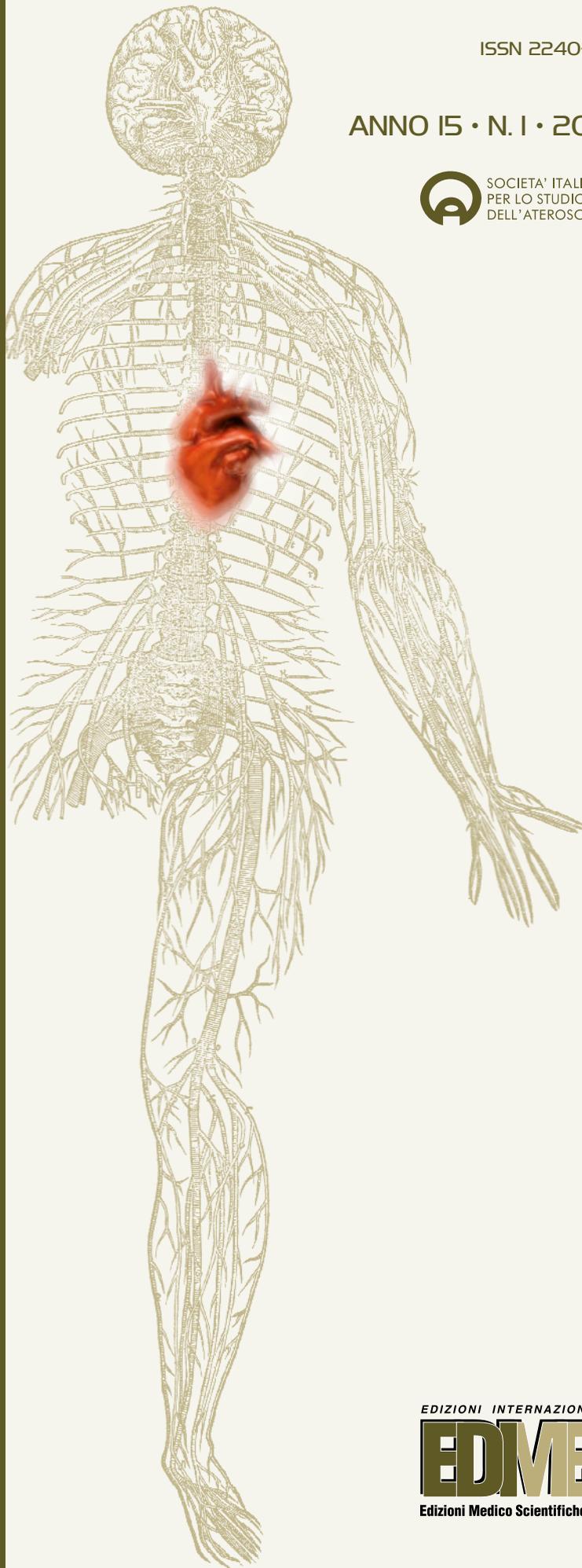


# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

ANNO 15 • N. 1 • 2024

 SOCIETÀ ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'ARTERIOSCLEROSI

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

**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. Salvoli, 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 Balzaretto, 7 - 20133 Milano  
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it; GIA@sisa.it

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

## SOMMARIO

### ■ TERAPIA

**Analisi dell'appropriatezza prescrittiva della terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti in riabilitazione cardiologica: studio retrospettivo condotto in due ospedali dell'alta padovana**..... 7

**Prescriptive appropriateness of cholesterol-lowering drugs among patients attending cardiac rehabilitation: retrospective study made in two Alta Padovana's Hospitals**

*S. Baggio, F. Marcato, F. Saladini, F. Campisi, N. Ferri*

### ■ MEDICINA DI GENERE

**Il rischio cardiovascolare: differenze di sesso e genere**..... 20

**Cardiovascular risk: sex and gender differences**

*M. Miglionico, T. D'amico, A. Cacciani, P. Andreozzi, G.F. Romiti, S. Basili, R. Cangemi*

### ■ FISIOPATOLOGIA

**ApoC-III: un guardiano nel metabolismo dei trigliceridi**..... 30

**ApoC-III: a gatekeeper in triglyceride metabolism**

*A. Giammanco, R. Spina, A.B. Cefalù, M. Averna*

### ■ NUTRIZIONE

**Effetti pleiotropici della Dieta Mediterranea sull'aterosclerosi**..... 44

**Pleiotropic effects of the Mediterranean Diet on atherosclerosis**

*E. Mazza, T. Montalcini, A. Pujia*

### ■ ALIMENTI E SALUTE

**Alimenti naturali, processati, ultra-processati e salute: stiamo affrontando correttamente il problema sul piano metodologico?**..... 54

**Natural, processed, ultra-processed foods, and health: Are we addressing the issue correctly from a methodological standpoint?**

*A. Poli, G. Donegani, F. Marangoni*

### ■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

**American Heart Association 2023** ..... 61

*M. Casula*

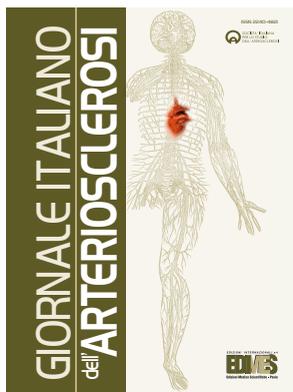
EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali s.r.l.

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 Iannuzzi (Campania)  
 Daniele Pastori (Lazio)  
 Alberto Corsini (Lombardia)  
 Katia Bonomo  
 (Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)  
 Mauro Mantega (Sardegna)  
 Angelo Baldassare Cefalù  
 (Siculo-Calabra)  
 Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)  
 Marcello Rattazzi (Triveneto)  
 Massimo R. Mannarino (Umbria)



## 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  
 Fax0249633384  
 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 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 da 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

*Cari Lettori,*

*l'anno passato è stata riformulata l'organizzazione editoriale del GIA al fine di rendere il Giornale uno strumento sempre più utile e interessante per l'aggiornamento dei soci della SISA.*

*Con il primo numero di quest'anno, in sintonia con quanto si osserva, più in generale, nel campo dei giornali e di numerose riviste mediche, il GIA lascerà la tradizionale forma cartacea e verrà pubblicato in formato digitale sul sito web della SISA.*

*Un numero limitato di copie verrà ancora prodotto in forma cartacea ed inviato alle principali biblioteche mediche.*

*La decisione fa seguito ai risultati del questionario on line rivolto ai soci SISA nel quale si chiedeva se GIA debba continuare a essere stampato in forma cartacea e distribuito ai soci per via postale o piuttosto se sia preferibile mantenere la sola pubblicazione online sul sito web della Società.*

*La pubblicazione del GIA solo in formato PDF offre indubbi vantaggi. Sarà infatti possibile ridurre i costi di produzione e avere a disposizione più spazio per la pubblicazione degli articoli. Ciò potrebbe aprire il Giornale a nuove rubriche e/o forme di pubblicazioni quali contributi da parte dei Congressi Regionali, e dello Spring Meeting dei giovani ricercatori, commenti sulle ultime novità della ricerca, sintesi di tesi di laurea e di specializzazione ecc.*

*Francesco Angelico*

## ■ TERAPIA

### **Analisi dell'appropriatezza prescrittiva della terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti in riabilitazione cardiologica: studio retrospettivo condotto in due Ospedali dell'Alta Padovana**

Lo studio osservazionale retrospettivo, condotto su 155 pazienti con ASCVD in corso di riabilitazione cardiologica in due ospedali del Veneto, ha valutato la terapia ipolipemizzante prescritta e i valori di C-LDL raggiunti rispetto a quelli indicati dalle recenti linee guida ESC. Il raggiungimento dei target ottimali di C-LDL è stato valutato sulla base del numero di eventi CV e dalla loro distanza temporale. Nel complesso della casistica, solo il 33,9% dei pazienti ha raggiunto i valori ottimali di C-LDL previsti dalle linee guida nonostante la larga maggioranza di essi fosse in trattamento con statine ad alta intensità o con terapia di associazione. Lo studio prende in considerazione le principali possibili cause di non raggiungimento dei target di C-LDL.

### **Prescriptive appropriateness of cholesterol-lowering drugs among patients attending cardiac rehabilitation: retrospective study made in two Alta Padovana's Hospitals**

*This retrospective observational study, conducted on 155 patients with ASCVD undergoing cardiac rehabilitation in two hospitals in the Veneto region, evaluated the lipid-lowering therapy prescribed and the LDL-C values achieved compared to those indicated by the recent ESC guidelines. Achievement of optimal LDL-C targets was assessed on the basis of the number of CV events and their temporal distance. Overall, only 33.9% of patients reached the optimal LDL-C values suggested by the guidelines despite the large majority of them being treated with high-intensity statins or combination therapy. The study takes into consideration the main possible causes of not achieving LDL-C targets.*

## ■ MEDICINA DI GENERE

### **Il rischio cardiovascolare: differenze di sesso e genere**

La rassegna descrive le differenze di sesso e di genere in relazione al rischio cardiovascolare. In particolare, nel lavoro vengono descritti gli effetti delle differenze di sesso e di genere sull'aterosclerosi, la sindrome coronarica acuta (SCA) ad insorgenza precoce e l'ictus ischemico. Il recente riconoscimento dell'importanza della medicina di genere nello sviluppo delle malattie cardiovascolari consente oggi di migliorare l'assistenza sanitaria in particolare nell'era della medicina di precisione.

### **Cardiovascular risk: sex and gender differences**

*The review describes sex and gender differences in relation to cardiovascular risk. In particular, the publication describes the effects of sex and gender differences on atherosclerosis, early onset acute coronary syndrome (ACS) and ischemic stroke. The recent recognition of the importance of gender medicine in the development of cardiovascular diseases today allows us to improve healthcare, particularly in the era of precision medicine.*

## ■ FISIOPATOLOGIA

### **ApoC-III: un guardiano nel metabolismo dei trigliceridi**

La review prende in considerazione le numerose attività dell'apoC-III, apolipoproteina presente nelle lipoproteine ricche in trigliceridi, originariamente considerata implicata solo nel metabolismo dei trigliceridi. Il lavoro affronta i numerosi effetti dell'apoC-III in altri processi fisiopatologici, fra i quali, l'aterosclerosi, l'infiammazione, la resistenza insulinica, e le malattie cardiovascolari e neurologiche. La rassegna descrive la struttura, genetica e distribuzione delle differenti glicoforme nel plasma, gli effetti dell'apoC-III nel metabolismo dei trigliceridi e del colesterolo HDL, e il suo ruolo nella iperlipemia postprandiale, nel diabete, nell'obesità e nella calcificazione della valvola aortica. Infine, vengono discusse le potenzialità dell'inibizione farmacologica dell'apoC-III nel trattamento delle ipertrigliceridemie severe e nella prevenzione cardiovascolare.

### **ApoC-III: a gatekeeper in triglyceride metabolism**

*The review takes into consideration the numerous activities of apoC-III, an apolipoprotein present in lipoproteins rich in triglycerides, originally considered to be involved only in the metabolism of triglycerides. The publication addresses the numerous effects of apoC-III in other pathophysiological processes, including atherosclerosis, inflammation, insulin resistance, and cardiovascular and neurological diseases. The review describes the structure, genetics and distribution of different glycoforms in plasma, the effects of apoC-III in the metabolism of triglycerides and HDL cholesterol, and its role in postprandial hyperlipemia, diabetes, obesity and aortic valve calcification. Finally, the potential of pharmacological inhibition of apoC-III in the treatment of severe hypertriglyceridemia and cardiovascular prevention is discussed.*

## ■ NUTRIZIONE

### **Effetti pleiotropici della Dieta Mediterranea sull'aterosclerosi**

Fin dagli anni '60 l'alimentazione dei Paesi che costeggiano il Mediterraneo è stata associata ad una minore incidenza di malattie cardiovascolari e di tumori. Nel 2010 l'UNESCO ha iscritto la Dieta Mediterranea come patrimonio immateriale dell'umanità. La Dieta Mediterranea viene definita come un modello di vita salutare, associato ad una dieta ricca di cereali integrali, frutta, verdura, legumi, olio extravergine di oliva e pesce, con un basso consumo di carne e alcol. La combinazione di questi alimenti caratterizzati da buone proprietà nutrizionali ed antiossidanti svolge numerosi effetti pleiotropici favorevoli. La rassegna prende in esame gli effetti pleiotropici della Dieta Mediterranea sull'aterosclerosi e la riduzione del rischio cardiovascolare, sulla funzione endoteliale, sul miglioramento del profilo lipidico, sulla riduzione dell'infiammazione e dello stress ossidativo, sulla modulazione del microbiota intestinale e dei processi dell'invecchiamento.

### **Pleiotropic effects of the Mediterranean Diet on atherosclerosis**

*Since the 1960s, the diet of the countries bordering the Mediterranean has been associated with a lower incidence of cardiovascular disease and cancer. In 2010, UNESCO inscribed the Mediterranean Diet as an intangible heritage of humanity. The Mediterranean Diet is defined as a healthy lifestyle model, associated with a diet rich in whole grains, fruits, vegetables, legumes, extra virgin olive oil and fish, with a low consumption of meat and alcohol. The combination of these foods characterized by good nutritional and antioxidant properties has numerous favourable pleiotropic effects. The review examines the pleiotropic effects of the Mediterranean Diet on atherosclerosis and the reduction of cardiovascular risk, endothelial function, improvement of lipid profile, reduction of inflammation and oxidative stress, modulation of gut microbiota and aging processes.*

## ■ TECNOLOGIA ALIMENTARE

### **Alimenti naturali, processati, ultra-processati e salute: stiamo affrontando correttamente il problema sul piano metodologico?**

Recentemente, nella letteratura scientifica e nei media si sta diffondendo la raccomandazione di limitare il consumo degli alimenti ultra-processati, tipicamente di origine industriale e caratterizzati da un significativo impiego di trattamenti tecnologici e/o di additivi nella fase di preparazione. Tuttavia, vi sono anche dati che sembrano dimostrare una associazione neutra o favorevole fra il consumo di alcuni gruppi di alimenti ultra-processati e gli end-point di salute. Ad oggi, tutte le evidenze si basano su dati di tipo osservazionale ed è pertanto impossibile dimostrare relazioni di tipo causale. La rassegna prende in esame i principali studi sull'argomento e pone le basi per la programmazione di futuri studi di intervento nutrizionale per potere identificare gli effetti sulla salute ed i possibili meccanismi conseguenti al consumo di alimenti ultra-processati ottenuti con differenti processi tecnologici.

### **Natural, processed, ultra-processed foods, and health: Are we addressing the issue correctly from a methodological standpoint?**

*Recently, the recommendation to limit the consumption of ultra-processed foods, typically of industrial origin and characterized by a significant use of technological treatments and/or additives in the preparation phase, is spreading in scientific literature and in the media. However, there is also data that appears to demonstrate a neutral or favorable association between the consumption of some ultra-processed food groups and health end-points. To date, all evidence is based on observational data and it is therefore impossible to demonstrate causal relationships. The review examines the main studies on the topic with the aim of planning future nutritional intervention studies to identify the effects on health and the possible mechanisms resulting from the consumption of ultra-processed foods obtained with different technological processes.*

## ■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

### **American Heart Association 2023**

## ■ ALIMENTI E SALUTE

### **Alimenti naturali, processati, ultra-processati e salute: stiamo affrontando correttamente il problema sul piano metodologico?**

Recentemente, nella letteratura scientifica e nei media si sta diffondendo la raccomandazione di limitare il consumo degli alimenti ultra-processati, tipicamente di origine industriale e caratterizzati da un significativo impiego di trattamenti tecnologici e/o di additivi nella fase di preparazione. Tuttavia, vi sono anche dati che sembrano dimostrare una associazione neutra o favorevole fra il consumo di alcuni gruppi di alimenti ultra-processati e gli end-point di salute. Ad oggi, tutte le evidenze si basano su dati di tipo osservazionale ed è pertanto impossibile dimostrare relazioni di tipo causale. La rassegna prende in esame i principali studi sull'argomento e pone le basi per la programmazione di futuri studi di intervento nutrizionale per potere identificare gli effetti sulla salute ed i possibili meccanismi conseguenti al consumo di alimenti ultra-processati ottenuti con differenti processi tecnologici.

### **Natural, processed, ultra-processed foods, and health: Are we addressing the issue correctly from a methodological standpoint?**

*Recently, the recommendation to limit the consumption of ultra-processed foods, typically of industrial origin and characterized by a significant use of technological treatments and/or additives in the preparation phase, is spreading in scientific literature and in the media. However, there is also data that appears to demonstrate a neutral or favorable association between the consumption of some ultra-processed food groups and health end-points. To date, all evidence is based on observational data and it is therefore impossible to demonstrate causal relationships. The review examines the main studies on the topic with the aim of planning future nutritional intervention studies to identify the effects on health and the possible mechanisms resulting from the consumption of ultra-processed foods obtained with different technological processes.*

## ■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

### **American Heart Association 2023**

TERAPIA

# ANALISI DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA TERAPIA IPOCOLESTEROLEMIZZANTE NEI PAZIENTI IN RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA: STUDIO RETROSPETTIVO CONDOTTO IN DUE OSPEDALI DELL'ALTA PADOVANA

Prescriptive appropriateness  
of cholesterol-lowering drugs among  
patients attending cardiac rehabilitation:  
retrospective study made in two  
Alta Padovana's Hospitals

STEFANIA BAGGIO<sup>1</sup>, FEDERICA MARCATO<sup>1</sup>, FRANCESCA SALADINI<sup>2</sup>,  
FRANCESCO CAMPISI<sup>2</sup>, NICOLA FERRI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Farmacia Ospedaliera P.P.O.O. Alta Padovana - Azienda Ulss 6 "Euganea";

<sup>2</sup>U.O.C. Cardiologia P.P.O.O. Alta Padovana-Azienda Ulss 6 "Euganea";

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

## SUMMARY

*Background.* Cardiovascular diseases (CV) represent one of the main chronic conditions and are still the leading cause of death worldwide. The main risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) are high levels of cholesterol associated with low-density lipoproteins (LDL). Observational studies have clearly highlighted the inadequacy of medical prescription and treatment of the European population in controlling plasma levels of cholesterol (LDL), both in primary and secondary prevention.

*Continue >>>*

*Indirizzo per la corrispondenza*

Nicola Ferri  
[nicola.ferri@unipd.it](mailto:nicola.ferri@unipd.it)

**Objective.** Our retrospective observational study aimed to examine patients with ASCVD who underwent Cardio-logical Rehabilitation during 2020, in the hospitals of Cittadella and Camposampiero, evaluating the lipid-lowering therapy prescribed and the LDL-C values achieved, through the clinical audit method.

**Methods.** The electronic medical records of 155 patients with ASCVD, undergoing cardiac rehabilitation in the year 2020, were analyzed. The optimal LDL-C values were taken from the 2021 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on the prevention of CV diseases and ESC 2019 on the prevention of dyslipidemia. Patients were divided into three groups: Group 1 (G1, n=118) including patients hospitalized for their first CV event; Group 2A (G2A, n=18) patients with previous CV event, at least two years before hospitalization; Group 2B (G2B, n=19) patients with previous CV event in the two years prior to hospitalization. LDL-C data and prescribed cholesterol-lowering therapies were collected. Three clinical audits were subsequently conducted with prescribing cardiologists to determine appropriateness and adherence to guidelines.

**Results.** In G1, 32.6% of patients achieved an LDL-C value <55 mg/dL by the end of rehabilitation; of these, 96.6% taking a high-intensity statin (monotherapy or associated with ezetimibe). However, 67.4% of patients did not reach an LDL-C value <55 mg/dL, despite 93.3% of them having been treated with a high intensity statin (monotherapy or associated with ezetimibe). In G2A, 47.1% of patients achieved an LDL-C value <55 mg/dL. Of this, 87.5% were discharged on a high-intensity statin. In G2B, only 3 patients achieved an LDL-C value <40 mg/dL, respectively with a PCSK9 inhibitor, with a moderate intensity statin, and with a high intensity statin combined with ezetimibe.

**Conclusions.** In conclusion, only 33.9% of patients achieved optimal LDL-C values required by the guidelines. Of these, some patients were at target taking a moderate intensity statin, while other patients did not reach it despite taking a high intensity statin (as monotherapy or in combination with ezetimibe). The clinical audit revealed other factors that could affect the achievement of objectives or cause an increase in LDL-C values in the post-rehabilitation period, including the patient's response to therapy, his compliance, emerging side effects, intervention of the general practitioner.

**Keywords:** *Atherosclerotic cardiovascular diseases, statins, cholesterol, prescriptive appropriateness, clinical audit.*

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono una delle principali condizioni di cronicità e sono ancora oggi la prima causa di morte a livello mondiale (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel mondo nel corso dell'anno 2019, 17,9 milioni di persone siano morte per malattie CV, che corrispondono al 32% di tutti i decessi globali. In Italia le malattie CV sono responsabili del 34,8% dei decessi.

Evidenze epidemiologiche, genetiche e farmacologiche hanno chiaramente dimostrato che il principale fattori di rischio per le patologie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) sono gli elevati livelli di colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) (2).

