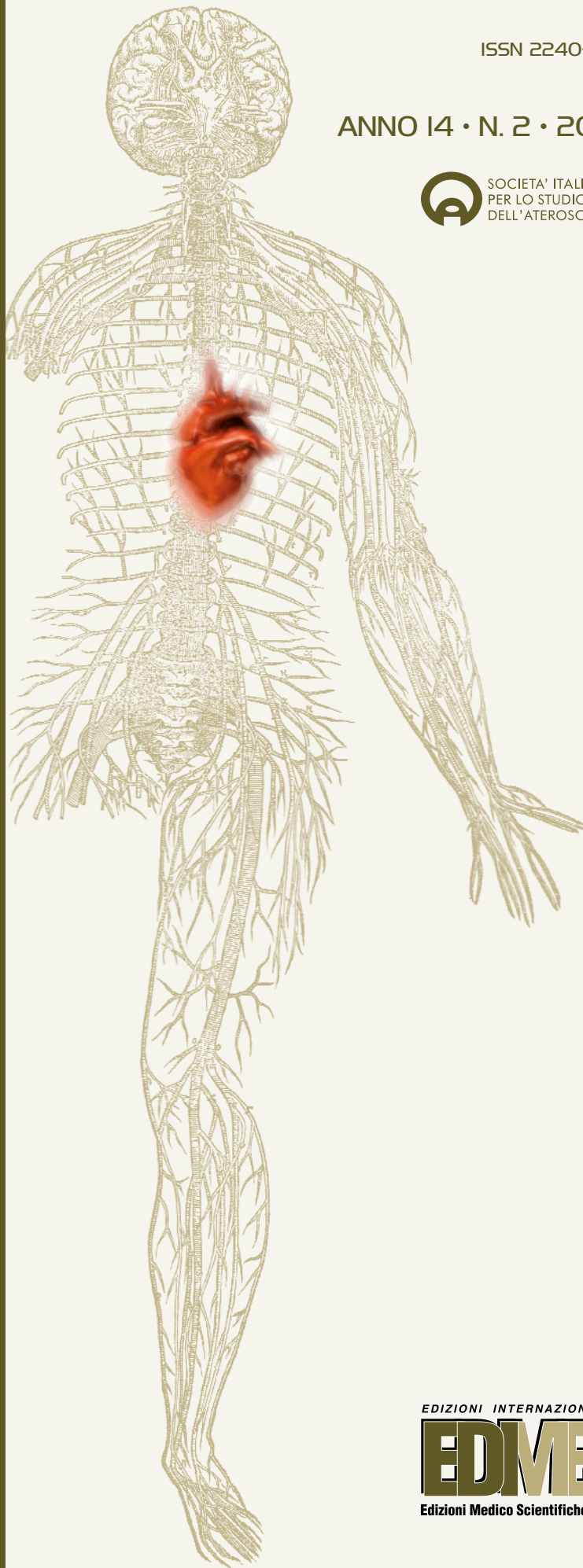


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

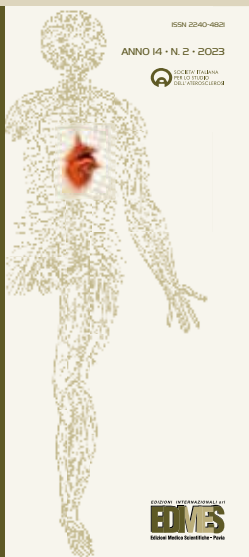
ANNO 14 • N. 2 • 2023

 SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttore scientifico
A.L. Catapano (Milano)

Editore
F. Angelico (Roma)

Vice Editori
M. Casula (Milano), D. Pastori (Roma)

Responsabili di area
Review e Linee Guida - P.E. Puddu (Roma)
Ricerca e Farmacologia - M. Gomaschi (Milano)
Studi Clinici - M. Pirro (Perugia)
Epidemiologia - S. Panico (Napoli)

Direttori emeriti
M. Averna, L. Cattin, G. Crepaldi
R. Fellin, E. Mannarino, E. Manzato
A. Mezzetti, G.F. Salvioli, A. Ventura

Gruppo giovani SISA
F. Baratta (Roma), S. Lugari (Parma),
A. Giammanco (Palermo)

Comitato di Redazione
A. Baragetti (Milano)
C.M. Barbagallo (Palermo)
A. Belfiore (Bari)
F. Bonacina (Milano)
M. Bucci (Chieti)
M. Del Ben (Roma)
O. Guardamagna (Torino)
M.R. Mannarino (Perugia)
T. Montalcini (Catanzaro)
L. Pisciotta (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
P. Tarugi (Modena)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale
E. Loggia
R. Zecca

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it; GIA@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

SOMMARIO

■ TERAPIA

Impiego della terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio alto e molto alto in Europa: discrepanza tra linee guida e pratica clinica reale..... 5

Use of lipid-lowering therapy in high and very high-risk patients in Europe: discrepancy between guidelines and actual clinical practice

Tiziana Montalcini

■ MARCATORI DI RISCHIO

Indice Trigliceridi-glicemia, insulino-resistenza e rischio cardiometabolico..... 15

Triglyceride-glucose index, insulin resistance and cardiometabolic risk

Francesco Baratta, Alessandra Colantoni, Maria Del Ben

■ MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

Inquinamento atmosferico, aterosclerosi e rischio cardiovascolare..... 29

Air pollution, atherosclerosis and cardiovascular risk

Anna Belfiore, Piero Portincasa, Agostino Di Ciaula

■ NUTRIZIONE

MAFLD: terapia dietetica e supplementi nutraceutici..... 42
MAFLD: dietary and nutraceutical approaches

Elena Formisano, Elisa Proietti, Livia Pisciotta

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

Notizie dall'American College of Cardiology 2023 57

Manuela Casula

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

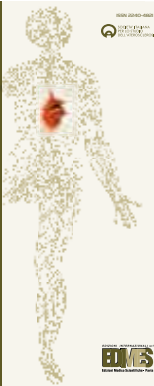
Divisione EDIMES

EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA

Via Riviera 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it



Consiglio Direttivo SISA

Alberico L. Catapano - *Presidente*
Carlo M. Barbagallo
Marco Bucci
Laura D'erasmo
Giuliana Fortunato
Luigi Gentile
Rossella Marcucci
Patrizia Suppressa
Maria Grazia Zenti
Marcello Arca - *Past President*
Matteo Pirro - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Riccardo Sarzani (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Gabriella Iannuzzo (Campania)
Daniele Pastori (Lazio)
Alberto Corsini (Lombardia)
Katia Bonomo
(Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)
Mauro Mantega (Sardegna)
Angelo Baldassare Cefalù
(Siculo-Calabria)
Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)
Marcello Rattazzi (Triveneto)
Massimo R. Mannarino (Umbria)



**SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI**

Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

Redazione *GIA*
Via Balzaretto, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (*GIA*), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
 - 2) Autori e loro affiliazione
 - 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
 - **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
 - **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ TERAPIA

Impiego della terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio alto e molto alto in Europa: discrepanza tra linee guida e pratica clinica reale

Questa interessante rassegna descrive quanto poco in Europa vengono raggiunti i target di C-LDL raccomandati dalle linee guida nei pazienti a rischio alto e molto alto. Gli studi di “real-world” mostrano infatti una notevole discrepanza tra le raccomandazioni delle linee guida, le attuali possibilità terapeutiche e la pratica clinica. La bassa percentuale di pazienti a rischio alto o molto alto a target per C-LDL suggerisce un maggior impiego di statine ad alta potenza e di terapie di associazione fin dalle prime fasi del trattamento.

Use of lipid-lowering therapy in high and very high-risk patients in Europe: discrepancy between guidelines and actual clinical practice

This interesting review describes how little guideline-recommended LDL-C targets are being achieved in high- and very-high-risk patients in Europe. Indeed, real-world studies show a significant discrepancy between guideline recommendations, current therapeutic possibilities and clinical practice. The low proportion of high- or very-high-risk patients at target for LDL-C suggests increased use of high-potency statins and combination therapies as first line treatments.

■ MARCATORI DI RISCHIO

Indice trigliceridi-glicemia, insulino-resistenza e rischio cardiometabolico

La rassegna prende in considerazione l'indice trigliceridemia-glicemia (TyG), un nuovo semplice test per la valutazione dell'insulino resistenza. L'indice TyG viene confrontato con i principali test ed indici proposti per la valutazione dell'insulino resistenza. Gli Autori descrivono i principali studi clinici che mostrano un elevato potere predittivo dell'indice TyG nei confronti dello sviluppo di complicanze metaboliche ed eventi cardiovascolari.

Triglyceride-glucose index, insulin resistance and cardiometabolic risk

The review concerns the triglycerides-glucose index (TyG), a new simple test for the assessment of insulin resistance. The TyG index is compared with the main tests and indices proposed for the assessment of insulin resistance. The Authors describe the main clinical studies that show a high predictive power of the TyG index towards the development of metabolic complications and cardiovascular events.

■ MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

Inquinamento atmosferico, aterosclerosi e rischio cardiovascolare

Viene trattato per la prima volta nel Giornale l'importante ruolo dell'inquinamento atmosferico nello sviluppo e progressione dell'aterosclerosi. La rassegna descrive il peso epidemiologico degli eventi cardiovascolari associati all'inquinamento ambientale, che supera di molto quello legato alla presenza dei tradizionali fattori di rischio. Gli Autori descrivono la complessa composizione degli inquinanti solidi e gassosi e sottolineano in particolare la pericolosità dell'esposizione a breve e a lungo termine ai particolati fini ed ultrafini in grado di superare le principali barriere dell'organismo. Inoltre, vengono descritte le evidenze epidemiologiche sulle relazioni tra inquinamento atmosferico, aterosclerosi e malattie cardiovascolari e i principali meccanismi fisiopatologici di induzione dell'aterogenesi e del danno cardiovascolare.

Air pollution, atherosclerosis and cardiovascular risk

The important role of air pollution in the development and progression of atherosclerosis is treated for the first time in the Journal. The review describes the epidemiological burden of cardiovascular events associated with environmental pollution, which far exceeds that associated with the presence of traditional risk factors. The Authors describe the complex composition of solid and gaseous pollutants and underline in particular the risks of short and long-term exposure to fine and ultrafine particulates capable of overcoming the main barriers of the organism. Furthermore, the epidemiological evidence on the relationships between air pollution, atherosclerosis and cardiovascular diseases and the main pathophysiological mechanisms of induction of atherogenesis and cardiovascular damage are described.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI

Notizie dall'American College of Cardiology 2023

TERAPIA

IMPIEGO DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE NEI PAZIENTI A RISCHIO ALTO E MOLTO ALTO IN EUROPA: DISCREPANZA TRA LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA REALE

Use of lipid-lowering therapy in high and very high-risk patients in Europe: discrepancy between guidelines and actual clinical practice

TIZIANA MONTALCINI

Professore Ordinario di Scienze Dietetiche, Internista, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

SUMMARY

The latest ESC/EAS guidelines have proposed new LDL-C reduction targets to be achieved in subjects belonging to very high, high and moderate cardiovascular risk categories. Today, for the treatment of hypercholesterolemia, in addition to statins, we have new and powerful drugs such as PCSK9 inhibitors, inclisiran and the bempedoic acid-ezetimibe combination, which are able to safely reduce the levels of C- LDL to values never reached before. This review analyzed the achievement of LDL-C targets in high and very high-risk patients at the European level, to understand whether current therapeutic strategies allow reaching the targets established by the guidelines. Overall, real-world studies conducted in Europe show a significant discrepancy between guideline recommendations, current therapeutic options and clinical practice, with a low percentage of patients at target. Furthermore, the majority of patients are on statin monotherapy and few on combination therapies with ezetimibe or more innovative drugs. The results underscore the importance of combination therapy as the first-line strategy in high- and very-high-risk patients.

Key words: *Guidelines, LDL-C target, statins, ezetimibe, PCSK9i, inclisiran, bempedoic acid.*

Indirizzo per la corrispondenza

Tiziana Montalcini
E-mail: tmontalcini@unicz.it

Introduzione

La prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari mira a migliorare la qualità della vita dei pazienti riducendo il rischio di progressione della malattia aterosclerotica, di ricoveri e di mortalità.

Una gestione subottimale della terapia ipolipemizzante, soprattutto nei pazienti a rischio alto e molto alto, influenza negativamente il raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL (C-LDL) nonché la comparsa di eventi cardiovascolari e la loro recidiva. A tal proposito, le statine sono state a lungo, e rimangono ancora nel nostro Paese, la prima opzione per la riduzione del C-LDL, anche a causa delle limitazioni sulla rimborsabilità delle altre terapie ipolipemizzanti, e hanno realizzato indubbiamente risultati eccezionali in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. Ci possiamo ritenere soddisfatti del controllo del C-LDL che otteniamo utilizzando questi farmaci?

Scopo di questa rassegna è quello di analizzare il raggiungimento dei target di C-LDL nei pazienti a rischio alto e molto alto a livello Europeo, comprendere se le attuali strategie terapeutiche consentono il raggiungimento dei target stabiliti dalle linee guida e, alla luce delle nuove evidenze, tracciare un percorso terapeutico semplificato e condivisibile tra tutti i professionisti che hanno in cura questa tipologia di pazienti.

I nuovi target di C-LDL

La pubblicazione dell'aggiornamento del 2019 delle linee guida ESC/EAS ha prodotto nuove raccomandazioni sugli obiettivi di C-LDL da raggiungere nei soggetti appartenenti alle categorie di rischio cardiovascolare molto alto, alto e moderato (1).

I nuovi target di C-LDL nascono dall'esigenza di incorporare in nuove linee guida, le recenti evidenze derivate dagli studi clinici con farmaci innovativi che, insieme agli studi con ezetimibe (2) e a quelli di randomizzazione mendeliana, hanno dimostrato che è possibile ottenere maggiori benefici clinici riducendo il C-LDL a valori bassissimi. Sebbene il concetto "the lower the better" sia, a livello teorico, ben consolidato in ambito lipidologico (3, 4), non è ancora chiaro come ottimizzare la terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio alto o molto alto per raggiungere i più bassi livelli di C-LDL e ridurre ulteriormente gli eventi cardiovascolari. Le attuali linee guida propongono, in tal senso, un approccio aggressivo raccomandando nuovi target di riduzione del C-LDL che risultano, quindi, più bassi rispetto alle precedenti linee guida del 2016 (1). Le nuove linee guida ESC/EAS forniscono raccomandazioni aggiornate relativamente ai trattamenti (modifiche dello stile di vita, nutraceutici e farmaci) che, in base alle categorie di rischio (aggiornate rispetto alle vecchie linee guida) e all'obiettivo da raggiungere, riducono i livelli dei lipidi plasmatici e, quindi, il rischio cardiovascolare. Oltre al raggiungimento dei target specifici per categoria di rischio, le attuali linee guida raccomandano, in tutti i pazienti a rischio alto o altissimo, una riduzione del C-LDL almeno del 50% indipendentemente dal livello di partenza (1). Questo è un aspetto distintivo delle attuali linee guida rispetto alle precedenti. Inoltre le linee guida 2019 suggeriscono un target di C-LDL molto basso (<40 mg/dl) per i pazienti che vanno incontro ad un ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni dal primo, il che rappresenta un'altra novità rispetto alla versione precedente delle linee guida (Tabella 1).

Tabella 1 - Target di LDL-C da raggiungere nei diversi gruppi di rischio secondo le nuove linee guida ESC/EAS.

	A rischio molto alto	A rischio molto alto in trattamento con secondo evento entro 2 anni dal primo	Ad alto rischio	A rischio moderato	A basso rischio
Obiettivi	Riduzione di LDL-C di almeno il 50% rispetto al valore basale e inferiore a 1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	Riduzione di LDL-C inferiore a 1,0 mmol/l (<40 mg/dl)	Riduzione di LDL-C di almeno il 50% rispetto al valore basale e inferiore a 1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	Riduzione di LDL-C inferiore a 2,6 mmol/l (<100 mg/dl)	Riduzione di LDL-C inferiore a 3,0 mmol/l (<116 mg/dl)
Intervento	Modifiche dello stile di vita + trattamento farmacologico (Statine AI alta dose; terapia di combinazione)	Modifiche dello stile di vita + trattamento farmacologico (Statine AI alta dose; terapia di combinazione)	Modifiche dello stile di vita + trattamento farmacologico (iniziare con Statine AI; terapia di combinazione)	Modifiche dello stile di vita; considerare il trattamento farmacologico (iniziare con Statine MI)	Modifiche dello stile di vita

AI, alta efficacia; MI, moderata intensità.

Un nuovo armamentario per raggiungere il goal terapeutico

Sono ormai disponibili forti evidenze provenienti da studi sperimentali, trial clinici, epidemiologici e genetici che dimostrano che la riduzione dei livelli di C-LDL, anche a valori estremamente bassi, non rappresenta un pericolo per la salute (5). È indubbio che le statine siano dei farmaci efficaci e sicuri che consentono di raggiungere i target di C-LDL e ottenere quella riduzione del 50% del C-LDL raccomandata dalle linee guida. Purtroppo spesso i clinici sono costretti a prescrivere la “dose massima tollerata” di una statina o a sospendere la stessa a causa della persistenza di sintomi mialgici (6). Esiste, inoltre, una variabilità interindividuale della risposta alle statine (7), sia relativamente agli effetti terapeutici che alle reazioni avverse. Questa variabilità dipende da fattori di tipo genetico, metabolico, di genere, può essere legata all'età o alle interazioni farmacologi-

che (8). Pertanto diversi fenomeni limitano l'efficacia delle statine in monoterapia.

Le evidenze suggeriscono in maniera netta che è più vantaggioso, nei pazienti a rischio alto e molto alto, associare altre terapie non statiniche, come ezetimibe, piuttosto che aumentare il dosaggio delle statine (9). Negli ultimi anni il panorama dei trattamenti per l'ipercolesterolemia si è, altresì, arricchito grazie allo sviluppo e commercializzazione di nuovi e potenti farmaci come gli inibitori di PCSK9, inclisiran e la combinazione acido bempedoico-ezetimibe, che sono in grado di ridurre, in tutta sicurezza, i livelli di C-LDL a valori mai raggiunti in precedenza (10, 11) *Tabella 2*. L'associazione di una statina con ezetimibe consente di sfruttare il meccanismo della “doppia inibizione” e quindi ridurre maggiormente la colesterolemia. L'ezetimibe inibisce in modo specifico l'attività della proteina trasportatrice Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) impedendo il trasferimento del colesterolo dal lume intestinale all'in-

Tabella 2 - Riduzione % di C-LDL con farmaci ipolipemizzanti in monoterapia e terapia di combinazione (IO, II).

	Riduzione % di C-LDL: in monoterapia	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine MI	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine HI	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine HI + Ezetimibe	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine HI + Ezetimibe + Ac. Bempedoico
Statina MI	40				
Statina HI	50				
Ezetimibe	25	55	63		
Ac. Bempedoico	23 (18) ^a	51	59	69	
Ac. Bempedoico + Ezetimibe	42 (38) ^a	63	69		
Evolocumab 140 (due volte al mese)	65	79	83	87	89
Alirocumab 150 (due volte al mese)	62	77	81	85	88
Alirocumab 75 (due volte al mese)	53	72	77	82	85
Alirocumab 300 (una volta al mese)	52	71	76	82	85
Inclisiran (due volte all'anno)	50	70	75	81	85

(Tratto da L. Masana et al. *Pharmacol Res.* 2023; 190: 106738).

Legenda: MI: moderata intensità; HI: alta intensità; a: % Riduzione di C-LDL con statine.

terno dell'enterocita e favorendone l'escrezione. Sebbene ezetimibe determini una risposta compensatoria all'inibizione dell'assorbimento, aumentando la sintesi endogena di colesterolo, la sua azione risulta cooperativa, in quanto previene l'aumentato assorbimento indotto dalle statine e, viceversa, la statina inibisce l'aumentata sintesi indotta da ezetimibe. Con la combinazione statine-ezetimibe-acido bempedoico oppure statine-ezetimibe-iPCSK9, o negli intolleranti alle statine, ezetimibe-acido bempedoico, o ancora, ezetimibe-bempedoico- iPCSK9, si sfruttano diversi meccanismi di inibizione epatica della sintesi del

colesterolo oltre ad aumentare l'espressione dei recettori per C-LDL e, in concomitanza, inibire l'assorbimento a livello intestinale. PCSK9 è un enzima della classe delle proteasi che, giunto a maturazione, viene secreto nel sangue andando a legare LDLR nella sua porzione extra-cellulare promuovendone la degradazione lisosomiale e quindi bloccando il suo riciclo sulla membrana cellulare. Attualmente l'approccio più avanzato, dal punto di vista clinico, è rappresentato dall'utilizzo degli anticorpi monoclonali (mAbs) antiPCSK9, i quali hanno come effetto finale una maggiore espressione del recettore delle LDL (LDLR)

a livello epatico, che determina un importante diminuzione del C-LDL oltre ad una riduzione dei livelli di lipoproteina (a) e di trigliceridi. La terapia con gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 è in grado di abbassare i livelli circolanti di C-LDL anche fino al 60% in monoterapia o in aggiunta alla terapia con statine (12, 13). Inclisiran è il capostipite di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti che agisce con un meccanismo di silenziamento genico che determina la degradazione dell'RNA messaggero responsabile della sintesi della PCSK9. Ne consegue un aumento dell'espressione di LDLR sulla superficie degli epatociti e una riduzione del C-LDL del 50% (14). L'acido bempedoico è il primo farmaco appartenente alla classe degli inibitori dell'ATP citrato liasi (ACL) che, in mono somministrazione giornaliera, riduce la biosintesi del colesterolo. L'acido bempedoico è un profarmaco che viene attivato dalla acil-CoA sintetasi a catena molto lunga-1 (ACSVL1). L'assenza di ACSVL1 nel muscolo scheletrico permette all'acido bempedoico di espletare effetti ipocolesterolemizzanti senza provocare la miotossicità che è descritta con le statine (15). L'associazione acido bempedoico/ezetimibe riduce il C-LDL del 38% rispetto ad un trattamento di base con statine alla dose massima tollerata (16).

Gli studi di "real-world" in Europa

Una significativa discrepanza tra le conoscenze acquisite in tema di trattamento delle dislipidemie, le possibilità terapeutiche attuali e la pratica clinica è stata ampiamente evidenziata da una serie di studi osservazionali di "real-world" condotti in Europa, che complessivamente giungono alla conclusione che le raccomandazioni delle linee guida risultano, nel corso degli anni, sempre disattese e i goal terapeutici vengono raggiunti in una percentuale insoddisfa-

cente di pazienti (17). Per esempio, l'analisi 2013-17 dei dati dei registri nazionali di Svezia (*SWEDHEART*), ha focalizzato l'attenzione sui pazienti con IMA recente andando a valutare la terapia ipolipemizzante e il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL in base alle linee guida ESC/EAS 2011 e 2016, a 6-10 settimane e successivamente 12-14 mesi dopo l'evento (18). Sebbene la maggior parte dei pazienti, ad un anno dall'evento, fosse in trattamento con statine ad alta intensità, solo un paziente su tre raggiungeva il livello di C-LDL raccomandato dalle linee guida del 2011. Tra coloro che avevano raggiunto un livello di C-LDL <70 mg/dl, due su cinque non avevano ottenuto la riduzione del C-LDL del 50% contemplata dalle linee guida ESC/EAS 2016 (18). In questa rilevazione, il 69% dei pazienti risultava in terapia con statine ad alta intensità e solo il 10,2% assumeva, a 12-14 mesi dall'evento, una statina associata ad ezetimibe. Questi dati suggerivano, già allora, l'importanza di un cambio di rotta nel management del paziente dislipidemico a rischio molto alto, facendo emergere la necessità di ricorrere alla terapia di combinazione statina-ezetimibe, eventualmente, anche con inibitori del PCSK9.

