Bmj.* 2024;384:e076410.
24. Rivera FB, Cruz LLA, Magalong JV, Ruyeras J, Aparece JP, Bantayan NRB, et al. Cardiovascular and renal outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonists among patients with and without type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Prev Cardiol.* 2024;18:100679.
25. Barkas F, Elisaf M, Milionis H. Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2019;26(4):559-65.
26. Wallner M, Biber ME, Stolfo D, Sinagra G, Benson L, Dahlström U, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use and associations with outcomes in heart failure and type 2 diabetes: data from the Swedish Heart Failure and Swedish National Diabetes Registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024;10(4):296-306.
27. Khadke S, Kumar A, Bhatti A, Dani SS, Al-Kindi S, Nasir K, et al. GLP-1 Receptor Agonist in Nonobese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2024.
28. Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, Ludvik B, Nordanstig J, Ramesh CK, et al. Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2025;405(10489):1580-93.
29. Saglietto A, Falasconi G, Penela D, Francia P, Sau A, Ng FS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide reduces atrial fibrillation incidence: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(12):e14292.
30. Alfayez OM, Almohammed OA, Alkhezi OS, Almutairi AR, Al Yami MS. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):96.
31. Lin YM, Wu JY, Lee MC, Su CL, Toh HS, Chang WT, et al. Comparative cardiovascular effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in atherosclerotic cardiovascular disease phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;11(2):174-89.
32. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140.
33. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med.* 2016;176(10):1474-81.
34. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Type 2

Diabetes and Obesity Management. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(1):25–45.

35. Wilson JM, Nikoioenejad A, Robins DA, Roell WC, Riesmeyer JS, Haupt A, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(12):2451–9.
36. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503–15.
37. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E, et al. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(1):26–36.
38. Lv X, Wang H, Chen C, Zhao Y, Li K, Wang Y, et al. The Effect of Tirzepatide on Weight, Lipid Metabolism and Blood Pressure in Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:701–14.
39. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2024;267:1–11.
40. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025;392(5):427–37.
41. Borlaug BA, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Hurt K, Litwin SE, et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. *Nat Med*. 2025;31(2):544–51.
42. Zhai S, Ma B, Chen W, Zhao Q. A comprehensive review of finerenone—a third-generation non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1476029.
43. Savarese G, Lindberg F, Filippatos G, Butler J, Anker SD. Mineralocorticoid receptor overactivation: targeting systemic impact with non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists. *Diabetologia*. 2024;67(2):246–62.
44. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2453–63.
45. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghide M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105–14.
46. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29.
47. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–63.
48. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474–84.
49. Di Odoardo LAF, Conforme Torres D, D'Elia E. [Finerenone and the FINEARTS-HF study: towards the second pillar for heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction?]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2025;26(1):14–6.
50. Solomon SD, McMurray JVV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475–85.
51. Tolone S, Tinti MD, Pulignano G, Natale E, Gabrielli D. Focus on finerenone: the FINEARTS-HF study. *Eur Heart J Suppl*. 2025;27(Suppl 3):iii156–iii161.

Terapia del danno renale

Gianfranco Sinagra, Antonio Curcio, Elena Bertarelli,
Domenico Simone Castiello, Mariafrancesca Di Santo, Maddalena Rossi,
Stefania Paolillo, Ciro Indolfi

La malattia renale cronica (*chronic kidney disease*, CKD) rappresenta uno snodo cruciale del continuum cardio-nefro-metabolico, configurandosi non solo come esito del danno d'organo, ma anche come potente moltiplicatore di rischio cardiovascolare (CV) e di mortalità.

L'alterazione precoce del filtrato glomerulare e dell'albuminuria precede spesso la comparsa di eventi clinici maggiori e identifica una quota rilevante di "rischio residuo" non controllato dalle terapie tradizionali.

In questo contesto, il rene diventa bersaglio e al tempo stesso mediatore di infiammazione, stress emodinamico e fibrosi sistemica, con un impatto progressivo e spesso irreversibile sulla prognosi.

Negli ultimi anni, però, l'orizzonte terapeutico del danno renale si è profondamente modificato grazie all'introduzione di farmaci in grado di agire oltre il semplice controllo glicemico o pressorio.

Questo capitolo analizzerà le ultime evidenze scientifiche, con l'obiettivo di fornire al clinico uno strumento pratico per l'ottimizzazione della terapia del danno renale.

SGLT2i: evidenze ed indicazioni terapeutiche di empagliflozin, dapagliflozin e canagliflozin

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) hanno ridefinito l'approccio alla CKD, dimostrando una robusta capacità di rallentare la progressione del danno renale in pazienti con e senza diabete, oltre ai già noti effetti CV. Numerose sono state le evidenze scientifiche a supporto degli effetti benefici sul danno renale.

Un punto di svolta è stato rappresentato dallo studio CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy) è stato il primo *trial* disegnato specificamente per valutare gli esiti renali di un SGLT2i in pazienti con nefropatia diabetica albuminurica. Sono stati arruolati 4.401 pazienti con diabete di tipo 2, eGFR 30-90 ml/min/1,73 m² e rapporto albumina/creatinina urinario (UACR) ≥300 mg/g, in terapia standard con ACE-inibitori/sartani. Canagliflozin 100 mg/die ha ridotto del 30% il rischio dell'*endpoint* primario (malattia renale terminale, raddoppio della creatinina sierica o morte renale/cardiovascolare) rispetto al placebo (HR 0,70; IC 95% 0,59-0,82), con una significativa attenuazione della progressione verso la dialisi e una riduzione consistente dell'albuminuria.