In particolare, per quanto riguarda i livelli target di C-LDL dei pazienti con ASCVD, le linee guida ESC/EAS 2019 ed ESC 2021 (3, 4)

raccomandano una riduzione almeno del 50% rispetto al valore basale, ed il raggiungimento del valore assoluto inferiore a 55 mg/dl. Mentre viene suggerito un obiettivo più ambizioso con C-LDL <40 mg/dl nei pazienti con ASCVD a rischio molto alto, che hanno subito un secondo evento cardiovascolare entro 2 anni dal precedente, nonostante l'assunzione di una terapia ottimale con statine (3).

Negli ultimi decenni è stato dimostrato che una terapia ipolipemizzante mirata alla riduzione dei livelli di C-LDL migliora l'outcome clinico del paziente, sia in termini di mortalità sia di morbilità per cause cardiovascolari e questo vale sia per i pazienti trattati in prevenzione primaria sia secondaria. Infatti, introducendo la terapia con statine si ottiene una riduzione del rischio CV che varia dal 20% al 45%. Tuttavia il rischio residuo risulta ancora elevato (2), sia per la persistenza di un burden aterosclerotico legato alla presenza di elevati valori di lipoproteine a bassa densità, a processi infiamma-

tori e di disfunzione endoteliale (5), sia perché spesso non riescono ad essere raggiunti gli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida.

Studi osservazionali, come lo studio Da Vinci (6) e lo studio Santorini (7, 8), hanno chiaramente evidenziato l'inadeguatezza della prescrizione medica e del trattamento della popolazione europea nel controllare i livelli plasmatici di C-LDL, sia in prevenzione primaria sia secondaria. Nel Da Vinci (6), dei 2.039 pazienti con ASCVD conclamata, il 94% stava ricevendo una statina. Le statine più frequentemente utilizzate erano quelle a moderata intensità (43,5%, 887 pazienti su 2.039), seguite da quelle ad alta intensità (37,5%, 764 pazienti su 2.039). La terapia combinata con ezetimibe veniva prescritta solamente a 189 pazienti (9,3%), mentre la combinazione con un inibitore di PCSK9 veniva adottata in 24 pazienti (1,1%). Con tale trattamento nel gruppo con ASCVD, solo il 18% dei pazienti raggiungeva gli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida del 2019 (<55 mg/dl) (3). In particolare, tra coloro che avevano ricevuto statine ad alta intensità in monoterapia, solo il 22% raggiungeva l'obiettivo richiesto. Tra i pazienti che assumevano ezetimibe in combinazione con statine ad alta intensità o inibitori del PCSK9 in combinazione con qualsiasi terapia ipolipemizzante, il raggiungimento dell'obiettivo risultava rispettivamente del 21% e del 58%. Sulla base di queste evidenze, risulta chiara la necessità di ottimizzare la terapia, presumibilmente iniziando subito con la combinazione statina/ezetimibe. Estrapolando i risultati dello studio Da Vinci e riferendoli alla più ampia popolazione europea di circa 454 milioni, di cui circa 22,3 milioni di pazienti con ASCVD, è probabile che ben 18 milioni di pazienti affetti da ASCVD necessitano di una terapia di combinazione per raggiungere gli obiettivi ottimali di C-LDL (6).

Analogamente nello studio Santorini (7, 8), che analizza 9.602 pazienti provenienti da 14 diversi paesi europei, il 29,2% dei pazienti risultavano a rischio cardiovascolare elevato, men-

tre il 70,8% a rischio molto elevato; il 21,8% dei pazienti non assumeva alcuna terapia ipolipemizzante, il 54,2% riceveva una monoterapia, mentre il 24,0% una terapia di combinazione. Il valore medio di C-LDL nella popolazione era 2,1 mmol/L (interquartile range 1.6 -3.0 mmol/L) con solo il 20,1% dei pazienti che raggiungeva il target di LDL raccomandato dalle ultime linee guida 2019 ESC/EAS ed ESC 2021 (3, 4).

Entrambi gli studi annoveravano tra le principali cause di mancato raggiungimento dei target ottimali di C-LDL: problemi sistematici nel sistema sanitario, come la mancanza di familiarità da parte dei medici verso le raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS, i costi elevati di farmaci come gli inibitori di PCSK9, la riluttanza dei pazienti ad accettare terapie ipolipemizzanti ad alta intensità, eventi avversi associati alle statine.

Scopo del nostro studio è stato quello di esaminare, attraverso una analisi osservazionale retrospettiva, i pazienti con ASCVD che hanno partecipato alla Riabilitazione Cardiologica nel corso del 2020, nei presidi Ospedalieri di Cittadella e Camposampiero del distretto dell'Alta Padovana dell'Ulss 6 Euganea, valutando la terapia ipolipemizzante prescritta, i valori di C-LDL raggiunti e l'appropriatezza prescrittiva, mediante il metodo dell'audit clinico.

## Materiali e metodi

Lo studio, di tipo osservazionale retrospettivo, è stato suddiviso in due fasi: la prima rappresentata dall'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti e la seconda dallo svolgimento degli audit clinici con i professionisti coinvolti. Sono state studiate le cartelle cliniche di 175 pazienti, convocati nel corso dell'anno 2020 per eseguire la riabilitazione cardiologica presso le palestre di Riabilitazione Cardiologica dei Presidi Ospedalieri di Camposampiero e di Cittadella dell'Ulss 6 Euganea.

Dalle cartelle cliniche elettroniche dei pa-

zienti sono stati raccolti i seguenti dati: anagrafica, anamnesi con i fattori di rischio CV, i valori di C-LDL durante il ricovero, la riabilitazione e alle visite di controllo successive ed il trattamento farmacologico ipolipemizzante suggerito alla dimissione, al momento della riabilitazione e alla visita successiva. Di tutti i pazienti afferenti alla riabilitazione cardiologica sono stati inclusi nello studio solo i pazienti con diagnosi di ASCVD (n=155), e sono stati invece esclusi 20 pazienti con diagnosi diversa.

Per valutare il profilo di rischio CV dei pazienti e i target di C-LDL raccomandati, sono state adottate le linee guida ESC/EAS 2019 sulle dislipidemie ed ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie CV (3, 4). Abbiamo considerato come target di C-LDL un valore <55 mg/dl e la riduzione del 50% del valore iniziale nei pazienti in prevenzione secondaria che incorrevano in un primo evento CV, mentre il target più ambizioso di C-LDL <40 mg/dl nei pazienti in prevenzione secondaria che avevano già sperimentato un precedente evento CV nei 2 anni precedenti.

Sulla base dell'anamnesi, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il Gruppo 1 (G1) formato da pazienti che non hanno mai avuto un evento CV prima del ricovero registrato (n=89), con livelli di C-LDL <55 mg/dl; il Gruppo 2A (G2A) con pazienti che hanno già subito un evento CV, almeno due anni prima rispetto al ricovero considerato, aventi livelli di C-LDL <55 mg/dl (n=18); il Gruppo 2B (G2B) con pazienti che hanno già avuto un evento CV, ma nei due anni precedenti al ricovero, con livelli di C-LDL <40 mg/dl (n=19).

Ognuno dei 3 gruppi è stato poi suddiviso ulteriormente in quattro sottogruppi, per i confronti: convenzionalmente, sono state scelte due lettere, Y ("Yes") e N ("No").

La prima posizione delle lettere si riferisce al valore assoluto di C-LDL (almeno <55 mg/dl) ottenuto alla riabilitazione. Ci sono quindi dei pazienti che hanno raggiunto tale valore (indicati con Y, "Yes") e altri che non l'hanno raggiunto (indicati con N, "No"). La seconda

posizione si riferisce alla riduzione percentuale di C-LDL (almeno del 50%) dal ricovero alla riabilitazione. Ci sono pazienti che hanno ottenuto tale riduzione ("Yes") ed altri non l'hanno ottenuta ("No").

I pazienti considerati a target sono stati quelli che hanno ottenuto un valore di C-LDL <55 mg/dl e che avessero o non avessero ridotto di almeno del 50% il C-LDL dal basale (quindi i pazienti YY e YN).

Successivamente all'analisi dei dati, quindi nella seconda fase dello studio, sono stati condotti degli audit clinici con i professionisti coinvolti al fine di determinare l'appropriatezza e l'aderenza alle linee guida. In particolare questa fase dello studio ha consentito il confronto tra la pratica clinica corrente e i migliori standard clinici (Gold Standard) definiti dalle linee guida prese in esame (ESC/EAS 2019 sulle dislipidemie ed ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie CV (3, 4)), senza alcuna finalità ispettiva o di controllo.

Sono stati condotti 3 audit clinici con i cardiologi e i farmacisti. Ogni audit è stato svolto seguendo le 6 fasi che lo caratterizzano: definizione delle priorità, ossia analisi della terapia ipocolesterolemizzante consigliata ai pazienti alla dimissione e al termine della riabilitazione; definizione degli standard assistenziali rispetto alle Linee guida del 2019 e del 2021; confronto tra pratica clinica e standard, attraverso l'analisi delle storie cliniche dei singoli pazienti; identificazione delle inapproprietezze; implementazione del cambiamento della terapia (proposta di due strumenti facilitatori per i clinici).

Il primo strumento facilitatore proposto ai cardiologi è una tabella precompilata in cui sono riportati gli esami ematochimici più richiesti (*Tabella 1*). In questa tabella può essere inserito il valore numerico, quindi velocizzare la trascrizione nelle cartelle cliniche e ridurre il rischio di errore o di incompletezza.

Il secondo strumento facilitatore consiste in un file Excel composto da tre tabelle con formule preimpostate. La prima tabella permette

di conoscere la riduzione percentuale desiderata per raggiungere il target di C-LDL in mg/dl (Tabella 2);

La seconda tabella permette di conoscere il valore di C-LDL da raggiungere per ottenere una riduzione  $\geq 50\%$  (Tabella 3).

la terza tabella consente di conoscere la riduzione percentuale effettivamente ottenuta dal paziente (Tabella 4).

## Risultati

La coorte di pazienti inclusi nell'analisi (155) ha un'età media di 66 anni (da 41 a 88), con prevalenza del sesso maschile (88,4%) su quello femminile (11,6%). Le principali caratteristiche della popolazione totale sono riportate in tabella 5.

All'interno del gruppo 1 la stima del rischio CV valutata con le carte del rischio SCORE2 e

**Tabella 1 - Strumento facilitatore proposto ai clinici: tabella precompilata per la registrazione degli esami ematochimici nelle cartelle cliniche dei pazienti.**

Emocromo		Profilo lipidico		Profilo glucidico	
GB		C TOT (mg/dL)		Glucosio (mg/dL)	
GR		LDL (mg/dL)		HbAc	
HgB (mg/dL)		HDL (mg/dL)		HbAc (%)	
PLT		TG (mg/dL)			
Reni		Fegato		Tiroide	
Creatinina (mg/dl)		AST (U.I./L)		FT3 (nanogrammo/dL)	
GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		ALT (U.I./L)		FT4 (nanogrammo/dL)	
Microalbuminuria		gGT (U.I./L)		TSH (mU.I./mL)	
		Bilirubina tot (mg/dL)			
		Bilirubina dir (mg/dL)			
Ionemia		Altro		Note	
Na (mmol/L)		Troponina (nanogrammo/L)			
K (mmol/L)		BNP			
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)		NTproBNP			
Uricemia (mg/dL)					

**Tabella 2 - Riduzione percentuale di C-LDL desiderata per ottenere un valore di C-LDL <55 mg/dL.**

Esempio di valore di C-LDL iniziale di un paziente	Target di C-LDL (valore fisso)	Riduzione percentuale desiderata
120	55	-54

**Tabella 3 - Valore di C-LDL da raggiungere per ottenere una riduzione di C-LDL  $\geq 50\%$ .**

Esempio di valore di C-LDL iniziale di un paziente	Target di C-LDL da raggiungere	Riduzione percentuale (valore fisso)
120	60	-50

**Tabella 4 - Riduzione percentuale di C-LDL ottenuta dal paziente.**

Esempio di valore di C-LDL iniziale di un paziente	Esempio di valore di C-LDL finale di un paziente	Riduzione percentuale effettivamente ottenuta dal paziente
120	81	-33

**Tabella 5 - Caratteristiche e principali fattori di rischio della coorte.**

Variabile	N. (%) popolazione totale n=155
Età	66 (41-88)
Sesso maschile	137 (88,4%)
Sovrappeso/obesità	110 (70,9%)
Diabete mellito o prediabete	39 (25,2%)
Fumatori	58 (37,4%)
Ipertensione	93 (60%)
Dislipidemia	88 (56,8%)

SCORE2-OP, ha evidenziato che all'ingresso solo il 5,1% dei pazienti aveva un rischio basso/moderato, il 44,1% veniva classificato come rischio alto, mentre il 50,8% risultava a rischio molto alto.

Del Gruppo 1 (118 pazienti) i dati ematochimici nelle cartelle cliniche erano completi per 89 pazienti, per i quali era stata indicata la terapia ipocolesterolemizzante ed i valori di C-LDL sia al ricovero sia alla riabilitazione. Di questi, 29 pazienti (32,6%) hanno raggiunto il target di C-LDL <55 mg/dl, mentre 60 pazienti (67,4%) sono rimasti al di sopra del valore consigliato.

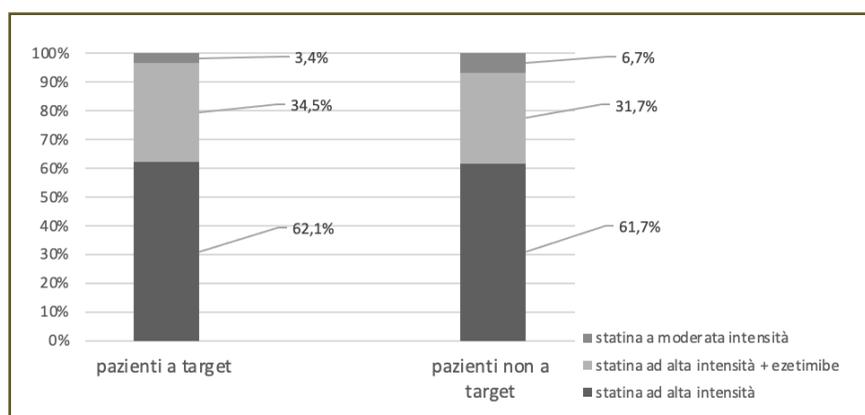
La terapia prescritta alla dimissione è molto simile nei pazienti che hanno raggiunto il target e in quelli che non lo hanno raggiunto (*Figura 1*). Sono state prescritte statine ad alta intensità in monoterapia o in associazione a quasi tutti i pazienti.

Nel post riabilitazione invece (*Figura 2*), aumenta la prescrizione della combinazione ezetimibe e statine ad alta intensità, ma aumentano anche quelle di statine a moderata intensità, in monoterapia o in associazione con ezetimibe. Al 6,9% dei pazienti non a target è stata inoltre prescritta ezetimibe in monoterapia.

Dal ricovero alla riabilitazione si è osservata una riduzione dei valori di C-LDL per tutti i sottogruppi, probabilmente dovuta al numero elevato di prescrizioni di statine ad alta intensità, in monoterapia o in associazione (*Figura 3, Tabella 6*).

Invece dalla riabilitazione alla visita successiva i valori medi di C-LDL sono aumentati, ad eccezione del sottogruppo NN dove si è assistito ad un aumento delle prescrizioni di statine a moderata intensità (da sole o in associazione) e di ezetimibe in monoterapia.

**Figura 1 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata alla dimissione da ricovero ai pazienti del Gruppo I.**



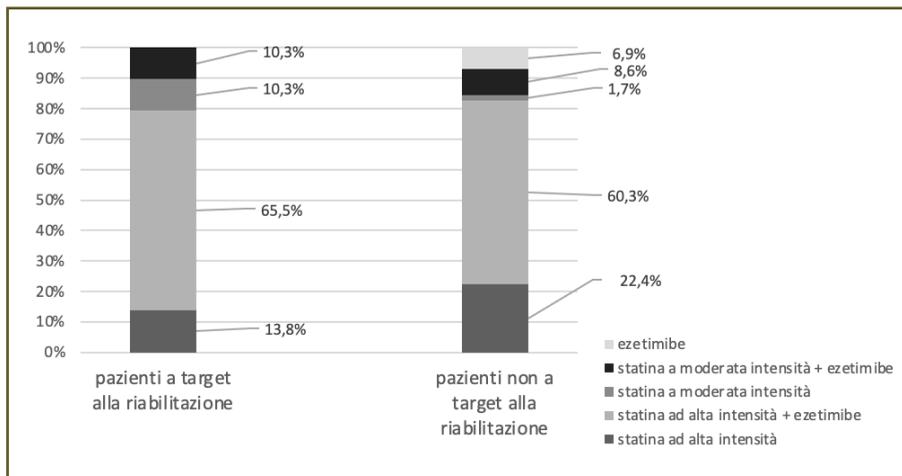


Figura 2 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata al termine della riabilitazione ai pazienti del Gruppo I.

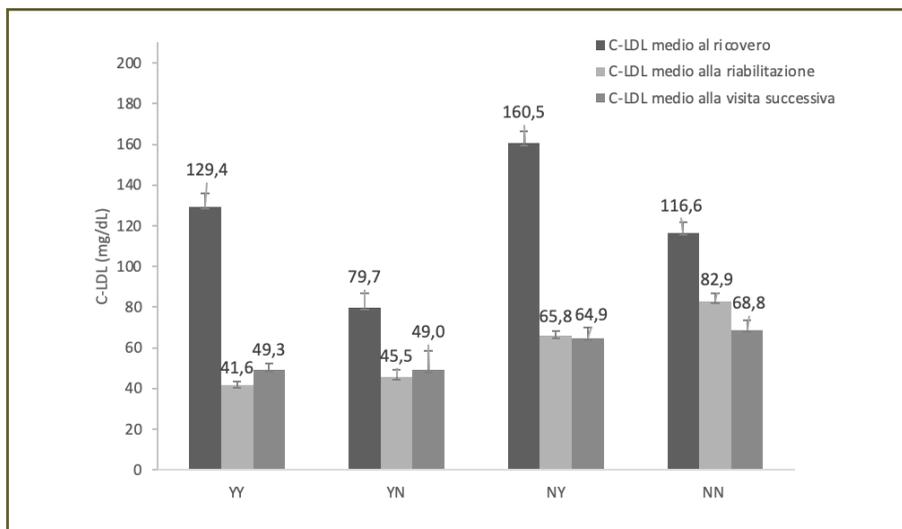


Figura 3 - Valori medi di C-LDL al ricovero, alla riabilitazione e alla visita di controllo dei quattro sottogruppi del Gruppo I. YY: C-LDL <55 mg/dL e -50% dal basale. YN: C-LDL <55 mg/dL. NY: C-LDL -50% dal basale. NN: nessun target raggiunto.

Tabella 6 - Variazioni percentuali medie dei valori di C-LDL dal ricovero alla riabilitazione e dalla riabilitazione alla visita successiva del Gruppo I, suddiviso per pazienti a target/non a target e per sottogruppi. YY: C-LDL <55 mg/dL e -50% dal basale. YN: C-LDL <55 mg/dL. NY: C-LDL -50% dal basale. NN: nessun target raggiunto.

			Variazione % media dal ricovero alla riabilitazione	Variazione % media dalla riabilitazione alla visita successiva
Gruppo 1 (89 pazienti)	Pazienti a target	YY (21 pazienti)	Riduzione del 66,8%	Aumento del 32,4%
		YN (8 pazienti)	Riduzione del 37,4%	Aumento del 23,3%
	Pazienti non a target	NY (16 pazienti)	Riduzione del 58,3%	Aumento dello 0,2%
		NN (44 pazienti)	Riduzione del 17,9%	Riduzione del 12,8%

Del gruppo 2A erano completi i dati di 17 pazienti (su 18 iniziali). Di questi, 8 (47,1%) raggiungono il target, mentre 9 (52,9%) non lo raggiungono.

Il 12,5% dei pazienti che hanno raggiunto il target assumeva una statina a moderata intensità, mentre il 55,5% dei pazienti che non hanno raggiunto il target assumeva una statina a moderata intensità (Figura 4).