Lo studio *SAFEHEART* è stato uno studio nazionale spagnolo, prospettico, con 5 anni di follow-up condotto in una coorte di pazienti FH eterozigote accertati molecularmente, inclusi nel registro *SAFEHEART* (19). La coorte era composta da 1.264 FH, con età media di 49,5 anni e storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) nel 13,0% dei pazienti. Circa l'80% dei pazienti analizzati in questo studio assumeva una dose massima di ipolipemizzanti. Il valore medio di C-LDL era di 165 mg/dl e la statina più ampiamente prescritta risultava atorvastatina (nel 46,6% dei pazienti trattati). Alla prima valutazione, ben il 96,5% dei pazienti non raggiungeva l'o-

biiettivo di C-LDL (C-LDL <100 mg/dl). Al follow-up, la prescrizione di rosuvastatina aumentava dal 12,5% al 35,4% e la concentrazione plasmatica di C-LDL diminuiva in media del 16%, raggiungendo un valore di circa 137 mg/dl. Il target di C-LDL è stato raggiunto in meno del 10% dei partecipanti allo studio. La percentuale di pazienti che raggiungeva il target al follow-up è risultata maggiore tra coloro che assumevano una terapia di combinazione (19). Questo studio ha ben sottolineato che i pazienti con FH, che sono affetti da una delle malattie genetiche più comunemente associata a malattia coronarica precoce, necessitano di una terapia ipolipemizzante più aggressiva per prevenire la ASCVD prematura e sono candidati a ricevere una terapia di combinazione, anche con nuovi farmaci come gli inibitori di PCSK9.

Lo studio *EYESHOT Post-MI* è stato uno studio osservazionale, trasversale, multicentrico, iniziato nel 2017 (20) che ha avuto l'obiettivo principale di valutare l'utilizzo a lungo termine (da 1 a 3 anni) delle terapie raccomandate dalle linee guida internazionali in pazienti con pregresso IMA afferenti a strutture cardiologiche (reparti e/o ambulatori italiani di cardiologia) (20). Questo studio ha rivelato, nel nostro Paese, importanti cambiamenti sia nelle caratteristiche demografiche che nelle strategie di trattamento di questi pazienti a rischio molto alto. Tra i vari risultati è emerso che, all'aumentare della categoria di rischio, incrementava la prescrizione di farmaci "cardiologici", che ovviamente rappresenta un fenomeno atteso, mentre i farmaci ipolipemizzanti registravano un inaspettato sostanziale calo (20). Nello specifico, l'impiego di statine e ezetimibe è risultato paradossalmente inferiore nei pazienti a più alto rischio di nuovi eventi cardiovascolari rispetto a quelli a basso rischio (21).

Nella stessa direzione vanno i risultati

della survey *EUROASPIRE V* (2016-2017) (22), che aveva coinvolto 131 centri in 27 paesi europei e aveva incluso pazienti ospedalizzati per un evento coronarico con un follow-up tra i 6 mesi-2 anni. L'indagine ha rivelato nella maggior parte dei pazienti coronarici, sulla base delle raccomandazioni delle linee guida "Joint European Societies" (JES) 2016, il mancato raggiungimento degli obiettivi di C-LDL, pressione arteriosa, glicemia nonché di tutti quelli che attengono alle modifiche dello stile di vita. L'indagine *EUROASPIRE V* ha rivelato in più di due terzi dei pazienti un controllo dei lipidi nel sangue insoddisfacente (C-LDL >70 mg/dl). La maggior parte dei pazienti era in trattamento con statine, ma solo la metà con statine ad alta intensità. Inoltre questa indagine ha evidenziato un sottoutilizzo delle statine nelle donne (22).

In anni più recenti, lo studio trasversale *DA VINCI* ha confermato la persistenza, in Europa, di un divario tra le linee guida (sia 2016 che 2019) e la pratica clinica nella gestione delle dislipidemie (17). Questo studio aveva arruolato consecutivamente 5888 adulti in 18 paesi europei, tra il giugno 2017 e il novembre 2018, in terapia con farmaci ipolipemizzanti e provenienti sia dal setting ospedaliero che delle cure primarie. Di questi, 3.000 individui erano in prevenzione primaria e 2.888 in prevenzione secondaria, dei quali il 97% era affetto da malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) accertata, il 22% da malattia coronarica, il 41% cerebrale e il 37% periferica. L'obiettivo era descrivere, nella maniera più esaustiva possibile, le strategie terapeutiche messe in campo per raggiungere il target di C-LDL in Europa per la prevenzione primaria e secondaria di ASCVD, in diversi contesti sanitari e di popolazione. Nel complesso è risultato che solo il 54% dei pazienti aveva raggiunto i goal terapeutici

delle raccomandazioni del 2016. Gli obiettivi di C-LDL erano stati raggiunti maggiormente tra gli individui classificati a basso rischio cardiovascolare. Sebbene gli obiettivi ESC/EAS di C-LDL per i pazienti ad altissimo rischio non sono distinguibili tra prevenzione primaria e secondaria, fu osservato un maggior utilizzo di statine ad alta intensità nei pazienti in prevenzione secondaria. Tra i pazienti trattati con statine ad alta intensità in monoterapia, gli obiettivi di C-LDL sono stati raggiunti solo nel 22% dei pazienti in prevenzione primaria a rischio molto alto e nel 45% dei pazienti con ASCVD accertata. Tra i pazienti con ASCVD, l'uso di statine ad alta intensità risultava significativamente maggiore tra quelli affetti da malattia coronarica rispetto ai soggetti con vasculopatia periferica o cerebrale (17).

Al completamento dello Studio DA VINCI, furono pubblicate le linee guida ESC/EAS 2019. Analizzando i dati alla luce di queste ultime raccomandazioni ancora più stringenti, solo un quinto dei partecipanti allo studio raggiungeva gli obiettivi di C-LDL (17). Alla luce di questi risultati, gli autori dello studio hanno suggerito, per coloro che sono ad alto rischio e non raggiungono il goal terapeutico, una terapia aggiuntiva non statinica, come ezetimibe o inibitori di PCSK9, che determinerebbe un'ulteriore riduzione del C-LDL del 20-25% e 50-60%, rispettivamente. Questo effetto è coerente con il concetto che il raddoppio delle dosi di statine determina, in media, solo un ulteriore 6% di riduzione del C-di LDL (9).

A tal proposito, nello studio ZETELD (23), condotto in 1053 pazienti di età superiore ai 65 anni con ipercolesterolemia, ad alto rischio cardiovascolare, l'aggiunta di ezetimibe ad atorvastatina in alternativa al raddoppio della dose di quest'ultima, ha determinato una maggior riduzione del C-LDL rispetto al raddoppio della dose di sta-

tina sia a 6 che a 12 settimane (dopo 12 settimane: -23% con la combinazione *vs* -18% con statina in monoterapia), senza differenze relativamente al profilo di sicurezza. Anche la percentuale di soggetti che raggiungeva i livelli target di C-LDL risultava significativamente maggiore con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia (obiettivo <70 mg/dl a 6-12 settimane in 44-47% *vs* 18-32%). L'aggiunta di ezetimibe si è rivelata molto più efficace rispetto al raddoppio della dose di statina in numerosi studi clinici e soprattutto nei pazienti ad alto rischio. Un'analisi aggregata dei dati di oltre 21.000 pazienti, che ha valutato sistematicamente i fattori associati all'efficacia della terapia ipolipemizzante, ha dimostrato che la co-somministrazione di ezetimibe con una statina determina riduzioni significativamente maggiori di C-LDL, così come un maggiore raggiungimento degli obiettivi raccomandati dalle linee guida per il C-LDL, nei soggetti naïve così come in coloro che sono già in terapia con una statina (24). Una sottoanalisi dello studio IMPROVE-IT, che ha analizzato la popolazione arruolata (post sindrome coronarica acuta) in base a tre livelli di rischio, ha dimostrato come la terapia di associazione con ezetimibe realizzava una significativa riduzione del rischio assoluto di un primo evento CV soprattutto nei pazienti ad alto rischio (25).

A conferma di ciò, nello studio DA VINCI sopra citato, la maggiore percentuale di soggetti a target si è registrata tra coloro che assumevano una terapia di associazione (58% *vs* 22% in base alle linee guida 2019) (17).

Il progetto *Treat to Target* ha fornito una prova schiacciante della superiorità dell'uso della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con statina (26). In questo studio, circa 3.000 pazienti con una storia di ictus ischemico o attacco ischemi-

co transitorio sono stati randomizzati per essere trattati con farmaci ipolipemizzanti al fine di ottenere un C-LDL inferiore a 70 mg/dl o tra 90 e 110 mg/dl, indipendentemente dalla tipologia di farmaci. Il gruppo con l'obiettivo più basso di C-LDL ha registrato una riduzione del 30% nell'endpoint primario (MACE a cinque componenti). È interessante che per raggiungere questi obiettivi sono stati utilizzate statine in monoterapia nel 93% dei pazienti nel braccio con colesterolo più alto mentre il 40% dei pazienti nel braccio con C-LDL più basso ha ricevuto una terapia di combinazione (statina più ezetimibe).

Anche lo studio *SANTORINI*, più recentemente, tra marzo 2020 e febbraio 2021, ha valutato, in un contesto "real world" Europeo, l'attuale gestione del paziente dislipidemico a rischio cardiovascolare alto o molto alto (27). Si è trattato di uno studio osservazionale, prospettico e multinazionale che ha arruolato 9.044 individui in circa 800 centri di 14 paesi Europei. Circa il 70% dei partecipanti proveniva dal setting ospedaliero e circa il 78% era affetto da ASCVD. All'esame iniziale, i livelli medi di C-LDL sono risultati di 93 mg/dl, al di sopra dei livelli raccomandati sia dalle linee guida ESC/EAS del 2019 che quelle del 2016, e solo il 20% della popolazione è risultata a target. La maggior parte dei pazienti dello studio *SANTORINI* era in monoterapia (53%) con una statina alla massima dose tollerata, mentre una terapia di combinazione veniva riscontrata solo nel 25,6% dei partecipanti, essendo rappresentata prevalentemente dalla combinazione di una statina con ezetimibe. Una simulazione basata sui dati del registro *SANTORINI* ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe ad una statina a moderata/alta efficacia farebbe incrementare dal 23% al 40% il tasso di pazienti a target. L'ulteriore aggiunta di acido bempedoico, l'ultima novità per il tratta-

mento dell'ipercolesterolemia, determinerebbe il raggiungimento del target in ben il 60% dei pazienti.

Lo scenario futuro

Gli studi hanno ormai fatto chiarezza sull'efficacia dei modelli terapeutici basati sull'associazione di più farmaci, un approccio largamente utilizzato in altri ambiti per il controllo di fattori di rischio cardiovascolare, come ad esempio l'ipertensione. Questo approccio rimane ancora scarsamente praticato per la terapia ipolipemizzante. Alla luce della mole di dati oggi disponibili, l'atteggiamento troppo prudente dei clinici e dei decisori politici Europei in ambito di ipercolesterolemia è da stigmatizzare. Ogni riduzione di 1,0 mmol/L del livello di C-LDL comporta una riduzione del 12% della mortalità vascolare (28). Pertanto, preso atto dei rilevanti limiti delle statine in monoterapia quali agenti terapeutici nella gestione clinica dell'ipercolesterolemia, altre possibilità dovrebbero essere prese in considerazione. L'associazione, ad una statina, di nuovi farmaci efficaci e sicuri risulta fondamentale per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari. È necessario ribadire per i pazienti con FH la forte raccomandazione all'utilizzo di una terapia di combinazione, magari già come terapia di primo livello. A tal proposito continua ad esserci un importante divario tra le attuali modalità di trattamento e le indicazioni che provengono dai recenti studi clinici, con molto spazio per il miglioramento in termini di utilizzo di iPCSK9 e, in prospettiva, di inclisiran.

Le statine rimangono certo il caposaldo nel trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare ma la terapia con queste molecole è gravata da un rischio non trascurabile di intolleranza,

riscontrabile nel 10-20% dei pazienti avviati a tale terapia. Negli intolleranti alle statine, la nuova molecola acido bempedoico può svolgere un ruolo importantissimo, ponendosi, specie se associata ad ezetimibe, come alternativa scientificamente credibile alle statine. Infatti è stato di recente dimostrato nei pazienti in prevenzione primaria o secondaria che non possono assumere le dosi di statine raccomandate dalle linee guida, che l'acido bempedoico riduce significativamente il rischio di un eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale) o di rivascularizzazione del 13% rispetto al placebo dopo circa 40 mesi di follow-up, con una differenza assoluta nell'incidenza tra i gruppi di 1,6 punti percentuali (29).

Conclusioni

Mai come oggi viviamo dei cambiamenti profondi in ambito lipidologico e della prevenzione delle malattie cardiovascolari grazie all'innovazione farmaceutica che ha rivoluzionato le cure. La medicina personalizzata è oggi realizzabile e deve essere realizzata perché ogni persona è unica, anche nella malattia. I dati acquisiti nella pratica clinica quotidiana (real world data) insieme alle informazioni che derivano dai test genetici e quelle fornite da biomarcatori hanno trasformato il modo di trattare i pazienti dislipidemici con elevato rischio cardiovascolare e consentono di arrivare a formulare la migliore terapia da adottare. Pertanto, la terapia di combinazione, personalizzata, oggi può e deve rappresentare la strategia di prima linea nei pazienti a rischio alto e altissimo (30).

RIASSUNTO

Le ultime linee guida ESC/EAS hanno proposto nuovi target di riduzione del C-LDL da raggiungere nei soggetti appartenenti alle categorie di rischio cardiovascolare molto alto, alto e moderato. Il trattamento per l'ipercolesterolemia si è, altresì, arricchito, oltre alle statine, grazie allo sviluppo e commercializzazione di nuovi e potenti farmaci come gli inibitori di PCSK9, inclisiran e la combinazione acido bempedoico-ezetimibe, che sono in grado di ridurre, in tutta sicurezza, i livelli di C-LDL a valori mai raggiunti in precedenza. Questa rassegna ha analizzato il raggiungimento dei target di C-LDL nei pazienti a rischio alto e molto alto a livello Europeo, per comprendere se le attuali strategie terapeutiche consentono il raggiungimento dei target raccomandati dalle linee guida. Nel complesso, gli studi di "real-world" realizzati in Europa mostrano una notevole discrepanza tra le raccomandazioni delle linee guida, le possibilità terapeutiche attuali e la pratica clinica, con una bassa percentuale di pazienti a target. Inoltre, la maggioranza dei pazienti è in monoterapia con statine e pochi con terapie di combinazione con ezetimibe o con farmaci più innovativi. I risultati sottolineano l'importanza della terapia di combinazione che deve rappresentare la strategia di prima linea nei pazienti a rischio alto e molto alto.

Parole chiave: *Linee guida, C-LDL target, statine, ezetimibe, PCSK9i, inclisiran, acido bempedoico.*

Bibliografia

1. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk Eur Heart J. 2020; 41: 111-188.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015; 372: 2387-2397.
3. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA Cardiol. 2017; 2: 547-555.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359: 2195-2207.
5. Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL)

- LDL cholesterol. *European Heart Journal*. 2021; 42: 2154-216.
6. Pigna G, et al. *Giornale Italiano dell'arteriosclerosi- GIA*. 2011; 2 (4).
 7. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 485-494.
 8. Ridker PM, Mora S, Rose L, JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1373-1379.
 9. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al., (the ACTE Study). Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011; 108: 523-530.
 10. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res*. 2023; 190: 106738.
 11. Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11: e025551.
 12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 4 (376): 1713-1722.
 13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 29 (379): 2097-2107.
 14. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11 (2): 109-119.
 15. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 556-567.
 16. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 593-603.
 17. Ray KK, et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Aug 28. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
 18. Allahyari A, Jernberg T, Lautsch D, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol target attainment according to the 2011 and 2016 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines in patients with a recent myocardial infarction: nationwide cohort study, 2013-17. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021; 7: 59-67.
 19. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients with Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1278-1285.
 20. De Luca L, Piscione F, Colivicchi F, et al. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years from a myocardial infarction: The EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol*. 2018; 273: 8-14.
 21. Colivicchi F, Di Fusco SA, Gulizia MM, et al. Risk stratification and secondary prevention post-myocardial infarction: insights from the EYESHOT Post-MI study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021; 22: 478-485.
 22. Vynckier P, Ferrannini G, Rydén L, et al. Medical Treatment in Coronary Patients: Is there Still a Gender Gap? Results from European Society of Cardiology EUROASPIRE V Registry. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35 (4): 801-808.
 23. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or =65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010; 105: 656-663.
 24. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis*. 2014; 237: 829-837.
 25. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 911-921.
 26. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (9): 10.
 27. Ray KK, et al. European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain 2022.
 28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397-405.
 29. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1353-1364.
 30. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43 (8): 830-833.

MARCATORI DI RISCHIO

INDICE TRIGLICERDI-GLICEMIA, INSULINO-RESISTENZA E RISCHIO CARDIOMETABOLICO

Triglyceride-glucose index, insulin resistance and cardiometabolic risk

FRANCESCO BARATTA, ALESSANDRA COLANTONI, MARIA DEL BEN*Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza, Università di Roma***SUMMARY**

The insulin resistance (IR) associates with a 3 times greater risk of developing cardiovascular events during lifetime, while the risk associated with the diagnosis of metabolic syndrome is doubled. The hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC) represents the gold standard diagnostic test for IR. However, HEC is very difficult to translate into clinical practice. Among the many scores proposed to diagnose IR, the triglyceridemia-glycemia (TyG) index showed, in the validation studies, a better agreement with the HEC than that showed by the homeostatic model assessment 1 (HOMA1), with good performance also in patients with type II diabetes mellitus receiving pharmacological treatment. Furthermore, TyG has shown a high predictive role for the development of both metabolic and cardiovascular complications. The purpose of this narrative review is to discuss the most recent evidence on the use of the TyG index as IR marker and as predictor of cardiometabolic events.

Key words: *Insulin resistance, metabolic syndrome, triglycerides-glycemia index, cardiovascular risk.*

**Sindrome metabolica
ed insulino-resistenza**

L'insulino resistenza (IR) è caratterizzata dall'incapacità di una determinata quantità di insulina (sia essa endogena od esogena) di aumentare l'uptake e l'utilizzo del glucosio con la stessa efficacia registrata nei soggetti con normale insulino sensibili-

tà (1). La definizione di IR è evoluta nel tempo. Fu dapprima identificata come una rara condizione di resistenza farmacologica all'insulina esogena, propria di quei pazienti diabetici insulino-dipendenti che richiedevano la somministrazione di almeno 200 UI al giorno di insulina per evitare l'instaurarsi della cheto-acidosi diabetica (2). Nel 1960 fu dimostrato per la prima volta che i livelli di insulina endogena, in risposta alla somministrazione di glucosio, risultavano aumentati nei pazienti diabetici insulino-indipendenti (3). Infine, furono Ka-

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Baratta

E-mail: francesco.baratta@uniroma1.it

ram e colleghi (4), nel 1964, ad evidenziare un aumentato fabbisogno di insulina basale nei pazienti diabetici, per il mantenimento dell'omeostasi glicemica. Tre anni più tardi, Bagdade et al. (5) posero in stretta correlazione l'entità del sovrappeso con i livelli di glicemia basale. Fu nel 1988, che Reaven identificò l'IR come una condizione correlata ad un aumentato rischio cardiovascolare, in conseguenza delle alterazioni metaboliche ad essa associate (6). Tuttavia, sarà egli stesso, molti anni più tardi, ad ammettere che, per la scarsa propensione della comunità scientifica di allora ad accettare la correlazione tra insulino-resistenza e malattie cardiovascolari, conio, nello stesso anno, la definizione di Sindrome X (7).

Con il nome di Sindrome X, Reaven identificava per primo un cluster di alterazioni metaboliche associate all'insulino-resistenza (IR), causa, a loro volta, dell'aumento del rischio cardiovascolare (CV) osservabile nei pazienti insulino-resistenti, anche in assenza di diabete (6). Successivamente, fu adottata la definizione di Sindrome Metabolica (MetS) per distinguere la condizione identificata da Reaven dalla Sindrome X cardiaca (8). Sarà l'Organizzazione Mondiale della Sanità a standardizzare, per la prima volta, nel 1998, la definizione di MetS, definita come la presenza di almeno due condizioni tra aumentata pressione arteriosa (PA), ipertrigliceridemia, ridotto colesterolo

lo HDL (HDL-C), obesità, e microalbuminuria in associazione con l'insulino-resistenza od il diabete (9). Negli anni sono stati effettuati numerosi tentativi per ottenere classificazioni più accurate, fino a giungere al più recente sviluppo dei criteri armonizzati per la diagnosi di MetS (10) (Tabella 1).

Ad oggi, la stretta correlazione tra insulino resistenza, sindrome metabolica e rischio cardiovascolare, differentemente da quanto accadeva quasi 40 fa, è ampiamente condivisa. Si stima che la presenza di una condizione di insulino-resistenza possa associarsi ad un rischio 3 volte maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari nell'arco della vita (11), mentre il rischio associato alla diagnosi di sindrome metabolico sarebbe doppio (12).

La diagnosi di insulina-resistenza

L'insulino-resistenza e l'insulino sensibilità possono essere valutate mediante l'impiego di tests clinici più o meno complessi o mediante il calcolo di indici basati sulla misurazione di parametri di laboratorio di comune uso clinico (Tabella 2).

Clamp euglicemico iperinsulinemico (HEC)

Il gold standard diagnostico per la definizione del livello di insulino-sensibilità e la conseguente eventuale diagnosi di insulino-resistenza è rappresentato dal clamp

Tabella 1 - Criteri armonizzati per la diagnosi di Sindrome metabolica.

La diagnosi richiede 3 dei seguenti 5 fattori di rischio:	
↑ Circonferenza vita	Definizioni specifiche per etnie e regioni (Europei: ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne)
↑ Trigliceridemia (o in trattamento specifico)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
↓ Colesterolo HDL (o in trattamento specifico)	Uomini: < 40 mg/dL (1.0 mmol/L); Donne: < 50 mg/dL (1.3 mmol/L).
↑ Pressione arteriosa (o in trattamento specifico)	Sistolica ≥ 130 mmHg e/o diastolica ≥ 85 mmHg
↑ Glicemia (o in trattamento specifico)	≥ 100 mg/dL

Tabella 2 - Metodi di valutazione dell'insulino-resistenza.