Il *trial* ha suggerito che l'effetto nefroprotettivo di canagliflozin si aggiunge al beneficio standard ottenuto con blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone,

riducendo l'incidenza di eventi renali "hard" in una popolazione con malattia renale avanzata con macroalbuminuria⁽¹⁾.

Su queste basi il *trial* DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) ha arruolato 4.304 pazienti con CKD (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² e UACR 200-5.000 mg/g) già in trattamento stabile con ACE-inibitori o sartani; circa un terzo non era affetto da diabete mellito di tipo 2, caratteristica cruciale per dimostrare un effetto nefroprotettivo indipendente dalla riduzione glicemica. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg/die, rispetto al placebo, ha ridotto in modo significativo l'*endpoint* primario composito (declino sostenuto dell'eGFR \geq 50%, malattia renale terminale o morte renale/cardiovascolare), con una riduzione relativa del rischio di circa il 39% (HR ~0,61; IC 95% ~0,51-0,72).

L'effetto era consistente nei sottogruppi diabetici e non diabetici, confermando il ruolo del farmaco oltre alla sola azione ipoglicemizzante. Dapagliflozin ha inoltre determinato una marcata riduzione dell'albuminuria e un rallentamento del declino del filtrato glomerulare, traducendosi in un ritardo significativo del raggiungimento di stadi avanzati di insufficienza renale cronica e della necessità di terapia sostitutiva. In DAPA-CKD è stata osservata anche una riduzione della mortalità per tutte le cause, dato particolarmente rilevante in una popolazione ad alto rischio^(2,3).

In continuità con questi risultati, l'EMPA-KIDNEY (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) ha ulteriormente esteso la platea dei pazienti elegibili alla terapia con SGLT2i, includendo 6.609 soggetti con eGFR compreso tra 20 e 45 ml/min/1,73 m² indipendentemente dall'albuminuria, oppure eGFR 45-90 ml/min/1,73 m² con UACR \geq 200 mg/g; circa la metà della popolazione non era diabetica. Empagliflozin 10 mg/die ha ridotto del 28% il rischio dell'*endpoint* primario (progressione di CKD, definita come declino sostenuto dell'eGFR \geq 40%, malattia renale terminale o morte CV) rispetto al placebo (HR 0,72; IC 95% 0,64-0,82).

Il beneficio è risultato sostanzialmente sovrapponibile nei pazienti con e senza diabete e nelle diverse categorie di eGFR, con effetti più marcati nei pazienti con albuminuria più elevata. Questi dati hanno fornito la base per estendere l'uso degli SGLT2i alla insufficienza renale cronica non diabetica e a valori di eGFR fino a 20 ml/min/1,73 m²⁽⁴⁾.

A supporto complessivo di questo cambio di paradigma, una recente metanalisi su dapagliflozin che ha incluso quattro studi di fase III (DECLARE-TIMI, DAPA-HF, DAPA-CKD e DELIVER), includendo 32.471 pazienti lungo tutto lo spettro della sindrome cardio-nefro-metabolica ha documentato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (-12%; HR 0,88; IC 95% 0,80-0,97) e della mortalità CV (-11%; HR 0,89; IC 95% 0,80-0,98), con una concomitante diminuzione dell'8% dei MACE, del 28% dei ricoveri per scompenso cardiaco e del 21% del composito di ricovero per scompenso o morte CV, senza effetti significativi su infarto miocardico e ictus. Questi dati confermano che la nefroprotezione ottenuta con dapagliflozin si traduce in un beneficio prognostico globale nei pazienti con sindrome cardio-nefro-metabolica, indipendentemente dalla sola presenza di diabete, rafforzando il razionale per un impiego precoce e sistematico degli SGLT2i come cardine della terapia del danno renale⁽⁵⁾.

Non sorprende, quindi, che le principali linee guida internazionali abbiano rapidamente recepito queste evidenze. Le linee guida ESC 2023 sulla gestione delle malattie CV

nel paziente con diabete raccomandano l'impiego di un SGLT2i (dapagliflozin, empagliflozin o canagliflozin) nei pazienti con diabete tipo 2 e insufficienza renale cronica per ridurre il rischio di eventi CV e di progressione verso l'insufficienza renale terminale (Classe di Raccomandazione I, Livello di Evidenza A)⁽⁶⁾.

In particolare, nei pazienti con CKD albuminurica, gli SGLT2i sono considerati terapia di prima linea, in associazione al blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, per rallentare il declino dell'eGFR, ridurre l'albuminuria e ritardare l'avvio della dialisi. Questo si traduce nella necessità di identificare precocemente la malattia renale cronica mediante valutazione congiunta di eGFR (CKD-EPI) e UACR e di avviare tempestivamente un SGLT2i in tutti i pazienti con DM2 che non presentino controindicazioni, integrandolo nel percorso di gestione del rischio cardio-renale.

Parallelamente, le linee guida KDIGO 2024 sul trattamento della insufficienza renale cronica propongono una raccomandazione ampia e non più limitata al solo paziente diabetico:

- raccomandano di trattare con un SGLT2i tutti i pazienti adulti con DM2, insufficienza renale cronica ed eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² (raccomandazione 3.7.1, classe 1A);
- raccomandano di trattare tutti gli adulti con insufficienza renale cronica (con o senza diabete) e eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² associato ad UACR ≥ 200 mg/g con un SGLT2i, allo scopo di ridurre il rischio di progressione renale, morte cardiovascolare e insufficienza renale terminale (raccomandazione 3.7.2, classe 1A);
- suggeriscono di considerare un SGLT2i anche in adulti con eGFR 20-45 ml/min/1,73 m² e UACR < 200 mg/g (raccomandazione 3.7.3, classe 2B), sulla base dei dati di EMPA-KIDNEY.