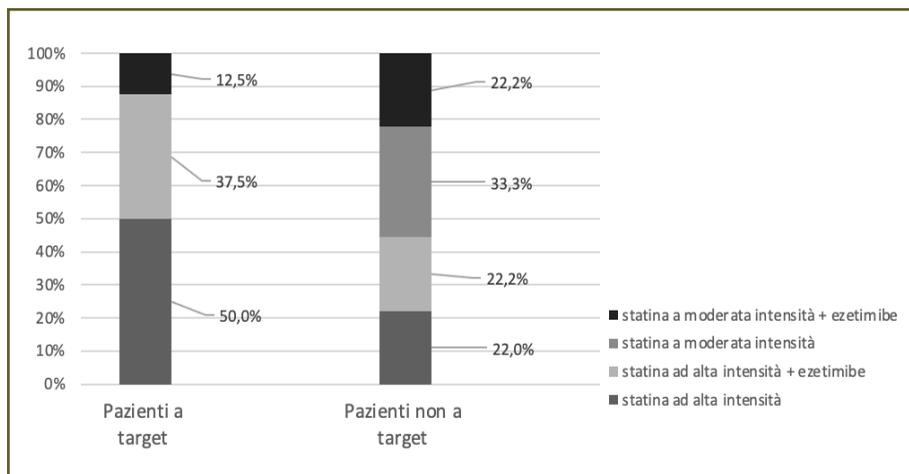
Si osserva anche (Figura 5) che alla fine della riabilitazione è aumentata la prescrizione di statina ad alta intensità in associazione ad ezetimibe sia nei pazienti che hanno raggiunto

il target sia nei pazienti che non hanno raggiunto il target. Anche nel Gruppo 2A la terapia consigliata alla dimissione ha determinato una riduzione media percentuale in tutti i sottogruppi. Nel sottogruppo NN si è verificata una riduzione media del 2,9% (Tabella 7).

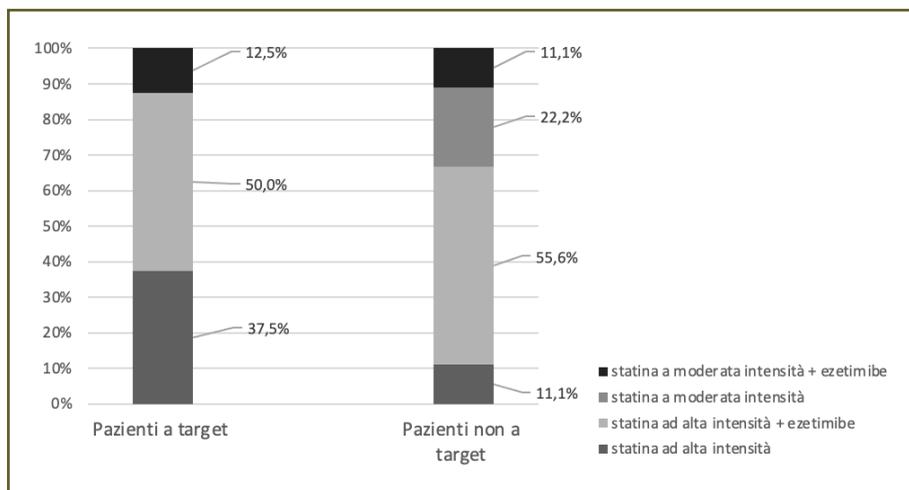
Nel post-riabilitazione si è osservato un aumento medio percentuale di C-LDL nei pazienti a target, nonostante sia aumentata la prescrizione dell'associazione di statine ad alta intensità con ezetimibe (Figura 6).

Del Gruppo 2B erano riportati i dati completi di 12 pazienti (su 19 iniziali).

**Figura 4 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata alla dimissione da ricovero ai pazienti del Gruppo 2A.**

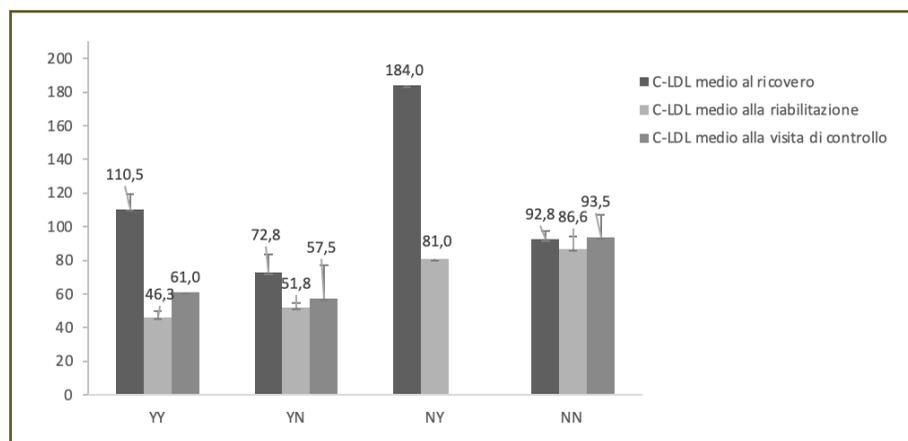


**Figura 5 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata al termine della riabilitazione ai pazienti del Gruppo 2A.**



**Tabella 7 - Variazioni percentuali medie dei valori di C-LDL dal ricovero alla riabilitazione e dalla riabilitazione alla visita successiva del Gruppo 2A, suddiviso per pazienti a target/non a target e per sottogruppi.**

			<b>Variazione % media dal ricovero alla riabilitazione</b>	<b>Variazione % media dalla riabilitazione alla visita successiva</b>
Gruppo 2A (17 pazienti)	Pazienti a target	YY (4 pazienti)	Riduzione del 57,9%	Aumento del 69,4% (un paziente)
		YN (4 pazienti)	Riduzione del 26,1%	Aumento del 40,0% (un paziente) Riduzione del 13,6% (un paziente)
	Pazienti non a target	NY (1 paziente)	Riduzione del 56,0%	
		NN (8 pazienti)	Riduzione del 2,9%	Aumento del 6,1%



**Figura 6 - Valori medi di C-LDL al ricovero, alla riabilitazione e alla visita di controllo dei quattro sottogruppi del Gruppo 2A. YY: C-LDL <55 mg/dL e -50% dal basale. YN: C-LDL <55 mg/dL. NY: C-LDL -50% dal basale. NN: nessun target raggiunto.**

Di questi, 3 pazienti raggiungono il target <40 mg/dl, invece 9 pazienti non lo raggiungono.

Si osserva che dalla dimissione i 3 pazienti a target assumevano 3 differenti terapie: statina ad alta intensità in associazione ad ezetimibe, statina a moderata intensità e iPCSK9 (Figura 7). I pazienti non a target assumevano o una statina ad alta intensità o una statina ad alta intensità in associazione ad ezetimibe, o una statina a moderata intensità ed ezetimibe.

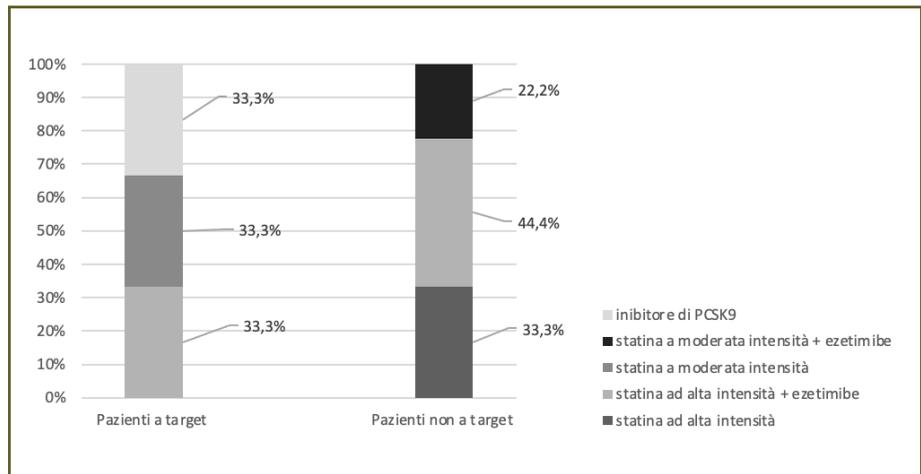
Nel post-riabilitazione, i pazienti a target proseguono la terapia in atto; nei pazienti non a target aumenta la prescrizione di statine a moderata intensità con ezetimibe (Figura 8).

Dall'audit con i cardiologi è emerso che si predilige la riduzione del dosaggio di statina per minimizzare il rischio di mialgie, ma si punta alla terapia combinata con ezetimibe per ottenere comunque una valida riduzione di C-LDL.

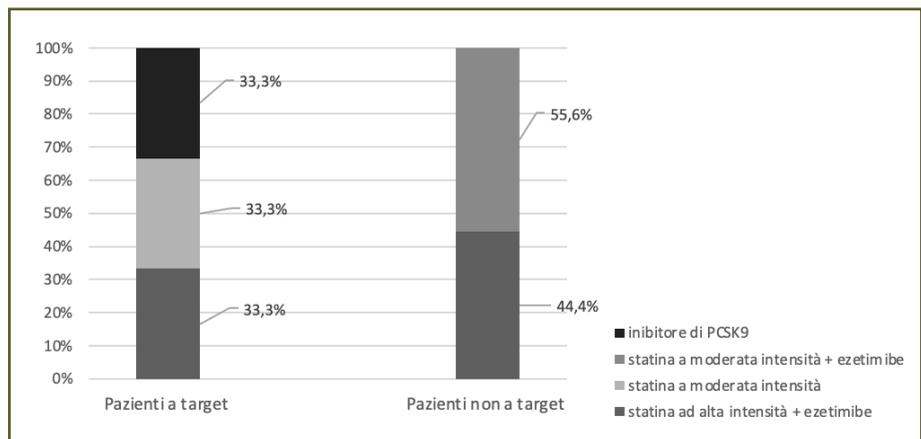
La terapia consigliata alla dimissione dal ricovero ha determinato, anche nel Gruppo 2B, una riduzione media percentuale del C-LDL nei pazienti a target e no.

Nel post-riabilitazione c'è stato un aumento medio percentuale, soprattutto per i pazienti che avevano raggiunto il target, nonostante abbiano proseguito la terapia in atto (Figura 9 e Tabella 8).

**Figura 7 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata alla dimissione dai pazienti del Gruppo 2B.**

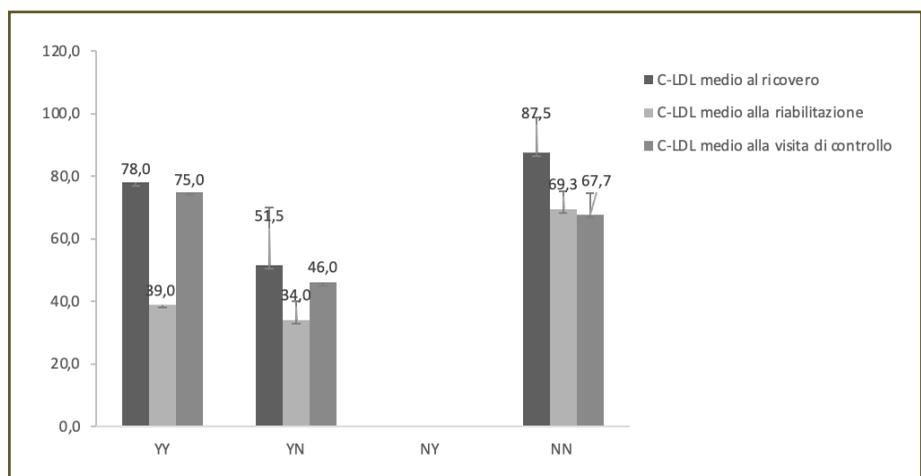


**Figura 8 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata al termine della riabilitazione ai pazienti del Gruppo 2B.**



**Figura 9 - Valori medi di C-LDL al ricovero, alla riabilitazione e alla visita di controllo dei tre sottogruppi del Gruppo 2B.**

YY: C-LDL <50 mg/dL e -50% dal basale.  
 YN: C-LDL <50 mg/dL.  
 NY: LDL-C -50% dal basale.  
 NN: nessun target raggiunto.



**Tabella 8 - Variazioni percentuali medie dei valori di C-LDL dal ricovero alla riabilitazione e dalla riabilitazione alla visita successiva del Gruppo 2B, suddiviso per pazienti a target/non a target e per sottogruppi.**

			<b>Variazione % media dal ricovero alla riabilitazione</b>	<b>Variazione % media dalla riabilitazione alla visita successiva</b>
<i>Gruppo 2B (12 pazienti)</i>	Pazienti a target	YY (1 paziente)	Riduzione del 50,0%	Aumento del 93,3% (un paziente)
		YN (2 pazienti)	Riduzione del 42,9% (un paziente) Riduzione del 42,9% (un paziente)	Aumento del 15,0% (un paziente)
	Pazienti non a target	NN (9 pazienti)	Riduzione del 14,7%	Aumento del 6,5%

**Tabella 9 - Percentuale di pazienti a target e di pazienti non a target suddivisi per Gruppi.**

	<b>Pazienti a target</b>	<b>Pazienti non a target</b>
Gruppo 1 (89 pazienti)	29 (32,6%)	60 (67,4%)
Gruppo 2A (17 pazienti)	8 (47,1%)	9 (52,9%)
Gruppo 2B (12 pazienti)	3 (25,0%)	9 (75,0%)
Totale (118 pazienti)	40 (33,9%)	78 (66,1%)

Complessivamente, in questo studio 40 pazienti (33,9%) raggiungono il target di C-LDL previsto dalle linee guida, entro il termine della riabilitazione.

Grazie all'audit clinico sono emersi dei fattori che potrebbero aver influenzato il raggiungimento del target. In particolare, sono state formulate 5 ipotesi: alcuni pazienti potrebbero essere già stati in terapia con un farmaco ipocolesterolemizzante prima del ricovero, ma tale informazione non era riportata nelle cartelle cliniche. In altri casi la presenza di mialgia potrebbe giustificare una riduzione del dosaggio di statina. Potrebbero esserci state delle prescrizioni inappropriate da parte dei cardiologi, per esempio aver tralasciato l'associazione con ezetimibe, non aver considerato il passaggio a iPCSK9 o non aver corretto la terapia in atto del paziente (inerzia medica). Il medico di medicina generale potrebbe aver modificato la terapia consigliata

dal cardiologo, oppure il paziente potrebbe non aver consegnato al medico la lettera di dimissione del cardiologo con le nuove indicazioni. Pertanto, il paziente potrebbe aver raggiunto o non raggiunto il target di C-LDL grazie ad una terapia diversa da quella indicata nella lettera di dimissione. Infine, il paziente potrebbe essere stato poco aderente alla terapia o non aver seguito la dieta consigliata. Dall'audit clinico è emerso che ciò si verifica specialmente nel periodo post-riabilitazione, quando i pazienti tornano al lavoro, dedicando meno attenzione alla dieta rispetto al periodo di malattia. Altro dato da non trascurare è la scarsa prescrizione degli inibitori di PCSK9 per l'ottenimento del target ottimale di C-LDL, ma bisogna tener presente che i dati fanno riferimento ad un periodo in cui l'Agenzia Italiana del Farmaco consentiva la rimborsabilità del farmaco per valori di C-LDL >100 mg/dl dopo almeno 6 mesi di terapia.

## Conclusioni

In conclusione, questo studio conferma la presenza di un numero elevato di pazienti a rischio alto e molto alto sottotrattati in prevenzione primaria, i quali hanno successivamente subito un evento CV.

Solo il 33,9% dei pazienti raggiunge il target di C-LDL previsto dalle linee guida. Alcuni pazienti raggiungono il target previsto anche assumendo una statina a moderata intensità, mentre altri pazienti non raggiungono il target nonostante l'assunzione di una statina ad alta

intensità (in monoterapia o in associazione ad ezetimibe).

Dall'audit clinico sono emersi altri fattori che potrebbero incidere sul raggiungimento degli obiettivi o causare un rialzo dei valori di C-LDL nel periodo post-riabilitativo.

Anche con l'uso ottimizzato delle statine, sarà necessario un maggiore utilizzo di terapie ipolipemizzanti non statiniche in combinazione con le statine per i pazienti a più alto rischio CV. È inoltre necessario considerare sempre ed implementare il coinvolgimento del paziente in tutto ciò che riguarda il suo percorso di cura.

### RIASSUNTO

**Stato dell'arte.** Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono una delle principali condizioni di cronicità e sono ancora oggi la prima causa di morte a livello mondiale. Il principale fattori di rischio per le patologie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) sono gli elevati livelli di colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL). Studi osservazionali hanno chiaramente evidenziato l'inadeguatezza della prescrizione medica e del trattamento della popolazione europea nel controllare i livelli plasmatici di C-LDL, sia in prevenzione primaria sia secondaria.

**Scopo.** Il nostro studio osservazionale retrospettivo si è posto l'obiettivo di esaminare i pazienti con ASCVD che sono andati incontro alla Riabilitazione Cardiologica nel corso del 2020, nei presidi Ospedalieri di Cittadella e Camposampiero, valutando la terapia ipolipemizzante prescritta e i valori di C-LDL raggiunti, mediante il metodo dell'audit clinico.

**Materiali e Metodi.** Sono state analizzate le cartelle cliniche elettroniche di 155 pazienti con ASCVD, sottoposti a riabilitazione cardiologica nell'anno 2020. I valori ottimali di C-LDL sono stati ripresi dalle linee guida della società europea di cardiologia (ESC) 2021 sulla prevenzione delle malattie CV ed ESC 2019 sulla prevenzione delle dislipidemie. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il Gruppo 1 (G1, n=118) comprendente pazienti ricoverati per il primo evento CV; il Gruppo 2A (G2A, n=18) pazienti che hanno già avuto un evento CV, almeno due anni prima del ricovero; il Gruppo 2B (G2B, n=19) pazienti che hanno già avuto un evento CV nei due anni precedenti al ricovero. Sono stati raccolti i dati di C-LDL e le terapie ipocolesterolemizzanti prescritte. Successivamente sono stati condotti tre audit clinici con i cardiologi prescrittori per determinare l'appropriatezza e l'aderenza alle linee guida.

**Risultati.** Nel G1, il 32,6% dei pazienti ha raggiunto un valore di C-LDL <55 mg/dL entro il termine della riabilitazione; di questi, il 96,6% assumendo una statina ad alta intensità (monoterapia o associata ad ezetimibe). Tuttavia, il 67,4% dei pazienti non raggiunge un valore di C-LDL <55 mg/dL, nonostante il 93,3% di esso sia stato trattato con statina ad alta intensità (monoterapia o associata ad ezetimibe). Nel G2A, il 47,1% dei pazienti ha ottenuto un valore di C-LDL <55 mg/dL. Di questo, l'87,5% è stato dimesso con una statina ad alta intensità. Nel G2B, solo 3 pazienti hanno raggiunto un valore di C-LDL <40 mg/dL, rispettivamente con un inibitore di PCSK9, con una statina a moderata intensità, e con una statina ad alta intensità associata ad ezetimibe.

**Conclusioni.** In conclusione, solo il 33,9% dei pazienti ha raggiunto valori ottimali di C-LDL previsti dalle linee guida. Di questi, alcuni pazienti sono a "target" assumendo una statina a moderata intensità, mentre altri pazienti non lo raggiungono nonostante l'assunzione di una statina ad alta intensità (in monoterapia o in associazione ad ezetimibe). Dall'audit clinico sono emersi altri fattori che potrebbero incidere sul raggiungimento degli obiettivi o causare un rialzo dei valori di C-LDL nel periodo post-riabilitativo, tra cui la risposta del paziente alla terapia, la sua compliance, gli effetti collaterali emergenti, l'intervento del medico di medicina generale.

**Parole chiave:** *Malattia cardiovascolare aterosclerotica, statine, colesterolo, appropriatezza prescrittiva, audit clinico.*

## Bibliografia

1. Colombo GL. Aderenza terapeutica nelle patologie cardiovascolari. 2021.
2. Mattesini A. Dislipidemia e prevenzione secondaria del rischio cardiovascolare: dalle linee guida alla pratica clinica. 2019.
3. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41: 111-188.
4. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021; 42: 3227-3337.
5. Ference BA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017; 38: 2459-2472.
6. Ray KK, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021; 28: 1279-1289.
7. <https://www.pharmastar.it/news/cardio/ipercolesterolemia-in-europa-i-pazienti-sono-sottotrattati-studio-santorini-esc2021-36196>.
8. <https://www.pharmastar.it/news//cardio/ipercolesterolemia-in-europa-rischio-sottostimato-studio-santorini-presentato-al-congresso-eas-2022-38433>.

**MEDICINA DI GENERE**

# IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: DIFFERENZE DI SESSO E GENERE

## Cardiovascular risk: sex and gender differences

**MARZIA MIGLIONICO<sup>1</sup>, TANIA D'AMICO<sup>1</sup>, ANTONELLA CACCIANI<sup>2</sup>, PAOLA ANDREOZZI<sup>2</sup>,  
GIULIO FRANCESCO ROMITI<sup>3</sup>, STEFANIA BASILI<sup>3</sup>, ROBERTO CANGEMI<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza, Università di Roma;

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza, Università di Roma

### SUMMARY

Historically, medicine and medical knowledge have been built on male body. The evaluation of sex and gender differences in medicine, scientific research and in pharmacological experimentation is quite recent history. Indeed, sex and gender could play an important role in determining the risk of developing cardiovascular diseases, which are still the leading cause of death globally. Overall, understanding how sex- and gender-related factors interact with lifestyle and cardiovascular risks is critical to develop interventions and policies that address gender inequalities, and promote a better cardiovascular health. The increasing acknowledge of the importance of gender medicine into clinical practice and medical education are pivotal to improve the quality of healthcare, particularly in the era of precision medicine, which must be implemented to streamline adequate and patient-centered care to each individual. In this review, we aim to summarize current evidence on the interaction between sex, gender and cardiovascular risk.