Clamp euglicemico iperinsulinemico (HEC)	Il valore M è quel valore di destrosio infuso (espresso come grammi per kg di massa grassa al minuto) necessario per mantenere la glicemia costante
Modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR)	$HOMA - IR = \frac{glicemia \left(\frac{mg}{dl}\right) * insulinemia \left(\frac{mU}{L}\right)}{405} = \frac{glicemia \left(\frac{mU}{L}\right) * insulinemia \left(\frac{mg}{dl}\right)}{22,5}$ $HOMA - \% \beta = \frac{20 * insulinemia \left(\frac{mU}{L}\right)}{glicemia \left(\frac{mU}{L}\right) - 3,5} = \frac{360 * insulinemia \left(\frac{mg}{dl}\right)}{glicemia \left(\frac{mg}{dl}\right) - 63}$
Indice quantitativo per l'insulino-sensibilità (QUICKI)	$QUICKI = \frac{1}{\log(insulina) + \log(glicemia)}$
MATSUDA Index	$MATSUDA = \frac{1000 \sqrt{G_0 * I_0 * G_{media} * I_{media}}}{1000}$
Rapporto trigliceridi/HDL-C	Trigliceridi/HDL-C
Indice trigliceridi-glicemia (TyG)	$TyG = \ln[(trigliceridi * glicemia)]/2$

euglicemico iperinsulinemico (HEC) (13). Il test ha inizio, dopo un periodo di digiuno notturno di almeno 12-14 ore, con la somministrazione di 5-120 μ IU/m²/min di insulina. La iniziale somministrazione di insulina, che deve essere controbilanciata dall'infusione di destrosio al 20% per mantenere i livelli di glicemia costanti, sopprime la produzione epatica di glucosio e ne aumenta l'uptake muscolare ed adipocitario. Lo stato di equilibrio è raggiunto quando l'infusione di destrosio, la glicemia e l'insulinemia si mantengono costanti (con un coefficiente di variazione inferiore al 5%) per almeno 30 minuti. A questo punto, assumendo la totale soppressione della produzione epatica di glucosio, la quantità di destrosio infusa (M) equivale a quella utilizzata (13). Quando, all'infusione costante di 40 μ IU/m²/min di insulina, l'M necessario per mantenere l'euglicemia è inferiore a 4,8 mg/kg_{FFM}/min (FFM = free fat mass - massa grassa) è possibile fare diagnosi di IR (14). Tuttavia, date le diffi-

coltà connesse alla realizzazione dell'HEC, seppur rimanga il gold standard per la diagnosi di IR e lo strumento diagnostico di elezione negli studi scientifici, quest'ultimo rappresenta una metodica molto difficile da traslare nella comune pratica clinica. Per questi motivi, sono stati prodotti molti sforzi per l'identificazione di score di rischio per la diagnosi di IR che prevedano l'utilizzo di parametri di facile e comune misurazione nell'usuale pratica clinica. Tra questi, quelli maggiormente validati sono: il modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR), l'HOMA 2, l'indice quantitativo per l'insulino sensibilità (QUICKI), l'indice trigliceridi-glicemia (TyG Index), il rapporto triglicerici (Tg) - HDL (TG/HDL Ratio) ed il Matsuda Index (15).

Modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza (HOMA-IR)

Il modello HOMA, principalmente conosciuto per il calcolo dell'insulino-sensibi-

$$HOMA - IR = \frac{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right)}{405} =$$

$$\frac{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right) * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right)}{22,5}$$

$$HOMA - \% \beta = \frac{20 * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right)}{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right) - 3,5} = \frac{360 * \text{insulinemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}{\text{glicemia}_{\text{digiuno}} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) - 63} .$$

lità e per la conseguente definizione dell'IR, in realtà prevede due formule distinte, per il calcolo dell'IR e per il calcolo della funzione delle cellule beta.

Il modello HOMA2 rappresenta invece un modello non-lineare aggiornato che tiene in considerazione i livelli di IR sia centrale che periferica e la glicosuria, garantendone l'applicabilità anche nelle condizioni di iperglicemia (16). Il modello, del quale sono disponibili alcuni calcolatori scaricabili gratuitamente (<https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>), restituisce i valori di insulino-sensibilità e la funzione percentuale delle beta-cellule.

Il modello HOMA, soprattutto quello lineare (HOMA1), presenta una serie di limitazioni, tra le quali, una riduzione dei livelli di accuratezza in presenza di intolleranza glucidica o, ancor di più, in presenza di diagnosi di diabete (17).

Indice quantitativo per l'insulino-sensibilità (QUICKI)

Il QUICKI è una formula matematica di derivazione empirica che utilizza la glicemia e l'insulinemia a digiuno per ottenere un indice di insulino-sensibilità.

$$QUICKI = \frac{1}{\log(\text{insulina}) + \log(\text{glicemia})}$$

Il QUICKI, poiché utilizza le stesse variabili di calcolo, non differisce di molto rispetto all'HOMA nell'accuratezza, quando posto a confronto con l'HEC (17). L'accu-

rezza del QUICKI è stata dimostrata in diversi setting (17-19); esso è stato proposto anche come un valido strumento di monitoraggio per valutare le variazioni di insulino-sensibilità dopo l'inizio del trattamento nei pazienti diabetici (20).

MATSUDA Index

L'indice di MATSUDA è, tra gli indici che prendono in considerazione i risultati del test di tolleranza al glucosio (OGTT), quello che avuto il maggior riscontro e la maggiore applicazione.

$$MATSUDA =$$

$$1000 \sqrt{G_0 * I_0 * G_{\text{media}} * I_{\text{media}}}$$

L'indice, per il suo calcolo, richiede una curva OGTT completa (0', 30', 60', 90', 120'). Il risultato, con valori compresi tra 0 e 12, restituisce un indicatore globale di insulino-sensibilità, combinando quella epatica e quella periferica (21). Il MATSUDA index, negli anni, è stato ampiamente utilizzato anche per lo studio dell'insulino-sensibilità nei bambini e negli adolescenti (22, 23).

Rapporto trigliceridi/HDL-C

Il rapporto Tg/HDL-C è, assieme al TyG index, un indice che stima l'insulino-sensibilità utilizzando parametri lipidici. Il rapporto Tg/HDL-C correla in maniera positiva con l'HOMA, con un andamento a L della curva. Le più forti correlazioni tra

Tg/HDL-C e HOMA si osservano nei pazienti diabetici (meno forte nei pazienti obesi), nelle donne, negli anziani e nelle popolazioni non caucasiche (24). Come intuitibile, un aumento del rapporto Tg/HDL-C è la conseguenza dell'effetto dell'IR sul metabolismo lipidico. Tuttavia, poiché tale aumento corrisponde ad un parallelo aumento della circolazione di lipoproteine ricche in trigliceridi, esso è a sua volta indice di un pattern metabolico che può portare al peggioramento dell'IR (25-27). Infine, poiché il rapporto utilizza come variabili i valori di trigliceridi ed HDL-C, esso ha dimostrato di correlare anche con il rischio cardiovascolare nei pazienti, diabetici e non, di diversa derivazione etnica (28, 29).

Indice trigliceridi-glicemia (TyG)

L'indice TyG è stato testato come indicatore di insulino-sensibilità, per la prima volta, da Simental-Mendía et al. (30), nel 2008, con il dichiarato intento di ricercare un nuovo marker indiretto di insulino-sensibilità che prevedesse l'utilizzo di parametri di laboratorio più facilmente ed economicamente misurabili rispetto all'insulinemia (30). La scelta cadde sull'utilizzo dei trigliceridi, in associazione con la glicemia, proprio per il rapporto bidirezionale di causa/effetto tra IR e trigliceridi (30). L'indice TyG viene calcolato come segue:

$$TyG = \ln[(trigliceridi * glicemia)]/2$$

L'indice TyG fu dapprima validato ponendolo a confronto con l'HOMA1 e successivamente con l'HEC, rispetto alla quale presentava un AUROC pari a 0,858 e una sensibilità del 96,5% e specificità dell'85,0% per un cutoff di 4,68 di indice TyG (31). AUROC, sensibilità e specificità variano di studio in studio, col variare della etnia dei pazienti e con le loro caratteristiche cliniche. Tuttavia, in buona parte degli studi, quando comparati con l'HEC, l'AUROC

dell'indice TyG si dimostra migliore di quella dell'HOMA1 (30, 32). Inoltre, l'indice TyG ha dimostrato una performance ottimale sia come indice di insulino-sensibilità in diversi setting che come predittore di complicanze cardiovascolari e di altra natura nei pazienti diabetici (33-37). Inoltre, l'indice TyG può essere utilizzato per monitorare l'insulino-sensibilità nei pazienti diabetici in trattamento (38).

Indice TyG ed alterazioni metaboliche

L'indice TyG ha dimostrato, confrontato con l'HOMA-IR, una maggiore capacità predittiva sulla diagnosi e lo sviluppo di sindrome metabolica in diverse etnie (32, 39, 40). Inoltre, in un recente studio (32), l'indice TyG, oltre a confermarsi come il migliore parametro nella predizione della diagnosi di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) (AUROC 0,76), ha mostrato un elevato livello di associazione con diversi fattori di rischio cardiometabolici tra i quali le LDL piccole e dense, l'emoglobina glicosilata e la nefropatia espressa come aumentati livelli del rapporto albuminuria-creatininuria (ACR) (*Figura 1*).

Nella valutazione complessiva del rischio cardiometabolico, l'indice TyG ha mostrato buone performance anche nei bambini e negli adolescenti. Nei bambini, l'indice TyG correla fortemente con la quantità di massa grassa, sia totale che viscerale (41), con la circonferenza della vita, con i livelli di pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica e con i valori di HDL (42). Nei bambini e negli adolescenti, oltre ad aumentare in caso di diabete, prediabete ed obesità, l'indice TyG aumenta sensibilmente in quelli che conducono una vita sedentaria e seguono una dieta sbilanciata. In questo caso, l'aumento dell'indice TyG è parallelo alla riduzione della concen-

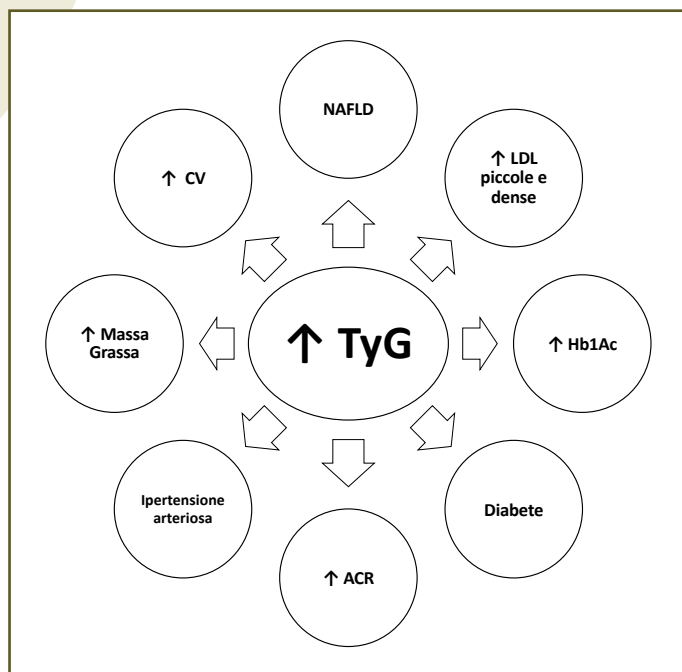


Figura 1 - Fattori di rischio cardiometabolici associati con l'aumento dell'indice TyG. TyG: *indice trigliceridemia-glicemia*; NAFLD: *steatosi epatica non alcolica*; LDL: *low-density lipoprotein*; Hb1Ac: *emoglobina glicosilata*; ACR: *rapporto albuminuria-creatininuria*; CV: *circonferenza vita*.

trazione nel plasma del HDL-C (43). In senso più generale, l'indice TyG sarebbe aumentato nei "pazienti metabolici" a prescindere dall'alterazione metabolica predominante, con un elevato livello di associazione sia negli uomini (AUROC=0,863) che nelle donne (AUROC=0,867) (44).

Riguardo al forte potere predittivo dell'indice TyG sull'incidenza di diabete, questo si conferma anche nei pazienti obesi apparentemente sani dal punto di vista metabolico (45).

Diversi studi hanno evidenziato la stretta associazione tra l'aumento dell'indice TyG e la diagnosi di NAFLD (46, 47), anche nelle fasce di età più giovani (48). Rivière e colleghi hanno proposto l'utilizzo combinato di TyG e le gamma-glutamyl-transferasi (GGT) come strumento predittivo

della diagnosi di steatoepatite non alcolica (NASH), al fine di individuare i pazienti meritevoli di biopsia epatica (46). Inoltre, il TyG si è dimostrato utile nello stratificare, nei pazienti diabetici, che per definizione sono ad elevato rischio di steatosi epatica, il rischio di andare incontro a diagnosi di NAFLD (49).

Una recente metanalisi ha riassunto i vari studi che hanno valutato l'indice TyG come fattore predittivo della diagnosi di NAFLD/MAFLD. Dalla valutazione complessiva di 20 studi, per un totale di oltre 160.000 diagnosi di NAFLD/MAFLD, è risultata un'AUC di 0,75 con una sensibilità del 73% ed una specificità del 67% (50). Inoltre, i dati dal registro NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) dimostrano il possibile utilizzo dell'indice TyG per valutare il livello di rischio metabolico dei pazienti con NAFLD e per monitorare l'andamento clinico (51). In maniera molto interessante, recentemente, Nadasdi et al. hanno dimostrato che l'HOMA2-IR e l'indice TyG si comportano in maniera diversa a seconda del genotipo PNPLA3 dei pazienti con NAFLD (52). Infatti, mentre l'HOMA-IR2 correla con la quantità di grasso accumulato a livello epatico anche nei pazienti con polimorfismo GG (omozigote mutato) della PNPLA3, in questo sottogruppo di pazienti l'associazione tra indice TyG e quantità di grasso epatico è meno evidente rispetto a quanto si osserva nei pazienti wild type per il polimorfismo. Secondo gli autori, questa sarebbe un'ulteriore prova del fatto che i due indici riflettano due aspetti diversi del concetto di IR. L'HOMA riflette soprattutto l'IR epatica mentre l'indice TyG, utilizzando variabili che sono la conseguenza delle alterazioni metaboliche connesse all'IR, rappresenterebbe una stima "più globale" dell'IR, essendo influenzato anche dall'IR periferica (52). Infine, nel contesto della

NAFLD, elevati livelli di TyG assocerebbero più frequentemente a stadi avanzati di fibrosi epatica (53).

Alcuni studi, con risultati spesso discordanti, hanno esaminato la relazione tra aumento dei valori di TyG e la diagnosi di ipertensione arteriosa (54, 55). Uno studio, condotto su più di 16.000 cinesi, ha dimostrato che l'indice TyG aumentato correlerebbe con la diagnosi di ipertensione diastolica, sia isolata che sisto-diastolica, mentre nei pazienti con ipertensione arteriosa sistolica isolata non si registrerebbe un aumento dell'indice (55). Al contrario, in un altro studio cinese, condotto su paziente adulti ed anziani, l'indice TyG assocerebbe meglio con l'ipertensione sistolica isolata piuttosto che con le forme miste e diastoliche isolate (54). Infine, un recente studio, sempre condotto sulla popolazione asiatica, ha invece dimostrato l'associazione dell'indice TyG con la diagnosi di tutti i fenotipi di ipertensione arteriosa e con il loro sviluppo nel tempo nei pazienti inizialmente normotesi (56). L'associazione tra TyG e ipertensione arteriosa si osserverebbe anche nei bambini e negli adolescenti (57). Tra i pazienti con ipertensione arteriosa, invece, la presenza di un elevato TyG si assocerebbe con la diagnosi di insufficienza renale (58).

Indice TyG ed eventi cardiovascolari

Il rapporto tra rischio cardiovascolare e l'indice TyG è stato ampiamente studiato (Figura 2).

Diversi studi hanno dimostrato la correlazione tra aterosclerosi subclinica ed aumentato indice TyG. L'indice TyG predice un progressivo peggioramento della stiffness arteriosa nel tempo, sia essa valutata puntualmente (59) o come traiettoria nel tempo (60). Nei pazienti con ictus ischemico, invece, l'indice TyG aumentato

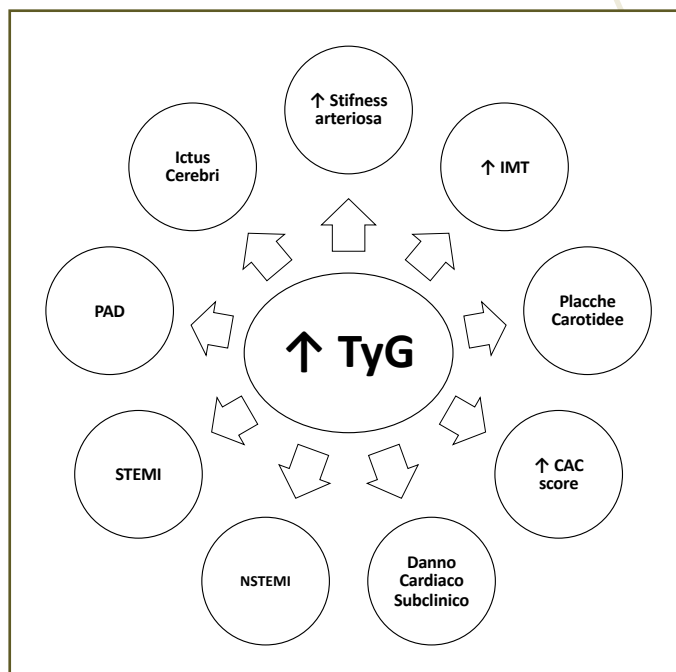


Figura 2 - Alterazioni cardiovascolari precliniche e malattie cardiovascolari associate con un l'aumento del TyG. TyG: indice trigliceridemia-glicemia; CAC: calcio coronarico; STEMI: infarto del miocardio con elevazione del tratto ST; NSTEMI: infarto del miocardio non STEMI; PAD: arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

si associa con l'incremento dello spessore medio-intimale (IMT) (61). In uno studio condotto su popolazione asiatica non diabetica, tale associazione è risultata essere sesso-specifica, essendo stata osservata nelle donne e non negli uomini (62). A tale evidenza, tuttavia, non corrisponde una parallela e generalizzata differenza di genere quando l'outcome prescelto è la comparsa di eventi cardiovascolari (63). Tuttavia, in specifici sottogruppi di pazienti ed a seconda delle patologie concomitanti o delle etnie di origine, a volte si osserva un maggior poter predittivo dell'indice TyG negli uomini (63), altre volte nelle donne (64).

Per quanto riguarda la patologia carotidea, in una popolazione cinese ad alto rischio per stroke, l'elevato TyG è risultato essere associato alla presenza di placca

(65). Dati prospettici sull'incidenza di placca carotidea nei pazienti cinesi, mostrano che, in tre anni di follow-up, i soggetti collocati nel quartile più alto di TyG presentano, dopo correzione per fattori confondenti, un'incidenza doppia rispetto quella osservata nei pazienti nel primo quartile (66).

Nella popolazione della National Health and Nutrition Examination Survey (NAHES) III, valori elevati di TyG si associano ad un elevato rischio di danno cardiaco subclinico, definito tramite lo score CIIS (cardiac infarction/injury), uno score composto che prende in analisi alcune variabili elettrocardiografiche (67). Un'ulteriore ricerca ha valutato l'associazione tra l'indice TyG e le calcificazioni coronariche (CAC), marcatore preclinico di malattia coronarica che, ad oggi, al di sopra di una determinata soglia (CAC score >100 unità Agaston), è considerato un modificatore di rischio cardiovascolare [68]. Lo studio ha dimostrato che un elevato indice TyG predice la progressione della CAC, sia essa intesa come la comparsa di calcificazione in pazienti che non ne erano precedentemente portatori che come un peggioramento di quelle già presenti all'inizio del follow-up (69).

Aldilà della correlazione tra l'indice TyG e le alterazioni cardiometaboliche predisponenti allo sviluppo di eventi cardiovascolari, vi sono anche numerose evidenze sulla correlazione diretta tra l'elevato TyG e l'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. Tali evidenze derivano da studi condotti su pazienti sia in prevenzione primaria che secondaria. Inoltre, nella prevenzione secondaria, il valore predittivo dell'indice TyG si conferma sia nei pazienti che hanno sofferto di un infarto miocardico con elevazione del tratto ST (STEMI) che in quelli che hanno affrontato un NSTEMI. Nei pazienti in prevenzione primaria, tanto il valore iniziale dell'indice TyG, quanto la sua

progressione ed il valore cumulativo di diversi indici TyG raccolti nel tempo predicono l'insorgenza di eventi CV (70-72). Secondo uno studio condotto sulla popolazione dello studio NANHES, il rischio di incidenza a 10 anni di un primo evento cardiovascolare maggiore, tra coloro che presentano un indice TyG più elevato, sarebbe più che raddoppiato (73). Uno studio condotto su 5.000 pazienti spagnoli ha dimostrato che mentre coloro che erano nel quarto quintile di valori TyG presentavano un aumento del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari pari al 52%, tale rischio era più che raddoppiato (HR: 2,32) nei pazienti che si posizionavano al quinto quintile (74). Inoltre, in pazienti diabetici sottoposti a coronarografie per sindrome coronarica acuta, durante un periodo di osservazione di 3 anni, i valori dell'indice TyG erano in grado di predire la ricorrenza degli eventi, migliorando la performance degli indicatori di rischio per un nuovo MACE e permettendo una migliore stratificazione del rischio in questi pazienti (75, 76). Più nel dettaglio, nei pazienti con NSTEMI, l'indice TyG migliorerebbe la performance dello score GRACE nel predire l'outcome cardiovascolare (77). Tale capacità predittiva permane anche quando vengono presi in considerazione pazienti giovani con eventi CV precoci (78). L'associazione TyG-eventi coronarici è stata dimostrata anche tra i pazienti con STEMI sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI), nei quali vi è una associazione sia con la ricorrenza degli eventi (79) che con la mortalità intraospedaliera e ad un anno dalla procedura (80). Infine, è stata dimostrata anche una associazione tra elevati valori di indice TyG e la severità della malattia coronarica, in quanto i pazienti con un più elevato indice vanno incontro più frequentemente ad eventi coronarici multi-vasali piuttosto che mono-vaso (81).

Inoltre, è interessante notare come l'indice TyG sia utile per stratificare ulteriormente il rischio cardiovascolare anche tra i pazienti ad elevatissimo rischio, come quelli affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote con e senza concomitante insulino-resistenza (82).

Infine, l'indice TyG ha mostrato un'elevata associazione anche con eventi non coronarici, come lo scompenso cardiaco (83), lo stroke (84), la arteriopatia obliterante degli arti inferiori (PAD) (85) e l'insorgenza di fibrillazione atriale nei pazienti ospedalizzati (86).

Infatti, in uno studio di follow up di lunga durata (23 anni), condotto su più di 12.000 pazienti, l'indice TyG, e la sua traiettoria nel tempo, si sono dimostrati in grado di predire anche l'insorgenza di una patologia considerata ad elevato burden aterosclerotico come la PAD (85). Inoltre, nei pazienti affetti da PAD, l'indice TyG si è dimostrato un importante predittore di ischemia critica dell'arto, la manifestazione più avanzata di questa patologia (87).

L'associazione tra l'elevato indice TyG e l'aumentata incidenza di scompenso cardiaco è stata dimostrata con uno studio di randomizzazione mendeliana che ha stabilito un nesso causale tra TyG index e sviluppo di scompenso cardiaco (83). Infine, nei pazienti con scompenso cardiaco acuto, l'indice TyG predice un aumentato rischio di outcome sfavorevole, sia esso inteso

come mortalità cardiovascolare (HR 2,31), mortalità per tutte le cause (HR 2,09) o sviluppo di eventi CV maggiori (HR 1,83) (88).

In conclusione, come sintesi di tutte le evidenze finora descritte, vi è un'analisi sui dati prospettici del Malmö Diet and Cancer Study-Cardiovascular Cohort (MDCS-CV) and the Malmö Preventive Project (MPP) che ha dimostrato che, durante periodo d'osservazione di circa due decenni, avere un indice TyG aumentato si associa allo sviluppo di una aumentata stiffness arteriosa e all'aumentata incidenza di diabete, di eventi coronarici, di stroke e di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (89).

Conclusioni

L'indice TyG rappresenta un valido marcatore di insulino-resistenza, applicabile anche nei pazienti con diabete mellito di tipo II. Inoltre, il TyG index rappresenta un valido marcatore di rischio metabolico. Tuttavia, occorre sottolineare che, soprattutto per quanto riguarda le evidenze sull'associazione tra TyG ed eventi cardiovascolari, la maggior parte degli studi siano stati condotti su pazienti asiatici. Per questo motivo sono necessari ulteriori studi prospettici condotti su popolazioni caucasiche per rafforzare le evidenze sull'associazione tra un aumentato indice TyG e l'incidenza di eventi cardiovascolari, anche in questa specifica popolazione.