Le linee guida sottolineano inoltre che, una volta iniziata la terapia, è ragionevole proseguire l'SGLT2i anche se l'eGFR scende sotto 20 ml/min/1,73 m², fino all'avvio della dialisi, salvo intolleranza. La lieve riduzione iniziale del filtrato, legato alla riduzione della pressione intraglomerulare, è considerata un effetto atteso e generalmente non richiede sospensione del farmaco⁽⁷⁾.

Alle raccomandazioni internazionali si è progressivamente allineato anche il quadro regolatorio nazionale. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha progressivamente esteso la rimborsabilità degli SGLT2i nel trattamento della malattia renale cronica, recependo i risultati dei *trial* DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY e CREDENCE e le raccomandazioni internazionali.

- Dapagliflozin: è rimborsato dal SSN per il trattamento della malattia renale cronica negli adulti, indipendentemente dalla presenza di diabete
- Empagliflozin: in modo analogo, a partire dal 2024 AIFA ha autorizzato l'uso in regime di rimborsabilità per la malattia renale cronica
- Canagliflozin: è rimborsato per la nefropatia diabetica albuminurica in pazienti con diabete tipo 2, sulla base dei risultati di CREDENCE e nell'ambito dei criteri definiti dalla Nota 100, che individua l'insufficienza renale cronica albuminurica ad alto rischio (eGFR ridotta e macroalbuminuria) come setting prioritario per l'impiego dell'SGLT2i

Nella pratica clinica, i criteri AIFA per dapagliflozin e empagliflozin si ispirano alle popolazioni dei *trial* e alle raccomandazioni KDIGO, privilegiando pazienti con

IRC stadio G2-G4 e albuminuria A2-A3, con eGFR di norma ≥ 20 -25 ml/min/1,73 m², trattati in associazione a blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone e, se indicato, ad altre terapie nefroprotettive. La prescrizione può essere eseguita da centri specialistici (nefrologia, diabetologia, cardiologia) abilitati all'uso dei Registri AIFA, che garantiscono appropriatezza e monitoraggio dei parametri renali. Questo quadro normativo consente di proporre dapagliflozin o empagliflozin come pilastri della terapia del danno renale in una vasta gamma di pazienti - diabetici e non - in un'ottica di gestione integrata cardio-nefro-metabolica, riservando canagliflozin ai pazienti con nefropatia diabetica albuminurica secondo i criteri della Nota 100. In sintesi, gli SGLT2i si affermano come cardine della terapia della malattia renale cronica, con un beneficio che supera il solo controllo glicemico e si traduce in una significativa riduzione di eventi renali e cardiovascolari. Per il clinico, integrarli precocemente e in modo sistematico nel percorso del paziente - diabetico e non - rappresenta oggi una priorità nella gestione integrata cardio-nefro-metabolica.

GLP1-RA: le evidenze di semaglutide

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA) hanno recentemente segnato un'evoluzione del paradigma terapeutico nel paziente diabetico, con impatti documentati non solo sul controllo glicemico ma anche sulla funzione renale. Tra questi, semaglutide si distingue per la possibilità di assunzione per via orale e per il profilo di efficacia e sicurezza evidenziato in diversi *trial* clinici.

Semaglutide è un agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata d'azione che ha dimostrato ampia efficacia in differenti setting di pazienti con sindrome cardio-nefro-metabolica, con iniziali dati anche nel contesto della protezione renale. Per la formulazione iniettabile di semaglutide, l'efficacia cardiovascolare è stata stabilita in soggetti con diabete di tipo 2 e malattia CV o ad alto rischio di malattia CV⁽⁸⁻¹⁰⁾, così come in soggetti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica⁽¹¹⁾. Lo studio SOUL (*Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial*)⁽¹¹⁾ è stato progettato per valutare l'efficacia CV della semaglutide orale in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia CV aterosclerotica accertata, malattia renale cronica o entrambe. Lo studio SOUL ha dimostrato che l'uso di semaglutide orale è stato associato a un rischio significativamente inferiore di eventi CV avversi maggiori rispetto al placebo, senza un aumento dell'incidenza di eventi avversi gravi.

Semaglutide, inoltre, esercita i suoi effetti benefici su molteplici target coinvolti nella nefropatia diabetica. I meccanismi ipotizzati includono:

- riduzione della pressione arteriosa sistemica, grazie a effetti diretti sulla vasodilatazione endoteliale e alla riduzione del peso corporeo;
- effetti anti-infiammatori e anti-ossidativi, mediati dalla modulazione delle citochine pro-infiammatorie (es. IL-6, TNF- α) e dallo stress ossidativo locale;
- riduzione dell'albuminuria, probabilmente secondaria al miglioramento dell'emodinamica glomerulare e alla protezione endoteliale;
- modulazione della natriuresi e della funzione tubulare, con riduzione dello stress tubulo-interstiziale.

Lo studio SUSTAIN-6⁽¹⁰⁾ ha incluso circa 3.000 pazienti diabetici con alto rischio CV, confrontando semaglutide (0.5 e 1 mg settimanale) con placebo per 104 settimane,

dimostrando una riduzione del tasso di mortalità CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale tra i pazienti trattati con semaglutide rispetto a quelli trattati con placebo. Un *endpoint* secondario pre-specificato era la progressione della nefropatia, definita come: insorgenza persistente di macroalbuminuria, raddoppio della creatinina sierica con eGFR <45 ml/min/1.73m², necessità di terapia renale sostitutiva o morte renale.