**Keywords:** *Sex, gender, gender medicine, cardiovascular diseases, precision medicine.*

### Introduzione

Fin dai suoi albori, la medicina è stata incentrata sul corpo maschile. Già Andrea Vesalio, considerato il fondatore dell'anatomia moderna, nel suo *De humani corporis fabrica* (1543) scriveva: "...è sufficiente studiare il corpo maschile, forma neutra universale, per capire anche il corpo femminile". In effetti, il tema delle differenze di sesso e genere in medicina, nella

ricerca scientifica e nella sperimentazione farmacologica, è storia abbastanza recente. Fino al 1990 circa, infatti, l'interesse per la salute della donna era relegato ai soli aspetti correlati all'apparato ginecologico e alla riproduzione. Di converso, la consapevolezza di come il sesso biologico (cioè quello assegnato alla nascita, e determinato dalle caratteristiche biologiche del nostro corpo, come i genitali e i cromosomi sessuali) e il genere (ovvero le caratteristiche

*Indirizzo per la corrispondenza*

Stefania Basili

[stefania.basili@uniroma1.it](mailto:stefania.basili@uniroma1.it)

psichiche, sociali e culturali, che possono condizionare le differenze biologiche, influenzando il modo in cui le persone percepiscono sé stesse e gli altri) siano modificatori rilevanti di salute e malattia è solo una recente conquista in ambito medico.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la Medicina di Genere (MdG) o, meglio, la medicina genere-specifica, è definita come lo studio delle differenze biologiche (definite dal sesso) e socioeconomiche e culturali (definite dal genere) e della loro influenza sullo stato di salute di ogni persona (Istituto Superiore di Sanità). Secondo il Women's Health Research Network del Canadian Institutes of Health Research (1), ci sono quattro aspetti che rappresentano il genere:

- Ruoli di genere: rappresentano le aspettative e le norme sociali relative ai comportamenti e ai ruoli attribuiti a uomini e donne. Questi ruoli possono influenzare le azioni, le esperienze e le aspettative degli individui in vari contesti come la famiglia, il posto di lavoro o le istituzioni educative.
- Identità di genere: si riferisce alla percezione individuale del proprio genere. È il modo in cui ognuno percepisce e identifica se stesso, sia come maschio, femmina o un'altra identità di genere. L'identità di genere può influenzare i sentimenti, i comportamenti e la propria espressione.
- Relazioni di genere: le relazioni di genere si riferiscono al modo in cui gli individui interagiscono con gli altri, e al modo in cui vengono trattati dalla società in base al loro genere percepito. Queste interazioni e trattamenti possono essere influenzati da norme sociali, dinamiche di potere e aspettative associate al genere. Tali fattori contribuiscono a modellare le dinamiche delle relazioni sociali, gli squilibri di potere e le opportunità all'interno di vari contesti.
- Genere istituzionalizzato riflette la distribuzione del potere tra uomini e donne all'interno delle istituzioni politiche, educative e so-

ciali. Comprende le norme e le strutture sociali che definiscono e perpetuano aspettative, opportunità e ruoli diversi per gli individui, in base al loro genere. Il genere istituzionalizzato spesso si traduce in disuguaglianze di genere e può influire sull'accesso alle risorse, alla rappresentanza e ai processi decisionali.

Questi quattro aspetti contribuiscono a spiegare come il genere opera nella società, e come esso influenzi la vita e le esperienze degli individui. Comprendere e considerare le differenze di genere nelle diverse fasi della ricerca – dall'identificazione dei fattori di rischio alla valutazione della prognosi – può condurre a una medicina più efficace, mirata e personalizzata.

Tali fattori possono giocare un ruolo significativo nei comportamenti di salute e nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Ad esempio, le aspettative di genere possono influenzare i comportamenti legati alla salute, come l'attività fisica, le abitudini alimentari e il fumo di sigaretta: alcune norme sociali possono infatti incoraggiare gli uomini a essere fisicamente più attivi, e ad esercitarsi in modo vigoroso, mentre alle donne può essere socialmente richiesto di essere più attente all'aspetto fisico rispetto che all'esercizio fisico. In quest'ottica, i ruoli di genere possono influenzare le scelte di vita e i comportamenti e, infine, possono aumentare o ridurre il rischio cardiovascolare (2). Le dinamiche di genere possono anche influenzare l'accesso all'assistenza sanitaria, e la ricerca di cure mediche. Ad esempio, le donne potrebbero sperimentare maggiori difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari a causa di ostacoli finanziari, sociali o culturali. Inoltre, le aspettative di genere possono influire sul modo in cui gli individui percepiscono la gravità dei sintomi, o sulla propensione a ricercare cure mediche, il che potrebbe avere implicazioni per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari (3). Inoltre, le relazioni di genere e le dinamiche all'interno delle relazioni possono influenzare l'aderenza al trattamento delle ma-

lattie cardiovascolari: le aspettative di genere possono influenzare la suddivisione dei compiti e delle responsabilità all'interno del nucleo familiare, incluso il ruolo di prendersi cura della propria salute e di quella degli altri componenti della famiglia (4). Ciò potrebbe influire sull'aderenza ai trattamenti farmacologici, e quindi sulla gestione delle malattie cardiovascolari (5). In generale, comprendere come i fattori di genere interagiscono con i comportamenti legati alla salute e con i rischi cardiovascolari è fondamentale per sviluppare interventi e politiche che affrontino le disuguaglianze di genere, e che promuovano una migliore salute cardiovascolare per tutti.

Una crescente mole di dati epidemiologici, clinici e sperimentali indica l'esistenza di rilevanti differenze tra uomini e donne nell'insorgenza, nella progressione e nelle manifestazioni cliniche delle malattie cardiovascolari (6, 7). Esse, infatti, rappresentano tuttora una delle principali cause di mortalità e morbilità nel mondo, e sono state tra le prime in cui sono state considerate le potenziali differenze di sesso e genere. Già nel 1991, Bernardine Healy, cardiologa e prima donna nella storia a dirigere il *National Institute of Health* (NIH) degli Stati Uniti d'America, rimarcò l'esistenza di una disparità tra i due sessi in merito alle cure, attenzioni e finanche errori grossolani, che gravavano maggiormente sulle pazienti di sesso femminile (8). Healy mise in evidenza che negli anni '80 la gran parte delle ricerche in campo cardiologico era focalizzata sulla cardiopatia ischemica in pazienti di sesso maschile; minore – se non inesistente – attenzione era stata riservata alla malattia e alla sua prognosi nel sesso femminile. Inoltre l'autrice sottolineò come la malattia risultasse sotto-diagnosticata e di conseguenza sotto-trattata nelle donne (8). Da questo momento si inizia a parlare di 'Yentl Syndrome', sindrome che trae ispirazione da Yentl, eroina di un racconto breve dell'autore ebreo polacco Isaac Bashevis Singer, la quale, travestita da uomo, inizia a frequentare una

scuola ebraica tutta maschile e a studiare il Talmud nella Polonia del XIX secolo. L'autrice sottolinea come "essere come gli uomini" sia storicamente il prezzo da pagare per l'uguaglianza di genere. In effetti, essere *diverse dagli uomini* ha comportato un ruolo di seconda classe per le donne, per la maggior parte delle epoche e in tutto il mondo, provocando disuguaglianze nelle relazioni sociali e nel coinvolgimento politico, economico, educativo, scientifico e sanitario (8).

Da quel momento in poi, la ricerca scientifica ha cominciato a parlare di differenze legate al sesso: nel 2004, l'*American Heart Association* (AHA) evidenziava come le sole malattie cardiovascolari erano responsabili della morte di quasi 500.000 donne americane ogni anno. (9) Nonostante ciò, tale dato non suscitò particolari reazioni nella comunità femminile: nell'immaginario comune, infatti, le malattie cardiovascolari riguardavano esclusivamente gli uomini in età avanzata. La consapevolezza dell'impatto delle malattie cardiovascolari sulle donne è stata infatti limitata, ed è aumentata solo grazie a più recenti iniziative, come il "Go Red for Women" (9), un'iniziativa sociale progettata per consentire alle donne di acquisire consapevolezza e prendersi cura della propria salute cardiovascolare. Tali iniziative hanno contribuito a migliorare la percezione del reale impatto delle malattie cardiovascolari nelle donne, oltre ad aumentare l'inclusione delle donne negli studi clinici; ciononostante, il problema della sottorappresentazione femminile negli studi cardiovascolari rimane un problema importante e un ostacolo al miglioramento della gestione di tali malattie nelle donne (10).

È inoltre importante riconoscere che la medicina di genere non riguarda solo gli studi clinici, ma anche la ricerca preclinica, in cui i dati relativi al sesso femminile sono spesso limitati. Una review del 2022 della *Vascular Health Unit* della McGill University (11) sottolinea quanto, anche negli studi preclinici, i dati relativi al sesso femminile siano scarsi: quasi il 20% degli stu-

di pubblicati tra il 2006 e il 2018 sull'aterosclerosi e le patologie vascolari non riportavano il dato relativo al sesso degli animali oggetto di studio; tra quelli che lo riportano, solo un quarto degli studi comprendeva entrambi i sessi (11). Un'ulteriore indagine ha inoltre sottolineato come in circa il 25% degli studi che includono modelli animali sia femminili che maschili, meno della metà di questi utilizza test statistici appropriati per comparare i due sessi (12). Ciò può portare a una mancanza di comprensione delle differenze biologiche tra i sessi e, ad un'inappropriata applicazione dei risultati nelle cure e nei trattamenti.

Fortunatamente, negli ultimi anni sono cresciuti consapevolezza ed impegno nell'affrontare tale problema, sia nella ricerca che nella pratica medica. L'aumento del numero di donne in campo medico e la presenza di donne in posizioni di vertice hanno contribuito a spingere per il cambiamento e l'inclusione della prospettiva di genere nella medicina. La comunità scientifica e medica si è infatti resa conto che l'approccio *"one-size fits all"* ha avuto un impatto negativo sulla salute delle donne, che le ha condotte ad essere sotto-diagnosticate, sotto-trattate, e poco consapevoli dei propri rischi per la salute.

### **Sesso, genere e fattori di rischio cardiovascolare**

La relazione tra sesso, genere e fattori di rischio cardiovascolare è complessa e multidimensionale. Il Framingham Heart Study ha coniato il termine "fattori di rischio coronarici" per identificare quelle condizioni quali ipertensione, fumo, diabete e dislipidemia che rappresentano i maggiori determinanti di rischio cardiovascolare, in seguito descritti come fattori di rischio "tradizionali" (13). I fattori di rischio tradizionali sono importanti per entrambi i sessi, eppure esistono delle differenze nella prevalenza e nell'effetto di questi fattori tra uomini e donne.

L'impatto del sesso biologico sullo sviluppo di malattie cardiovascolari è materia conosciuta. Basti pensare al ben noto ruolo protettivo degli estrogeni: non a caso bassi livelli di estrogeni nelle giovani donne sono associati ad un aumento del rischio di contrarre malattie cardiovascolari, così come il calo estrogenico post-menopausale è associato a ipertensione, dislipidemia e aumentato rischio cardiovascolare (14).

Eppure, i soli fattori legati al sesso biologico potrebbero non essere sufficienti a spiegare le differenze nello sviluppo di malattie cardiovascolari riscontrabile negli uomini e nelle donne. Recenti ricerche hanno messo in correlazione il genere, inteso in ciascuno dei suoi 4 domini, con i principali fattori di rischio cardiovascolare noti, evidenziando il ruolo cruciale che esso svolge quale determinante di malattia (13). Ad esempio, il genere potrebbe contribuire allo sviluppo di malattie cardiovascolari sia negli uomini che nelle donne attraverso l'attuazione di comportamenti a rischio. In considerazione di ciò, una valutazione complessiva del rischio cardiovascolare che prenda in considerazione esclusivamente fattori di rischio tradizionali, escludendo quindi una valutazione psicosociale, potrebbe sottostimare il rischio cardiovascolare della popolazione femminile. Inoltre, i più diffusi strumenti di valutazione complessiva del rischio cardiovascolare offrono una stima del rischio a breve e non a lungo termine, non tenendo in considerazione la maggiore aspettativa di vita delle donne (15).

Le differenze legate al sesso e al genere possono riscontrarsi anche nell'epidemiologia dei principali fattori di rischio cardiovascolari. Ad esempio, l'ipertensione arteriosa mostra differenze tra i due sessi sin dall'adolescenza, ed è influenzata dall'attività degli ormoni sessuali. Gli uomini, infatti, hanno una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa fino alla sesta decade di vita, mentre nelle donne la prevalenza aumenta con l'età, raggiungendo il picco nelle fasce di età più avanzate; ciò significa che il rischio cardiovascolare complessivo nel-

le donne anziane è maggiore rispetto agli uomini (16). Oltre ai fattori legati al sesso, fattori genere-specifici come disuguaglianze sociali, economiche e di istruzione possono contribuire all'insorgenza di ipertensione nelle donne anziane. Anche il diabete mellito di tipo 2 aumenta il rischio cardiovascolare in entrambi i sessi, ma sembra avere un impatto maggiore nelle donne, soprattutto in età post-menopausale, quando viene a mancare il ruolo protettivo degli estrogeni (17, 18). Le donne con diabete hanno inoltre un rischio di mortalità più elevato rispetto alle donne non diabetiche, mentre negli uomini l'aumento del rischio è meno pronunciato (18). Inoltre, le donne diabetiche possono sperimentare una peggiore percezione della salute fisica, con un aumento di ansia e depressione, che potrebbero contribuire all'aumento del rischio cardiovascolare (13). Per quanto riguarda la dislipidemia, sebbene gli uomini tendono ad avere un profilo lipidico più sfavorevole, con alti livelli di LDL e bassi livelli di HDL, le donne possono presentare una prognosi peggiore rispetto agli uomini dopo un infarto miocardico acuto (IMA). Questo suggerisce che le differenze negli esiti cardiovascolari tra i sessi non possono essere completamente spiegate solo dalla dislipidemia: altri fattori, come le influenze ormonali, le differenze nella risposta immunitaria e infiammatoria, e fattori di genere come le differenze nella gestione delle cure e nell'aderenza alle terapie, potrebbero contribuire alle differenze nella prognosi delle malattie cardiovascolari tra uomini e donne (13).

Anche i fattori legati allo stile di vita sono variamente influenzati da differenze sesso e genere-specifiche. Il fumo è un fattore di rischio importante per le malattie cardiovascolari, e le donne fumatrici hanno un rischio relativo più elevato rispetto agli uomini fumatori. Anche se l'esposizione complessiva al fumo potrebbe essere maggiore negli uomini, il fumo sembra rappresentare un fattore di rischio più pericoloso per le donne, attraverso meccanismi

legati al genere che non sono ancora completamente compresi (13). Differenze tra i due sessi sono state descritte anche in merito all'attività fisica. Numerosi studi hanno dimostrato che l'effetto protettivo dell'esercizio fisico potrebbe essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini; tuttavia, le donne tendono ad essere meno attive fisicamente rispetto agli uomini a causa di molteplici ruoli sociali e responsabilità, il che può portare a un aumento dei tassi di obesità nella popolazione femminile. L'obesità, di converso, è un fattore di rischio significativo per le malattie cardiovascolari, ed è più comune nelle donne con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, che è una forma clinica più frequente in questo sesso. Questi dati, nel loro complesso, possono contribuire, almeno in parte, a spiegare le differenze tra uomini e donne in relazione al rischio cardiovascolare (13).

### **Il genere femminile, l'aterosclerosi e la sindrome coronarica acuta (SCA) ad insorgenza precoce**

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria che rappresenta la principale causa di mortalità e morbilità legata alle malattie cardiovascolari a livello globale (19). Negli ultimi decenni, sono stati condotti numerosi studi per comprendere meglio i meccanismi sottostanti all'aterosclerosi e il ruolo delle differenze di sesso e genere nella sua patogenesi e presentazione clinica (20). Ad esempio, gli uomini tendono ad avere un rischio più elevato di sviluppare aterosclerosi in giovane età rispetto alle donne. Questa differenza è attribuita in parte agli effetti protettivi degli estrogeni nelle donne fino alla menopausa; dopo la menopausa, quando i livelli di estrogeni diminuiscono, il rischio di malattia cardiovascolare nelle donne aumenta.

Inoltre, vi sono evidenze che suggeriscono che le donne possano manifestare sintomi diversi rispetto agli uomini quando si tratta di malattia coronarica (21). Mentre negli uomini

l'angina è un sintomo comune, le donne possono presentare sintomi meno tipici come affaticamento, dispnea e dolore irradiato al collo. Queste differenze possono rendere la diagnosi più complessa nelle donne, e portare a un ritardo nel riconoscimento e nel trattamento della malattia coronarica (21).

La cardiopatia ischemica nelle donne si presenta 7-10 anni più tardi rispetto agli uomini, anche se, in accordo con i dati più recenti, i cambiamenti nello stile di vita hanno portato, nell'ultima decade, a un significativo aumento della sua prevalenza anche nelle donne più giovani (22-24). Tale tendenza potrebbe essere attribuibile a fattori di rischio come il fumo, una dieta poco salutare, la mancanza di attività fisica e l'aumento dell'obesità, che possono influenzare negativamente la salute cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne.

È vero, inoltre, che gli uomini hanno un rischio maggiore di sviluppare una sindrome coronarica acuta (SCA) prima dei 60 anni rispetto alle donne. Come già detto questa differenza può essere in parte spiegata dal diverso assetto ormonale, e recenti studi osservazionali hanno dimostrato come il rapporto testosterone/estradiolo – quando valutato in maniera sesso-specifica – sia associato sia all'attivazione piastrinica che al rischio di eventi a lungo termine (25). Tuttavia, con l'avanzare dell'età – e in particolare sopra i 75 anni – la morbilità da patologia aterosclerotica aumenta significativamente nelle donne, soprattutto in relazione all'ictus ischemico (26).

Oltre ai fattori biologici, l'influenza del genere sui comportamenti e lo stile di vita possono contribuire alla differente prevalenza della cardiopatia ischemica tra uomini e donne. Tuttavia, è importante sottolineare che queste differenze comportamentali non si applicano a tutti gli uomini o a tutte le donne; pertanto, è probabile che la distribuzione delle caratteristiche legate al genere all'interno delle popolazioni di uomini e donne influenzi la salute in modo diverso rispetto al sesso biologico (27).

Altri fattori contribuiscono a influenzare l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari, inclusa la cardiopatia ischemica. Secondo il *Global Gender Gap Report* del 2012, il livello di disuguaglianza (ad esempio finanziaria, educativa e medica) tra uomini e donne in Nord America ed Europa è notevolmente diminuito dal 2006 (1). Questo fenomeno è probabilmente correlato al continuo miglioramento della partecipazione e delle opportunità economiche delle donne, nonché al miglioramento del livello di istruzione. Parallelamente, la maggior parte delle donne continua a mantenere importanti responsabilità attribuite al genere "femminile" (ad esempio, la cura dei bambini) anche quando impiegate fuori casa, e anche gli uomini le cui mogli lavorano devono far fronte a crescenti richieste di farsi carico di tali responsabilità (28). Stereotipi o caratteristiche legate al genere potrebbero quindi non essere rappresentativi della realtà di uomini e donne più giovani con SCA precoce, e di giovani adulti a rischio per malattie cardiovascolari in generale.

Pelletier et al. hanno esplorato l'associazione tra genere, sesso e fattori di rischio cardiovascolare tra i pazienti con SCA prematura, utilizzando uno *score* di genere (27).

In questo studio, una quota rilevante di donne mostrava un punteggio di genere tendente alle caratteristiche più maschili. In altre parole, queste pazienti erano di sesso biologico femminile, ma presentavano caratteristiche di genere più tendenti al "maschile". Questa distribuzione specifica del genere potrebbe aiutare a spiegare perché in questa coorte uomini e donne presentavano un episodio di SCA in così giovane età (27).

Sulla base del riscontro della correlazione tra punteggi di genere orientati verso il femminile e fattori di rischio cardiovascolare indipendente dal sesso biologico, gli autori suggeriscono quindi che le tradizionali differenze legate al sesso nei fattori di rischio potrebbero essere in parte spiegate dai tratti personali, e dai ruoli e contesti sociali caratteristici dei sin-

goli individui. Ad esempio, soggetti che sono responsabili della cura dei bambini e dei lavori domestici e che hanno scarse capacità di gestione dello stress e/o di far fronte alla mancanza di risorse, potrebbero adottare comportamenti poco salutari, essere privati del sonno o sviluppare disturbi endocrini, favorendo quindi il rischio cardiovascolare, a prescindere dal sesso. È degno di nota, inoltre, che essere il “perceutore principale” nel nucleo familiare, ed essere la “responsabile primaria” delle faccende domestiche, risultavano essere le variabili di genere con il peso maggiore nel calcolo del punteggio di genere, suggerendo che la responsabilità finanziaria e il carico di lavoro legato alla gestione domestica giocano un ruolo particolarmente importante nel profilo dei fattori di rischio dei giovani adulti con SCA (28). L'integrazione delle variabili bio-psico-sociali sembra quindi fondamentale per applicare concretamente la medicina di precisione nell'ambito della coronaropatia ischemica; l'utilizzo di metodiche di intelligenza artificiale e machine-learning appare in questo senso promettente, e recenti studi hanno dimostrato come tali approcci possano risultare utili nella diagnostica e nella caratterizzazione della patologia coronarica (29).