RIASSUNTO

L'insulino-resistenza (IR) si associa ad un rischio 3 volte maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari nell'arco della vita, mentre il rischio associato alla diagnosi di sindrome metabolica è doppio rispetto a quello dei pazienti non affetti. Il clamp euglicemico iperinsulinemico (HEC), pur rappresentando il gold standard diagnostico per l'IR, rappresenta una metodica molto difficile da traslare nella comune pratica clinica. Tra i vari score proposti per investigare la presenza di IR, l'indice trigliceridemia-glicemia (TyG) ha mostrato, negli studi di validazione, una migliore concordanza con l'HEC rispetto a quella mostrata dal modello omeostatico per l'identificazione dell'insulino resistenza 1 (HOMA1), con performance convincenti anche nei pazienti con diabete mellito di tipo II in trattamento farmacologico.

Inoltre, il TyG ha mostrato un elevato potere predittivo sia nei confronti dello sviluppo di complicanze metaboliche che cardiovascolari. Scopo della presente rassegna narrativa è quello di revisionare le più recenti evidenze sull'utilizzo del TyG index come marcatore di IR e come predittore di eventi cardio-metabolici.

Parole chiave: *Insulino-resistenza, sindrome metabolica, indice trigliceridi-glicemia, rischio cardiovascolare.*

Bibliografia

1. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109 (Suppl. 2): S135-148. doi: 10.1055/s-2001-18576.
2. Soeldner JS, Steinke J. Insulin Resistance. *Med Clin North Am*. 1965; 49: 939-946. doi: 10.1016/s0025-7125(16)33287-4.
3. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technic. *Diabetes*. 1960; 9: 254-260. doi: 10.2337/diab.9.4.254.
4. Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH. Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes*. 1963; 12: 197-204. doi: 10.2337/diab.12.3.197.
5. Bagdade JD, Bierman EL, Porte D. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967; 46: 1549-1557. doi: 10.1172/JCI105646.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
7. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 283-303. doi: 10.1016/j.ecl.2004.03.002.
8. Cheng TO. Cardiac syndrome X versus metabolic syndrome X. *Int J Cardiol*. 2007; 119: 137-138. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.06.062.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
11. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, et al. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32: 361-366. doi: 10.2337/dc08-0854.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1113-1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
13. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. 2021; 45: 641-654. doi: 10.4093/dmj.2021.0220.
14. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985; 6: 45-86 doi: 10.1210/edrv-6-1-45.
15. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr*. 2022; 16: 102581. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102581.
16. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998; 21: 2191-2192. doi: 10.2337/diacare.21.12.2191.
17. Gutch M, Kumar S, Razi SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 19: 160-164. doi: 10.4103/2230-8210.146874.
18. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, et al. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284: E804-812. doi: 10.1152/ajpendo.00330.2002.
19. Paracha AI, Haroon ZH, Aamir M, et al. Diagnostic Accuracy of Markers of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Insulin Sensitivity (QUICKI) in Gestational Diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 31: 1015-1019. doi: 10.29271/jcpsp.2021.09.1015.

20. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. QUICKI is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2906-2908. doi: 10.1210/jcem.87.6.8592.
21. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1462-1470. doi: 10.2337/diacare.22.9.1462.
22. Hernández MJG, Klünder M, Nieto NG, et al. Pediatric visceral adiposity index adaptation correlates with Homa-1r, matsuda, and transaminases. *Endocr Pract.* 2018; 24: 294-301: doi: 10.4158/EP-2017-0086.
23. Dikaiakou E, Vlachopapadopoulou EA, Paschou SA, et al. Triglycerides-glucose (TyG) index is a sensitive marker of insulin resistance in Greek children and adolescents. *Endocrine.* 2020, 70: 58-64. doi: 10.1007/s12020-020-02374-6.
24. Gong R, Luo G, Wang M, et al. Associations between TG/HDL ratio and insulin resistance in the US population: a cross-sectional study. *Endocr Connect.* 2021; 10: 1502-1512. doi: 10.1530/EC-21-0414.
25. Yeh WC, Tsao YC, Li WC, et al. Elevated triglyceride-to-HDL cholesterol ratio is an indicator for insulin resistance in middle-aged and elderly Taiwanese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019; 18: 176. doi: 10.1186/s12944-019-1123-3.
26. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J.* 2005; 81: 358-366. doi: 10.1136/pgmj.2004.025601.
27. Haluzík M, Parížková J, Haluzík MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004; 53: 123-129.
28. Shao QY, Ma XT, Yang ZQ, et al. Prognostic significance of multiple triglycerides-derived metabolic indices in patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol.* 2022; 19: 456-468. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.06.001.
29. Sultani R, Tong DC, Peverelle M, et al. Elevated Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio Predicts Long-Term Mortality in High-Risk Patients. *Heart Lung Circ.* 2020; 29: 414-421. doi: 10.1016/j.hlc.2019.03.019.
30. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008; 6: 299-304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
31. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3347-3351. doi: 10.1210/jc.2010-0288.
32. Khan SH, Sobia F, Niazi NK, et al. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10: 74. doi: 10.1186/s13098-018-0376-8.
33. Zhou Y, Lu Q, Zhang M, et al. The U-Shape Relationship between Triglyceride-Glucose Index and the Risk of Diabetic Retinopathy among the US Population. *J Pers Med.* 2023; 13. doi: 10.3390/jpm13030495.
34. Duan S, Zhou M, Lu F, et al. Triglyceride-glucose index is associated with the risk of chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. *Endocrine.* 2023. doi: 10.1007/s12020-023-03357-z.
35. Xiong S, Chen Q, Long Y, et al. Association of the triglyceride-glucose index with coronary artery disease complexity in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 56. doi: 10.1186/s12933-023-01780-0.
36. Yang Y, Huang X, Wang Y, et al. The impact of triglyceride-glucose index on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 2. doi: 10.1186/s12933-022-01732-0.
37. Okamura T, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. Triglyceride-glucose index is a predictor of incident chronic kidney disease: a population-based longitudinal study. *Clin Exp Nephrol.* 2019; 23: 948-955. doi: 10.1007/s10157-019-01729-2.
38. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, et al. Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur).* 2021; 16: 375-381. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.375.
39. Son DH, Lee HS, Lee YJ, et al. Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 596-604. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.017.
40. Primo D, Izaola O, de Luis DA. TyG index cutoff point is an accurate marker for predicting the prevalence of metabolic syndrome in obese Caucasian subjects. *Ann Nutr Metab.* 2022. doi: 10.1159/000526988.
41. Vieira-Ribeiro SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. *J Pediatr (Rio J).* 2019; 95: 217-223. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012.
42. Yoon JS, Shim YS, Lee HS, et al. A population-based study of TyG index distribution and its relationship to cardiometabolic risk factors in

- children and adolescents. *Sci Rep.* 2021; 11: 23660. doi: 10.1038/s41598-021-03138-6.
43. Brito ADM, Hermsdorff HHM, Figueiras MS, et al. Predictive capacity of triglyceride-glucose (TyG) index for insulin resistance and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 61: 2783-2792. doi: 10.1080/10408398.2020.1788501.
 44. Zheng R, Du Z, Wang M, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 262. doi: 10.1186/s12944-018-0913-3.
 45. Yu X, Wang L, Zhang W, et al. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *J Diabetes Investig.* 2019; 10: 1050-1058. doi: 10.1111/jdi.12975.
 46. Rivière B, Jaussent A, Macioce V, et al. The triglycerides and glucose (TyG) index: A new marker associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients. *Diabetes Metab.* 2022; 48: 101345. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101345.
 47. Sheng G, Lu S, Xie Q, et al. The usefulness of obesity and lipid-related indices to predict the presence of Non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2021; 20: 134. doi: 10.1186/s12944-021-01561-2.
 48. Ye X, Li J, Wang H, et al. Pentraxin 3 and the TyG Index as Two Novel Markers to Diagnose NAFLD in Children. *Dis Markers.* 2021; 2021: 8833287. doi: 10.1155/2021/8833287.
 49. Li W, Wang Y, He F, Liu, et al. Association between triglyceride-glucose index and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22: 261. doi: 10.1186/s12902-022-01172-7.
 50. Wang J, Yan S, Cui Y, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of the Triglyceride-Glucose Index in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022; 14. doi: 10.3390/nu14234969.
 51. Xue Y, Xu J, Li M, et al. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 951689. doi: 10.3389/fendo.2022.951689.
 52. Nadasdi Á, Gál V, Masszi T, et al. PNPLA3 rs738409 risk genotype decouples TyG index from HOMA2-IR and intrahepatic lipid content. *Cardiovasc Diabetol.* 2023; 22: 64. doi: 10.1186/s12933-023-01792-w.
 53. Guo W, Lu J, Qin P, et al. The triglyceride-glucose index is associated with the severity of hepatic steatosis and the presence of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Chinese adults. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 218. doi: 10.1186/s12944-020-01393-6.
 54. Jian S, Su-Mei N, Xue C, et al. Association and interaction between triglyceride-glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39: 732-739. doi: 10.1080/10641963.2017.1324477.
 55. Cai Q, Xing CY, Zhu J, et al. Associations between triglyceride-glucose index and different hypertension subtypes: A population-based study in China. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 901180. doi: 10.3389/fcvm.2022.901180.
 56. Kikuchi K, Kawamura-Konishi Y, Suzuki H. The reaction of *Aspergillus niger* catalase with methyl hydroperoxide. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 296: 88-94. doi: 10.1016/0003-9861(92)90548-b.
 57. Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gamboa-Gómez CI, et al. The triglycerides and glucose index is associated with elevated blood pressure in apparently healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2019; 178: 1069-1074. doi: 10.1007/s00431-019-03392-x.
 58. Zhu Q, Chen Y, Cai X, et al. The non-linear relationship between triglyceride-glucose index and risk of chronic kidney disease in hypertensive patients with abnormal glucose metabolism: A cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 1018083. doi: 10.3389/fmed.2022.1018083.
 59. Wu S, Xu L, Wu M, et al. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 146. doi: 10.1186/s12933-021-01342-2.
 60. Yan Y, Wang D, Sun Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 33. doi: 10.1186/s12933-022-01453-4.
 61. Miao M, Zhou G, Bao A, et al. Triglyceride-glucose index and common carotid artery intima-media thickness in patients with ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 43. doi: 10.1186/s12933-022-01472-1.
 62. Lu YW, Chang CC, Chou RH, et al. Gender difference in the association between TyG index and subclinical atherosclerosis: results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 206. doi: 10.1186/s12933-021-01391-7.
 63. Yang K, Liu W. Triglyceride and Glucose Index and Sex Differences in Relation to Major Adverse Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Without Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 761397. doi: 10.3389/fendo.2021.761397.

64. Tian X, Zuo Y, Chen S, et al. Triglyceride-glucose index is associated with the risk of myocardial infarction: an 11-year prospective study in the Kailuan cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 19. doi: 10.1186/s12933-020-01210-5.
65. Tang X, Zhang L, Li Y, et al. Relationship between triglyceride-glucose index and carotid plaques in a high-stroke-risk population in south-east china: A population-based cross-sectional survey. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1023867. doi: 10.3389/fendo.2022.1023867.
66. Zhang Y, Wu Z, Li X, et al. Association between the triglyceride-glucose index and carotid plaque incidence: a longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 244. doi: 10.1186/s12933-022-01683-6.
67. Liu Y, Wu M, Xu J, et al. Association between Triglyceride and glyose (TyG) index and sub-clinical myocardial injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020; 30: 2072-2076. doi: 10.1016/j.numecd.2020.06.019.
68. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
69. Park K, Ahn CW, Lee SB, et al. Elevated TyG Index Predicts Progression of Coronary Artery Calcification. *Diabetes Care.* 2019; 42: 1569-1573. doi: 10.2337/dc18-1920.
70. Li H, Zuo Y, Qian F, et al. Triglyceride-glucose index variability and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 105. doi: 10.1186/s12933-022-01541-5.
71. Cui H, Liu Q, Wu Y, Cao L. Cumulative triglyceride-glucose index is a risk for CVD: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 22. doi: 10.1186/s12933-022-01456-1.
72. Wang A, Tian X, Zuo Y, et al. Change in triglyceride-glucose index predicts the risk of cardiovascular disease in the general population: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 113. doi: 10.1186/s12933-021-01305-7.
73. Qu H, Long LZ, Chen L, et al. Triglyceride-glucose index and estimated 10-year risk of a first hard cardiovascular event. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 994329. doi: 10.3389/fcvm.2022.994329.
74. Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46: 189-197. doi: 10.1111/eci.12583.
75. Wang L, Cong HL, Zhang JX, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 80. doi: 10.1186/s12933-020-01054-z.
76. Zhang Y, Ding X, Hua B, et al. Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction: results from an observational cohort study in China. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 43. doi: 10.1186/s12933-021-01236-3.
77. Pang S, Miao G, Zhou Y, et al. Addition of TyG index to the GRACE score improves prediction of adverse cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A retrospective study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 957626. doi: 10.3389/fcvm.2022.957626.
78. Wu Z, Liu L, Wang W, et al. Triglyceride-glucose index in the prediction of adverse cardiovascular events in patients with premature coronary artery disease: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 142. doi: 10.1186/s12933-022-01576-8.
79. Luo E, Wang D, Yan G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 150. doi: 10.1186/s12933-019-0957-3.
80. Şaylık F, Çınar T, Selçuk M, Tanboğa İ. The predictive value of triglyceride-glucose index for in-hospital and one-year mortality in elderly non-diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2022; 19: 610-617. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.08.006.
81. Wang X, Xu W, Song Q, et al. Association between the triglyceride-glucose index and severity of coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 168. doi: 10.1186/s12933-022-01606-5.
82. Wen J, Pan Q, Du LL, et al. Association of triglyceride-glucose index with atherosclerotic cardiovascular disease and mortality among familial hypercholesterolemia patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2023; 15: 39. doi: 10.1186/s13098-023-01009-w.
83. Li X, Chan JSK, Guan B, et al. Triglyceride-glucose index and the risk of heart failure: Evidence from two large cohorts and a mendelian randomization analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 229. doi: 10.1186/s12933-022-01658-7.
84. Zhao Y, Sun H, Zhang W, et al. Elevated triglyceride-glucose index predicts risk of incident ischaemic stroke: The Rural Chinese cohort study. *Diabetes Metab.* 2021; 47: 101246. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101246.
85. Gao JW, Hao QY, Gao M, et al. Triglyceride-glucose index in the development of peripheral artery disease: findings from the Atherosclerosis Risk in

- Communities (ARIC) Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 126. doi: 10.1186/s12933-021-01319-1.
86. Chen S, Mei Q, Guo L, et al. Association between triglyceride-glucose index and atrial fibrillation: A retrospective observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 1047927. doi: 10.3389/fendo.2022.1047927.
87. Pala AA, Urcun YS. Relationship of triglyceride-glucose index with chronic limb-threatening ischemia in lower extremity peripheral artery disease. *Vascular.* 2022; 30: 455-462. doi: 10.1177/17085381211018332.
88. Huang R, Wang Z, Chen J, et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 88. doi: 10.1186/s12933-022-01507-7.
89. Muhammad IF, Bao X, Nilsson PM, Zaigham S. Triglyceride-glucose (TyG) index is a predictor of arterial stiffness, incidence of diabetes, cardiovascular disease, and all-cause and cardiovascular mortality: A longitudinal two-cohort analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1035105. doi: 10.3389/fcvm.2022.1035105.

MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

INQUINAMENTO ATMOSFERICO, ATEROSCLEROSI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Air pollution, atherosclerosis and cardiovascular risk

ANNA BELFIORE¹, PIERO PORTINCASA¹, AGOSTINO DI CIAULA^{1,2}

¹Clinica Medica "A. Murri", Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRe-J) - Università degli Studi di Bari Aldo Moro;

²International Society of Doctors for Environment (ISDE), Arezzo

SUMMARY

Air pollution is responsible for approximately 3 million deaths each year from ischemic heart disease and stroke. For this reason, the European and American Society of Cardiology have attributed to air pollution the role of major cardiovascular risk factor, underlining its pathogenetic role in the induction of atherosclerotic disease. Over 80% of the world population living in urban areas is exposed to atmospheric concentrations of pollutants that exceed the thresholds suggested by the World Health Organization. Several epidemiological and experimental studies have demonstrated that air pollution has cardiovascular effects for short and long-term exposure, promoting atherosclerotic plaque formation and evolution. Indeed, air pollution plays a key role in the pathogenesis of cardiovascular events. Air pollutants are capable of altering lipid homeostasis and inducing oxidative stress, chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction and prothrombotic effect. These pathogenetic effects lasts throughout the life span, worsen by a synergic interaction with other risk factors. Despite enormous diagnostic and therapeutic advances in the cardiovascular and metabolic fields and efforts to reduce air pollution in urban areas, the epidemiological burden (morbidity and mortality) of cardiovascular disease remains unacceptably high. The available evidence requires a decisive focus on primary prevention measures (e.g., reducing combustion processes, the use of fossils and other polluting sources such as livestock and intensive farming, preserving and increasing green areas) to try to reverse the growing epidemiological trend of diseases related to atherogenesis, reduce disabilities and the growing health care costs associated with it.

Key words: *Air pollution, atherosclerosis, particulate matter, cardiovascular disease.*

Introduzione

L'inquinamento atmosferico è riconosciuto come rilevante fattore di rischio ambientale, con innumerevoli effetti negativi sulla salute umana. La Commissione Lancet per l'Inquinamento e la Salute identi-

Indirizzo per la corrispondenza

Anna Belfiore

E-mail: belfiore.murri@gmail.com

ca l'inquinamento ambientale come la principale causa evitabile di mortalità prematura a livello mondiale (1). In tale contesto, la patologia cardiovascolare concorre per il 60-80% alla mortalità correlata all'inquinamento atmosferico (2), principalmente attraverso l'induzione di processi aterogenici e, di conseguenza, le principali manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica quali l'infarto del miocardio e l'ictus.

Si stima che circa 3 milioni di morti/anno per cardiopatia ischemica e ictus siano attribuibili all'inquinamento atmosferico, che ha pertanto un impatto superiore a quello di altri fattori di rischio tradizionalmente considerati come obesità, dieta insalubre e basso livello di attività fisica.

Le stime del *Global Burden of Disease* (GBD) dimostrano come il solo inquinamento atmosferico sia responsabile di circa 9 milioni di decessi prematuri all'anno, corrispondenti ad un decesso su sei a livello globale (3). Gli effetti dell'inquinamento si sommano a quelli della deprivazione socio-economica e sono più gravi nei paesi a basso e medio reddito.

Recentemente le Società Europee (*European Society of Cardiology*, ESC) ed Americane (*American College of Cardiology*, ACC ed *American Heart Association*, AHA) di Cardiologia hanno attribuito all'inquinamento atmosferico il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare maggiore per sottolinearne il ruolo patogenetico nell'induzione della malattia aterosclerotica (4, 5).

Gli effetti dell'inquinamento si sommano a quelli dei principali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo, obesità, insulino-resistenza, dislipidemia) ed amplificano il danno a livello vascolare favorendo la progressione della placca aterosclerotica. È tuttavia rilevante notare come l'inquinamento atmosferico possa anche peggiorare il peso epidemiologico di tali fattori di rischio, grazie a ben noti meccani-

smi fisiopatologici in grado di promuovere direttamente l'insorgenza e la progressione di ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, malattie metaboliche.

È dunque opportuno e urgente avere piena consapevolezza delle principali evidenze epidemiologiche e fisiopatologiche che inquadrano l'inquinamento atmosferico come fattore di rischio maggiore, anche al fine di promuovere iniziative finalizzate sia a strategie di prevenzione secondaria a livello individuale che a politiche di prevenzione primaria finalizzate a tutelare la salute pubblica.

Inquinamento atmosferico e rischio sanitario

L'inquinamento atmosferico è composto da una complessa miscela di inquinanti solidi (particolato atmosferico, indicato con l'acronimo PM, Particulate Matter) e gassosi (principalmente ossidi di azoto e zolfo, ozono, composti volatili organici (VOCs)) in grado di promuovere numerosi meccanismi fisiopatologici sia a livello di organi bersaglio che a livello sistemico. Ai fini della fisiopatologia cardiovascolare è rilevante ricordare che tali effetti si esprimono per esposizioni sia a breve (da ore a giorni) che a lungo termine (mesi-anni), generando patologie croniche ma anche favorendo l'insorgenza di eventi acuti (ad es. aritmie, scompenso emodinamico, sindromi coronariche acute).

Gli inquinanti possono essere rilasciati direttamente nell'atmosfera (inquinanti primari) o essere generati nell'ambiente a valle delle sorgenti inquinanti, attraverso reazioni chimico-fisiche con altre sostanze chimiche già presenti nell'ambiente (inquinanti secondari).

La composizione dell'inquinamento atmosferico è stata notevolmente influenzata, nel corso degli ultimi decenni, dai pro-

cessi di industrializzazione e di urbanizzazione che hanno favorito la combustione di fossili per la produzione di energia, ma anche da trasformazioni industriali, del settore agricolo e zootecnico, come conseguenza di allevamenti e colture intensive.

Il particolato deriva principalmente da processi di combustione e può veicolare composti organici e inorganici (ad es. metalli) all'interno dell'organismo. In base alle dimensioni, il particolato è distinto in tre classi principali che si caratterizzano per differente capacità di penetrazione nell'organismo. Il particolato grossolano (particelle con diametro di 2,5-10 μ) raggiunge le vie aeree superiori e inferiori. Il particolato fine (PM \leq 2,5 μ) ed ultrafine (PM $<$ 0,1 μ) è in grado superare la barriera alveolare e praticamente tutte le principali barriere dell'organismo (ad es. barriera emato-encefalica, placenta), raggiungendo con il flusso ematico qualunque distretto. Per tali motivi la pericolosità sanitaria del particolato è inversamente proporzionale alle sue dimensioni granulometriche e il particolato ultrafine (UFP) mostra la più potente azione patogenetica, generando il più rilevante rischio sanitario.

Il particolato è stato classificato dalla IARC Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro come cancerogeno certo (classe 1A), oltre ad essere causa ben nota di numerose patologie non oncologiche. Non è identificabile con certezza una soglia minima sotto la quale il particolato sia innocuo per la salute umana (6, 7) e gli effetti sanitari del particolato aumentano in misura proporzionale alla sua concentrazione atmosferica (7).

Principalmente a causa degli effetti del particolato fine nel breve termine (7) e dei suoi effetti cancerogenetici sul lungo termine (7, 8) l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha suggerito che "benefici per la salute pubblica deriveranno da

qualsunque riduzione delle concentrazioni atmosferiche di PM_{2,5}, che i valori attuali siano o meno oltre o al di sotto dei limiti di legge" (9). È a questo proposito rilevante sottolineare come le più recenti linee guida OMS sulla qualità dell'aria indichino come soglie raccomandate, concentrazioni medie annuali sia di PM₁₀ (15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) che di PM_{2,5} (5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (7) notevolmente inferiori rispetto a quelle consentite dalla normativa nazionale vigente. È altrettanto rilevante ricordare che, secondo stime OMS, almeno l'80% della popolazione mondiale vive in città dove il livello del PM_{2,5} è di gran lunga superiore ai livelli suggeriti.

La produzione e gli effetti degli inquinanti primari, infine, si somma agli effetti di altri inquinanti (ad esempio interferenti endocrini) e dei cambiamenti climatici. Questi ultimi sono in grado di avere effetti diretti sulla salute umana (anche a livello cardiovascolare), di incrementare la produzione e la pericolosità degli inquinanti primari e la formazione di inquinanti secondari.

Principali evidenze epidemiologiche sulle relazioni tra inquinamento atmosferico, aterosclerosi e malattie cardiovascolari

Si stima che la mortalità prematura attribuibile all'inquinamento da PM_{2,5} sia di circa 8,9 milioni di decessi, più del 50% dei quali attribuibili ad infarto o stroke (10). L'OMS stima che circa il 34% dei decessi per ictus e il 27% dei decessi per malattie cardiache sono attribuibili al particolato atmosferico.