I risultati dello studio SUSTAIN 6 hanno mostrato che semaglutide riduce il rischio di progressione della nefropatia rispetto al placebo⁽¹⁰⁾. In particolare, si è osservata una riduzione dell'incidenza di macroalbuminuria persistente e un rallentamento del declino della funzione renale, misurato attraverso la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR). Questi benefici sono stati evidenti indipendentemente dai livelli basali di emoglobina glicata (HbA1c), pressione arteriosa, indice di massa corporea (BMI) e UACR. In sintesi, il trattamento con semaglutide nel *trial* SUSTAIN 6⁽¹⁰⁾ ha portato a una riduzione clinicamente significativa della progressione della nefropatia nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare.

Lo studio FLOW è stato il primo *trial* "renal outcome" dedicato a un GLP-1 RA (semaglutide s.c. 1 mg/sett.) in 3.533 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e CKD (eGFR mediana 47 ml/min/1,73 m²; albuminuria elevata)⁽⁹⁾.

Nello studio FLOW⁽⁹⁾ il rischio dell'outcome primario (composito renale + morte CV) è stato inferiore del 24% nel gruppo semaglutide rispetto al gruppo placebo (331 vs. 410 primi eventi; HR 0,76; IC 95% 0,66-0,88; p= 0,0003) (Tabella 1). I risultati sono stati simili per componenti renali specifiche dell'outcome primario (HR 0,79; IC 95% 0,66-0,94) e per la mortalità per cause CV (HR 0,71; IC 95% 0,56-0,89). I risultati per tutti gli esiti secondari confermativi sono stati a favore di semaglutide. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non vi è stata nessuna nuova segnalazione di eventi avversi gravi con semaglutide. Il profilo di tollerabilità è risultato simile a quanto osservato in altri studi su semaglutide mentre gli eventi gastrointestinali più frequenti nel gruppo semaglutide, ma raramente motivo di sospensione.

È interessante notare che i benefici renali e CV sono stati indipendenti dall'uso di SGLT2i al basale; con una interazione non significativa (potenza limitata nel sottogruppo in SGLT2i) e una differenza favorevole a semaglutide sia con SGLT2i (+0,75) sia senza (+1,25 ml/min/1,73 m²/anno) (Figura1)⁽¹²⁾.

È interessante notare anche l'efficacia renale oltre il diabete nello studio SELECT che ha incluso soggetti con sovrappeso/obesità non diabetici e trattati con semaglutide 2,4 mg. L'analisi pre-specificata ha dimostrato un *endpoint* renale composito ridotto (HR 0,78; 0,63-0,96), eGFR migliore di +0,75 ml/min/1,73 m² a 104 settimane (fino a +2,19 se eGFR <60 al basale) con una UACR ridotta in modo clinicamente rilevante⁽¹²⁾.

Pertanto, l'impiego dei GLP-1 agonisti, e in particolare di semaglutide, ha rappresentato un punto di svolta nella gestione del paziente con diabete di tipo 2, comorbilità cardiovascolari e renali. Le evidenze attuali dimostrano chiaramente come semaglutide non solo migliori il controllo glicemico, ma eserciti anche effetti pleiotropici favorevoli sul rene, riducendo albuminuria, rallentando il declino del filtrato glomerulare e contribuendo alla protezione strutturale e funzionale dell'organo.

Per il cardiologo, ciò implica una nuova prospettiva terapeutica integrata: non più interventi isolati sui singoli organi bersaglio, ma strategie sinergiche in grado di

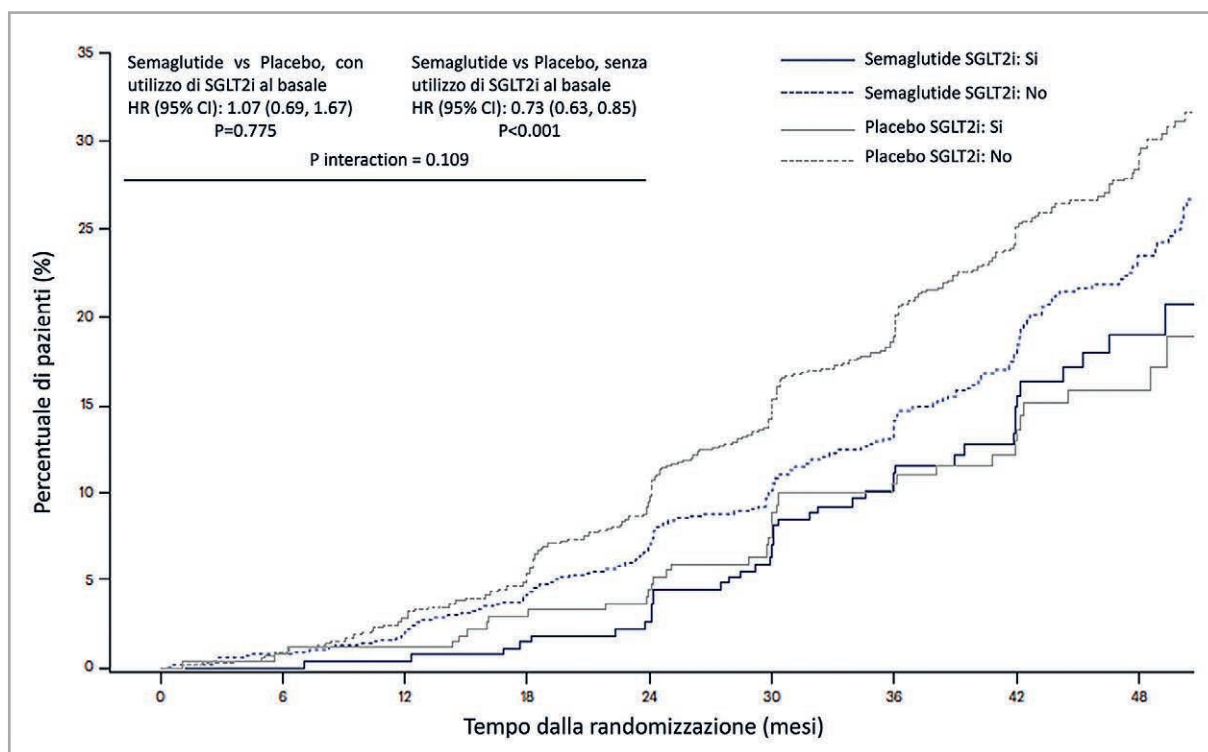


Figura 1. Effetto di semaglutide nello studio FLOW in relazione all'uso basale di SGLT2i