### **Sesso, genere e ictus ischemico**

Differenze di sesso e genere sono state riscontrate anche nello sviluppo di ictus ischemico. Gli uomini tendono ad avere una maggiore incidenza di ictus rispetto alle donne, ma allo stesso tempo presentano un minor tasso di mortalità rispetto al sesso femminile (30). Le donne, d'altra parte, hanno maggiori probabilità di sperimentare un peggior recupero, e un maggior tasso di disabilità dopo un ictus ischemico rispetto agli uomini; inoltre, le donne possono affrontare maggiori difficoltà durante il periodo riabilitativo, a causa di limitazioni fisiche e inferiori livelli complessivi di salute mentale e fisica (31).

Sebbene gli uomini abbiano un rischio più elevato di ictus ischemico durante la vita, all'aumentare dell'età si osserva una tendenza inversa: dopo gli 85 anni, molte più donne soffrono di ictus ischemico rispetto agli uomini. È interessante notare inoltre che negli Stati Uniti la maggior parte dei decessi dovuti a stroke nel 2017 ha coinvolto le donne, rappresentando circa il 58% dei decessi totali. Inoltre, un'ampia proporzione delle donne colpite da stroke rientrava nella fascia di età più avanzata, oltre gli 85 anni (32). Questi dati possono essere attribuiti in parte alla maggiore aspettativa di vita nelle donne (33); tuttavia, possono sussistere anche altri fattori biologici, comportamentali e sociali che contribuiscono a queste differenze.

Esistono inoltre differenze anche nel tipo di ictus tra uomini e donne. Gli ictus cardioembolici da fibrillazione atriale sono più comuni tra le donne, specialmente nelle fasce d'età più avanzate, mentre gli stroke dei piccoli e grandi vasi sono più frequenti negli uomini (34, 35). Queste differenze possono essere attribuite a vari fattori, tra cui le differenze di sesso e genere nel rischio di sviluppare specifiche condizioni mediche, come la fibrillazione atriale.

Le differenze nella presentazione clinica, nei fattori di rischio e nella risposta al trattamento possono influire sulla prognosi e richiedono un'attenzione adeguata. È noto, infatti, come in questa patologia la prognosi dipenda da una tempestiva diagnosi e di conseguenza dal trattamento precoce; a tal proposito, alcuni studi hanno valutato le differenze nella consapevolezza dei segni e sintomi di ictus tra uomini e donne. La ricerca ha indicato che le donne sono generalmente più consapevoli nel riconoscere i tradizionali segni di allarme di un ictus rispetto agli uomini. Una possibile spiegazione di questa disparità potrebbe essere attribuita a diversi modelli di comportamento informativo sulla salute tra i due sessi. È stato osservato che le donne mostrano un maggiore interesse nell'ottenere informazioni sulla salute e sono più propense a mettere in atto comportamenti

finalizzati alla ricerca di informazioni sulla salute. Al contrario, gli uomini sembrano dimostrare un minore interesse, attenzione e ricettività riguardo alle informazioni sulla salute (36).

Questi risultati suggeriscono che esistono differenze tra i due sessi relativamente alla ricerca delle informazioni sulla salute e nella consapevolezza dei segni di ictus. Comprendere queste differenze può essere importante per sviluppare strategie di sensibilizzazione e educazione sulla salute cardiovascolare mirate a entrambi i sessi. Promuovere una maggiore consapevolezza nei confronti dei segni e sintomi di un ictus può contribuire a un riconoscimento precoce e a un intervento tempestivo, migliorando gli esiti per entrambi i sessi.

D'altra parte, è vero che le donne possono avere una maggiore predisposizione a presentare sintomi atipici durante un ictus, il che può complicare la diagnosi e ritardare l'accesso alle cure (37).

Inoltre, le donne tendono ad essere più anziane al momento dell'insorgenza dei sintomi, il che potrebbe influire sulla loro percezione e consapevolezza dei sintomi stessi.

Un fattore aggiuntivo che può contribuire al ritardo nell'accesso alle cure è il ruolo sociale delle donne come *caregivers*. Le donne possono sottostimare i propri sintomi per continuare a svolgere le loro responsabilità familiari e sociali, ritardando così la richiesta di assistenza medica. Questo comportamento può essere influenzato dalle aspettative sociali e dalle responsabilità a loro culturalmente attribuite. Inoltre, la mancanza di supporto sociale può avere un impatto significativo sul recupero post-ictus. Le donne tendono infatti a vivere più da sole rispetto agli uomini, e possono trovarsi senza un adeguato sistema di supporto al momento della presentazione dei sintomi e durante il periodo riabilitativo. La mancanza di supporto sociale può influire negativamente sulla prognosi e sull'accesso e partecipazione ai programmi di riabilitazione (36).

È stato inoltre osservato che le donne pos-

sono essere più suscettibili allo sviluppo di depressione durante il periodo riabilitativo dopo un ictus, rispetto agli uomini. Questa disparità potrebbe essere attribuita a molteplici fattori, tra cui le differenze di genere nelle risposte emotive, la mancanza di supporto sociale e i cambiamenti nell'autostima e nella qualità della vita. Comprendere queste differenze di genere può essere cruciale per garantire una diagnosi precoce, un accesso tempestivo alle cure e un adeguato supporto durante il recupero post-ictus. Sono necessarie strategie di sensibilizzazione, educazione e supporto specificamente rivolte alle donne, al fine di ridurre i ritardi nella diagnosi e migliorare gli outcome clinici e di riabilitazione.

## Conclusioni

L'approccio alla medicina di genere è fondamentale per garantire che ogni individuo riceva un'adeguata diagnosi e terapia, tenendo conto delle possibili differenze di sesso e genere che possono influenzare la presentazione clinica, la risposta al trattamento e gli outcome clinici. Esplorare sia gli aspetti biologici che quelli sociali delle differenze di salute tra i sessi può aiutare a comprendere meglio i fattori sottostanti che contribuiscono al paradosso salute-sopravvivenza nei due sessi (38).

È incoraggiante vedere che l'importanza della medicina di genere viene riconosciuta a livello governativo, come evidenziato dalla firma del Piano Formativo Nazionale per la Medicina di Genere. Questo piano mira a promuovere e sostenere percorsi formativi sulla medicina di genere per garantire un'adeguata preparazione e aggiornamento del personale medico e sanitario. La promozione e l'integrazione della medicina di genere nella pratica clinica e nella formazione medica sono infatti fondamentali per migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie, e per garantire che tutti i pazienti ricevano cure appropriate e mirate alle loro specifiche esigenze.

**RIASSUNTO**

Storicamente, la medicina e la conoscenza medica si sono sempre basate sul corpo maschile. La valutazione delle differenze di sesso e di genere nella medicina, nella ricerca scientifica e nella sperimentazione farmacologica è storia abbastanza recente. Sesso e genere potrebbero, infatti, svolgere un ruolo importante nel determinare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, che rappresentano ancora la principale causa di morte a livello globale. Nel complesso, comprendere come i fattori legati al sesso e al genere interagiscono con lo stile di vita e i rischi cardiovascolari è fondamentale per sviluppare interventi e politiche che affrontino le disuguaglianze di genere e promuovano una migliore salute cardiovascolare. Il crescente riconoscimento dell'importanza della medicina di genere nella pratica clinica e nell'educazione medica è fondamentale per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria, in particolare nell'era della medicina di precisione, che deve essere implementata per realizzare un'assistenza adeguata e centrata sul paziente per ciascun individuo. In questa rassegna, miriamo a riassumere le prove attuali sull'interazione tra sesso, genere e rischio cardiovascolare.

**Parole chiave:** *Sex, gender, gender medicine, cardiovascular diseases, precision medicine.*

**Bibliografia**

1. Index GG. The Global Gender Gap Index 2011. Forum Am Bar Assoc. 2014; 363-363.
2. Craft BB, Professor of Psychology A, Carroll HA, Faculty A, Kathleen Lustyk MB. Gender Differences in Exercise Habits and Quality of Life Reports: Assessing the Moderating Effects of Reasons for Exercise HHS Public Access. Int J Lib Arts Soc Sci. 2014; 2 (5): 65-76.
3. Daher M, Al Rifai M, Kherallah RY, Rodriguez F, Mahtta D, Michos ED, et al. Gender disparities in difficulty accessing healthcare and cost-related medication non-adherence: The CDC behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) survey. Prev Med (Baltim). 2021; 153 (January): 106779.
4. Sharma N, Chakrabarti S, Grover S. Gender differences in caregiving among family - caregivers of people with mental illnesses. World J Psychiatry [Internet]. 2016; 6 (1): 7. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v6/i1/7.htm>
5. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: A meta-analysis. Am Heart J. 2013; 165 (5): 665-678.e1.
6. Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2023 Apr; 20(4): 236-247. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-022-00797-4>
7. Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, Parmar P, Feigin VL, Naghavi M, et al. Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. Neuroepidemiology. 2015 Oct; 45 (3): 203-214.
8. Healy B. The Yentl Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 1991 Jul 25; 325 (4): 274-276. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199107253250408>
9. About Us | Go Red for Women [Internet]. [cited 2023 Nov 24]. Available from: <https://www.goredforwomen.org/en/about-go-red-for-women>
10. Pilote L, Raparelli V. Participation of Women in Clinical Trials: Not Yet Time to Rest on Our Laurels. J Am Coll Cardiol. 2018 May; 71 (18): 1970-1972.
11. Ramirez FD, Hibbert B. Letter by Ramirez and Hibbert Regarding Article, "Consideration of Sex Differences in Design and Reporting of Experimental Arterial Pathology Studies: A Statement From the Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Council." Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38 (6): e99-100.
12. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. Circ Res. 2020 Apr; 126 (9): 1297.
13. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The Importance of Gender to Understand Sex Differences in Cardiovascular Disease. Can J Cardiol. 2021 May; 37 (5): 699-710.
14. Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: Hormonal and biochemical influences. Reprod Sci. 2010; 17 (6): 511-531.
15. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). Arch Intern Med. 2007; 167 (22): 2437-2442.
16. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2022 Jun; 24 (6): 185.
17. Yoshida Y, Chen Z, Fonseca VA, Mauvais-Jarvis F. Sex Differences in Cardiovascular Risk Associated With

- Prediabetes and Undiagnosed Diabetes. *Am J Prev Med* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2023 Nov 24]; 65 (5): 854-862. Available from: <http://www.ajpmonline.org/article/S0749379723002350/fulltext>
18. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med* [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2023 Nov 24]; 17 (1): 1-18. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1355-0>
  19. Romano S, Buccheri S, Mehran R, Angiolillo DJ, Capodanno D. Gender differences on benefits and risks associated with oral antithrombotic medications for coronary artery disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17 (10): 1041-1052.
  20. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-related differences in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015; 29 (4): 319-327.
  21. van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM, Rutten FH, Bots ML, Peters SAE. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 May 5; 9 (9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.014733>
  22. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015; 46 (5): 328-338.
  23. Mehta PK, Wei J, Wenger NK. Ischemic heart disease in women: A focus on risk factors. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25 (2): 140-151.
  24. Ford ES, Capewell S. Coronary Heart Disease Mortality Among Young Adults in the U.S. From 1980 Through 2002. Concealed Leveling of Mortality Rates. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (22): 2128-2132.
  25. Raparelli V, Nocella C, Proietti M, Romiti GF, Corica B, Bartimoccia S, et al. Testosterone-to-estradiol ratio and platelet thromboxane release in ischemic heart disease: the EVA project. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Jul 9; 45 (7): 1367-1377. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35262860>
  26. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*. 2012; 308 (10): 998-1006.
  27. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom Med* [Internet]. 2015 Jun 13 [cited 2018 Sep 2]; 77 (5): 517-526. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984818>
  28. Marshall K. Generational change in paid and unpaid work. *Can Soc Trends*. 2011; 92 (11): 11-24.
  29. Raparelli V, Romiti GF, Di Teodoro G, Seccia R, Tanzilli G, Viceconte N, et al. A machine-learning based bio-psycho-social model for the prediction of non-obstructive and obstructive coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Nov 24]; 112 (9): 1263-1277. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004526/>
  30. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for health-care professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2014; 45 (12): 3754-3832.
  31. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in Women: Disparities and Outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2010 Jan; 12 (1): 6.
  32. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics - 2020 update: A report from the American Heart Association [Internet]. Vol. 141, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2021 Feb 16]. p. E139-596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/>
  33. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (12): 1106-1114.
  34. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005 Sep; 112 (12): 1687-1691.
  35. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1082-1090.
  36. Gasbarrino K, Di Iorio D, Daskalopoulou SS. Importance of sex and gender in ischaemic stroke and carotid atherosclerotic disease. *Eur Heart J*. 2022; 43 (6): 460-473c.
  37. Shajahan S, Sun L, Harris K, Wang X, Sandset EC, Yu AXY, et al. Sex differences in the symptom presentation of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Nov 24]; 18 (2): 144-153. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411828/>
  38. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, Theou O, Howlett SE, Hubbard RE. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017; 89: 30-40.

FISIOPATOLOGIA

# APOC-III: UN GUARDIANO NEL METABOLISMO DEI TRIGLICERIDI

## ApoC-III: a gatekeeper in triglyceride metabolism

**ANTONINA GIAMMANCO, ROSSELLA SPINA, ANGELO B. CEFALÙ, MAURIZIO AVERNA**

*Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università degli Studi di Palermo*

### SUMMARY

Apolipoprotein C-III (ApoC-III) is a widely known player in triglyceride metabolism and it has been recently recognized as a polyhedral factor which may regulate several pathways beyond lipid metabolism by influencing cardiovascular, metabolic and neurological disease risk. This review summarizes the different functions of ApoC-III and underlines the recent findings related to its multifaceted pathophysiological role. The role of ApoC-III has been implicated in HDL metabolism and in the development of atherosclerosis, inflammation and ER stress in endothelial cells. ApoC-III has been recently considered an important player in insulin resistance mechanisms, lipodystrophy, diabetic dyslipidemia and post-prandial hypertriglyceridemia (PPT). The emerging evidence of the involvement of ApoC-III in the pathogenesis of Alzheimer disease open the way to further studies if modification of ApoC-III level slows disease progression. Furthermore, ApoC-III is clearly linked to cardiovascular disease (CVD) risk and progression of coronary artery disease (CAD) as well as the calcification of aortic valve and recent clinical trials have pointed out the inhibition of ApoC-III as a promising approach to manage hypertriglyceridemia and prevent CVD. Several evidences highlight the role of ApoC-III not only in triglyceride metabolism but also in several cardio-metabolic pathways. Results from recent clinical trials underline that the inhibition of ApoC-III is a promising therapeutic strategy for the management of severe hypertriglyceridemia and in CVD prevention.

**Keywords:** *ApoC-III, triglyceride-rich lipoproteins (TRLs), cardiovascular disease burden, post prandial lipemia, therapeutic target.*

### Introduzione

L'apolipoproteina C-III (ApoC-III) è una piccola apolipoproteina (79 residui di aminoacidi) che risiede principalmente nelle lipoproteine ricche di trigliceridi (TRL) (chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa – VLDL – e loro resi-

dui), lipoproteine a bassa densità (LDL) e lipoproteine ad alta densità (HDL). Le attuali conoscenze su ApoC-III suggeriscono un'influenza multiforme in diversi processi fisiopatologici tra cui il metabolismo delle TRL, l'aterosclerosi, l'infiammazione, il metabolismo del glucosio e le malattie cardiovascolari e neurologiche (1).

*Indirizzo per la corrispondenza*

Antonina Giammanco

[antonina.giammanco@unipa.it](mailto:antonina.giammanco@unipa.it)

## ApoC-III: struttura, genetica e distribuzione delle glicoforme nel plasma

Il gene *APOC3* mappa sul cromosoma 11q23 strettamente legato ai geni *APOA1* e *APOA4* in un cluster da 17 kb sul cluster di geni *APOA1/C3/A4/A5* (2). ApoC-III, descritta per la prima volta nel 1969 da Brown, è una glicoproteina sintetizzata nell'intestino e nel fegato e consiste di 99 residui amminoacidici. La forma matura è priva dei primi 20 residui amminoacidici del peptide segnale (3). Sono state caratterizzate diverse glicoforme di ApoC-III e ciascuna di esse influenza il metabolismo dei TG (4). Queste modifiche post-traduzionali di ApoC-III si distinguono per diversi livelli di residui di acido sialico (forme native, acido mono-sialico, acido bi-sialico) e ciascuna forma svolge un ruolo distintivo nel metabolismo dei lipidi. ApoC-III è una proteina altamente intercambiabile e può essere rilevata in tutti i diversi tipi di lipoproteine (VLDL, lipoproteine a densità intermedia - IDL, LDL, HDL) (4). Esiste una significativa variabilità interindividuale sulla distribuzione delle glicoforme di ApoC-III nelle lipoproteine, ma la loro proporzione tra le frazioni lipoproteiche viene mantenuta (4). Tuttavia, la presenza o l'assenza di ApoC-III in lipoproteine specifiche può contribuire alla malattia cardiovascolare aterosclerotica (CVD) (5).

## Metabolismo di ApoC-III e TRL

ApoC-III è un'importante apolipoproteina coinvolta nel metabolismo dei TRL come cofattore della lipoproteina lipasi (LPL). LPL è un regolatore centrale del metabolismo lipidico e svolge un ruolo chiave nell'idrolisi delle VLDL e dei chilomicroni. ApoC-III è un noto inibitore dell'LPL e ostacola l'assorbimento epatico delle lipoproteine ricche di TG attraverso una via indipendente dalla LPL (6). La concentrazione sierica di ApoC-III differisce ampiamente tra soggetti normolipidici (~8-10 mg/dl) e sog-

### BULLET POINTS

- Struttura, genetica e distribuzione dell'apolipoproteina C-III.
- Fisiologia di ApoC-III.
- ApoC-III e TRL.
- ApoC-III e HDL.
- Variazione genetica dell'ApoC-III e burden di rischio cardiovascolare.
- ApoC-III, lipemia post-prandiale e aterosclerosi.
- L'ApoC-III regola i meccanismi di insulino-resistenza e contribuisce alla disfunzione endoteliale nella dislipidemia diabetica.
- La riduzione dell'ApoC-III riduce l'infiammazione e la dimensione degli adipociti nel tessuto adiposo bianco e migliora l'espressione di geni legati alla termogenesi e alle funzioni del tessuto adiposo sottocutaneo.
- ApoC-III influenza i meccanismi di assemblaggio dell'A $\beta$  e l'infiammazione neurale dell'AD.
- ApoC-III è implicata nella calcificazione della valvola aortica inducendo disfunzione mitocondriale e stress ossidativo.
- Inibizione di ApoC-III come strategia terapeutica innovativa.

getti ipertrigliceridemi (HTG) (24-30 mg/dl) (5, 7). ApoC-III inibisce la lipolisi mediata da LPL, agisce sull'assorbimento epatico mediato da ApoE delle particelle VLDL, promuove l'assemblaggio e la secrezione di VLDL (8, 9) e sopprime la clearance residua delle TRL nel fegato. La cinetica dell'ApoC-III nel plasma determina la clearance delle TRL attraverso le interazioni con l'ApoE (5, 7). Nei soggetti normotrigliceridemi, la maggior parte delle TRL viene secreta insieme all'ApoE e determina una rapida eliminazione dal flusso sanguigno attraverso meccanismi di captazione ApoE-dipendenti nel fegato. Al contrario, nei pazienti con ipertrigliceridemia, il metabolismo delle TRL cambia

da un sistema dominato da ApoE ad un sistema dominato da ApoC-III, che contribuisce a ridurre la clearance delle VLDL (5, 7). Non è ancora chiaro come ApoC-III inibisca LPL e diversi studi hanno proposto ipotesi diverse. Topi transgenici *APOC3* ipertrigliceridemicici hanno dimostrato che ApoC-III possa inibire l'assorbimento epatico delle TRL mediato da ApoE e/o l'idrolisi dei TG mediata da LPL. Inoltre, topi ipotrigliceridemicici *APOC3* knockout [apoC3(-/-)] incrociati con topi iperlipidemicici apoE (-/-) mostrano bassi livelli di colesterolo VLDL e TG simili ai topi apoE (+/+) apoC3 (-/-), indicando che i meccanismi attraverso i quali il deficit di ApoC-III induca il suo effetto ipolipemizzante siano indipendenti dall'ApoE (9). Questi studi aiutano a comprendere come ApoC-III sia un efficace inibitore dell'idrolisi delle VLDL-TG ed evidenziano un potenziale ruolo di ApoC-III nella regolazione dell'assorbimento selettivo degli esteri del colesterolo (9). I primi studi sull'inibizione dell'ApoC-III da parte degli oligonucleotidi antisenso (ASO) hanno dimostrato in modelli animali preclinici e in uno studio clinico di fase I in soggetti sani una riduzione consistente sia dell'ApoC-III che dei TG in modo dose-dipendente (10). Inoltre, Gordts et al. hanno dimostrato che l'inibizione antisenso di ApoC-III nei topi previene la clearance delle TRL attraverso sia i recettori delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) che i recettori della proteina 1 correlata a LDLR (LRP1), indicando quindi che ApoC-III inibisce il turnover delle TRL principalmente attraverso un meccanismo di clearance epatica (8).