Il primo studio che ha dimostrato l'esistenza di relazioni tra inquinamento atmosferico e malattie cardiovascolari è stato pubblicato nel 1967 (*Nashville Pollution Study* (11)). In quel momento gli autori di

chiaravano di non essere in grado di proporre una spiegazione scientifica dei meccanismi alla base di tale relazione, perché le conoscenze allora disponibili non lo consentivano. Risposte approfondite e complete sono arrivate nei decenni successivi, grazie a centinaia di pubblicazioni che, soprattutto negli ultimi 15 anni, hanno messo chiaramente in relazione l'inquinamento atmosferico, i meccanismi fisiopatologici che portano alla formazione della placca aterosclerotica e le alterazioni del metabolismo lipidico.

Il "Global Burden of Disease" della Lancet Commission ha indicato l'inquinamento atmosferico da particolato al quinto posto tra i fattori di rischio sanitario a livello globale. È da notare che tale posizione è superiore rispetto a quella di fattori di rischio "tradizionali" come obesità, dieta insalubre e basso livello di attività fisica (3).

A livello nazionale è stato recentemente pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità l'ultimo aggiornamento del rapporto "Sentieri", che analizza la mortalità e la morbilità tra i residenti nei siti di interesse nazionale (SIN), aree caratterizzate da considerevole inquinamento delle matrici ambientali a causa di insediamenti inquinanti. Oltre ad altre evidenze epidemiologiche (soprattutto di tipo oncologico e respiratorio) il rapporto ha confermato la presenza, tra i residenti in tali aree, di eccessi di ospedalizzazione per malattie del sistema circolatorio in entrambi i sessi, eccessi di ospedalizzazione per cardiopatia ischemica in entrambi i sessi, eccessi di ospedalizzazione per malattie cardiovascolari anche in età giovanile, ad ulteriore dimostrazione dell'inquinamento ambientale come grave fattore di rischio per tali patologie (12).

Sono ormai ben note le patologie cardiovascolari causate dalla esposizione a particolato. Questa forma di inquinamento è in grado, in un arco temporale di poche

ore o di pochi giorni, di causare effetti acuti come aritmie, crisi ipertensive, infarto del miocardio, riacutizzazione di scompenso cardiaco, sino all'arresto cardiaco. In seguito ad esposizione cronica, il particolato genera progressione dell'aterosclerosi e tutte le complicanze legate a questo processo patologico.

I principali studi epidemiologici che hanno valutato le relazioni tra esposizione a PM_{2,5} e aterosclerosi sono ampi studi di coorte, che dimostrano come l'esposizione cronica a particolato fine determini incremento dello spessore medio-intimale carotideo, incremento della calcificazione coronaria e aortica. Tutti questi effetti sono proporzionali all'entità dell'esposizione e sono presenti anche a basse concentrazioni atmosferiche di particolato (13-17).

Altra informazione di rilievo è che gli effetti patogenetici del particolato iniziano molto precocemente. Uno studio su un'ampia coorte di soggetti di età compresa tra 12 e 30 anni ha dimostrato una relazione diretta tra esposizione a lungo termine a PM_{2,5} e ossidi di azoto e lo spessore medio-intimale carotideo già in adolescenti e giovani adulti privi di ulteriori fattori di rischio (18).

Un recente e ampio studio epidemiologico condotto in Italia (19) ha dimostrato come l'inquinamento da particolato fosse correlato a picchi nei ricoveri giornalieri per malattie cardiovascolari. Lo stesso studio ha confermato la presenza di effetti negativi dell'inquinamento da particolato anche alle concentrazioni più basse. Il rilievo scientifico di questo studio deriva dall'aver considerato oltre 2 milioni di ospedalizzazioni acute nel periodo 2013-2015 e un ampio range di patologie cardiovascolari (malattie cerebrovascolari, ischemia cardiaca, scompenso cardiaco, aritmie) e dalla disponibilità di dati derivanti anche da aree urbane meno popolate con concentrazioni

di particolato molto inferiori a quelle raccomandate dall'organizzazione mondiale della sanità.

Ormai molto ben descritti sono anche i meccanismi fisiopatologici che legano gli inquinanti atmosferici alla formazione della placca ateromasi (Figura 1). Questa deriva dalla capacità degli inquinanti atmosferici di alterare l'omeostasi lipidica ma anche di indurre una serie di meccanismi fisiopatologici responsabili di stress ossidativo, infiammazione cronica sistemica, disfunzione endoteliale ed effetto protrombotico.

La relazione fra concentrazione atmosferica di particolato e rischio di malattia aterosclerotica è continua e lineare e non permette di identificare una soglia al disotto della quale l'esposizione possa essere considerata innocua per la popolazione. È stato calcolato che, sul lungo termine, un incremento delle concentrazioni di PM10 pari a

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ aumenti il rischio di mortalità tra il 23 e il 67%. Nel breve termine, un incremento delle concentrazioni di PM2,5 pari a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ è associato ad un incremento dello 0,63% (95%CI: 0,35%, 0,91%) nella mortalità da cause cardiovascolari (20).

Un recente studio condotto in 652 città distribuite in diversi stati fra il Nord America, l'Europa e il Sud-Est asiatico nel periodo compreso fra il 1986 e il 2015, ha valutato l'effetto dell'esposizione a breve termine al PM10 e al PM2,5. È stato dimostrato che un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ della concentrazione di PM10 si associava ad un aumento della mortalità giornaliera, cardiovascolare e respiratoria dello 0,44%. Lo stesso incremento delle concentrazioni atmosferiche di PM2,5 era associato ad un aumento della mortalità giornaliera dello 0,68% (21).

Lo studio PURE (*Prospective Urban and Rural Epidemiology*), effettuato in 21 paesi a

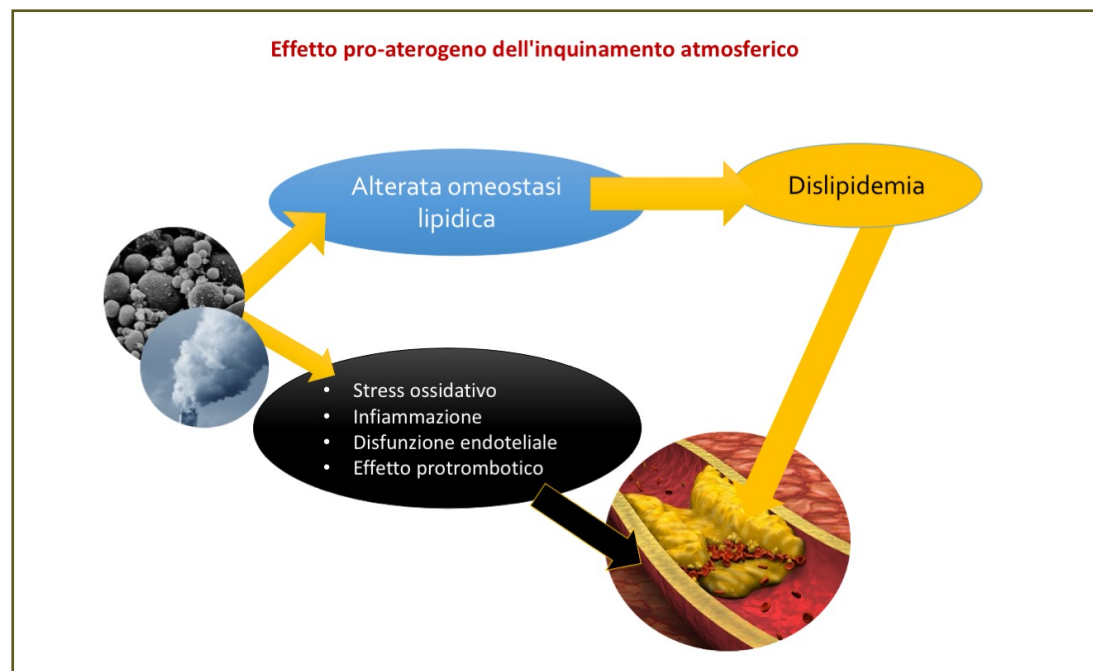


Figura 1 - Principali meccanismi fisiopatologici che legano l'esposizione acuta e cronica ad inquinanti atmosferici alla formazione della placca ateromasi.

basso, medio e basso reddito nel periodo compreso fra il 2003 e il 2018, ha evidenziato la correlazione fra eventi cardiovascolari in ambiente rurale e urbano e esposizione cronica a PM_{2,5}, con una più stretta associazione con lo stroke in ambiente rurale (22).

Anche la correlazione infarto del miocardio ed inquinamento atmosferico è stata ben valutata. Una metanalisi di 35 studi ha mostrato, per esposizioni a breve termine, un incremento del rischio relativo del 2,5% per ogni incremento di 10 µg/m³ di PM_{2,5} (23).

Lo studio europeo ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*), condotto su 11 coorti europee (100.106 partecipanti) ha valutato che l'esposizione a lungo termine a particolato aumenta il rischio di eventi coronarici acuti. In particolare, ha stimato un aumento di rischio del 12% per ogni incremento di 10 µg/m³ di PM₁₀, e del 13% per ogni incremento di 5 µg/m³ del PM_{2,5} (24). Lo studio ha confermato che il rischio di eventi coronarici persisteva anche a livelli di particolato inferiori ai limiti suggeriti dalla normativa europea. Dopo un evento coronarico acuto, la prognosi era peggiore nei soggetti cronicamente esposti alle emissioni di PM_{2,5} (25).

L'esposizione a lungo termine al PM_{2,5} sembra amplificare il rischio cardiovascolare principalmente attraverso la progressione della placca, mentre l'esposizione a breve termine può fungere da trigger per la rottura della stessa (26).

In Italia è stato condotto uno studio in 9 centri urbani, fra il 2001 e il 2005, per valutare l'associazione fra esposizione a PM₁₀ e ricoveri ospedalieri per malattie cardiologiche. È stato dimostrato un incremento dei ricoveri ospedalieri del 1,0% per incrementi pari a 10 µg/m³ PM₁₀. Gli effetti dell'esposizione al PM sono risultati più evidenti per i ricoveri per scompenso cardiaco e per sindrome coronarica acuta. I

soggetti nella fascia di età 75-84 anni risultavano a più alto rischio di ammissione per sindrome coronarica (27).

Uno studio prospettico condotto in Cina negli anni 2000-2015 ha confermato che per ogni incremento di 10 µg/m³ di PM_{2,5}, si osserva un incremento del rischio di mortalità per cardiopatia ischemica e per ictus. La correlazione si è dimostrata più robusta alle concentrazioni più elevate di PM_{2,5} (28). Da considerare che in tale area geografica le concentrazioni annue di PM_{2,5} sono mediamente più elevate rispetto a quelle Europee, nel range di 25,5-114 µg/m³. Lo studio ha anche dimostrato che i soggetti più anziani, i soggetti che vivevano in aree rurali e i non fumatori erano i più esposti agli effetti avversi dell'esposizione agli inquinanti ambientali.

Diversi studi hanno mostrato una correlazione positiva fra esposizione a lungo termine a PM_{2,5} e surrogati di rischio cardiovascolare quali lo spessore intima-media carotideo e il calcio coronarico (29). Nel MESA (*Multiethnic Study of Atherosclerosis*) è stata dimostrata una relazione continua fra PM_{2,5} e progressione del calcio coronarico, in una popolazione di 6 aree metropolitane americane (15). Gli autori dello studio PARADIGM (*Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging*) hanno maggiormente dettagliato tale correlazione, evidenziando in un sottogruppo della popolazione esaminata la correlazione fra livelli di esposizione al PM_{2,5} e la progressione della placca aterosclerotica, con trasformazione in placca vulnerabile (ricca in contenuto lipidico e core necrotico) e conseguente rischio di sindrome coronarica acuta (16). Gli autori evidenziano come l'esposizione al PM_{2,5} si sia dimostrato un fattore di rischio per la rottura della placca, indipendentemente dagli altri fattori di rischio.

Nello studio AIRCHD (*Air Pollution and Cardiovascular Dysfunctions in Healthy Adults Living in Beijing*) è stato valutato il rapporto fra l'esposizione ad alti livelli di PM_{2.5} e marker di instabilità della placca. In particolare, è stato osservato che l'esposizione cronica ad alti livelli di PM_{2.5} determina un incremento delle metallo-proteinasi dal 8,6% al 141,4% (30).

In considerazione del ruolo dei lipidi nell'induzione del processo aterosclerotico, diversi studi hanno valutato la relazione fra profilo lipidico e inquinamento atmosferico. Tale relazione è ben documentata sia da studi epidemiologici sull'uomo (31-39) che in modelli animali. Studi su modelli animali hanno anche documentato più ampie alterazioni dell'omeostasi lipidica successive ad esposizione a PM_{2.5}, in grado di generare sia dislipidemia che steatosi epatica (40).

Uno studio italiano condotto su 500 soggetti obesi, ha evidenziato una correlazione positiva fra PM₁₀ e livelli di PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), ben riconosciuto fattore di danno tissutale e regolatore del recettore per LDL a livello epatico (41). Una serie di osservazioni ha segnalato un'alterazione della capacità di efflusso delle HDL. In particolare l'esposizione agli inquinanti atmosferici è stata associata ad una ridotta capacità di efflusso del colesterolo e del potenziale anti-infiammatorio e antiossidante di tale molecola, con riduzione della funzione ateroprotettiva (38).

Non è noto quale sia l'intervallo di tempo necessario perché l'esposizione ad inquinanti atmosferici induca un evento cardiovascolare. Sicuramente l'effetto cronico (anni di esposizione) agisce in soggetti ad alto rischio amplificando gli effetti degli altri fattori di rischio, secondo il cosiddetto "effetto raccolto". Questo concorda con l'osservazione che il maggior rischio si evi-

denza in soggetti anziani, con multipli fattori di rischio o pregressi eventi cardiovascolari, ma anche in soggetti apparentemente sani con coronaropatia asintomatica (10, 28).

Meccanismi fisiopatologici di induzione dell'aterogenesi e del danno cardiovascolare

Numerosi studi sperimentali hanno confermato che l'esposizione a inquinanti atmosferici può promuovere il processo aterosclerotico generando dislipidemia pro-aterogena, stato pro-infiammatorio cronico, stress ossidativo e disfunzione endoteliale.

Numerose evidenze dimostrano relazioni dirette tra esposizione a particolato, incremento di colesterolo totale, LDL, trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL (31-38). Oltre agli effetti sul profilo lipidico, l'esposizione sia a particolato che ad inquinanti gassosi promuove la formazione della placca ateromasica generando accumulo lipidico nei macrofagi (42, 43), danno endoteliale, promuovendo stress ossidativo, incrementando le LDL ossidate (43), generando danno mitocondriale (44) e apoptosi cellulare (*Figura 2*).

È dimostrato che topi ApoE^{-/-} esposti cronicamente (6 mesi) a PM_{2.5} sviluppano placche aortiche a maggior contenuto lipidico e componente infiammatoria rispetto ai controlli esposti ad aria filtrata (45).

I complessi processi biologici indotti dal particolato atmosferico possono essere schematizzati in un continuum di 3 momenti in cui si distinguono:

- 1) la risposta iniziale al particolato a livello polmonare;
- 2) la generazione di molecole intermedie che favoriscono la propagazione del processo patologico;
- 3) i meccanismi di danno a carico dell'organo bersaglio (26).

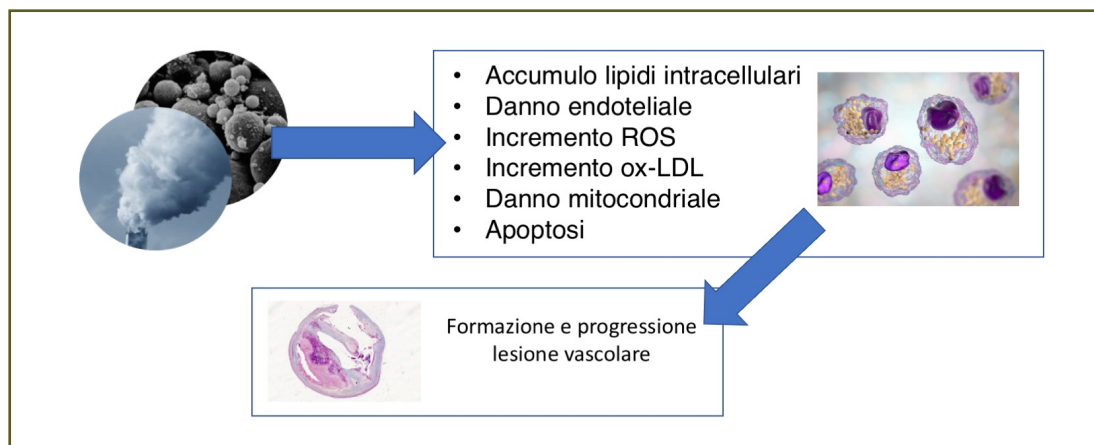


Figura 2 - Meccanismi biochimici e molecolari indotti da esposizione a particolato e inquinanti gassosi e in grado di promuovere origine e progressione della lesione ateromastica.

Il particolato ultrafine induce meccanismi di stress ossidativo a livello sistemico e in vari tipi cellulari (in particolare i macrofagi alveolari) e l'attivazione di processi pro-infiammatori (46). Il processo viene amplificato attraverso attivazione immunitaria e la generazione di mediatori biologici dell'infiammazione (lipidi ossidati, citochine, mRNA, endotelina). Una diretta attivazione dell'arco riflesso neuro-polmonare facilita l'infiammazione sistemica, l'attivazione del sistema simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'attivazione del sistema simpatico favorisce a sua volta l'ipertensione arteriosa, come è stato dimostrato in modelli animali (47).

Il particolato può inoltre stimolare la migrazione di popolazioni di monociti dal midollo e dalla milza a livello della lesione aterosclerotica. In tale sede i monociti si trasformano in cellule lipidiche e inducono processi di perossidazione lipidica. Diversi prodotti dell'ossidazione lipidica (come l'1-palmitoil-2-arachidonoil-glicerolo-3-fosforilcolina) sono stati implicati nella risposta patologica alla inalazione di PM_{2,5}, possono agire da secondo mediatore e facilitare il reclutamento di cellule

infiammatorie, la sintesi di citochine e l'ulteriore genesi di stress ossidativo a livello vascolare attraverso l'attivazione dei Toll-like receptor-4 (48). Il particolato ultrafine e i contaminanti tossici presenti sulla superficie delle nanoparticelle (metalli pesanti, idrocarburi aromatici, endotossine batteriche) possono passare in circolo e determinare ulteriore attivazione di cellule immuni o indurre direttamente danno ossidativo a livello delle cellule endoteliali (49). La via finale dello stress ossidativo delle cellule endoteliali è la ridotta disponibilità di ossido nitrico in risposta all'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (50).

L'attivazione di questi processi determina disfunzione endoteliale (51, 52), infiammazione a livello sistemico, attivazione della coagulazione (53), vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa, danno secondario a livello vascolare con instabilità di placca (26).

Il particolato atmosferico, inoltre, è in grado, attraverso meccanismi epigenetici di modulazione dell'espressione genica, di alterare l'espressione di geni coinvolti nella infiammazione endoteliale, nella promo-

zione di processi infiammatori cronici, nell'omeostasi del colesterolo e nella disfunzione mitocondriale (54).

Tutti i processi fisiopatologici indicati non hanno un andamento lineare ma vanno intersecati con le variabili tempo di esposizione, caratteristiche degli inalanti e preesistenza di fattori di rischio che insistono sul danno endoteliale. Il danno cronico indotto dall'esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici agisce pertanto da substrato per disordini cardio-metabolici quali l'ipertensione, il diabete, l'ipertrofia ventricolare sinistra, il danno renale e la progressione dell'aterosclerosi.

La necessità di ridurre l'esposizione agli inquinanti atmosferici

La salute umana è intimamente connessa con lo stato dell'ambiente e le evidenze che dimostrano strette relazioni fra inquinamento atmosferico e rischi per la salute impongono l'adozione di misure di contenimento dell'inquinamento come strategia di prevenzione primaria e secondaria.

Nonostante gli enormi progressi diagnostici e terapeutici in ambito cardiovascolare e metabolico e gli sforzi della comunità europea per ridurre l'inquinamento atmosferico nelle aree urbane, il peso epidemiologico (morbilità e mortalità) delle malattie cardiovascolari rimane inaccettabilmente alto. Secondo dati della commissione europea ogni anno ci sono, a livello continentale, circa 400.000 morti premature da inquinamento atmosferico e costi per le comunità che eccedono i 500 miliardi di euro (55).

Le regolamentazioni che limitano i livelli di PM_{2,5} si traducono in benefici per la salute pubblica (1). Negli Stati Uniti, il miglioramento della qualità dell'aria negli ultimi decenni è stato associato ad un incremento delle aspettative di vita, indipenden-

temente da fattori socioeconomici e demografici (56). Oltre a ridurre i processi di combustione, l'utilizzo di fonti fossili e le altre sorgenti note di inquinamento atmosferico come allevamenti e colture intensive, andrebbe preservata la quota di aree verdi e di biomasse vegetali non solo come misura di mitigazione dell'inquinamento atmosferico ma come vero e proprio atto preventivo-terapeutico. Numerose evidenze dimostrano infatti i benefici generati dalle aree verdi in zone abitate (57), anche in termini di riduzione del rischio cardiovascolare (58).

Una metanalisi di studi condotti in 18 paesi con riferimento a dati di più di 100.000 soggetti, ha dimostrato che l'incremento delle aree verdi è associato ad una riduzione del 2-3% della mortalità cardiovascolare e ad una riduzione dell'incidenza di ictus (59). Oltre ad un effetto mitigante sulle concentrazioni atmosferiche di inquinanti e sulle variazioni climatiche, la riduzione dello stress, il miglioramento della salute mentale, la promozione dell'attività fisica e dei contatti sociali, sono tutti potenziali meccanismi addizionali attraverso i quali gli spazi verdi possono agire da elementi di protezione cardiovascolare.

La comunità medico-scientifica deve indirizzare e sostenere tutte le possibili soluzioni per ridurre l'impatto dell'inquinamento atmosferico e migliorare la salute pubblica. Le società Europea ed Americane di Cardiologia raccomandano che i pazienti ad alto rischio cardiovascolare debbano essere informati del pericolo di sostare in aree ad elevata esposizione ad inquinanti atmosferici e sottolineano il ruolo di programmi di screening per pazienti che vivono in aree a rischio (4).

Oltre a misure generali di tutela della salute pubblica, è anche utile, infine, suggerire l'adozione di misure a livello individuale che hanno dimostrato di mitigare gli

effetti dell'esposizione (soprattutto a breve termine) agli inquinanti atmosferici, quali l'uso di maschere protettive nelle aree ad elevato inquinamento atmosferico, l'uso di depuratori d'aria per gli ambienti interni, la riduzione dell'uso di autoveicoli per gli spostamenti all'interno della città, l'abitudine ad evitare esercizi all'aperto nelle aree e nelle ore di maggiore esposizione agli inquinanti atmosferici (60).

Conclusioni

L'inquinamento atmosferico è riconosciuto come un fattore di rischio maggiore per aterosclerosi, ma viene spesso ignorato dalla classe medica. L'associazione fra processo aterosclerotico ed esposizione ad inquinanti ambientali è ampiamente dimostrata da studi epidemiologici e sperimentali.

Le attuali conoscenze evidenziano come i processi patologici dell'aterosclerosi si

manifestano per concentrazioni di inquinanti inferiori a quelli suggeriti dagli enti regolatori. Il problema diventa ancora più grave quando si considerano alcuni gruppi sociali ed aree geografiche maggiormente esposti agli effetti tossici degli inquinanti atmosferici.