Modificata da Mann et al. Nat Med. 2024;30(10):2849-56

modificare la storia naturale della malattia cardio-renale. La riduzione del rischio cardiovascolare osservata con semaglutide si accompagna infatti a un beneficio renale che ne rafforza il razionale d'uso anche in pazienti non strettamente diabetici, ma con danno renale incipiente.

L'approccio basato sull'evidenza, sostenuto da *trial* clinici come SUSTAIN, SOUL e FLOW (9-11), rafforza l'utilità clinica di semaglutide in contesti ad alto rischio, rendendolo una delle opzioni terapeutiche più promettenti. Tuttavia, restano aperte questioni relative alla stratificazione dei pazienti, alla durata ottimale del trattamento e all'uso combinato con altri farmaci nefroprotettivi.

In un'epoca in cui la medicina cardiovascolare si fa sempre più interdisciplinare, conoscere e applicare le potenzialità dei GLP-IRA nella pratica clinica quotidiana significa agire in modo proattivo per migliorare la prognosi del paziente complesso. Per il cardiologo moderno, la comprensione dell'asse cuore-rene e l'adozione di terapie come il semaglutide rappresentano un'evoluzione indispensabile verso una cura personalizzata e più efficace.

Finerenone nella terapia del danno renale

Recentemente l'armamentario terapeutico a disposizione dello specialista che opera nel continuum cardio-nefro-metabolico si è ampliato con l'introduzione del primo antagonista non steroideo del recettore dei mineralcorticoidi, il finerenone, che ha dimostrato importanti effetti di cardioprotezione e di nefroprotezione, rispondendo ad un importante unmet clinical need, che persiste nonostante la terapia standard

Tabella 1. Risultati dello studio FLOW con semaglutide

End-point primario		
Semaglutide ha ridotto il rischio del 24% rispetto al placebo (HR 0.76; IC 95%: 0.66-0.88; p=0.0003)		
Endpoint secondari chiave		
	HR (IC 95%)	p-value
Progressione malattia renale	0.79 (0.66-0.94)	<0.01
Morte cardiovascolare	0.71 (0.56-0.90)	<0.01
MACE (morte CV, infarto, stroke)	0.82 (0.68-0.98)	0.029
Mortalità per tutte le cause	0.80 (0.67-0.95)	0.01
Declino eGFR annuale (differenza)	+1.16 ml/min/1.73 m ² /anno	

con ACE-inibitori/sartani e la recente introduzione degli SGLT2-inibitori: limitare la rapida progressione del danno renale verso la fase di insufficienza terminale.

In questo capitolo ne discuteremo il meccanismo d'azione, le evidenze e le indicazioni nel contesto della CKD.

Meccanismo d'azione

L'iperattivazione cronica del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) è uno dei principali determinanti del danno irreversibile renale nel contesto di patologie quali CKD, insufficienza cardiaca e diabete mellito. Infatti, elevati livelli di aldosterone, ormone sintetizzato dalla zona glomerulosa del corticosurrene in seguito alla stimolazione diretta da parte dell'angiotensina II, saturando i recettori dei mineralcorticoidi (che agiscono anche come fattori di trascrizione dopo traslocazione nel nucleo cellulare) causano disregolazione dell'omeostasi sodio-potassio e promuovono processi di infiammazione, fibrosi e necrosi a livello glomerulare e tubulare⁽¹³⁾.

Il finerenone, legandosi ai recettori dei mineralcorticoidi ed inibendoli, riduce l'espressione di geni pro-infiammatori e pro-fibrotici e la sintesi di proteine chemiotattiche ed interleuchine, limitando i processi di nefrosclerosi in maniera indipendente dall'angiotensina II. Inoltre, esercita un effetto anti-ipertensivo, riduce lo stress ossidativo (uno dei principali determinanti di progressione della nefropatia diabetica) e migliora la funzione endoteliale, con un marcato effetto anti-proteinurico (riduzione dell'albuminuria di circa il 40%)⁽¹⁴⁾.

Rispetto agli antagonisti steroidei dei recettori dei mineralcorticoidi il finerenone garantisce un'inibizione più potente e selettiva (15), ha una più breve emivita ed una distribuzione tissutale equa fra cuore e rene. Ne consegue un minor rischio di effetti collaterali ed un più blando e breve effetto sulla pressione arteriosa e sul bilancio di sodio e potassio, con un miglior profilo di maneggevolezza.

Evidenze cliniche

Nel 2014 lo studio di fase 2B ARTS-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) aveva dimostrato che la terapia con finerenone migliorava significativamente il rapporto albumina-creatinina urinaria (UACR) in pazienti con nefropatia diabetica già in terapia con ACE-inibitori o sartani⁽¹⁶⁾.

In seguito due studi clinici di fase 3 randomizzati placebo-controllati, con un disegno simile, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del finerenone in pazienti con nefropatia diabetica già in terapia con ACE-inibitori/sartani al massimo dosaggio tollerato: il FIDELIO-DKD (Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease), che ne ha valutato gli *outcomes* renali, ed il FIGARO-DKD (Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease), che ne ha valutato gli *outcomes* CV.