### Metabolismo di ApoC-III e HDL

L'ApoC-III viene trasferita tra le VLDL e due sottofrazioni principali delle HDL, HDL2 e HDL3 (11). Sebbene ApoC-III venga trasferita in modo bidirezionale tra VLDL e HDL, i dati sperimentali indicano che ApoC-III viene trasferita in modo dominante da VLDL a HDL. Nel flusso sanguigno, la dimensione delle parti-

celle di HDL3 diventa maggiore a causa dell'esterificazione del colesterolo libero superficiale da parte della lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT) e dello scambio di TG e colesterolo esterificato tra VLDL e HDL da parte di CETP; l'HDL3 più grande alla fine si converte in HDL2. CETP non è necessariamente coinvolto nei trasferimenti di apolipoproteine e i livelli variabili di ApoC-II/ApoC-III osservati tra soggetti sani potrebbero essere dovuti alla variabilità del metabolismo dei TG tra gli individui (11).

### Variazione genetica dell'ApoC-III, TG sierici, rischio di malattia coronarica e burden di malattie cardiovascolari

Studi epidemiologici e osservazionali hanno dimostrato che livelli plasmatici elevati di ApoC-III sono correlati a TG più elevati e ad un rischio più elevato di ASCVD e progressione di malattia coronarica (CAD) (12-14). Tuttavia, le particelle lipidiche aterogene di ApoC-III (ApoC-III-apoB, apoC-III-Lp(a) e apoC-III-apoA-I) non predicano in modo indipendente il rischio di eventi CAD come fa l'ApoC-III totale (15). La prima evidenza della relazione tra ApoC-III e rischio ASCVD proviene da uno studio di Pollin et al. (16) che hanno dimostrato che i portatori di una rara mutazione null a carico di *APOC3* hanno livelli di TG più bassi e un calcium score più basso. Questi dati sono stati successivamente confermati da due studi importanti che hanno correlato le mutazioni con perdita di funzione (LOF) di *APOC3* a una diminuzione del 40% del rischio di ASCVD (17, 18). Un'associazione simile è stata osservata tra i 2.707 partecipanti al Framingham Heart Study: una mutazione *APOC3* era associata a un livello plasmatico di ApoC-III inferiore al 46% e una riduzione di 1 mg/dl del livello di ApoC-III era associata a un rischio inferiore al 4% di incidenza di ASCVD (18, 19). Le mutazioni con perdita di funzione di *APOC3* influenza-

no anche i livelli di TG non a digiuno e il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Infatti, le mutazioni con perdita di funzione (R19X, IVS2+1G>A e A43T) nel gene *APOC3*, identificate in 75.725 partecipanti appartenenti a due popolazioni generali, sono associate a livelli più bassi di TG circolanti e di colesterolo residuo (44% di riduzione) e con un minor carico di calcificazione coronarica, che rappresenta un marcatore surrogato di aterosclerosi (16). Nei portatori di mutazioni LOF di *APOC3* il profilo lipidico cardioprotettivo è anche caratterizzato da livelli significativamente più alti di HDL-C e livelli di colesterolo totale più bassi rispetto ai non portatori (20, 21). La scoperta che i portatori di mutazioni con perdita di funzione (loss of function - LOF) del gene *APOC3* presentano un profilo lipidico favorevole e un minor rischio di ASCVD è stata confermata in diversi studi che includevano più gruppi razziali/etnici (22). Pollin et al. (16) hanno dimostrato che circa il 5% dei soggetti Amish portatori dell'allele nullo R19X del gene *APOC3*, presentano un profilo lipidico favorevole e un basso grado di calcificazione coronarica. Il gruppo di lavoro TG e HDL dell'Exome Sequencing Project, ha identificato in una coorte di 3.734 soggetti, diverse rare varianti del gene *APOC3* associate ad un ampio effetto sui livelli plasmatici di TG (23). Il legame tra mutazioni con perdita di funzione *APOC3* e basso rischio di malattia vascolare ischemica (MVI) è stato confermato anche in una metanalisi di Wulff AB et al. (24) in cui è stato riportato che i portatori eterozigoti di mutazioni con perdita di funzione di *APOC3* mostrano livelli di colesterolo residuo più bassi e, rispettivamente, una riduzione del rischio di MVI e di cardiopatia ischemica (CI) del 37% e del 54%.

Kathiresan et al. hanno identificato quattro rare varianti di *APOC3* associate a una diminuzione del 39% dei livelli plasmatici di TG (23). Sono stati sequenziati gli esoni di 18.666 geni di 3.734 partecipanti in sette coorti basate su popolazioni di origine europea e africana che ave-

vano livelli misurabili di TG plasmatici a digiuno. Le varianti sono state poi testate per l'associazione con CHD in 110.097 individui provenienti da 15 diversi studi (25): è stato descritto che rare mutazioni LOF *APOC3* diminuiscono sia i livelli plasmatici di TG che di ApoC-III e allo stesso tempo riducono il rischio di CHD, poiché i portatori della mutazione hanno mostrato una diminuzione del 40% di malattia coronarica rispetto ai non portatori. Inoltre, in un gruppo di 75.725 danesi, i portatori di queste varianti hanno avuto una riduzione del 41% di malattia coronarica. Silbernagel et al. (26) hanno studiato sette varianti comuni di *APOC3* (rs734104, rs4520, rs5142, rs5141, rs5130, rs5128 e rs4225) associate ad alti livelli di APOC-III, TG, VLDL e TC ma non sono stati osservati aumenti dei livelli di LDL e ApoB. Tutte queste varianti non sono correlate a CAD. Recentemente, Goyal et al. (27) hanno sequenziato 396.644 individui provenienti da India, Europa, Messico e Singapore e hanno identificato due varianti, rs5128, mappata su 3'UTR di ApoC-III, e rs734104, una variante intronica. Queste due varianti erano correlate con un aumento significativo dei TG mentre non è stata osservata alcuna associazione con diabete mellito di tipo 2 (T2DM), colesterolo LDL e colesterolo totale. Sono state studiate le varianti null e rare di *APOC3* e la correlazione con i livelli di TG e CAD; alcune varianti hanno mostrato effetti diversi in pazienti diversi e, anche se la media dei livelli plasmatici di TG era significativamente più bassa tra i portatori dell'allele variante rispetto al wild type, nessuna di queste varianti ha mostrato alcuna protezione significativa contro la CAD ad eccezione della rs138326449 (27). Una recente metanalisi ha riportato l'associazione tra due polimorfismi del gene *APOC3* (SstI e T-455C) e un aumento del rischio di malattia coronarica (CHD) (28). Nel complesso, questi risultati suggeriscono fortemente che ApoC-III sia un importante target farmacologico per la gestione della dislipidemia e del rischio CV (13).

### ApoC-III, lipemia post-prandiale e aterosclerosi

La riduzione del colesterolo LDL plasmatico è un obiettivo chiave per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (29), ma le apolipoproteine (Apos), come ApoB e ApoC, contribuiscono fortemente come fattore casuale, poiché misurano quantitativamente il numero di LDL e di VLDL e remnants (30-32). Le VLDL, rispetto alle LDL, sono arricchite di TG che aumentano significativamente negli stati di non digiuno e ancor più nella cosiddetta "lipemia postprandiale" (PPL) (33). La PPL era originariamente considerata come un aumento dei TG in seguito al consumo di pasti ad alto contenuto di grassi (20-40 grammi/grassi) che vengono consumati quotidianamente nelle società benestanti di oggi (32). È stato anche recentemente descritto che la PPL dura 6-8 ore (34), essendo quindi una situazione quotidiana e iterativa che si accumula nel tempo. Le prove sull'importanza della PPL sono in aumento poiché è stato chiaramente riconosciuto e associato a un'elevata CVD (35). I dati epidemiologici e gli approcci di randomizzazione mendeliana supportano l'elevato potenziale aterogenico delle VLDL nello stato post-prandiale (36, 37) e le prove sperimentali sottolineano gli effetti infiammatori di queste particelle che si verificano durante la PPL (38). È difficile stabilire se questi effetti siano mediati dal colesterolo di per sé (39) o siano conseguenze di altri lipidi contenuti nelle VLDL. In che misura il contenuto lipidico nelle VLDL, nelle LDL o in entrambe promuova questi meccanismi chiave di lunga durata è ancora dibattuto e ha una certa rilevanza clinica. L'ApoC-III, come riportato in precedenza, è un fattore chiave nel metabolismo dei TG (40-41); inibisce la lipoproteina lipasi (LPL) e influenza l'assorbimento delle TRL dal fegato (42). Influenza anche l'attività della lipasi epatica (HL), coinvolta nella conversione delle VLDL in lipoproteine a densità intermedia (IDL) e LDL. Studi in vivo

condotti su topi e uomo hanno riportato che i livelli plasmatici di ApoC-III sono aumentati dagli acidi grassi liberi post prandiali (PP) (43) e recentemente Guan Y et al. hanno condotto uno studio per indagare le possibili correlazioni tra ApoC-III e PPL (44): hanno scoperto che i soggetti con ipertrigliceridemia PP (PPT) hanno livelli elevati di ApoC-III sia a digiuno che in PP, che rappresenta un fattore di rischio indipendente di PPT nonché un fattore causale e può essere considerato un possibile biomarcatore della stessa PPT. In questo contesto, il controllo dei livelli plasmatici di ApoC-III potrebbe rappresentare una strategia efficace per migliorare la PPT e allo stesso tempo prevenire l'aterosclerosi e le malattie cardiovascolari (44). Inoltre, i livelli sierici di ApoC-III privi di chilomicroni sia a digiuno che in stato PP possono rappresentare un valido predittore di eventi cardiovascolari ricorrenti in pazienti con CAD stabile (45).

ApoC-III è associato all'aterosclerosi e alla malattia coronarica (CHD) per le sue proprietà proaterogeniche, l'inibizione del catabolismo e la clearance delle TLR che inducono ipertrigliceridemia (46). Le VLDL ricche di ApoC-III inducono l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali e la successiva attivazione di meccanismi proinfiammatori che determinano la progressione dell'aterogenesi. Diversi studi genetici hanno riportato un ruolo causale di ApoC-III e del rischio di CAD, così come è stato dimostrato che le mutazioni con perdita di funzione di *APOC3* riducono il rischio di CAD (18, 47, 48). I livelli di ApoC-III [apoB, apoAI, Lp(a)] associati alle lipoproteine sono stati associati al rischio di malattia coronarica (CAD) nello studio prospettico sulla popolazione EPIC-Norfolk comprendente 25.663 soggetti (15).

In questo studio è stata valutata la distribuzione di ApoC-III tra le lipoproteine e si è scoperto che l'ApoC-III associato alle lipoproteine riflette i lipidi aterogenici ma, al contrario della misurazione dell'ApoC-III plasmatica totale, non è predittivo dell'insorgenza di CAD.

ApoC-III interagisce anche con apoE nel modulare il metabolismo delle HDL e il rischio di malattia coronarica (48) e quattro ampi studi di coorte prospettici hanno supportato l'idea che le HDL ricche di ApoC-III siano correlate con un aumento del rischio di malattia coronarica (49). Sulla base di questo risultato, l'assenza di ApoC-III è associata a un minor rischio di malattia coronarica. L'effetto di ApoC-III è dovuto principalmente al suo ruolo nella clearance di apoA-I dalle HDL, come è stato dimostrato riducendo i livelli plasmatici di ApoC-III con fibrati e statine (50). Per identificare i fattori predittivi della gravità della CAD, recentemente Braiek AB et al. hanno studiato un gruppo di biomarcatori coinvolti nell'instabilità e nella rottura della placca aterosclerotica, tra cui metalloproteinasi della matrice (MMP) e inibitori tissutali specifici (TIMP) che controllano le funzioni delle MMP (51) e hanno concluso che ApoC-III e ApoC-II sono correlati positivamente con le MMP e negativamente con i TIMP, suggerendo così un effetto sinergico di questi fattori nei disturbi cardiovascolari.

### **ApoC-III e infiammazione, aterosclerosi e stress del reticolo endoplasmatico (ER)**

L'aterosclerosi inizia con la disfunzione endoteliale vascolare, l'attivazione e il reclutamento di monociti nella parete vascolare, la differenziazione in macrofagi, l'assorbimento del colesterolo e di altre lipoproteine e la formazione di cellule schiumose. Le particelle LDL ossidate hanno un ruolo cruciale nello sviluppo dell'aterosclerosi, ma recentemente si è scoperto che nuove particelle sono coinvolte in questo processo. Infatti, è stato scoperto che le particelle TRLs partecipano all'attivazione dei leucociti, alla disfunzione endoteliale e alla formazione di cellule schiumose (52, 53). Li H, et al. (54) hanno dimostrato che ApoC-III promuove direttamente l'espressione e l'attivazione della molecola di adesione cellulare vascola-

re-1 (VCAM-1) nelle cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) e induce l'adesione dei monociti con un aumento della risposta infiammatoria e contribuiscono alla progressione dell'aterosclerosi. ApoC-III mostra proprietà proinfiammatorie legate alla sua capacità di aumentare il legame dei proteoglicani e dei monociti alle cellule endoteliali in coltura attraverso l'induzione di VCAM-1: per questo motivo ha un importante potenziale nel facilitare l'aterosclerosi (18). In un recente studio Yingchun et al. (55) hanno studiato il ruolo dell'ApoC-III e dei trigliceridi nello sviluppo dell'infiammazione e dei livelli di ER stress nelle cellule endoteliali. Hanno condotto studi su cellule ApoC-III<sup>tg</sup>/LDLR<sup>-/-</sup> e LDLR<sup>-/-</sup> e HUVEC e hanno dimostrato che ApoC-III aumenta le lesioni aterosclerotiche, promuove l'espressione di VCAM-1 e della proteina chemotattante monocitaria-1 (MCP-1) e l'espressione dello stress ossidativo e delle proteine correlate allo stress del reticolo endoplasmatico. Hanno anche studiato i TRL +/-ApoC-III che aumentavano marcatamente l'espressione proteica della proteina disolfuro isomerasi (PDI), ma non c'era alcuna differenza significativa tra i due tipi di TRL, suggerendo che lo stress del reticolo endoplasmatico nei macrofagi era indotto dalle TRL indipendentemente dall'ApoC-III.

### **ApoC-III: Diabete mellito e insulino-resistenza**

L'ApoC-III è stata recentemente considerata un fattore importante nei meccanismi di resistenza all'insulina e nello sviluppo della dislipidemia nel diabete di tipo 2 (T2DM) (56): i livelli di ApoC-III erano collegati alla resistenza all'insulina delle isole pancreatiche e alla disfunzione delle cellule  $\beta$  (56) principalmente a causa della progressiva infiammazione e dell'induzione dell'apoptosi e del declino delle cellule  $\beta$ . La produzione di ApoC-III è stimolata dalla resistenza all'insulina, ma l'ApoC-III stes-

sa amplifica la resistenza all'insulina attraverso le cellule endoteliali (EC) (46) contribuendo a un'alterata segnalazione dell'insulina e alla disfunzione endoteliale, agendo come un fattore chiave della dislipidemia diabetica (46). La disfunzione endoteliale è caratterizzata da una diminuzione dell'ossido nitrico (NO) e delle sue proprietà vasodilatatrici e antiaterogene. L'insulina induce la NO sintasi endoteliale (eNOS) nelle cellule endoteliali (EC) e determina la produzione di NO; La resistenza all'insulina, di conseguenza, causa la disfunzione delle EC. ApoC-III attiva la Proteina Chinasi C Beta (PKC  $\beta$ ) che inibisce la segnalazione dell'insulina nelle EC attraverso la via eNOS e la produzione di NO nelle EC, determinando così la disfunzione endoteliale (51). Il ruolo pro-diabetogenico di ApoC-III è stato dimostrato anche da Qamar et al. che hanno trovato una correlazione positiva tra i livelli di ApoC-III e il glucosio a digiuno/emoglobina glicosilata A1C (HbA1c) nei pazienti con T2DM (57). Inoltre, i livelli plasmatici di ApoC-III erano correlati all'ipertrigliceridemia e all'aumento della calcificazione dell'arteria coronaria nei soggetti dislipidemicici con T2DM (57). L'espressione del gene *APOC3* è soppressa dall'insulina attraverso il fattore di trascrizione nucleare Foxo1 che regola l'attività del promotore di *APOC3* (58); a differenza dell'insulina, l'espressione del gene *APOC3* è indotta dal glucosio attraverso un meccanismo ancora sconosciuto, contribuendo così alla dislipidemia diabetica (59). Recentemente, Sigfrids et al. hanno effettuato uno studio includendo 3966 soggetti con diabete di tipo 1 per valutare un ruolo predittivo dell'ApoC-III nella malattia renale diabetica (DKD), negli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) e nella mortalità: è stata riportata una correlazione positiva tra ApoC-III ed eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 1 che presenta albuminuria, prevedendo così la progressione e la mortalità della DKD (60). Un'importante correlazione tra l'aumentata sensibilità all'insulina e la soppressione sia dell'ApoC-III che dei TG

plasmatici è stata segnalata anche attraverso gli effetti dell'inibitore antisense *APOC3* - volanesorsen (ISIS 304801) - sui livelli di TG e sulla resistenza all'insulina in pazienti con diabete di tipo 2 (61).

### ApoC-III: obesità e lipodistrofia

In accordo con studi *in vivo* condotti sia su topi transgenici con over-espressione di ApoC-III che su topi knock-out privi di ApoC-III, è stato dimostrato che questa apolipoproteina regola i meccanismi metabolici alla base dell'obesità indotta dalla dieta nel fegato e nel tessuto adiposo bruno (62-64). In particolare, la diminuzione dell'ApoC-III migliora la sensibilità all'insulina e i livelli di trigliceridi (65). In uno studio molto recente focalizzato sul tessuto adiposo bianco (WAT) sottocutaneo (SAT) e viscerale (VAT), Recio-Lopez et al. hanno scoperto che la riduzione dell'ApoC-III determina miglioramenti dello stato metabolico, diminuisce l'infiammazione e la dimensione degli adipociti nel WAT e migliora l'espressione di geni legati alla termogenesi e alle funzioni del SAT (66).

Le lipodistrofie parziali familiari (FPLD) sono malattie genetiche rare caratterizzate da marcata perdita di grasso sottocutaneo dalle estremità con perdita variabile di grasso dal viso e dal tronco. I pazienti con FPLD sviluppano anomalie metaboliche tra cui ipertrigliceridemia, resistenza all'insulina e diabete mellito, che sono difficili da gestire con le terapie convenzionali inclusi fibrati, statine e insulina (67). L'ipertrigliceridemia è una complicanza della lipodistrofia dovuta principalmente all'effetto del deficit di leptina e della lipogenesi *de novo* (68, 69): come nel caso dello stato insulino-resistente, è secondaria a un'inefficiente capacità di immagazzinare l'energia in eccesso, a un elevato turnover degli acidi grassi liberi, a secrezione di VLDL e diminuzione dell'attività di LPL (68). La sostituzione della leptina nei pazienti con lipodistrofia riduce i TG sierici (68). ApoC-III gioca un ruolo nella patogenesi

dell'insulino-resistenza e dell'ipertrigliceridemia osservata nella lipodistrofia: i livelli di ApoC-III sono più alti nei pazienti con lipodistrofia rispetto ai controlli sovrappeso/obesi indipendentemente dal deficit e dalla sostituzione di leptina (68). L'ApoC-III e altri modulatori di LPL, come ANGPTL3 e ANGPTL8, diminuiscono significativamente dopo la somministrazione di meterleptina, una metionil leptina umana ricombinante, portando così ad un abbassamento dei trigliceridi e ad una riduzione del grasso epatico (70). Recenti studi clinici supportano il ruolo dell'inibizione di *APOC3* nella lipodistrofia. Due studi, NCT02639286 (dati non ancora pubblicati) e NCT02527343 (71) hanno supportato il ruolo dell'oligonucleotide antisense anti-*APOC3* in pazienti con lipodistrofia parziale. La sostituzione della leptina può diminuire l'ApoC-III riducendo i livelli plasmatici di glucosio a digiuno, come è stato dimostrato nei topi ob/ob carenti di leptina (68), ma negli esseri umani non è sufficiente per gestire le complicanze metaboliche della lipodistrofia, in particolare l'ipertrigliceridemia (70). Per questo motivo gli inibitori di ApoC-III potrebbero rappresentare in futuro una valida opzione terapeutica per il trattamento della lipodistrofia.