Il particolato (PM_{2,5}) favorisce l'instabilità della placca attraverso l'induzione di mediatori dell'infiammazione e l'alterazione del profilo lipidico con riduzione della funzionalità delle HDL.

Misure di prevenzione personali e adozione di standard della qualità dell'aria (attraverso la riduzione di combustibili fossili) hanno dimostrato benefici in termini di riduzione di eventi cardiovascolari.

Pertanto, l'integrazione dei fattori ambientali con i classici fattori di rischio cardiovascolare, costituisce una opportunità per ampliare le misure di prevenzione e ridurre l'impatto della morbilità e mortalità cardiovascolare.

RIASSUNTO

Circa 3 milioni di morti/anno per cardiopatia ischemica e ictus sono attribuibili all'inquinamento atmosferico. Per questo le Società Europee ed Americane di Cardiologia hanno attribuito all'inquinamento atmosferico il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare maggiore, sottolineandone il ruolo patogenetico nell'induzione della malattia aterosclerotica. Circa l'80% della popolazione residente in aree urbane è esposto a concentrazioni atmosferiche di inquinanti che superano le soglie suggerite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno evidenziato come l'inquinamento atmosferico abbia conseguenze cardiovascolari per esposizioni a breve e lungo termine e, nel lungo termine, promuove la formazione e progressione della placca ateromastica, svolgendo un ruolo chiave nella patogenesi degli eventi cardiovascolari maggiori. Dal punto di vista patogenetico gli inquinanti atmosferici sono in grado di alterare l'omeostasi lipidica e di indurre stress ossidativo, infiammazione cronica sistemica, disfunzione endoteliale ed effetto protrombotico. Tali effetti patogenetici iniziano molto precocemente (età adolescenziale-giovanile) e continuano durante l'intero arco di vita, interagendo con altri fattori di rischio e amplificandone il peso. Nonostante gli enormi progressi diagnostici e terapeutici in ambito cardiovascolare e metabolico e gli sforzi per ridurre l'inquinamento atmosferico nelle aree urbane, il peso epidemiologico (morbilità e mortalità) delle malattie cardiovascolari rimane inaccettabilmente alto. Le evidenze disponibili impongono di puntare con decisione verso misure di prevenzione primaria (ad es. ridurre i processi di combustione, l'utilizzo di fossili e di altre sorgenti inquinanti come allevamenti e colture intensive, preservare e incrementare le aree verdi) per cercare di invertire il crescente trend epidemiologico di malattie legate all'aterogenesi, ridurre le disabilità e la crescente spesa sanitaria che ne derivano.

Parole chiave: *Inquinamento atmosferico, aterosclerosi, particolato, malattie cardiovascolari.*

Bibliografia

1. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018; 391: 462-512.
2. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 2015; 525: 367-371.
3. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396: 1223-1249.
4. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K, Group WHFAPE. Taking a Stand Against Air Pollution-The Impact on Cardiovascular Disease: A Joint Opinion From the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2021; 143: e800-e4.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75: 429.
6. Ware JH. Particulate air pollution and mortality-clearing the air. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1798-1799.
7. World Health Organization. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva, Switzerland: WHO. 2021.
8. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The lancet oncology*. 2013.
9. World Health Organization G. Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project- first results. Denmark: World Health Organization - Regional Office for Europe; 2013.
10. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA, 3rd, et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115: 9592-9597.
11. Zeidberg LD, Horton RJ, Landau E. The Nashville Air Pollution Study. VI. Cardiovascular disease mortality in relation to air pollution. *Arch Environ Health*. 1967; 15: 225-236.
12. Bauleo L, Fabri A, De Santis M, Soggiu ME, Ancona C. (SENTIERI Project: air pollution and health impact of population living in industrial areas in Italy). *Epidemiol Prev*. 2023; 47: 338-353.
13. Tian M, Zhao J, Mi X, Wang K, Kong D, Mao H, et al. Progress in research on effect of PM(2.5) on occurrence and development of atherosclerosis. *J Appl Toxicol*. 2021; 41: 668-682.
14. Adar SD, Sheppard L, Vedal S, Polak JF, Sampson PD, Diez Roux AV, et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS Med*. 2013; 10: e1001430.
15. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2016; 388: 696-704.
16. Yang S, Lee SP, Park JB, Lee H, Kang SH, Lee SE, et al. PM_{2.5} concentration in the ambient air is a risk factor for the development of high-risk coronary plaques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20: 1355-1364.
17. Kalsch H, Hennig F, Moebus S, Mohlenkamp S, Dragano N, Jakobs H, et al. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur Heart J*. 2014; 35: 853-860.
18. Chen SY, Hwang JS, Chan CC, Wu CF, Wu C, Su TC. Urban Air Pollution and Subclinical Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *J Adolesc Health*. 2022; 71: 233-238.
19. Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, Ljungman P, Davoli M, De' Donato F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29: 1202-1211.
20. Lu F, Xu D, Cheng Y, Dong S, Guo C, Jiang X, et al. Systematic review and meta-analysis of the adverse health effects of ambient PM_{2.5} and PM₁₀ pollution in the Chinese population. *Environ Res*. 2015; 136: 196-204.
21. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, et al. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med*. 2019; 381: 705-715.
22. Hystad P, Larkin A, Rangarajan S, AlHabib KF, Avezum A, Calik KBT, et al. Associations of outdoor fine particulate air pollution and cardiovas-

- cular disease in 157 436 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Planet Health*. 2020; 4: e235-e45.
23. Pope CA, 3rd, Muhlestein JB, May HT, Renlund DG, Anderson JL, Horne BD. Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. *Circulation*. 2006; 114: 2443-2448.
 24. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al. Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 2014; 348: f7412.
 25. Tonne C, Wilkinson P. Long-term exposure to air pollution is associated with survival following acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1306-1311.
 26. Bevan GH, Al-Kindi SG, Brook RD, Munzel T, Rajagopalan S. Ambient Air Pollution and Atherosclerosis: Insights Into Dose, Time, and Mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41: 628-637.
 27. Colais P, Faustini A, Stafoggia M, Berti G, Bisanti L, Cadum E, et al. Particulate air pollution and hospital admissions for cardiac diseases in potentially sensitive subgroups. *Epidemiology*. 2012; 23: 473-481.
 28. Liang F, Liu F, Huang K, Yang X, Li J, Xiao Q, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter and Cardiovascular Disease in China. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 707-717.
 29. Provost EB, Madhloum N, Int Panis L, De Boever P, Nawrot TS. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PLoS One*. 2015; 10: e0127014.
 30. Xu H, Wang T, Liu S, Brook RD, Feng B, Zhao Q, et al. Extreme Levels of Air Pollution Associated With Changes in Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Vulnerability and Thrombogenicity in Healthy Adults. *Circ Res*. 2019; 124: e30-e43.
 31. Shanley RP, Hayes RB, Cromar KR, Ito K, Gordon T, Ahn J. Particulate Air Pollution and Clinical Cardiovascular Disease Risk Factors. *Epidemiology*. 2016; 27: 291-298.
 32. Mao S, Li S, Wang C, Liu Y, Li N, Liu F, et al. Is long-term PM(1) exposure associated with blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population? *Environ Int*. 2020; 138: 105637.
 33. Mao S, Chen G, Liu F, Li N, Wang C, Liu Y, et al. Long-term effects of ambient air pollutants to blood lipids and dyslipidemias in a Chinese rural population. *Environ Pollut*. 2020; 256: 113403.
 34. Sorensen M, Hjortebjerg D, Eriksen KT, Ketzler M, Tjønneland A, Overvad K, et al. Exposure to long-term air pollution and road traffic noise in relation to cholesterol: A cross-sectional study. *Environ Int*. 2015; 85: 238-243.
 35. Yitshak Sade M, Shi L, Colicino E, Amini H, Schwartz JD, Di Q, et al. Long-term air pollution exposure and diabetes risk in American older adults: A national secondary data-based cohort study. *Environ Pollut*. 2023; 320: 121056.
 36. Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C, Watanabe RM, Xiang AH, Buchanan TA, et al. Ambient Air Pollutants Have Adverse Effects on Insulin and Glucose Homeostasis in Mexican Americans. *Diabetes Care*. 2016; 39: 547-554.
 37. Liu Q, Wang Z, Lu J, Li Z, Martinez L, Tao B, et al. Effects of short-term PM(2.5) exposure on blood lipids among 197,957 people in eastern China. *Sci Rep*. 2023; 13: 4505.
 38. Ossoli A, Cetti F, Gomasarachi M. Air Pollution: Another Threat to HDL Function. *Int J Mol Sci*. 2022; 24.
 39. Wang L, Chen G, Pan Y, Xia J, Chen L, Zhang X, et al. Association of long-term exposure to ambient air pollutants with blood lipids in Chinese adults: The China Multi-Ethnic Cohort study. *Environ Res*. 2021; 197: 111174.
 40. Ge CX, Qin YT, Lou DS, Li Q, Li YY, Wang ZM, et al. iRhom2 deficiency relieves TNF-alpha associated hepatic dyslipidemia in long-term PM2.5-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 493: 1402-1409.
 41. Macchi C, Ferri N, Favero C, Cantone L, Vigna L, Pesatori AC, et al. Long-term exposure to air pollution raises circulating levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in obese individuals. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 578-588.
 42. Yang L, Song Z, Pan Y, Zhao T, Shi Y, Xing J, et al. PM(2.5) promoted lipid accumulation in macrophage via inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathways and aggravating the inflammatory reaction. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 226: 112872.
 43. Liu J, Liang S, Du Z, Zhang J, Sun B, Zhao T, et al. PM(2.5) aggravates the lipid accumulation, mitochondrial damage and apoptosis in macrophage foam cells. *Environ Pollut*. 2019; 249: 482-490.
 44. Chaulin AM, Sergeev AK. The Role of Fine Particles (PM 2.5) in the Genesis of Atherosclerosis and Myocardial Damage: Emphasis on Clinical and Epidemiological Data, and Pathophysiological Mechanisms. *Cardiol Res*. 2022; 13: 268-282.
 45. Sun Q, Wang A, Jin X, Natanzon A, Duquaine D, Brook RD, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*. 2005; 294: 3003-3010.

46. Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol.* 2009; 6: 24.
47. Ying Z, Xu X, Bai Y, Zhong J, Chen M, Liang Y, et al. Long-term exposure to concentrated ambient PM_{2.5} increases mouse blood pressure through abnormal activation of the sympathetic nervous system: a role for hypothalamic inflammation. *Environ Health Perspect.* 2014; 122: 79-86.
48. Kampfrath T, Maiseyeu A, Ying Z, Shah Z, Deuliis JA, Xu X, et al. Chronic fine particulate matter exposure induces systemic vascular dysfunction via NADPH oxidase and TLR4 pathways. *Circ Res.* 2011; 108: 716-726.
49. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, McLean SG, Samueltai P, Connell SP, et al. Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano.* 2017; 11: 4542-4552.
50. Ying Z, Kampfrath T, Thurston G, Farrar B, Lippmann M, Wang A, et al. Ambient particulates alter vascular function through induction of reactive oxygen and nitrogen species. *Toxicol Sci.* 2009; 111: 80-88.
51. Hu T, Zhu P, Liu Y, Zhu H, Geng J, Wang B, et al. PM_{2.5} induces endothelial dysfunction via activating NLRP3 inflammasome. *Environ Toxicol.* 2021; 36: 1886-1893.
52. Krishnan RM, Adar SD, Szpiro AA, Jorgensen NW, Van Hee VC, Barr RG, et al. Vascular responses to long- and short-term exposure to fine particulate matter: MESA Air (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2158-2166.
53. Wang K, Wang W, Lei L, Lan Y, Liu Q, Ren L, et al. Association between short-term exposure to ambient air pollution and biomarkers of coagulation: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2022; 215: 114210.
54. Chi GC, Liu Y, MacDonald JW, Barr RG, Donohue KM, Hensley MD, et al. Long-term outdoor air pollution and DNA methylation in circulating monocytes: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environ Health.* 2016; 15: 119.
55. European Commission. Impact assessment. SWD (2013) 531 final. Commission Staff Working Document (SWD). Bruxelles: European Commission. 2013.
56. Pope CA, 3rd, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med.* 2009; 360: 376-386.
57. James P, Banay RF, Hart JE, Laden F. A Review of the Health Benefits of Greenness. *Curr Epidemiol Rep.* 2015; 2: 131-142.
58. Seo S, Choi S, Kim K, Kim SM, Park SM. Association between urban green space and the risk of cardiovascular disease: A longitudinal study in seven Korean metropolitan areas. *Environ Int.* 2019; 125: 51-57.
59. Liu XX, Ma XL, Huang WZ, Luo YN, He CJ, Zhong XM, et al. Green space and cardiovascular disease: A systematic review with meta-analysis. *Environ Pollut.* 2022; 301: 118990.
60. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 656-672.

NUTRIZIONE

MAFLD: TERAPIA DIETETICA E SUPPLEMENTI NUTRACEUTICI

MAFLD: Dietary and Nutraceutical Approaches

ELENA FORMISANO¹, ELISA PROIETTI¹, LIVIA PISCIOTTA¹⁻²¹Dipartimento di Medicina Interna Università di Genova;²IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova**SUMMARY**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical condition characterized by intrahepatic lipidic accumulation, which is associated with metabolic asset alterations in absence of significant alcoholic consumption and other secondary causes. A change of nomenclature from NAFLD to MAFLD has recently been proposed, the latter acronym for “Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease”, whose diagnostic criteria consider finding of hepatic steatosis in combination with the presence of overweight/obesity, type II diabetes mellitus or at least two metabolic abnormalities that are classically included in the definition of metabolic syndrome. There is a strong consensus on the role of Western Diet in promoting the development of metabolic dysfunctions involved in MAFLD genesis. Caloric restriction and physical activity represent the therapeutic cornerstones of MAFLD and Mediterranean Diet is still proposed by international guidelines as the treatment of choice. However, carbohydrates are known to play a key role in intrahepatic adipose tissue synthesis and in the mechanisms underlying insulin-resistance; in particular, some studies have shown an association between excessive carbohydrate intake and hepatic steatosis development.

Numerous studies have tried to identify nutraceuticals with a significant advantage on metabolic alterations and which contribute to the improvement of fatty liver disease. In particular, there is various evidence supporting the use of Silymarin, Berberine, Curcumin, Resveratrol, Nigella Sativa, *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus*, Vitamin E, Coenzyme Q10 and Omega-3. However, there is still insufficient evidence regarding their long-term efficacy and safety.

Key words: MAFLD, diet, life style, dietary supplements, nutraceuticals.

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica, meglio nota con l'acronimo NAFLD, è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di infiltrazione di lipidi a livello epatico. L'e-

spressione “non alcolica” del termine indica che nella genesi della patologia è escluso un consumo significativo di alcolici, mentre possono ricoprire un ruolo cruciale altri fattori, di carattere sia ambientale che genetico, i quali tuttavia non risultano criteri diagnostici di questo complesso patologico. Per tale motivo la definizione di NAFLD appare oggi in parte superata, in quanto non sembrerebbe spiegare appieno

Indirizzo per la corrispondenza

Livia Pisciotta, MD, PhD

E-mail: Livia.pisciotta@unige.it

la complessità e l'eterogeneità della patogenesi di tale patologia (1). L'alterazione dell'assetto metabolico è ritenuto un processo profondamente connesso allo sviluppo della NAFLD e perciò un gruppo di esperti ha voluto arricchire la denominazione con un riferimento al funzionamento metabolico dell'individuo, denominandola MAFLD, quest'ultima acronimo di "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease" (2), i cui criteri diagnostici considerano il riscontro di steatosi epatica (mediante esame istologico, di imaging o di biomarker ematochimici) in combinazione alla presenza di sovrappeso/obesità, di diabete mellito di tipo II o ancora di alterazione metabolica (Figura 1). Quest'ultimo aspetto viene evidenziato nel caso in cui siano soddisfatti due dei seguenti sette criteri: bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C), presenza di ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, alterata glicemia a digiuno, insulino-resistenza, alti valori di proteina C reattiva ed aumento della circonfe-

renza vita (3). L'inserimento dei nuovi criteri diagnostici volti a delineare più chiaramente l'eziopatogenesi della MAFLD, la riconoscono come una patologia sistemica e, a tutti gli effetti, come un corrispettivo epatico della sindrome metabolica. L'eterogeneità nella manifestazione fenotipica clinica e nel decorso della malattia è però influenzata anche da altri fattori, geneticamente determinati (4) e fattori esogeni (2); il risultato finale rispecchia quindi l'equilibrio di questi diversi fattori, che interagiscono l'uno con l'altro e pertanto, al fine di massimizzare l'efficacia del trattamento, potrà essere necessario un intervento personalizzato e calibrato attraverso un approccio multidisciplinare (5, 6).

Ad oggi non esiste un consenso sull'approccio terapeutico migliore, sia esso farmacologico che non, in pazienti affetti da MAFLD, benché la modifica dello stile di vita si possa collocare alla base della gestione di tale problematica, mediante la messa a punto di un programma di eserci-

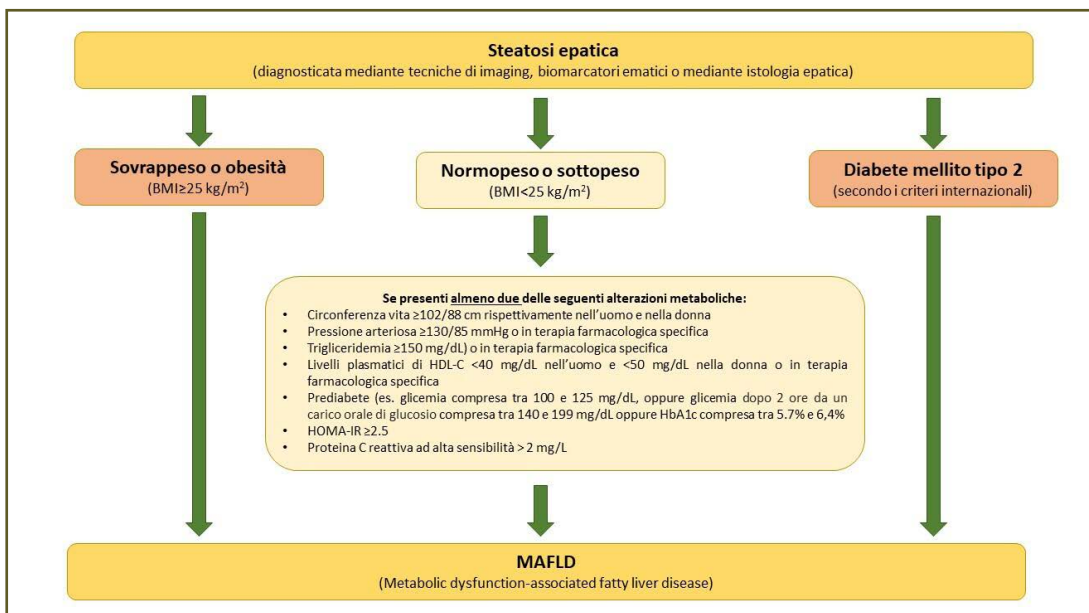


Figura 1 - Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).

zio fisico associato ad un adeguato approccio dietetico. Tali strategie sono finalizzate al calo ponderale, all'incremento della spesa energetica a riposo mediante attivazione del metabolismo basale, al miglioramento qualitativo e quantitativo degli alimenti da assumere.

In aggiunta a tale trattamento indirizzato alla modifica dello stile di vita, negli ultimi anni l'attenzione si è focalizzata sull'utilizzo di nutraceutici con comprovato effetto migliorativo sugli enzimi epatici, sulla steatosi epatica e sulla riduzione dell'insulino-resistenza. Dal momento che tra le alterazioni metaboliche riscontrabili nella MAFLD figurano anche fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, l'utilizzo di integratori efficaci nel miglioramento del profilo lipidico può rappresentare un ulteriore strumento nella gestione complessiva della MAFLD.

Questa trattazione ha l'obiettivo di delineare la terapia dietetica più appropriata, in base alle attuali evidenze scientifiche, ed analizzare benefici e limiti di alcuni nutraceutici con comprovata efficacia nel migliorare parametri surrogati o di impatto clinico della MAFLD.

La terapia dietetica per la MAFLD

Allo stato attuale, vi è incertezza per quanto concerne la scelta del protocollo dietetico più efficace per il trattamento della MAFLD (7, 8). L'indicazione al calo ponderale nei soggetti in sovrappeso o con obesità come strumento utile per migliorare l'evoluzione delle epatopatie sembra però riunire la comunità scientifica (7, 9-11). In particolare, l'obiettivo generale dell'intervento sullo stile di vita dovrebbe essere finalizzato al calo ponderale, ottenuto gradualmente nel tempo (fino a circa 1 kg/settimana) mediante l'adozione di una dieta ipocalorica che crei un deficit calori-

co giornaliero di 500-1000 kcal (7). Secondo le linee guida internazionali per la gestione delle malattie del fegato, infatti, già con un modestissimo decremento ponderale del 5%, conseguito attraverso la restrizione calorica unita all'esercizio fisico, si assiste ad una riduzione del deposito di tessuto adiposo epatico (7, 12). Un calo ponderale compreso tra il 7% ed il 10% del peso corporeo sarebbe inoltre in grado di ridurre la degenerazione balloniforme degli epatociti, l'infiltrazione epatica di grasso e di favorire la normalizzazione dei parametri biochimici, mentre con un calo ponderale >10% si otterrebbe addirittura una regressione della fibrosi. D'altro canto, l'accumulo di grasso a livello epatico, può essere favorito da un eccessivo apporto energetico rispetto al dispendio calorico, attraverso meccanismi quali resistenza tissutale all'insulina ed un'alterazione del microbiota intestinale: tali processi risultano strettamente correlati, a livello epatico, al danno cellulare e ad un aggravamento dello stato di infiammazione e dei processi di fibrosi e di carcinogenesi (1).

L'aspetto strettamente quantitativo non deve essere inteso come il solo determinante di una dieta adeguata, ed infatti anche la qualità degli alimenti assunti trova ampio spazio nello sviluppo dei meccanismi sia di danno che di protezione epatica. Esiste un forte consenso sul ruolo della Western Diet, dell'elevato consumo di zuccheri semplici, in particolare del fruttosio, e del consumo eccessivo di grassi saturi e trans nel favorire l'obesità, il deposito di tessuto adiposo a livello epatico ed un ventaglio di altre disfunzioni metaboliche coinvolte nello sviluppo della MAFLD, come l'insulino-resistenza (10, 13, 14). Non a caso, il pattern dietetico mediterraneo è tuttora proposto dalle linee guida cliniche EASL-EASD-EASO come trattamento di scelta per le alterazioni metaboliche ed

epatiche non correlate al consumo di alcool, rappresentando quindi una possibile strategia terapeutica per la riduzione di steatosi epatica ed al contempo per un contenimento del rischio cardiovascolare (15-18) oltreché del diabete (19).