Nel FIDELIO-DKD sono stati arruolati 5734 pazienti con DM2 e CKD, definita come UACR 30-300 mg/g, eGFR 25-60 ml/min/1,73m² e storia di retinopatia diabetica, oppure albuminuria severa (UACR >300 mg/g) ed eGFR 25-75 ml/min/1,73m². Sono stati esclusi pazienti con potassiemia >4,8 mmol/l e scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta.

L'*endpoint* primario, valutato in un'analisi time-to-event era un composito di riduzione sostenuta di eGFR di almeno il 40% rispetto al basale per almeno 4 settimane, morte per causa renale oppure primo evento di insufficienza renale (definita come dialisi cronica, trapianto di rene o diminuzione sostenuta di eGFR con valori <15 mL/min/1,73m² per almeno 4 settimane). Il principale *endpoint* secondario era un composito di morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale od ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Ad un follow-up mediano di 2,6 anni il trattamento con finerenone 10 o 20 mg (in base a eGFR e kaliemia) si è associato ad un beneficio significativo sia sull'*endpoint* primario (HR 0,82; IC 95% 0,73-0,93; p=0,001) sia sul secondario (HR 0,86; IC 95% 0,75-0,99; p=0,03), con un basso *number needed-to-treat* (29; IC 95% 16-166) ed un marcato e persistente effetto antialbuminurico (31% di riduzione rispetto al placebo dopo 4 mesi di terapia)⁽¹⁷⁾.

Inoltre, un'analisi *post-hoc* dello studio ha suggerito che l'effetto antiproteinurico nel lungo termine fosse simile tra pazienti trattati e non trattati con SGLT2i (p dell'effetto di interazione 0,31), così come il beneficio sugli *outcomes* renali e CV (p dell'effetto di interazione 0,21)⁽¹⁸⁾.

I criteri di inclusione del FIGARO-DKD differivano in parte da quelli del FIDELIO-DKD: la CKD era infatti definita come UACR 30-300 mg/g con eGFR 25-90 ml/min/1,73m² oppure UACR ≥300 mg/g con eGFR ≥60 ml/min/1,73m². Come nel FIDELIO-DKD sono stati esclusi i pazienti con potassiemia > 4,8 mmol/l allo screening e pazienti con HFrEF.

Sono stati quindi arruolati 7437 pazienti in uno stadio più precoce di CKD rispetto al FIDELIO-DKD, randomizzati a terapia orale con finerenone (10 o 20 mg/die) o placebo. Ad un follow-up mediano di 3,4 anni nei pazienti in terapia con finerenone si è osservata una riduzione del 13% rispetto al placebo dell'*endpoint* primario, un composito del tempo al primo evento di morte CV, infarto non fatale, ictus non fatale oppure ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,87; IC 95% 0,76-0,98; p=0,03), beneficio trainato da una riduzione del 29% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0,71; IC 95% 0,56-0,90). Si è associato anche un beneficio significativo sull'*endpoint* secondario, un composito del tempo al primo evento di insufficienza renale, riduzione sostenuta dell'eGFR ≥40% rispetto al basale per almeno 4 settimane o morte renale (HR 0,87; IC 95% 0,76-1,01; p=0,07)⁽¹⁹⁾.

Successivamente un'analisi dei dati aggregati dei due studi - FIDELITY (Combined

FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial programme analysis) - che ha arruolato un totale di 13.026 pazienti con nefropatia diabetica albuminurica seguiti per un follow-up mediano di 3 anni, ha confermato l'effetto favorevole del farmaco sia nella riduzione della progressione della CKD (HR 0,77; IC 95% 0,67-0,88; p=0,0002) sia nella riduzione del rischio CV (HR 0,86; IC 95% 0,78-0,95; p=0,0018). La terapia con finerenone si associava anche ad una modesta riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) (-3,2 mmHg a 4 mesi)⁽²⁰⁾ (Tabella 2, Figura 2).

Hanno sorpreso i risultati del FINEARTS-HF (*FINerenone trial to investigate Efficacy and sAfety superioR to placebo in paTientS with Heart Failure*), trattato nel capitolo

Tabella 2. FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY: studi a confronto

	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	FIDELITY
N° partecipanti	5734	7437	13026
Criteri di inclusione (oltre al diabete mellito di tipo II e assunzione di massima dose tollerata di ACE-i/ sartani)	eGFR 25-60 ml/min/1,73m ² + UACR 30-300 mg/g + storia di retinopatia diabetica OPPURE eGFR 25-75 ml/min/1,73m ² + UACR >300 mg/g	eGFR 25-90 ml/min/1,73m ² + UACR 30-300 mg/g OPPURE eGFR >60 ml/min/1,73m ² + UACR >300 mg/g	Insufficienza renale cronica, eGFR >25 ml/min/1,73m ²
Follow up mediano (aa)	2,6	3,4	3
Endpoint primario (composito di)	Insufficienza renale, persistente declino del eGFR >40%, morte renale	Morte CV, infarto miocardico o stroke non fatale, ricovero per HF	Morte CV, infarto miocardico o stroke non fatale, ricovero per HF
Endpoint secondario (composito di)	Morte CV, infarto miocardico o stroke non fatale, ricovero per HF	Insufficienza renale, persistente declino del eGFR >40%, morte renale	Insufficienza renale, persistente declino del eGFR >57%, morte renale
Risultato endpoint renale	HR 0,82; 95% IC: 0,73-0,93	HR 0,87; 95% IC: 0,76-1,01	HR 0,77; 95% IC: 0,67-0,88
Risultato endpoint CV	HR 0,86; 95% IC: 0,75-0,99	HR 0,87; 95% IC: 0,76-0,98	HR 0,86; 95% IC: 0,78-0,95
Incidenza iperkaliemia (vs placebo)	2,3% (vs 0,9%)	1,2% (vs 0,4%)	1,7% (vs 0,6%)

aa: anni; ACE-i: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; CI: intervallo di confidenza; CV: cardiovascolari; eGFR: filtrato glomerulare stimato; HF: scompenso cardiaco; HR: Hazard Ratio; UACR: rapporto albuminuria/creatinuria