### ApoC-III e malattia di Alzheimer

ApoC-III così come gli altri membri della famiglia dell'apolipoproteina C (ApoC-I e ApoC-II) interagiscono con ApoE e influenzano la fisiopatologia della malattia di Alzheimer (AD) (72). L'AD è una malattia neurodegenerativa progressiva che provoca atrofia cerebrale irreversibile e accumulo di placca senile e amiloide  $\beta$ , che rappresenta la causa più comune di demenza (72). Recentemente Chan et al. hanno dimostrato che le particelle HDL ricche di ApoC-III sono associate all'AD (73). ApoC-III co-localizza con il ganglioside GM1 insieme ad un aumento dei livelli di fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), pertanto è stato ipotizzato

un potenziale ruolo pro-infiammatorio di ApoC-III coinvolto nella distruzione della barriera ematoencefalica e della deposizione dell'amiloide  $\beta$  in pazienti con AD (73). Un'altra scoperta interessante è la correlazione tra le isoforme plasmatiche di ApoC-III e il liquido cerebrospinale (CSF): il rilascio di ApoC-III avviene attraverso le HDL contenenti apoA-I, che rendono possibile questo trasporto grazie alla loro tipica forma discoidale (72). Poiché i livelli di ApoC-III sono aumentati nel liquido cerebrospinale dei pazienti affetti da AD, è stato ipotizzato che ApoC-III sulle TRL possa promuovere l'efflusso di amiloide  $\beta$  dal cervello (73, 74), influenzando così i meccanismi di assemblaggio dell'A $\beta$  e l'infiammazione neurale dell'AD.

### ApoC-III e calcificazione della valvola aortica

ApoC-III è stata implicata nella calcificazione della valvola aortica (75) attraverso un meccanismo che induce disfunzione mitocondriale e stress ossidativo delle cellule interstiziali valvolari umane primarie (VIC) (76). Queste cellule sotto specifici fattori scatenanti, cioè l'infiammazione, sono soggette a differenziarsi in miofibroblasti favorendo così la formazione di tessuto fibroso e la calcificazione determinando malattia calcifica della valvola aortica (CAVD) e la stenosi aortica (AS) (76). L'ApoC-III è aumentata sia nel tessuto calcifico CAVD umano che attorno ai noduli calcifici: questa scoperta ha fatto sorgere l'idea che sia direttamente coinvolta nella promozione della calcificazione AV oltre alle sue altre funzioni metaboliche. La via IL-6/BMP-2 è coinvolta nel processo di calcificazione del VIC come è stato dimostrato da studi *in vitro* (75). Inoltre, ApoC-III potenzia le vie di segnalazione proinfiammatorie (77, 78) determinando la calcificazione e l'attivazione della cascata di fattori CAVD-specifici (79).

La *Figura 1* rappresenta schematicamente il ruolo e le funzioni di ApoC-III riportati in questa review.

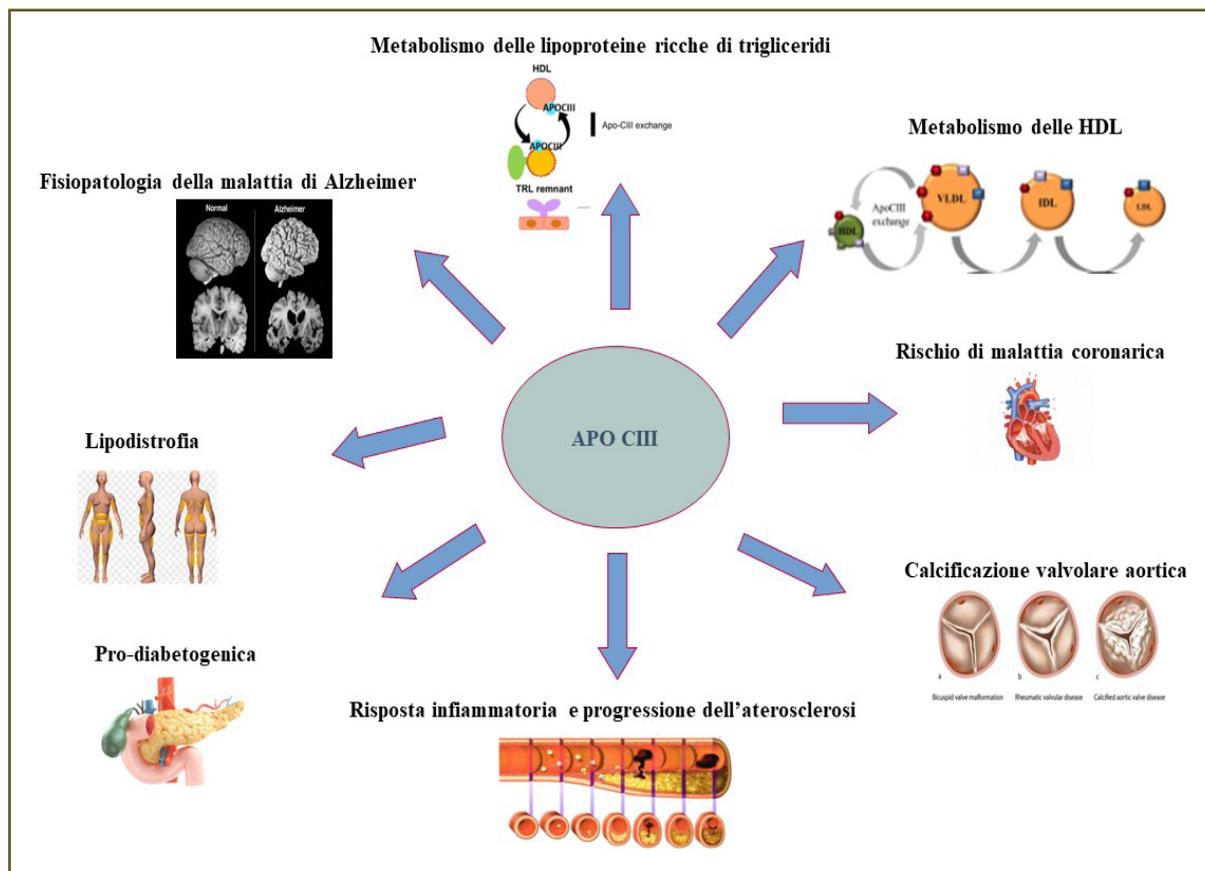


Figura I - Rappresentazione schematica dei ruoli e delle funzioni di ApoC-III discussi in questa review (figura modificata da Curr Atheroscler Rep. 2023 Mar; 25 (3): 67-76). ApoC-III previene la clearance delle TRL attraverso sia i recettori delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) che le proteine correlate a LDLR; Trasferimento bidirezionale tra VLDL e HDL in modo indipendente dal CETP; inibisce la LPL e ostacola la captazione epatica delle lipoproteine ricche di TG; migliora le vie di segnalazione proinfiammatorie (IL-6/BMP-2); promuove l'espressione di VCAM-1 e MCP-1 e l'espressione delle proteine legate allo stress ossidativo e allo stress del reticolo endoplasmatico; è correlata al diabete mellito, all'insulino-resistenza, all'obesità, amplifica la resistenza all'insulina attraverso le cellule endoteliali; è coinvolta nello sviluppo dell'ipertrigliceridemia osservata nella lipodistrofia; aumenta i livelli del fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e può favorire l'efflusso di amiloide  $\beta$  dal cervello.

### Inibizione di ApoC-III come nuova strategia terapeutica

L'inibizione di ApoC-III da parte di oligonucleotidi antisenso (ASO) rappresenta finora una strategia unica ed efficace per ridurre i livelli di ApoC-III (80). Gli anticorpi monoclonali anti-ApoC-III, STT505 e STT5058, sembrano diminuire i livelli di ApoC-III e determinare la

clearance delle TRL nei modelli animali (81). Gaudet et al. hanno riportato in primo luogo l'inibizione antisenso con volanesorsen somministrato per via sottocutanea in pazienti ipertrigliceridemicici dimostrando un'importante diminuzione dei TG (da -40 a -79,6%) (82); anche su 66 pazienti con sindrome chilomicronemica familiare (FCS) trattati per 52 settimane con questo ASO, la riduzione dei TG è stata significativa

(-77%) così come l'abbassamento dei livelli di ApoC-III (-84%). Tuttavia, nonostante volanesorsen abbia determinato eventi avversi tra cui grave trombocitopenia, è stato approvato e autorizzato dall'Agenzia medica europea (EMA) che ha valutato favorevolmente il rapporto rischio/beneficio (83). Una recente metanalisi degli studi clinici di fase 2 e fase 3 su volanesorsen ha sottolineato l'efficacia di volanesorsen nel ridurre VLDL-C (-73%), TG (-68%), ApoC-III (-74%) e aumentare HDL-C (+40%) e LDL-C (+47%) (83). Recentemente, un nuovo ASO anti-ApoC-III è in fase di studio (fase 1/2°): si tratta di un ASO modificato, APOCIII-LRx coniugato con N-acetil galattosamina (GalNac3) che

prende di mira il recettore dell'asialoglicoproteina (ASGPR) negli epatociti e sembra efficace nella riduzione di TG e ApoC-III senza indurre alcun evento avverso significativo come bassa conta piastrinica, sintomi simil-influenzali, reazioni cutanee nel sito di iniezione (84, 85). Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'inibizione di ApoC-III sia nella riduzione dei TG che nella prevenzione delle CVD. Ad oggi, lo studio in corso ISIS 678354 (AKCEA-APOCIII-LRx) in pazienti con ipertrigliceridemia e malattia cardiovascolare accertata potrebbe svelare e chiarire questo punto [*ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT03385239*].

#### Questionario di autoapprendimento

**1) L'ApoC-III è una piccola apolipoproteina che risiede principalmente in:**

- a) Lipoproteine ricche di trigliceridi (TRL)
- b) Chilomicroni, nelle VLDL e loro residui
- c) LDL e HDL
- d) a + b + c

**2) ApoC-III induce l'infiammazione ed aumenta le dimensioni degli adipociti nel tessuto adiposo bianco:**

- a) Vero
- b) Falso

**3) L'inibizione con oligonucleotide antisense anti-APOC3 - volanesorsen - somministrato per via sottocutanea in pazienti ipertrigliceridemici ha dimostrato una riduzione della trigliceridemia pari a:**

- a) -10%
- b) Range variabile da -40 a -79,6%
- c) -35%
- d) Range variabile da -25 a -55%

**4) ApoC-III è associata all'aterosclerosi e alla malattia coronarica per:**

- a) Proprietà proaterogeniche
- b) Inibizione del catabolismo e della clearance delle TLR
- c) a + b
- d) Nessuna delle precedenti

**5) ApoC-III è implicata nella calcificazione della valvola aortica attraverso meccanismi di:**

- a) Disfunzione mitocondriale e stress ossidativo delle cellule interstiziali valvolari
- b) Stress del reticolo endoplasmatico
- c) Nessuna delle precedenti
- d) Attivazione di segnali pro-infiammatori

*Risposte corrette:  
1) d; 2) a; 3) b; 4) c; 5) a + d*

**RIASSUNTO**

L'apolipoproteina C-III (ApoC-III) è un attore ampiamente noto nel metabolismo dei trigliceridi ed è stato recentemente riconosciuto come fattore poliedrico che può regolare diversi processi, oltre al metabolismo lipidico, modulando il rischio di malattie cardiovascolari, metaboliche e neurologiche. Questa review riassume le diverse funzioni di ApoC-III e sottolinea le recenti scoperte relative al suo multiforme ruolo fisiopatologico. Il ruolo di ApoC-III è stato associato al metabolismo delle HDL e allo sviluppo di aterosclerosi, infiammazione e stress del reticolo endoplasmico (ER stress) nelle cellule endoteliali. ApoC-III è stato recentemente considerato un fattore importante nei meccanismi di resistenza all'insulina, nella lipodistrofia, nella dislipidemia diabetica e nell'ipertrigliceridemia post-prandiale (TPP). Le prove emergenti del coinvolgimento di ApoC-III nella patogenesi della malattia di Alzheimer aprono la strada a ulteriori studi su come una modifica dei livelli di ApoC-III possa rallentare la progressione della malattia. Inoltre, ApoC-III è chiaramente collegata al rischio di malattie cardiovascolari (CVD) e alla progressione della malattia coronarica (CAD), nonché alla calcificazione della valvola aortica e recenti studi clinici hanno indicato l'inibizione di ApoC-III come un approccio promettente per gestire l'ipertrigliceridemia e prevenire le malattie cardiovascolari. Numerose evidenze suggeriscono il ruolo dell'ApoC-III non solo nel metabolismo dei trigliceridi ma anche in diversi meccanismi cardio-metabolici. I risultati di recenti studi clinici sottolineano che l'inibizione di ApoC-III sia una strategia terapeutica promettente per la gestione dell'ipertrigliceridemia grave e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

**Parole chiave:** *ApoC-III, lipoproteine ricche di trigliceridi (TRL), burden delle malattie cardiovascolari, lipemia post prandiale, target terapeutico.*

**Bibliografia**

- D'Erasmo L, Di Costanzo A, Gallo A, Bruckert E, Arca M. ApoCIII: a multifaceted protein in cardiometabolic disease. *Metabolism*. 2020; 113: 154395.
- Lai CQ, Parnell LD, Ordovas JM, Karathanasis SK. The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16 (2): 153-166.
- Bolanos-Garcia VM, Miguel RN. On the structure and function of apolipoproteins: more than a family of lipid-binding proteins. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003; 83 (1): 47-68.
- Rodríguez M, Rehues P, Iranzo V, Mora J, Balsells C, Guardiola M, et al. Distribution of seven ApoC-III glycoforms in plasma, VLDL, IDL, LDL and HDL of healthy subjects. *J Proteomics*. 2022; 251: 104398.
- Mendivil CO, Zheng C, Furtado J, Lel J, Sacks FM. Metabolism of very-low-density lipoprotein and low-density lipoprotein containing apolipoprotein C-III and not other small apolipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010; 30: 239-245.
- Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1841: 919-933.
- Mendoza S, Trenchevska O, King SM, Nelson RW, Nedelkov D, Krauss RM, Hussein N Yassine. Changes in low-density lipoprotein size phenotypes associate with changes in apolipoprotein C-III glycoforms after dietary interventions. *J Clin Lipidol*. 2017; 11 (1): 224-233.e2.
- Gordts PLS, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest*. 2016; 126 (8): 2855-2866.
- Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, van der Boom H, van Berkel TJ, Havekes LM. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res*. 2001; 42 (10): 1578-1585.
- Graham MJ, Lee RG, Bell TA, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013; 112 (11): 1479-1490.
- Yamazaki A, Ohkawa R, Yamagata Y, Horiuchi Y, Lai SJ, Kameda T, et al. Apolipoprotein C-II and C-III preferably transfer to both high-density lipoprotein (HDL)2 and the larger HDL3 from very low-density lipoprotein (VLDL). *Biol Chem*. 2021; 402 (4): 439-449.
- Koren E, Corder C, Mueller G, Centurion H, Hallum G, Fesmire J, et al. Triglyceride enriched lipoprotein particles correlate with the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1996; 122 (1): 105-115.
- Taskinen MR, Boren J. Why Is Apolipoprotein CIII Emerging as a Novel Therapeutic Target to Reduce the Burden of Cardiovascular Disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18: 59.
- Reeskamp LF, Tromp TR, Stroes ESG. The next generation of triglyceride-lowering drugs: will reducing apolipoprotein C-III or angiopoietin like protein 3 reduce cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol*. 2020; 31: 140-146.
- van Capelleveen JC, Lee SR, Verbeek R, Kastelein JJP, Wareham NJ, Stroes ESG, et al. Relationship of lipo-

- protein-associated apolipoprotein C-III with lipid variables and coronary artery disease risk: The EPIC-Norfolk prospective population study. *J Clin Lipidol.* 2018; 12 (6): 1493-1501.
16. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science.* 2008; 322: 1702-1705.
  17. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-Function Mutations in APOC3 and Risk of Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 32-41.
  18. HDL Working Group of the Exome Sequencing Project NHL Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 22-31.
  19. Geach T. Genetics. APOC3 mutations lower CVD risk. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11 (9): 496.
  20. Crawford DC, Dumitrescu L, Goodloe R, Brown-Gentry K, Boston J, McClellan Jr B, et al. Rare Variant APOC3 R19X Is Associated with Cardio-Protective Profiles in a Diverse Population-Based Survey as Part of the Epidemiologic Architecture for Genes Linked to Environment (EAGLE) Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7 (6): 848-853.
  21. Reyes-Soffer G, Sztalryd C, Horenstein RB, Holleran S, Matveyenko A, Thomas T, et al. Effects of APOC3 Heterozygous Deficiency on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39 (1): 63-72.
  22. Natarajan P, Kohli P, Baber U, Nguyen KDH, Sartori S, Reilly DF, et al. Association of APOC3 Loss-of-Function Mutations With Plasma Lipids and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic BioImage Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 2053-2055.
  23. The TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-Function Mutations in APOC3, Triglycerides, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2014; 371 (1): 22-31.
  24. Wulff AB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. APOC3 Loss-of-Function Mutations, Remnant Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Cardiovascular Risk Mediation- and Meta-Analyses of 137 895 Individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38: 660-668.
  25. Cohen JC, Stender S, Hobbs HH. APOC3, Coronary Disease, and Complexities of Mendelian Randomization. *Cell Metab.* 2014; 20 (3): 387-389.
  26. Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME, Hoffmann MM, Delgado G, Stojakovic T, et al. Common APOC3 variants are associated with circulating ApoC-III and VLDL cholesterol but not with total apolipoprotein B and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2020; 311: 84-90.
  27. Goyal S, Tanigawa Y, Zhang W, Chai JF, Almeida M, Sim X, et al. APOC3 genetic variation, serum triglycerides, and risk of coronary artery disease in Asian Indians, Europeans, and other ethnic groups. *Lipids Health Dis.* 2021; 20 (1): 113.
  28. Zhang JZ, Xie X, Ma YT, Zheng YY, Yang YN, Li XM, et al. Association between Apolipoprotein C-III Gene Polymorphisms and Coronary Heart Disease: A Meta-analysis. *Aging Dis.* 2016; 7 (1): 36-44.
  29. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111-188.
  30. Tada H, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Kawashiri MA. Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta.* 2019; 490: 1-5.
  31. Aguilar Salinas CA, Chapman MJ. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? *Review Curr Opin Lipidol.* 2020; 31 (3): 132-139.
  32. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim. Acta.* 2011; 412: 1306-1318.
  33. Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24: 95-109.
  34. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med.* 2020; 26 (6): 964-973.
  35. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 1489-503.
  36. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal.* 2021; 42: 4791-4806.
  37. Nordestgaard BG. New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ. Res.* 2016; 118: 547-563.
  38. Norata GD, Grigore L, Raselli S, Redaelli L, Hamsten A, Maggi F, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis.* 2007; 193 (2): 321-327.
  39. Christ A, Günther P, Lauterbach MAR, Duewelling P, Biswas D, Pelka K, et al. Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell.* 2018; 172 (1-2): 162-175.e14.
  40. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 317: 2200-2206.