Dieta mediterranea

La Dieta Mediterranea è caratterizzata da un elevato tenore di verdura, frutta fresca e frutta secca a guscio, cereali integrali in chicco come base, legumi, pesce, carni magre (preferibilmente bianca, come il pollame) come fonti proteiche, da una ridotta componente di prodotti lattiero-caseari, carni rosse, cibi processati e raffinati. La quota lipidica del pattern mediterraneo raggiunge circa il 30% del consumo energetico totale, di cui almeno la metà di provenienza dagli acidi grassi monoinsaturi MUFA, forniti principalmente dall'olio extravergine di oliva e dalla frutta secca a guscio, in aggiunta agli acidi grassi polinsaturi PUFA, in particolare della serie omega-3. I carboidrati sono rappresentati da circa il 55% delle calorie totali, per lo più sotto forma di carboidrati complessi a scapito di quelli semplici come il fruttosio, mentre l'intake proteico da un restante 15% dell'apporto energetico complessivo (20, 21). Il beneficio della dieta mediterranea sulle alterazioni metaboliche è ampiamente suffragato da un numero ingente di evidenze cliniche, di carattere interventistico ed osservazionale (15, 22-24). Sebbene non sia ancora stato esplorato un ruolo in termini preventivi dell'insorgenza della steatosi epatica non alcolica (23), la Dieta Mediterranea sembrerebbe ridurre la steatosi epatica e migliorare la sensibilità all'insulina in soggetti insulino-resistenti con NAFLD, anche quando non determina calo ponderale (17, 25), rivelando ancor più la sua potenza terapeutica. Come mostrato nello studio DIRECT (26, 27) e nello studio PRE-

DIMED (28), la Dieta Mediterranea sembra infatti essere più efficace rispetto ad una dieta a basso contenuto di grassi nel migliorare la salute cardiometabolica degli individui, anche in assenza di calo di peso. Sembrerebbe proprio la combinazione e l'interazione sinergica dei componenti nutrizionali della dieta a svolgere questo ruolo protettivo: tra di essi si ricordano i polifenoli, carotenoidi, acidi grassi monoinsaturi MUFA e polinsaturi PUFA della serie n-3 e le fibre (29). Al tempo stesso, gli effetti benefici sull'assetto metabolico potrebbero essere motivati anche dall'esclusione dal modello mediterraneo di quei cibi considerati avversi, tipici invece del pattern occidentale, come ad esempio, l'alto contenuto di fruttosio e di carne rossa lavorata e di cibi ultra-processati. Soprattutto queste due ultime fonti alimentari contribuiscono all'aumento della formazione di prodotti della glicazione avanzata (AGEs) (30-33): una classe di composti poco omogenea derivanti dalla glicazione delle proteine, dei lipidi e degli acidi nucleici (34) che si correla ad alterazioni metaboliche in studi prospettici di corte (35), la cui esclusione ricopre un ruolo fondamentale nel trattamento della steatosi (36).

Nello specifico infatti, il pattern mediterraneo, specie se arricchito da PUFA provenienti da una supplementazione a base di frutta secca a guscio, sembrerebbe essere più efficace nella mobilizzazione dei depositi di grasso ectopico cardiaco, pancreatico ed epatico rispetto ad una classica dieta a basso tenore di lipidi (<30%). Tali risultati sono emersi da uno studio randomizzato controllato (RCT) condotto su soggetti sedentari con dislipidemia o con obesità addominale e sottoposti a risonanza magnetica (37). Sono sempre i PUFA, in particolare della serie omega-3 promossi da tale modello dietetico, ad essere associati ad azioni antinfiammatorie e contra-

stanti lo stress ossidativo, che trovano ampio spazio nel contesto della steatosi epatica (38, 39). A proposito invece degli acidi grassi che presentano una sola insaturazione, i MUFA, di cui l'olio di oliva è la principale fonte alimentare, vi è un forte consenso sull'efficacia nella regolazione della risposta glicemica post-prandiale, nel miglioramento dei livelli plasmatici di trigliceridi (TG) e di colesterolo LDL (LDL-C), anche in soggetti insulino-resistenti (40-42). L'olio di oliva, alimento cardine della dieta mediterranea è, tra l'altro, ricco di componenti polifenoliche dotate di proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie, come dimostrato da diversi RCTs (43, 44).

I carotenoidi sono dei composti naturali liposolubili ad azione antiossidante che sono caratteristici di alcune varietà di frutta e verdura, elementi principali della Dieta Mediterranea (45). Tra di essi, il composto più studiato come potenziale agente protettivo della steatosi epatica è il licopene: come si evince da uno studio condotto su modelli animali, si è dimostrato efficace nella riduzione della steatosi epatica e dell'infiammazione, oltre che allo stress ossidativo (46).

Un'altra caratteristica della Dieta Mediterranea, non condivisa dall'approccio occidentale, è rappresentata dall'abbondante componente di fibra alimentare contenuta nei cereali, nella frutta e nella verdura che notoriamente svolge un ruolo protettivo nei confronti delle alterazioni metaboliche e del rischio cardiovascolare e che per loro natura potrebbero avere un ruolo nella riduzione del rischio della steatosi epatica attraverso una modulazione del microbiota intestinale, in senso eubiotico (47).

Altri approcci dietetici: diete a basso contenuto di carboidrati (LCD)

Secondo il "Modello Carboidrati-Insulina", proposto da Ludwig ed Ebbeling, un

incremento nell'apporto di carboidrati comporta modifiche dell'assetto ormonale che a loro volta predispongono all'aumento di peso e quindi all'obesità. Per gli autori, il consumo eccessivo di carboidrati, per lo più sottoforma di zuccheri semplici e sottoposti a processi di raffinazione, determina la produzione di elevati quantitativi di insulina che, inibendo il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, ne favoriscono il deposito, con un conseguente aumento di produzione del glicogeno, del senso di fame e di assunzione di cibo, accompagnati da una riduzione del dispendio energetico totale (48, 49).

Le diete a basso contenuto di carboidrati sono caratterizzate da un apporto giornaliero di carboidrati inferiore a 130 g (50); spesso sono erroneamente etichettate come diete chetogeniche e comprendono una categoria di approcci dietetici piuttosto eterogenea. È infatti possibile classificarle in tre tipologie a seconda del contenuto di carboidrati: una "dieta a contenuto moderatamente ridotto di carboidrati" in cui il rapporto tra l'assunzione di carboidrati e l'apporto energetico totale giornaliero è compreso tra il 26% e il 45%, una dieta a basso contenuto di carboidrati in cui il rapporto di assunzione di carboidrati è <26%, una dieta chetogenica o a bassissimo contenuto di carboidrati se il quantitativo di carboidrati assunti è <10% del totale (51).

È risaputo che i carboidrati ricoprono un ruolo chiave nella sintesi del tessuto adiposo intraepatico e nei meccanismi alla base dell'insulino-resistenza (52). In particolare, Pompili et al. hanno evidenziato un'associazione tra eccessiva assunzione di carboidrati e sviluppo di steatosi epatica (53). Per contro, studi condotti su modelli animali hanno evidenziato come una LCD a base di carboidrati prettamente a basso indice glicemico, rispetto ad una dieta ipocalorica, incrementi la spesa

energetica totale e riduca il peso corporeo dei soggetti (54, 55). A sostegno di ciò, Schugar e Crowford nella loro review che ha compreso individui affetti da obesità, hanno evidenziato che una LCD si è dimostrata efficace nel miglioramento dei parametri metabolici ed in particolare nella riduzione dell'infiltrazione di tessuto adiposo a livello epatico (56). Tali risultati, probabilmente secondari ad un miglioramento dell'ossidazione dei lipidi ed in particolare della β -ossidazione mitocondriale epatica che si verifica in misura maggiore durante la restrizione dei carboidrati (57), ha suggerito un possibile impiego delle diete a basso contenuto di carboidrati nel trattamento della steatosi epatica e delle alterazioni metaboliche ad essa associate (51, 58).

Tuttavia, i risultati di una recente meta-analisi suggeriscono che non sussiste alcuna differenza significativa tra una LCD ed una dieta a ridotto apporto lipidico nella riduzione del grasso epatico e nel miglioramento del corredo enzimatico del fegato nei pazienti con steatosi epatica (51).

Tra le LCD, particolare attenzione è rivolta alla dieta chetogenica (KD), caratterizzata da una drastica riduzione della quota di carboidrati (inferiore a 20-50 g/die) e da un apporto variabile di grassi e calorie (59, 60). Tale protocollo dietetico non è in realtà ancora stato definito chiaramente all'interno di una classificazione comunemente accettata, se non per la caratteristica distintiva del basso tenore in carboidrati che costituiscono il 5-10% dell'apporto energetico giornaliero; di conseguenza, la composizione precisa dei macronutrienti può variare, così come il quantitativo calorico. Secondo alcuni autori (58), potrebbe presentare effetti benefici sulla steatosi epatica: Watanabe et al., ipotizzano che i corpi chetonici svolgano un'attività immunomodulatoria caratterizzata da un ruolo

antinfiammatorio ed opposto allo stress ossidativo, e che quindi sarebbero in grado di migliorare la fibrosi, indurre sazietà e favorire la restrizione dietetica (58). In un RCT che ha comparato dieta KD con dieta ipocalorica ad alto contenuto di carboidrati, è emerso che dopo appena due settimane di KD si assiste ad una notevole riduzione di infiltrazione adiposa a livello epatico nei soggetti con steatosi (57). Tali risultati sono stati ulteriormente confermati da uno studio condotto da Gepner et al. in cui una dieta a basso contenuto di carboidrati è stata analizzata per una durata maggiore, di 18 mesi: gli autori hanno evidenziato che la percentuale di infiltrazione epatica di tessuto adiposo si è ridotta più considerevolmente somministrando una dieta mediterranea o LCD rispetto ad una dieta ad alto tenore di carboidrati e a basso contenuto di lipidi. Inoltre, tale risultato si associa ad un miglioramento dei parametri cardiometabolici (61).

Saranno quindi necessari ulteriori studi per avvalorare l'efficacia delle LCD come trattamento delle alterazioni metaboliche ed epatiche che caratterizzano la MAFLD; inoltre, per quanto concerne le KD, sono necessari dati di fattibilità e sicurezza a lungo termine.

Supplementi nutraceutici per il trattamento della MAFLD

Particolare attenzione è stata posta nell'identificare i nutraceutici che apportano un significativo vantaggio sulle alterazioni metaboliche, che contribuiscono al miglioramento della steatosi epatica o che apportano benefici sia a livello metabolico che epatico. La *Tabella 1* riporta sinteticamente i nutraceutici, descritti di seguito, con comprovato effetto sulle alterazioni epatiche e sui disordini metabolici che definiscono la MAFLD.

Tabella I - Nutraceutici con comprovato effetto sulla steatosi epatica e sulle alterazioni metaboliche che definiscono la MAFLD.

Nutraceutico	Caratteristiche e meccanismo di azione	Effetti metabolici	Effetti epatici
Silimarina	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria • Azione epatoprotettiva • Attività insulino-sensibilizzante 	↓ Glicemia ↓ Insulinemia ↓ HbA1c ↓ HOMA-IR	↓ Transaminasi ↓ GGT ↓ Steatosi epatica
Berberina	<ul style="list-style-type: none"> • Attività insulino-sensibilizzante • Attività ipolipemizzante 	↓ Peso corporeo ↓ HOMA-IR ↓ Parametri lipidici	↓ Steatosi epatica
Curcumina	<ul style="list-style-type: none"> • Attività insulino-sensibilizzante • Attività ipolipemizzante 	↓ Circonferenza vita ↓ HOMA-IR ↓ Insulinemia ↑ HDL-C ↓ TG ↓ Pressione arteriosa	↓ Transaminasi ↓ GGT ↓ Steatosi epatica
Resveratrolo	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività insulino-sensibilizzante 	↓ Pressione arteriosa	↓ Steatosi epatica
<i>Nigella Sativa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria 	↓ Glicemia ↓ Parametri lipidici	↓ Transaminasi ↓ Steatosi epatica
<i>Ascophyllum nodosum</i> e <i>Fucus vesiculosus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento della viscosità intestinale • Attività inibitoria su α-amilasi e α-glucosidasi 	↓ Circonferenza vita ↓ HOMA-IR ↓ Glicemia ↓ Insulinemia ↓ Pressione arteriosa ↑ HDL-C	Nessuna evidenza
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante 	Nessuna evidenza	↓ Transaminasi ↓ Steatosi epatica
Coenzima Q10	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria 	↑ Rapporto adiponectina/leptina	↓ Transaminasi ↓ GGT ↓ Steatosi epatica
Omega-3	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria • Attività ipolipemizzante 	↓ BMI ↓ Glicemia ↓ Parametri lipidici	↓ Transaminasi ↓ Steatosi epatica

Silimarina

La silimarina è un agente antiossidante ottenuto dal cardo mariano, che è composto da sette flavonolignani (silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B, silicristina, isosilicristina e silidianina) e un flavonoide (taxifolina) (62). Attualmente, la silimarina è uno dei composti naturali più utilizzati nel trattamento dei disturbi epatici, in quanto possiede proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, antifibrotiche e insulino-sensibi-

lizzanti (62-64), ed è spesso associata alla vitamina E, per amplificarne l'effetto (65).

In un recente trial clinico randomizzato in doppio cieco, una combinazione di silibina, fosfatidilcolina e vitamina E, somministrata per 12 mesi, ha ridotto i livelli di transaminasi, i livelli di gamma-glutamyl transferasi (GGT) e il grado di steatosi, nei pazienti con NAFLD (66). Ulteriori evidenze sull'efficacia nella diminuzione delle transaminasi vengono fornite da una meta-ana-

lisi di otto RCTs, in cui si è osservata una riduzione significativa dei livelli di aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT), rispetto al gruppo di controllo (64). Peraltro, diversi studi confermano le proprietà insulino-sensibilizzanti della silimarina, osservando una riduzione dell'HOMA-IR, glicemia e insulinenia nei pazienti affetti da NAFLD (63, 65).

Alla luce delle attuali conoscenze, l'utilizzo della silimarina come epatoprotettore è stato considerato dalla Mayo Clinic supportato da buona evidenza scientifica (grado B). Tuttavia, occorre tenere presente che la silimarina presenta una biodisponibilità piuttosto bassa, che potrebbe comprometterne l'efficacia (67).

Berberina

La berberina è un sale di ammonio quaternario del gruppo degli alcaloidi isochinolinici che si trova in alcune piante del genere *Berberis* (es. *Berberis aristata*), ed è nota per la sua attività ipolipemizzante e insulino-sensibilizzante (68).

In un RCT, si è osservato che il trattamento con 0,5 g di berberina ha determinato un miglioramento significativo del profilo lipidico ed una riduzione significativa del peso corporeo e dell'HOMA-IR (69).

Effetti positivi della berberina sui parametri lipidici, sull'HOMA-IR e sul grado di steatosi epatica sono inoltre riportati in una meta-analisi condotta su 501 pazienti con NAFLD (70). D'altro canto, invece, Mohtashaminia et al. nella loro meta-analisi comprendente cinque studi con 549 pazienti, non hanno osservato alcuna riduzione significativa degli enzimi epatici dopo l'integrazione con berberina (71).

Va sottolineato che la berberina ha una scarsa biodisponibilità orale (inferiore all'1%), che può essere potenziata con particolari tecniche farmaceutiche al fine di aumentarne l'assorbimento intestinale (72).

Curcumina

La curcumina, estratta dalla *Curcuma longa*, è identificata come un nutraceutico insulino-sensibilizzante e, in molti studi, è documentata una riduzione significativa della steatosi epatica in seguito alla sua somministrazione (73, 74).

Un recente RCT ha mostrato che l'integrazione con curcumina per 8 settimane, determina un miglioramento significativo di insulinenia, HOMA-IR, circonferenza vita, pressione arteriosa, TG, HDL-C, transaminasi epatiche, GGT e steatosi epatica in soggetti in sovrappeso con alterata glicemia a digiuno (75).

Una recente meta-analisi basata su 14 studi ha evidenziato come l'integrazione con curcumina, in associazione a cambiamenti dello stile di vita, riduca significativamente gli enzimi epatici, l'insulinenia, l'HOMA-IR, i TG e la circonferenza della vita nei pazienti con MAFLD (76).

Sebbene sembri essere un integratore efficace nel trattamento dei disordini metabolici, la curcumina ha una biodisponibilità molto scarsa, con relative conseguenze sulla sua reale efficacia.

Resveratrolo

Il resveratrolo è un composto naturale contraddistinto da un'importante azione antiossidante (77). Sul fronte epatico e metabolico invece, diversi studi hanno mostrato una scarsa efficacia nella riduzione di AST e ALT, e nel miglioramento dell'insulino-resistenza nei soggetti con NAFLD (78, 79). Difatti, in un RCT, i pazienti con NAFLD trattati con 1,5 g di resveratrolo non hanno riportato alcun miglioramento clinico o istologico epatico, se non una lieve ma non significativa riduzione della steatosi epatica rispetto al gruppo di controllo (80) e, de Ligt et al. non hanno osservato variazioni nella sensibilità all'insulina dopo sei mesi di integrazione con resveratrolo in

soggetti sovrappeso rispetto al gruppo di controllo (81).

Tuttavia, è noto che una supplementazione a lungo termine di resveratrolo possa esercitare una riduzione significativa della pressione arteriosa (82), componente che può contribuire alla definizione di MAFLD.

Nigella sativa

La *Nigella sativa* è una pianta appartenente alla famiglia delle *Ranunculaceae*, i cui effetti antiossidanti e antinfiammatori sono principalmente attribuibili al suo componente timochinone, ed è prevalentemente utilizzata dalla medicina tradizionale iraniana per il trattamento delle patologie epatiche (83).

Una recente meta-analisi condotta su 358 pazienti affetti da NAFLD, riporta che l'integrazione con *Nigella sativa* determina un miglioramento significativo di transaminasi, glicemia a digiuno, HDL-C, proteina C reattiva ad alta sensibilità e del grado di steatosi epatica (84). In un'altra meta-analisi di Hallajzadeh et al. comprendente 50 studi, è stata osservata una significativa riduzione di colesterolo totale, LDL-C, TG e glicemia dopo integrazione con *Nigella sativa* (85).

Tuttavia, tali incoraggianti risultati vanno interpretati con cautela in quanto vi sono limitazioni inerenti agli studi inclusi (es. eterogeneità tra gli studi per durata, dosaggio e frequenza di somministrazione, area geografica) che potrebbero aver modificato l'impatto sui parametri metabolici ed epatici analizzati.

Ascophyllum nodosum e Fucus vesiculosus

La combinazione di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* risulta essere efficace nel rallentare l'assorbimento intestinale del colesterolo aumentando la viscosità intestinale, e inoltre sembrerebbe ridurre l'as-

sorbimento degli zuccheri mediante l'inibizione degli enzimi α -amilasi e α -glucosidasi (86, 87).

L'utilizzo di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* nel trattamento delle alterazioni metaboliche si è dimostrato efficace, con una riduzione significativa dell'insulinemia, dell'HOMA-IR, della glicemia, ma anche della circonferenza vita (88). In uno studio condotto da Nicolucci et al., si è osservato un miglioramento significativo della pressione arteriosa ed un aumento significativo dei livelli plasmatici di HDL-C dopo 6 mesi di terapia con *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* (89). Tuttavia, non ci sono ancora raccomandazioni solide per l'utilizzo di tale combinazione nutraceutica per il miglioramento della steatosi epatica, nonostante la documentata efficacia sui parametri metabolici.

Vitamina E

L'integrazione con vitamina E è raccomandata dalle attuali linee guida per pazienti non diabetici, non cirrotici, con steatoepatite non alcolica (NASH) confermata istologicamente, al fine di migliorare gli enzimi e l'istologia (9, 12). L'assunzione giornaliera proposta è pari a 800 UI al giorno (8). Nello studio PIVENS, la somministrazione di 800 UI/die di vitamina E nei pazienti con NASH ha determinato una significativa riduzione dei livelli sierici di transaminasi, della steatosi epatica e dell'infiammazione lobulare, rispetto al placebo (90).

Nonostante gli effetti positivi fin qui riportati, diverse evidenze hanno anche indicato svantaggi nell'integrazione della vitamina E: uno studio ha mostrato che la somministrazione giornaliera di vitamina E potrebbe aumentare il rischio di sviluppare cancro alla prostata negli uomini sani; esistono anche studi controversi che correlano un'integrazione di vitamina E a dosaggi

superiori a quelli raccomandati con l'aumento della mortalità complessiva nella popolazione sana; tuttavia, recenti evidenze hanno mostrato che tali effetti avversi non sono significativi (91-93), ma è comunque necessaria prudenza nei trattamenti a lungo termine.

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 è un composto organico con proprietà antinfiammatorie che è stato recentemente preso in considerazione nella gestione della steatosi epatica e delle alterazioni metaboliche concomitanti (94, 95). In una meta-analisi, è stato dimostrato che il coenzima Q10 può regolare i livelli di adipochine e diminuire lo stress ossidativo nei pazienti affetti da sindrome metabolica (96).

Inoltre, in un RCT, l'assunzione di 100 mg/die di coenzima Q10 per 3 settimane, ha portato ad una significativa riduzione delle transaminasi e della GGT; si è anche osservato un miglioramento del rapporto adiponectina/leptina, che è correlato a un migliore controllo del glucosio (94).

Il coenzima Q10 presenta un elevato profilo di sicurezza senza interazioni farmacologiche rilevanti; tuttavia, il suo limite riguarda la relativa bassa biodisponibilità. Inoltre, una sua integrazione potrebbe essere particolarmente indicata nei soggetti con concomitante steatosi epatica e dislipidemia in trattamento farmacologico con statine, in quanto l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi prodotta da queste ultime, potrebbe limitare la biosintesi del coenzima Q10, con conseguente deficit (67).

Omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, noti per il loro effetto ipotrigliceridemizzante e antinfiammatorio (97), potrebbero esercitare un ruolo nel trattamento di disordini metabolici ed epatici caratterizzanti la MAFLD.

Alcuni studi hanno riportato una riduzione del grasso epatico in soggetti con NAFLD trattati con 3.000 mg/die omega-3; tuttavia, non si è osservato alcun miglioramento del grado di NASH e della fibrosi epatica (98, 99). Una recente meta-analisi, che ha incluso quattro RCTs condotti su 263 bambini con NAFLD, ha mostrato che l'integrazione a lungo termine con omega-3 è associata ad un significativo miglioramento di AST, ALT e del grado di steatosi epatica (100). Inoltre, una meta-analisi condotta da Yan et al. riporta come la terapia con omega-3 provoca la riduzione di transaminasi, livelli plasmatici di GGT, TG, HOMA-IR e glicemia (101).

Attualmente, le linee guida per la gestione delle patologie epatiche non raccomandano l'uso di omega-3 fino a quando non saranno disponibili prove più solide sulla loro efficacia nel trattamento della patologia epatica (9).

Conclusioni

L'obiettivo di questa rassegna è stato fornire un esteso panorama sull'attuale trattamento dietetico e nutraceutico della MAFLD: fattori di rischio metabolici come sovrappeso, dislipidemia e ipertensione sono considerati modificabili, ed i cambiamenti dello stile di vita hanno un forte impatto sull'evoluzione della malattia (9, 12). L'alimentazione, in particolare la restrizione calorica e l'attività fisica, rappresentano i cardini terapeutici della MAFLD, sebbene, al momento, non vi sia consenso unanime sull'approccio dietetico più appropriato. Le evidenze attualmente disponibili riguardo l'utilizzo di nutraceutici suggeriscono effetti epatoprotettivi ed esiti positivi sul fronte metabolico. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per confermare le osservazioni riportate al fine di ottimizzare il trattamento dietetico e nutraceutico per la MAFLD.

RIASSUNTO

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una condizione clinica caratterizzata dall'accumulo epatico di lipidi, che si associa ad alterazioni dell'assetto metabolico in assenza di un significativo consumo alcolico, e di altre cause secondarie. Recentemente è stato proposto un cambio di nomenclatura da NAFLD a MAFLD, quest'ultima acronimo di "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease", i cui criteri diagnostici considerano il riscontro di steatosi epatica in combinazione alla presenza di sovrappeso/obesità, di diabete mellito di tipo II o di almeno due alterazioni metaboliche tra quelle classicamente incluse nella definizione di sindrome metabolica. Esiste un forte consenso sul ruolo della Western Diet nel favorire lo sviluppo delle disfunzioni metaboliche coinvolte nella genesi della MAFLD. La restrizione calorica e l'attività fisica rappresentano i cardini terapeutici della MAFLD e la dieta mediterranea è tuttora proposta dalle linee guida internazionali come trattamento di scelta. Tuttavia, è noto che i carboidrati ricoprono un ruolo chiave nella sintesi del tessuto adiposo intraepatico e nei meccanismi alla base dell'insulino-resistenza; in particolare, alcuni studi hanno evidenziato un'associazione tra eccessiva assunzione di carboidrati e sviluppo di steatosi epatica.