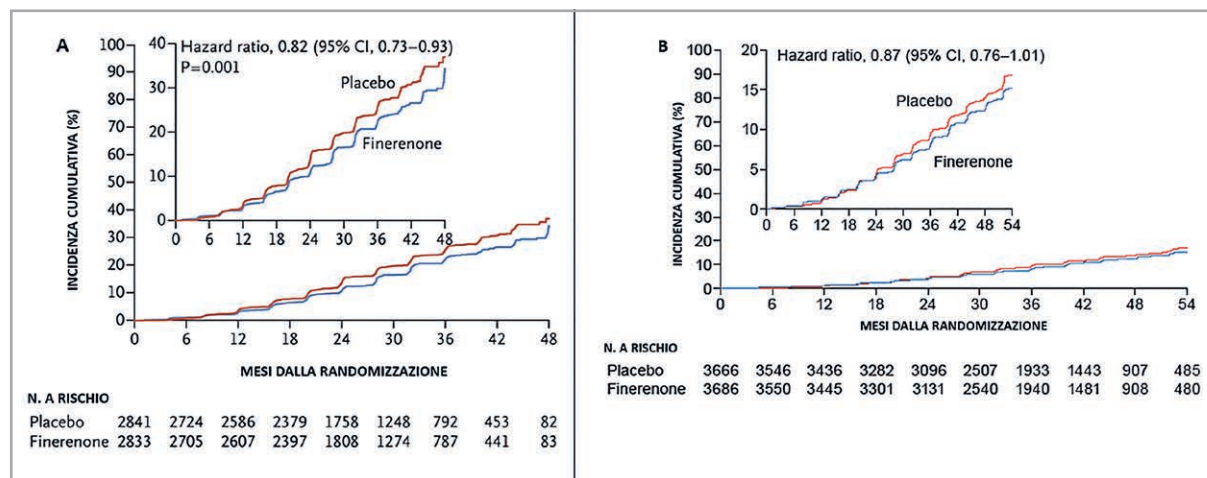


Figura 2. Incidenza cumulativa dell'endpoint primario renale nel trial FIDELIO-DKD (pannello A) e dell'endpoint secondario renale nel FIGARO-DKD (pannello B)

7, in termini di outcome renale (analizzato come *endpoint* secondario composito di riduzione persistente di eGFR $\geq 50\%$ dal basale per un periodo ≥ 4 settimane, declino persistente di eGFR < 15 ml/min/1,73m², inizio della dialisi o trapianto renale) poiché non si è osservata una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ad un follow-up medio di 2,6 anni⁽²¹⁾. Ciò potrebbe essere spiegato dalle caratteristiche della popolazione arruolata, sostanzialmente a basso rischio renale (eGFR medio 62 ± 20 mL/min/1,73m²; 52% degli arruolati con eGFR > 60 mL/min/1,73 m²; UACR mediano 18 mg/g [7-67 mg/g]), e dal breve follow-up. La terapia con finerenone è stata comunque associata ad una precoce e sostenuta riduzione dell'albuminuria e ad una significativa riduzione del rischio di insorgenza di micro- e macro-albuminuria, suggerendo un effetto precoce di nefroprotezione⁽²²⁾.

Profilo di sicurezza

Sia nell'analisi di sicurezza del FIDELIO-DKD che del FIGARO-DKD il finerenone ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità nei pazienti con CKD, con una simile incidenza di eventi avversi fra il gruppo di trattamento ed il gruppo placebo, nonostante una maggiore incidenza di iperkaliemia, tuttavia spesso di intensità lieve-moderata e clinicamente non significativa. La percentuale di interruzione della somministrazione del farmaco per iperkaliemia è stata, infatti, minima (2,3% vs 0,9% nel gruppo placebo nel FIDELIO-DKD; 1,2% vs 0,4% di pazienti nel FIGARO-DKD; 1,7% vs 0,6% nel FIDELITY)^(17, 19, 20).

In un'analisi *post-hoc* che ha confrontato i pazienti con ipertensione resistente del FIDELITY e quelli dello studio di fase 2 AMBER (Spironolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease) la terapia con finerenone garantiva, dopo 17 settimane, un minor rischio di iperkaliemia ed una meno significativa riduzione della PAS rispetto alla terapia con spironolattone con o senza patiromer⁽²³⁾.

Indicazioni delle linee-guida e di AIFA

Le linee-guida ESC 2023 sulla gestione delle malattie CV nel paziente diabetico raccomandano in classe IA la prescrizione del finerenone nei pazienti con diabete di tipo 2 e CKD albuminurica (eGFR > 60 mL/min/1,73m² con UACR ≥ 300 mg/g oppure eGFR 25-60 mL/min/1,73m² con UACR ≥ 30 mg/g), già in terapia con ACE-inibitori o sartani, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza di eventi CV e la progressione del danno renale⁽⁶⁾.

Le linee-guida KDIGO (Kidney Disease: Improving Global *Outcomes*) del 2024 raccomandano la terapia con finerenone in classe IIA nei pazienti diabetici con eGFR > 25 ml/min/1,73m², albuminuria (> 30 mg/g) e normali concentrazioni di potassio, già in terapia con ACE-inibitori o sartani alla massima dose tollerata, specificando che possono essere usati anche in associazione con SGLT2i⁽⁷⁾.

Con la determina AIFA n. 132 del 7/6/2024, finerenone è prescrivibile in regime di rimborsabilità ai pazienti adulti con CKD (stadi 3 e 4 con albuminuria) associata a diabete mellito di tipo 2, già in trattamento ACE-inibitori o sartani alla massima dose tollerata e che presentino controindicazione/intolleranza agli SGLT2i o comprovata evidenza di persistente albuminuria e/o rapido declino funzionale renale (perdita di eGFR ≥ 3 mL/min/anno) nonostante il trattamento con SGLT2i.

Nuove prospettive

Il programma di sviluppo del finerenone sta proseguendo e molti sono gli studi attualmente in corso:

- il FINE-REAL (NCT05348733), uno studio osservazionale che ha l'obiettivo di valutarne l'uso e l'efficacia in una popolazione *real-world*⁽²⁴⁾;
- il FINE-ONE (NCT05901831), un *trial* randomizzato controllato che ne valuterà sicurezza ed efficacia in pazienti con CKD e DM di tipo 1⁽²⁵⁾;
- il FIND-CKD (NCT05047263), un *trial* randomizzato controllato che ne valuterà efficacia e sicurezza in pazienti con CKD albuminurica ma non diabetici⁽²⁶⁾;
- l'EFFEKTOR (NCT06059664), uno studio di fase 2 con l'obiettivo di valutarne sicurezza ed efficacia in pazienti già sottoposti a trapianto di rene⁽²⁷⁾;
- il CONFIDENCE (NCT05254002), che valuterà l'efficacia antiproteinurica della combinazione finerenone+empagliflozin rispetto ai singoli trattamenti, in pazienti con CKD nelle fasi iniziali di malattia⁽²⁸⁾.

Il finerenone rappresenta una nuova promettente strategia terapeutica di nefroprotezione per pazienti diabetici con CKD albuminurica, con un buon profilo di sicurezza e di efficacia clinica, sia in termini di *outcomes* renali che CV. Gli studi in corso ne permetteranno, probabilmente, un'ulteriore estensione delle indicazioni. In Figura 3 è riportato un algoritmo pratico per l'introduzione e la titolazione del finerenone in base a eGFR e potassiemia.

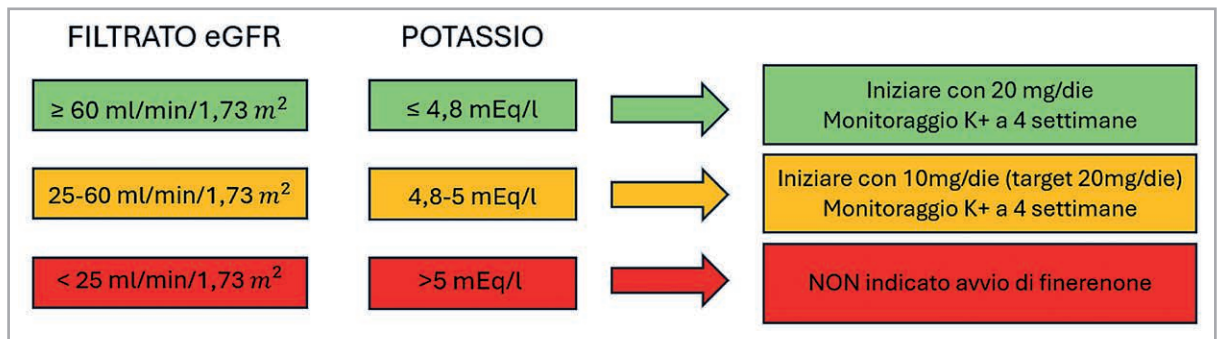


Figura 3. Algoritmo pratico per l'introduzione e la titolazione del finerenone in base a velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e potassiemia

BIBLIOGRAFIA

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
2. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1216-27.
3. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
4. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
5. Paolillo S, Marzano F, Bruzzese D, Di Santo M, Nardi E, Asile G, et al. Effects of dapagliflozin on mortality across the spectrum of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.*
6. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140.
7. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
8. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62.
9. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109-21.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
11. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2025;392(20):2001-12.
12. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2058-66.
13. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol.* 2014;4(3):965-94.
14. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int.* 2019;96(2):302-19.
15. Piko N, Bevc S, Hojs R, Ekart R. Finerenone: From the Mechanism of Action to Clinical Use in Kidney Disease. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(4).
16. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(9):884-94.
17. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.
18. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, et al. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep.* 2022;7(1):36-45.

19. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63.
20. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
21. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475-85.
22. Mc Causland FR, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Finerenone and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(2):159-68.
23. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1540-50.
24. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, Pantalone KM, Wanner C, Hamacher S, et al. Design and rationale of FINE-REAL: A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications*. 2023;37(4):108411.
25. Heerspink HJL, Birkenfeld AL, Cherney DZI, Colhoun HM, Ji L, Mathieu C, et al. Rationale and design of a randomised phase III registration trial investigating finerenone in participants with type 1 diabetes and chronic kidney disease: The FINE-ONE trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;204:110908.
26. Heerspink HJL, Agarwal R, Bakris GL, Cherney DZI, Lam CSP, Neuen BL, et al. Design and baseline characteristics of the Finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD) randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(2):308-19.
27. <https://clinicaltrials.gov/search?term=NCT06059664>
28. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254002>



SI RINGRAZIA PER IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE:



si ringrazia per il contributo non condizionante per la realizzazione del paragrafo specifico dal titolo
"Dislipidemie nella sindrome cardio-nefro-metabolica"