Numerosi studi hanno cercato di identificare i nutraceutici con un vantaggio significativo sulle alterazioni metaboliche e che contribuiscono al miglioramento della steatosi epatica. In particolare, vi sono diverse prove a supporto dell'utilizzo di Silimarina, Berberina, Curcumina, Resveratrolo, Nigella Sativa, Ascophyllum nodosum e Fucus vesiculosus, Vitamina E, Coenzima Q10 e Omega-3. Tuttavia, non sono ancora disponibili evidenze sufficienti riguardo la loro efficacia e sicurezza a lungo termine.

Parole chiave: MAFLD, dieta, stile di vita, supplementi dietetici, nutraceutici.

Bibliografia

1. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8).
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1999-2014 e1.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73 (1): 202-209.
4. Pasta A, Borro P, Cremonini AL, Formisano E, Tozzi G, Cecchi S, et al. Effect of a common missense variant in LIPA gene on fatty liver disease and lipid phenotype: New perspectives from a single-center observational study. *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9 (5): e00820.
5. Mardinoglu A, Uhlen M, Boren J. Broad Views of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Syst.* 2018; 6 (1): 7-9.
6. Pirola CJ, Sookoian S. Multiomics biomarkers for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease severity. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (15): 1601-1615.
7. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology.* 2020; 73 (6): 889-919.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55 (6): 2005-2023.
9. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 485-521.
10. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017; 67 (4): 829-846.
11. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 367-378 e5; quiz e14-5.
12. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-1402.

13. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010; 121 (11): 1356-1364.
14. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (2): 285-300.
15. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. 2015; 34 (1): 86-88.
16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378 (25): e34.
17. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 59 (1): 138-143.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188.
19. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2014; 160 (1): 1-10.
20. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011; 14 (12A): 2274-2284.
21. Vitiello V, Germani A, Capuzzo Dolcetta E, Donini LM, Del Balzo V. The New Modern Mediterranean Diet Italian Pyramid. *Ann Ig*. 2016; 28 (3): 179-186.
22. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinici Trial. *J Nutr Health Aging*. 2017; 21 (4): 404-412.
23. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014; 33 (4): 678-683.
24. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2016; 8 (33): 1459-1465.
25. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Fragopoulou E, Ioannidou P, Papageorgiou M, et al. Associations Between Lifestyle Characteristics and the Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017; 15 (2): 72-79.
26. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359 (3): 229-241.
27. Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N Engl J Med*. 2012; 367 (14): 1373-1374.
28. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368 (14): 1279-1290.
29. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017; 37 (7): 936-949.
30. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr*. 2015; 6 (4): 461-473.
31. Kellow NJ, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67 (3): 239-248.
32. Smith PK, Venter C, O'Mahony L, Canani RB, Lesslar OJL. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front Allergy*. 2023; 4: 1148181.
33. Kim Y, Keogh J, Clifton P. A review of potential metabolic etiologies of the observed association between red meat consumption and development of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015; 64 (7): 768-779.
34. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. 2012; 42 (4): 1151-1161.
35. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab*. 2018; 28 (3): 337-352.
36. Priken K, Tapia G, Cadagan C, Quezada N, Torres J, D'Espessailles A, et al. Higher hepatic advanced glycation end products and liver damage markers are associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Nutr Res*. 2022; 104: 71-81.
37. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H,

- Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018; 137 (11): 1143-1157.
38. Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martinez JA. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21 (Suppl. 2): B1-15.
 39. Berge K, Musa-Veloso K, Harwood M, Hoem N, Burri L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglyceride levels. *Nutr Res*. 2014; 34 (2): 126-133.
 40. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26 (5): 434-444.
 41. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58 (4): 290-296.
 42. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (15): 1809-1815.
 43. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 145 (5): 333-341.
 44. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, De Caterina R, Badimon L, Covas MI, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (4): 284-294.
 45. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med*. 2003; 24 (6): 345-351.
 46. Bahcecioğlu IH, Kuzu N, Metin K, Ozercan IH, Ustundag B, Sahin K, et al. Lycopene prevents development of steatohepatitis in experimental nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet. *Vet Med Int*. 2010; 2010.
 47. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2012; 32 (5): 701-711.
 48. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002; 287 (18): 2414-2423.
 49. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond "Calories In, Calories Out". *JAMA Intern Med*. 2018; 178 (8): 1098-1103.
 50. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet review: shifting the paradigm. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26 (3): 300-308.
 51. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*. 2019; 38 (5): 2023-2030.
 52. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp*. 2010; 25 (5): 730-735.
 53. Pompili S, Vetuschì A, Gaudio E, Tessitore A, Capelli R, Alesse E, et al. Long-term abuse of a high-carbohydrate diet is as harmful as a high-fat diet for development and progression of liver injury in a mouse model of NAFLD/NASH. *Nutrition*. 2020; 75-76: 110782.
 54. Kennedy AR, Pissios P, Otu H, Roberson R, Xue B, Asakura K, et al. A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292 (6): E1724-39.
 55. Pawlak DB, Kushner JA, Ludwig DS. Effects of dietary glycaemic index on adiposity, glucose homeostasis, and plasma lipids in animals. *Lancet*. 2004; 364 (9436): 778-785.
 56. Schugar RC, Crawford PA. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15 (4): 374-380.
 57. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93 (5): 1048-1052.
 58. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020; 21 (8): e13024.
 59. Phinney SD, Bistrian BR, Wolfe RR, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: physical and biochemical adaptation. *Metabolism*. 1983; 32 (8): 757-768.
 60. Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (10): 769-777.
 61. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be me-

- diated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019; 71 (2): 379-388.
62. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules.* 2017; 22 (2).
 63. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R, Apetrii M, Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 5147468.
 64. Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, Siargkas A, Kouroumalis E, Germanidis G, et al. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2021; 83: 111092.
 65. Federico A, Trappolieri M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, Del Vecchio Blanco C, et al. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut.* 2006; 55 (6): 901-912.
 66. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiamonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2012; 52 (9): 1658-1665.
 67. Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res.* 2023; 189: 106679.
 68. Caliceti C, Franco P, Spinuzzi S, Roda A, Cicero AF. Berberine: New Insights from Pharmacological Aspects to Clinical Evidences in the Management of Metabolic Disorders. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (14): 1460-1476.
 69. Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, et al. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Plos One.* 2015; 10 (8): e0134172.
 70. Wei X, Wang C, Hao S, Song H, Yang L. The Therapeutic Effect of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 3593951.
 71. Mohtashamina F, Amini MR, Sheikhhossein F, Djafarian K, Shab-Bidar S. Effects berberine-silymarin on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2022; 49: 181-186.
 72. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients.* 2018; 10 (9).
 73. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 68 (3): 223-229.
 74. Zabihi NA, Pirro M, Johnston TP, Sahebkar A. Is There a Role for Curcumin Supplementation in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? The Data Suggest Yes. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (7): 969-982.
 75. Cicero AFG, Sahebkar A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and non-alcoholic fatty liver disease indices: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2020; 59 (2): 477-483.
 76. Rozanski G, Tabisz H, Zalewska M, Niemirow W, Kujawski S, Newton J, et al. Meta-Analysis of Exploring the Effect of Curcumin Supplementation with or without Other Advice on Biochemical and Anthropometric Parameters in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20 (5).
 77. Li Z, Chen X, Liu G, Li J, Zhang J, Cao Y, et al. Antioxidant Activity and Mechanism of Resveratrol and Polydatin Isolated from Mulberry (*Morus alba* L.). *Molecules.* 2021; 26 (24).
 78. Jakubczyk K, Skonieczna-Zydecka K, Kaldunska J, Stachowska E, Gutowska I, Janda K. Effects of Resveratrol Supplementation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12 (8).
 79. Wei S, Yu X. Efficacy of resveratrol supplementation on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021; 57: 102635.
 80. Heeboll S, Kreuzfeldt M, Hamilton-Dutoit S, Kjaer Poulsen M, Stodkilde-Jorgensen H, Moller HJ, et al. Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51 (4): 456-464.
 81. de Ligt M, Bergman M, Fuentes RM, Essers H, Moonen-Kornips E, Havekes B, et al. No effect of resveratrol supplementation after 6 months on insulin sensitivity in overweight adults: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2020; 112 (4): 1029-1038.
 82. Fogacci F, Tocci G, Presta V, Fratter A, Borghi C, Cicero AFG. Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59 (10): 1605-1618.

83. Khonche A, Huseini HF, Gholamian M, Mohtashami R, Nabati F, Kianbakht S. Standardized *Nigella sativa* seed oil ameliorates hepatic steatosis, aminotransferase and lipid levels in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol.* 2019; 234: 106-111.
84. Tang G, Zhang L, Tao J, Wei Z. Effect of *Nigella sativa* in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2021; 35 (8): 4183-4193.
85. Hallajzadeh J, Milajerdi A, Mobini M, Amirani E, Azizi S, Nikkhah E, et al. Effects of *Nigella sativa* on glycemic control, lipid profiles, and biomarkers of inflammatory and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Phytother Res.* 2020; 34 (10): 2586-2608.
86. Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Maffioli P. *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* on glycemic status and on endothelial damage markers in dysglycemic patients. *Phytother Res.* 2019; 33 (3): 791-797.
87. Gabbia D, Dall'Acqua S, Di Gangi IM, Bogianni S, Caputi V, Albertoni L, et al. The Phytocomplex from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* Controls Postprandial Plasma Glucose Levels: An In Vitro and In Vivo Study in a Mouse Model of NASH. *Mar Drugs.* 2017; 15 (2).
88. De Martin S GD, Carrara M, Ferri N. . The Brown Algae *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* Reduce Metabolic Syndrome Risk Factors: A Clinical Study. *Natural Product Communications* 2018; 13.
89. Nicolucci A, Rossi MC, Petrelli M. Effectiveness of *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* on Metabolic Syndrome Components: A Real-World, Observational Study. *J Diabetes Res.* 2021; 2021: 3389316.
90. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (18): 1675-1685.
91. Qu W, Ma T, Cai J, Zhang X, Zhang P, She Z, et al. Liver Fibrosis and MAFLD: From Molecular Aspects to Novel Pharmacological Strategies. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 761538.
92. Curtis AJ, Bullen M, Piccenna L, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28 (6): 563-573.
93. Li J, Cordero P, Nguyen V, Oben JA. The Role of Vitamins in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Integr Med Insights.* 2016; 11: 19-25.
94. Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Reza-zadeh A, Zarei M, Engali KA. Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutr.* 2016; 35 (4): 346-353.
95. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M, et al. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *J Clin Med.* 2020; 9 (5).
96. Dłudla PV, Orlando P, Silvestri S, Marcheggiani F, Cirilli I, Nyambuya TM, et al. Coenzyme Q(10) Supplementation Improves Adipokine Levels and Alleviates Inflammation and Lipid Peroxidation in Conditions of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9).
97. Liu QK. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *J Clin Lipidol.* 2021; 15 (4): 556-568.
98. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2015; 62 (1): 190-197.
99. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014; 60 (4): 1211-1221.
100. Chen LH, Wang YF, Xu QH, Chen SS. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018; 37 (2): 516-521.
101. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (37): e12271.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2023****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nel mese di marzo 2023, si è tenuto a New Orleans (Louisiana) il meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC).

Trattamento ipolipemizzante, considerare il goal o utilizzare una statina ad alta intensità per tutti i pazienti con CAD clinica: lo studio LODESTAR

Secondo uno studio randomizzato, il modo in cui vengono somministrate le statine per la prevenzione secondaria per abbassare i livelli di colesterolo LDL (LDL-C), sia con un regime statinico ad alta intensità che con una titolazione del dosaggio per raggiungere gli obiettivi LDL, può fare poca differenza per gli esiti clinici.

Quest'ultima strategia "treat-to-target" non è risultata inferiore all'approccio con statine ad alta intensità per tutti, in termini di mortalità o eventi cardiovascolari a 3 anni nei pazienti con malattia coronarica nello studio LODESTAR, condotto in 12 centri della Corea del Sud, che ha coinvol-

to 4400 pazienti. Ciò significa che il trattamento per obiettivi può essere un'alternativa efficace a un approccio generalizzato con statine ad alta intensità che, sebbene coerente con le linee guida statunitensi, può conferire un carico farmacologico superiore a quello necessario in alcuni pazienti.

Il trattamento con statine in base all'obiettivo di LDL-C potrebbe consentire un approccio personalizzato, facilitare la comunicazione paziente-medico, con un miglioramento della aderenza alla terapia, e rendere potenzialmente "meno necessarie" le statine ad alta intensità. In effetti, nel LODESTAR solo il 54% dei pazienti trattati in base all'obiettivo ha ricevuto statine ad alta intensità, rispetto al 92% di quelli nel braccio con statine ad alta intensità.

Il beneficio di dapagliflozin nell'HFpEF è legato a una minore pressione di riempimento ventricolare

Il trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF) con l'inibitore SGLT2 dapagli-

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

flozin per 24 settimane ha prodotto riduzioni significative e benefiche della pressione di riempimento del cuore sinistro in uno studio clinico meccanicistico e randomizzato.

I risultati forniscono nuove informazioni sui meccanismi alla base degli effetti clinici favorevoli di dapagliflozin nei pazienti con HfpEF, dopo che studi precedenti avevano documentato il beneficio di dapagliflozin per il miglioramento degli esiti clinici nei pazienti con HFpEF nello studio DELIVER e di empagliflozin nello studio EMPEROR-Preserved.

Lo studio ha arruolato pazienti con HFpEF e una frazione di eiezione ventricolare sinistra di almeno il 50%, una classe funzionale della New York Heart Association di 2 o 3 e una pressione di incuneamento capillare polmonare (PCWP) durante l'esercizio di almeno 25 mm Hg. Di 37 pazienti, circa due terzi erano donne, più di due terzi erano in classe funzionale 3, circa il 70% erano obesi e la loro frazione di eiezione media era di circa il 62%. Lo studio ha escluso i pazienti con HFpEF che presentavano anche diabete di tipo 1, cardiomiopatia, malattia del pericardio o altre cause di dispnea o insufficienza cardiaca.

I risultati dello studio monocentrico hanno dimostrato che 24 settimane di trattamento con dapagliflozin hanno portato a una riduzione significativa della PCWP durante l'esercizio. Il trattamento ha prodotto una riduzione media di 6,1 mm Hg dal basale rispetto ai pazienti di controllo che hanno ricevuto il placebo. Un risultato simile si è verificato nei pazienti a riposo.

L'inibitore orale di PCSK9 mostra un'incoraggiante riduzione delle LDL

Una nuova formulazione orale di un inibitore della PCSK9, attualmente in fase di sviluppo, ha mostrato risultati incoraggianti in uno studio di fase 2.

MK-0616 è un peptide macrociclico in grado di legare la PCSK9 con un'affinità simile a quella di un anticorpo monoclonale a 1/100 del peso molecolare.

L'attuale studio di fase 2 ha incluso 381 pazienti adulti (49% donne; età media 62 anni) con un'ampia gamma di rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD). Il livello medio di LDL-C era di 119,5 mg/dL al basale. Circa il 40% dei pazienti non assumeva statine, il 35% era in terapia con statine a bassa o moderata intensità e il 26% era in terapia con statine ad alta intensità. I soggetti arruolati sono stati assegnati in modo casuale a quattro diverse dosi di MK-0616 (6, 12, 18 o 30 mg una volta al giorno) o a placebo. I risultati hanno mostrato che tutte le dosi di MK-0616 hanno portato a differenze statisticamente significative nella variazione percentuale di LDL-C dal basale alla settimana 8 rispetto al placebo: -41,2% (6 mg), -55,7% (12 mg), -59,1% (18 mg) e -60,9% (30 mg). La percentuale di partecipanti che hanno raggiunto gli obiettivi definiti dal protocollo per la riduzione delle LDL è stata dell'80,5%, 85,5%, 90,8% e 90,8% e dosi crescenti di MK-0616, rispetto al 9,3% con placebo.

L'IA causale quantifica il rischio CV, fornendo obiettivi specifici per il paziente

L'intelligenza artificiale (AI) causale è in grado di tradurre i punteggi poligenici (PGS) e altre informazioni genetiche in strategie di riduzione del rischio di malattia coronarica (CAD) personalizzate per ogni singolo paziente.

Testato per il LDL-C e la pressione arteriosa sistolica (SBP), l'IA causale ha spiegato quanto ciascuno di questi fattori di rischio debba migliorare a livello di ogni singolo paziente per superare il rischio complessivo ereditato.

Questo studio ha utilizzato una piattaforma di IA causale addestrata su circa 1,3 milioni di partecipanti a studi di randomizzazione mendeliana e su oltre 500.000 partecipanti a studi clinici randomizzati. La stima PGS del rischio ereditario è stata costruita a partire da quasi 4,1 milioni di varianti provenienti da studi di associazione genomica.

Per testare la capacità dell'IA causale di rivelare di quanto si debba ridurre l'LDL-C o la SBP per superare il rischio ereditario di CAD basato sui PGS, è stata applicata a 445.765 partecipanti di discendenza europea della UK Biobank. L'obiettivo era quello di determinare di quanto i soggetti con un rischio superiore alla media avrebbero dovuto ridurre il loro LDL-C o SBP per ottenere un rischio medio di CAD. Rispetto ai tassi di eventi osservati, l'IA causale ha caratterizzato accuratamente il rischio, oltre a stimare quali riduzioni dell'LDL-C, dell'SBP o di entrambi avrebbero attenuato tale rischio.

L'acido bempedoico riduce gli eventi CV nei pazienti intolleranti alle statine: il trial CLEAR Outcome

L'approccio di abbassamento del colesterolo con l'uso di acido bempedoico ha portato a una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti intolleranti alle statine nell'ampio studio di fase 3 CLEAR Outcomes, controllato con placebo. Il farmaco ha abbassato il LDL-C del 21% nello studio e ha ridotto l'endpoint primario composito, comprendente morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), ictus o rivascolarizzazione coronarica, del 13%.

I ricercatori hanno sottolineato che, mentre nel trial attuale l'acido bempedoico è stato studiato come monoterapia, il farmaco verrà probabilmente utilizzato nella pratica clinica principalmente con ezetimibe, una combinazione che ha dimostrato di ridurre le LDL del 38%. In questo modo si

può ottenere una riduzione delle LDL di quasi il 40%, pari a quella ottenuta con 40 mg di simvastatina o 20 mg di atorvastatina, senza somministrare una statina.

L'acido bempedoico, un inibitore dell'adenosina trifosfato citrato liasi, inibisce la sintesi epatica del colesterolo a monte dell'idrossimetilglutaril coenzima A reduttasi, l'enzima inibito dalle statine. L'acido bempedoico è un pro-farmaco attivato nel fegato, ma non nei tessuti periferici, con conseguente bassa incidenza di eventi avversi correlati ai muscoli. Sebbene l'acido bempedoico sia approvato per la riduzione del LDL-C, questo è il primo studio che ne valuta gli effetti sugli esiti cardiovascolari.

Lo studio CLEAR Outcomes ha incluso 13.970 pazienti (48% donne) che non potevano o non volevano assumere statine a causa di effetti avversi inaccettabili e che avevano o erano ad alto rischio di malattie cardiovascolari. Sono stati assegnati in modo casuale all'acido bempedoico orale, 180 mg al giorno, o al placebo.

Il livello medio di LDL-C al basale era di 139 mg/dL in entrambi i gruppi e, dopo 6 mesi, la riduzione era maggiore con l'acido bempedoico rispetto al placebo di 29,2 mg/dL (una riduzione del 21,1%). Dopo una durata mediana del follow-up di 40,6 mesi, l'incidenza di un end point primario (morte cardiovascolare, MI, ictus o rivascolarizzazione coronarica) è risultata significativamente inferiore (del 13%) con l'acido bempedoico rispetto al placebo (11,7% vs 13,3%; hazard ratio, 0,87; P = .004). La riduzione del rischio assoluto è stata di 1,6 punti percentuali e il numero necessario di pazienti da trattare per 40 mesi per prevenire un evento è stato pari a 63.

Gli eventi avversi sono stati segnalati dal 25% dei pazienti di entrambi i gruppi, con eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento segnalati dal 10,8% del gruppo acido bempedoico e dal 10,4%

del gruppo placebo. Disturbi muscolari sono stati segnalati nel 15,0% del gruppo acido bempedoico contro il 15,4% del gruppo placebo. Inoltre, non vi è stata alcuna differenza nei nuovi casi di diabete (16,1% vs 17,1%). L'acido bempedoico è stato associato a piccoli aumenti dell'incidenza di gotta (3,1% vs 2,1%) e colelitiasi (2,2% vs 1,2%), nonché a piccoli aumenti dei livelli di creatinina sierica, acido urico ed enzimi epatici.

Aumento della terapia ottimale nei pazienti con T2D e ASCVD: lo studio COORDINATE

Venti cliniche cardiologiche hanno intensificato con successo l'assistenza medica ai pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) dopo aver ricevuto un intervento sperimentale semplice che ha fornito al personale delle cliniche indicazioni sulle migliori pratiche di prescrizione, oltre a feedback per il miglioramento della qualità.

L'esito primario dello studio COORDINATE-Diabetes è stata la variazione del numero di pazienti con T2D e ASCVD che hanno ricevuto prescrizioni di agenti appartenenti a tre classi di farmaci raccomandati e ai dosaggi raccomandati: una statina ad alta intensità, un inibitore del sistema renina-angiotensina (RASi) e almeno un agente appartenente a una delle due classi che hanno effetti cardioprotettivi e antiiperglicemici: gli inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT2) o gli agonisti del recettore del peptide 1 del glucagone (GLP-1).

Tra i 457 pazienti trattati presso le 20 cliniche cardiologiche che hanno ricevuto l'intervento di miglioramento della qualità, dopo 12 mesi il 37,9% stava assumendo la triplice terapia, rispetto al 14,5% dei 588 pazienti trattati presso le 23 cliniche che hanno continuato con il loro approccio di cura abituale.

Tra gli aspetti più utili dell'intervento

c'è stato il coinvolgimento dell'intero staff della clinica, compresi farmacisti, infermieri e operatori sanitari avanzati, e l'aumento della familiarità con i farmaci in questione e il loro uso appropriato.

I promemoria ai medici possono aumentare la prescrizione di statine: lo studio PCDS Statin

I medici di base che hanno ricevuto promemoria specifici per la prescrizione di statine ad alta intensità per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica hanno aumentato la loro prescrizione rispetto agli altri medici. I risultati provengono dallo studio Cluster Randomized Trial of a Personalized Clinical Decision Support Intervention to Improve Statin Prescribing in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (PCDS Statin).

I ricercatori hanno randomizzato 27 cliniche di assistenza primaria (36.641 pazienti) come segue: 14 cliniche (117 medici, 18.427 pazienti) al braccio di intervento e 13 cliniche (128 medici, 18.214 pazienti) al braccio di assistenza abituale. I pazienti di entrambi i gruppi avevano un'età media di 71 anni e il 97% erano uomini. La maggior parte di loro soffriva di malattie cardiache (78%), il 28% di malattie cerebrovascolari e il 22% di malattie arteriose periferiche. Le notifiche sono state elaborate da una postazione centrale, individualizzate per ogni paziente e inviate settimanalmente al medico del paziente. Dal basale a 15 mesi, l'uso di statine ad alta intensità è passato dal 53,6% al 55,2% nei siti di intervento e dal 55,9% al 53,7% nei siti di cura abituale, per una differenza tra i gruppi del 3,8% (odds ratio, 1,06; 95% CI, 1,02-1,11).

Tuttavia, il 31,6% dei medici di base che hanno ricevuto i promemoria ha abbandonato lo studio, probabilmente infastiditi dai continui messaggi di alert.