41. Sacks FM. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26: 56-63.
42. Zheng C, Khoo C, Furtado J, Sacks FM. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype. *Circulation*. 2010; 121: 1722-1734.
43. Pavlic M, Valéro R, Duez H, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, et al. Triglyceride-rich lipoprotein-associated apolipoprotein C-III production is stimulated by plasma free fatty acids in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1660-1665.
44. Guan Y, Hou X, Tian P, Ren L, Tang Y, Song A, et al. Elevated Levels of Apolipoprotein CIII Increase the Risk of Postprandial Hypertriglyceridemia. *Front. Endocrinol*. 2021; 12: 646185.
45. Katzmann JL, Werner CM, Stojakovic T, März W, Scharnagl H, Laufs U. Apolipoprotein CIII predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a prospective observational study. *Lipids in Health and Disease*. 2020; 19: 116.
46. Kawakami A, Yoshida M. Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2009; 16: 6-11.
47. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2014; 371 (1): 32-41.
48. Morton AM, Koch M, Mendivil CO, Furtado JD, Tjønneland A, Overvad K, et al. Apolipoproteins E and CIII interact to regulate HDL metabolism and coronary heart disease risk. *JCI Insight*. 2018; 3 (4): e98045.
49. Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ, Furtado JD, Post WS, Tsai MY, et al. High-Density Lipoprotein Subspecies Defined by Presence of Apolipoprotein C-III and Incident Coronary Heart Disease in Four Cohorts. *Circulation*. 2018; 137 (13): 1364-1373.
50. Watt GF, Barrett PHR, Ji J, Serone AP, Chan DK, Croft KD, et al. Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2003; 52 (3): 803-811.
51. Braiek AB, Chahed H, Dumont F, Abdelhak F, Hichem D, Gamra H, et al. Identification of biomarker panels as predictors of severity in coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2021; 25: 1518-1530.
52. Kawakami A, Aikawa M, Libby P, Alcaide P, Lusinskas FW, Sacks FM. Apolipoprotein CIII in apolipoprotein B lipoproteins enhances the adhesion of human monocytic cells to endothelial cells. *Circulation*. 2006; 113 (5): 691-700.
53. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Lusinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation*. 2006; 114 (7): 681-687.
54. Li H, Han Y, Qi R, Wang Y, Zhang X, Yu M, et al. Aggravated restenosis and atherogenesis in ApoCIII transgenic mice but lack of protection in ApoCIII knockouts: the effect of authentic triglyceride-rich lipoproteins with and without ApoCIII. *Cardiovasc Res*. 2015; 107 (4): 579-589.
55. Yingchun H, Yahong M, Jiangping W, Xiaokui H, Xiaohong H. Increased inflammation, endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in endothelial and macrophage cells exacerbate atherosclerosis in ApoCIII transgenic mice. *Lipids Health Dis*. 2018; 17 (1): 220.
56. Juntti-Berggren L, Ali Y, Berggren PO. The pancreatic  $\beta$ -cell in deadly encounter with apolipoprotein CIII. *Cell Cycle*. 2015; 14 (17): 2715-2716.
57. Qamar A., Khetarpal SA, Khera AV, Qasim A, Rader DJ, Reilly MP. Plasma apolipoprotein C-III levels, triglycerides, and coronary artery calcification in type 2 diabetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 1880-1888.
58. Altomonte J, Cong L, Harbaran S, Richter A, Xu J, Meseck M, et al. Foxo1 mediates insulin action on apoC-III and triglyceride metabolism. *J Clin Investig*. 2004; 114: 1493-1503.
59. Caron S, Verrijken A, Mertens I, Samanez CH, Mautino G, Haas JT, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31: 513-519.
60. Sigfrids FJ, Stechemesser L, Dahlström EH, Forsblom CM, Harjutsalo V, Weitgasser R, et al. *J Intern Med*. 2022; 291: 338-349.
61. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, et al. Antisense-Mediated Lowering of Plasma Apolipoprotein C-III by Volanesorsen Improves Dyslipidemia and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39 (8): 1408-1415.
62. Raposo HF, Paiva AA, Kato LS, de Oliveira HCF. Apolipoprotein CIII overexpression exacerbates diet-induced obesity due to adipose tissue higher exogenous lipid uptake and retention and lower lipolysis rates. *Nutr. Metab*. 2015; 12: 61.
63. Paiva AA, Raposo HF, Wanschel ACBA, Nardelli TR, Oliveira HCF. Apolipoprotein CIII Overexpression-Induced Hypertriglyceridemia Increases Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Association with Inflammation and Cell Death. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 1838679.
64. Valladolid-Acebes I, Åvall K, Recio-López P, Moruzzi N, Bryzgalova G, Björnholm M, et al. Lowering apolipoprotein CIII protects against high-fat diet-induced metabolic derangements. *Sci. Adv*. 2021; 7 (11): eabc2931.
65. Boren J, Packard CJ, Taskinen MR. The Roles of ApoC-III on the Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins in Humans. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 474.

66. Recio-Lopez P, Valladolid-Acebes I, Berggren PO, Juntti-Berggren I. Apolipoprotein CIII Reduction Protects White Adipose Tissues against Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 62.
67. Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (11): 3313-3325.
68. Kassai A, Muniyappa R, Levenson AE, Walter MF, Abel BS, Ring M, et al. Effect of Leptin Administration on Circulating Apolipoprotein CIII levels in Patients With Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (4): 1790-1797.
69. Semple RK, Sleight A, Murgatroyd PR, Adams CA, Bluck L, Jackson S, et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest.* 2009; 119 (2): 315-322.
70. Lightbourne M, Wolska A, Abel BS, Rother KI, Walter M, Kushchayeva Y, et al. Apolipoprotein CIII and Angiopietin-like Protein 8 are Elevated in Lipodystrophy and Decrease after Metreleptin. *Endocr Soc.* 2020; 5 (2): bvaa191.
71. O'Dea L, Tami J, Alexander V, Watts L, Hurh E, Hubbard B, et al. Oral Efficacy and safety of volanesorsen for the treatment of metabolic complications in patients with familial partial lipodystrophy: results of the BROADEN study. *Endocrine Abstracts.* 2020; 70 OC3.7.
72. Hu Y, Meuret C, Martinez A, Yassine HN, Nedelkov D. Distinct patterns of apolipoprotein C-I, C-II, and C-III isoforms are associated with markers of Alzheimer's disease. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 100014.
73. Chan HC, Ke LY, Lu HT, Weng SF, Chan HC, Law SH, et al. An Increased Plasma Level of ApoCIII-Rich Electronegative High-Density Lipoprotein May Contribute to Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Biomedicine.* 2020; 8: 542.
74. Shih YH, Tsai KJ, Lee CW, Shiesh SC, Chen WT, Pai MC, et al. Apolipoprotein C-III is an amyloid- $\beta$ -binding protein and an early marker for Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis.* 2014; 41: 855-865.
75. Schlotter F, de Freitas RCC, Rogers MA, Blaser MC, Wu PJ, Higashi H, et al. ApoC-III is a novel inducer of calcification in human aortic valves. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100193.
76. Aikawa E, Libby P. A Rock and a Hard Place: Chiseling Away at the Multiple Mechanisms of Aortic Stenosis. *Circulation.* 2017; 135: 1951-1955.
77. Kohan AB. Apolipoprotein C-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr.Opin.Endocrinol.Diabetes Obes.* 2015; 22: 119-125.
78. Zheng C, Azcutia V, Aikawa E, Figueiredo JL, Croce K, Sonoki H, et al. Statins suppress apolipoprotein CIII-induced vascular endothelial cell activation and monocyte adhesion. *Eur.Heart J.* 2013; 34: 615-624.
79. Song JS, Wang RS, Leopold JA, Loscalzo J. Network determinants of cardiovascular calcification and repositioned drug treatments. *FASEB J.* 2020; 34: 11087-11100.
80. Taskinen MR, Packard CJ, Boren J. Emerging Evidence that ApoC-III Inhibitors Provide Novel Options to Reduce the Residual CVD. *Curr Atheroscler Rep.* 2019; 21 (8): 27.
81. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C, Somasundara AVH, Zanoni P, et al. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med.* 2017; 23 (9): 1086-94.
82. Gaudet D., Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015; 373 (5): 438-447.
83. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019; 381 (6): 531-542.
84. Alexander VJ, Xia S, Hurh E, Hughes SG, O'Dea L, Geary RS, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J.* 2019; 40 (33): 2785-2796.
85. Qamar A, Libby P, Bhatt DL. Targeting RNA to lower triglycerides: long strides from short molecules. *Eur Heart J.* 2019; 40 (33): 2797-2800.

**NUTRIZIONE**

# EFFETTI PLEIOTROPICI DELLA DIETA MEDITERRANEA SULL'ATEROSCLEROSI

## Pleiotropic effects of the Mediterranean Diet on atherosclerosis

**ELISA MAZZA<sup>1,2</sup>, TIZIANA MONTALCINI<sup>1,2</sup>, ARTURO PUJIA<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>U.O.C. Nutrizione Clinica, A.O.U. "Dulbecco", Catanzaro;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Catanzaro;

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Catanzaro

### SUMMARY

Social and technological progress has transformed dietary habits and lifestyles of populations over centuries, influencing health and life expectancy. This shift has been accompanied by an increase in non-communicable diseases (NCDs), such as cardiovascular diseases (CVDs), diabetes, and cancer. Among these, atherosclerosis (AS) stands out as a major cause of CVDs, with significant implications for public health. The Mediterranean lifestyle (MedStyle) has emerged as a healthy paradigm, characterized by the Mediterranean diet (MedDiet) rich in whole grains, fruits, vegetables, legumes, extra virgin olive oil, and fish, with low consumption of meat and alcohol. MedDiet, due to its pleiotropic effects, has been associated with numerous health benefits, including reduced risk of CVDs and overall better health. Clinical and observational studies have demonstrated that MedStyle can improve endothelial function, reduce inflammation, modulate lipid metabolism, and positively influence gut microbiota. The positive effects of MedStyle on AS have been demonstrated in various studies, highlighting reductions in arterial plaque size and slower AS progression. Adopting MedStyle can be a crucial strategy in AS and CVDs prevention and treatment, offering a sustainable and accessible approach to improving health and reducing the burden of NCDs globally. However, promoting MedStyle requires collective commitment and educational interventions to encourage healthier dietary choices in the population.

**Keyword:** *Mediterranean diet, pleiotropic effects, inflammation, atherosclerosis, healthy aging.*

### Introduzione

L'evoluzione del panorama mondiale nei secoli scorsi ha determinato adattamenti significativi nella vita e nelle abitudini delle popolazio-

ni, influenzate dai contesti geografici e dalle epoche storiche. Questi cambiamenti si sono manifestati parallelamente al progresso in svolti settori e all'innovazione, ridefinendo la distribuzione demografica globale e i paradigmi

*Indirizzi per la corrispondenza*

Elisa Mazza: [elisamazza@inwind.it](mailto:elisamazza@inwind.it)

Tiziana Montalcini: [tmontalcini@unicz.it](mailto:tmontalcini@unicz.it)

della medicina nel corso del tempo. In questo contesto, la diffusione sempre più ampia dei concetti fondamentali riguardanti la prevenzione delle malattie ha contribuito all'aumento della popolazione anziana e all'incremento dell'età media a livello mondiale (1). Secondo il rapporto Global Health and Aging, è previsto un incremento significativo nel numero di individui di oltre 60 anni, che si stima aumenteranno di quattro volte nel giro di quaranta anni, passando da 524 milioni nel 2010 a quasi 2,1 miliardi nel 2050, con la maggioranza di essi residenti nei paesi in via di sviluppo (2). Tuttavia, l'aumento dell'aspettativa di vita non coincide con un miglioramento della qualità della vita nella popolazione generale (3). L'aumento di patologie croniche non trasmissibili (NCDs) contribuisce a ridurre la qualità della salute degli individui (4-7). Inoltre l'infiammazione, che contribuisce al processo di invecchiamento, aumenta la suscettibilità alle malattie. Questa, infatti, rappresenta uno dei principali fattori di rischio nello sviluppo di NCDs, che comportano considerevoli costi in termini di diagnosi e trattamento, quali le malattie cardiovascolari (CVD), il diabete di tipo 2 e il cancro (8).

L'aterosclerosi (AS) è la causa più comune di malattia coronarica e CVD (9). Le CVD sono responsabili di circa 17,3 milioni di decessi a livello globale ogni anno (4). L'endotelio costituisce un organo complesso e dinamico con molteplici funzioni, che regola l'omeostasi vascolare tramite interazioni tra le cellule endoteliali e i vasi (10). La disfunzione endoteliale è definita come un'alterazione nella fisiologia dell'endotelio, caratterizzata da un disequilibrio nella bio-disponibilità di molecole attive di origine endoteliale, come l'Ossido Nitrico (ON). Tale condizione predispone l'endotelio all'infiammazione, alla vasocostrizione, all'aumento della permeabilità vascolare e favorisce l'aggregazione piastrinica, la trombosi e l'arteriosclerosi (11, 12). La disfunzione endoteliale svolge un ruolo cruciale nelle fasi iniziali e avanzate dell'AS, influenzando la progressione della

placca e il manifestarsi di complicanze aterosclerotiche (10-12). L'AS è caratterizzata dall'accumulo di lipidi e dalla conseguente risposta infiammatoria nelle arterie di grosso calibro (9). Le evidenze scientifiche mostrano che l'infiammazione cronica di basso grado e i danni redox costituiscono il perno patologico molecolare dell'AS (8, 11, 12). I fattori di rischio associati a AS includono fattori metabolici, predisposizione genetica, influenze ambientali e abitudini comportamentali (8, 12, 13). Nella fase iniziale dell'AS, diversi fattori quali l'iperglicemia, l'ipertensione e il fumo contribuiscono alla compromissione della stretta connessione tra le cellule endoteliali (CE), portando all'accumulo di colesterolo a bassa densità lipoproteica (LDL-C) all'interno dei vasi sanguigni e alla sua assimilazione da parte delle cellule endoteliali, con conseguente danneggiamento della parete vascolare (4, 9). Le precise cause e i fattori di rischio dell'AS rimangono ancora sconosciuti; tuttavia, determinate condizioni, caratteristiche o abitudini possono aumentare la probabilità di sviluppare l'AS (14, 15). La maggior parte dei fattori di rischio, quali il colesterolo totale e LDL-C elevato, bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) nel sangue, ipertensione, fumo di sigaretta, diabete mellito, obesità e uno stile di vita sedentario, sono controllabili e possono ritardare o prevenire l'insorgenza dell'AS (14, 16). Perseguire abitudini alimentari salutari e migliorare lo stile di vita, costituiscono una strategia efficace nella prevenzione delle NCDs (1, 13, 17). Lo stile di vita mediterraneo (MedStyle) ha recentemente attratto considerevole attenzione come modello di vita e alimentazione salutare.

### *La Dieta Mediterranea*

La nutrizione e lo stile di vita, tramite il consumo di alimenti specifici e l'esercizio fisico, concorrono a prevenire e a ritardare lo sviluppo di NCDs. MedStyle ha dimostrato di esercitare un effetto protettivo contro i fattori di rischio delle malattie legate all'invecchiamento

in numerosi studi scientifici (18-25). La Dieta Mediterranea (MedDiet) è oggetto di crescente interesse scientifico quale paradigma di alimentazione salutare. La MedDiet si fonda principalmente sull'assunzione di alimenti e bevande tradizionali, spesso preparati in casa e a km 0, tipici dei paesi che si affacciano sul Mar Mediterraneo (26). Negli ultimi decenni, MedStyle è stato promosso a livello globale come il modello alimentare più salutare, caratterizzato da un elevato consumo di cereali integrali, frutta, verdura, legumi e olio extravergine d'oliva, con un moderato consumo di latticini e alcol e un basso consumo di carne. Queste abitudini alimentari hanno dimostrato di possedere proprietà protettive grazie all'alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi (MUFAs) e polifenoli presenti nell'olio d'oliva, agli acidi grassi polinsaturi (PUFAs) dei pesci e agli antiossidanti presenti in frutta, verdura, legumi e vino, elementi direttamente correlati alla riduzione del rischio di sviluppo di patologie croniche, come CVD e al sostegno di un invecchiamento sano (27). Anche se singoli componenti della MedDiet, come le noci, il pesce, l'olio extravergine d'oliva e le verdure (16), possono contribuire a determinati effetti benefici della dieta, riteniamo che i suoi principali vantaggi risiedano nella combinazione della vasta e complessa varietà di nutrienti e molecole che la compongono. MedStyle, grazie alle sue importanti frazioni fenoliche e alle molecole antiossidanti, antinfiammatorie e antiaterogene presenti, insieme alla combinazione di alimenti salutarissimi, alle erbe aromatiche e alle spezie che lo caratterizzano (28), possiede un effetto pleiotropico che influisce positivamente su diverse funzioni biologiche. Ciò favorisce un effetto benefico nella prevenzione e nella cura di molte condizioni cliniche, inclusi i disturbi cardiovascolari e AS.

#### *Dieta Mediterranea e Aterosclerosi*

Diverse evidenze scientifiche dimostrano che MedStyle apporti i suoi benefici regolando vari meccanismi chiave dell'AS, tra cui la di-

sfunzione endoteliale (11, 14, 15, 17). La sua influenza su molti fattori di rischio cardiovascolare e sull'infiammazione, così come il suo effetto dimostrato nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nella prevenzione primaria sono ormai consolidati (17, 24) con Studi controllati randomizzati (RCT) come lo studio *Prevenición con Dieta Mediterránea (PREDIMED)* in Spagna (17) e il *LyonDiet Heart Study* (14) sono pietre miliari nel dimostrare il concetto che MedStyle è un mezzo efficace per prevenire le CVD. Sono stati identificati diversi meccanismi sottostanti agli effetti benefici di MedStyle sulla salute, che vanno dalla modulazione del microbiota alla funzione dell'HDL, alla riduzione dell'LDL colesterolo (14-16). Il Comitato Scientifico dell'American Heart Association ha attestato che MedStyle presenta notevoli effetti sulle malattie cardiovascolari (15). Le proprietà benefiche dei MedStyle sono principalmente attribuite all'interazione additiva o sinergica dei suoi vari costituenti. Alcuni componenti sono stati individuati in grado di compiere azioni specifiche sul sistema cardiovascolare, come gli acidi grassi oleico ( $\omega$ -9) e  $\alpha$ -linolenico ( $\omega$ -3), gli antiossidanti e i polifenoli, i quali hanno dimostrato di influenzare in particolare la pressione sanguigna, l'attività di coagulazione e le funzioni endoteliali (13-17).

Studi osservazionali e interventistici hanno dimostrato gli effetti positivi di MedStyle sul AS. Un RCT, condotto nel 2006, ha confrontato gli effetti a breve termine di MedDiet con integrazione di olio d'oliva o noci, rispetto a una dieta povera di grassi, su indicatori intermedi di rischio, in 772 soggetti (età 55-80 anni) ad alto rischio cardiovascolare (26). I risultati indicano che MedDiet ha migliorato i livelli di glucosio (rispettivamente di -0,39 mmol/L e -0,30 mmol/L), pressione sanguigna (rispettivamente di -5,9 mm Hg e -7,1 mm Hg per la pressione sistolica), profilo lipidico e livelli di infiammazione, in particolare della proteina C-reattiva (riduzione di 0,54 mg/L rispetto alla dieta povera di grassi) (26). Entrambi i patterns dietetici

MedDiet hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto alla dieta povera di grassi, suggerendo un beneficio nel ridurre i fattori di rischio cardiovascolare. Nel 2010 è stato condotto un RCT della durata di 2 anni, che prevedeva di valutare gli effetti di intervento dietetico sull'AS carotidea (29). I partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi: dieta povera di grassi, MedDiet o dieta povera di carboidrati. È stata osservata una riduzione significativa delle dimensioni della placca carotidea nel gruppo MedDiet (29). Inoltre, l'adesione a lungotermini

a MedStyle risulta efficace nel ridurre in modo significativo la progressione dell'AS, rispetto a una dieta a basso contenuto di grassi (25). Questo si riflette nella diminuzione dello spessore medio-intimale comune (IMT) della carotide e della placca carotidea (25). Questi dati confermano i risultati ottenuti già in uno studio effettuato nel 2011, nel quale è emerso che MedStyle è fortemente associato a un miglioramento dell'IMT carotideo nelle persone ad alto rischio di AS con un IMT di  $\geq 0,9$  mm al basale (30). In un recente RCT di lungo termi-

**Tabella I - Effetti pleiotropici di MedDiet.**

Effetti pleiotropici della Dieta Mediterranea	Meccanismi d'azione	Riferimenti bibliografici
Riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (CVD)	Modulazione del profilo lipidico attraverso l'aumento del colesterolo HDL e la riduzione dei livelli di colesterolo LDL. Riduzione dell'infiammazione mediante l'inibizione di IL-6 e TNF- $\alpha$	(7, 14, 15, 17, 24)
Miglioramento della funzione endoteliale	Riduzione dello stress ossidativo tramite l'aumento dell'attività del eNOS. Inibizione dell'adesione cellulare attraverso la riduzione dell'espressione di molecole di adesione come l'ICAM-1 e il VCAM-1	(21-24, 33)
Riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL-C	Modulazione del metabolismo lipidico mediante l'inibizione della sintesi epatica del colesterolo e l'aumento dell'efflusso di colesterolo	(24, 35)
Potenziamento della funzione dell'HDL	Incremento dell'attività paraoxonasi-1, enzima antiossidante associato alla protezione dell'HDL dalle modificazioni ossidative. Miglioramento della capacità di vasodilatazione mediante la promozione dell'efflusso di NO dal tessuto endoteliale	(18)
Riduzione dell'infiammazione e dei segnali infiammatori	Inibizione della secrezione di citochine infiammatorie come IL-6, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ , tramite la modulazione delle vie di segnalazione infiammatoria come NF- $\kappa$ B	(38-40, 46)
Effetto antiossidante e protezione dai danni ossidativi	Neutralizzazione dei radicali liberi attraverso l'aumento dell'assunzione di antiossidanti come vitamina C, vitamina E e polifenoli. Protezione dai danni ossidativi delle cellule mediante l'attivazione di vie di difesa antiossidante come la via Nrf2	(41, 42, 44, 45, 47)
Modulazione del microbiota intestinale	Riduzione della produzione di TMAO, metabolita associato al rischio cardiovascolare. Promozione della diversità microbica attraverso l'apporto di fibra e composti bioattivi	(49-51)
Riduzione del rischio di aterosclerosi (AS)	Riduzione dell'accumulo di placca aterosclerotica attraverso l'inibizione dell'adesione delle lipoproteine LDL alla parete endoteliale. Miglioramento dello IMT carotideo	(29, 25, 30)
Benefici sulla lunghezza dei telomeri e invecchiamento sano	Protezione dai danni del DNA e dallo stress ossidativo attraverso l'aumento dell'attività telomerasica e la riduzione dell'infiammazione cronica	(32)

eNOS, ossido nitrico sintetasi; IL-6, interleuchina 6; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale; NO, Ossido Nitrico; IL-1 $\beta$ , interleuchina-1 $\beta$ ; TMAO, trimetilammina-N-ossido; IMT, spessore mediale intimale.

ne, della durata di 7 anni, pazienti con età dai 20 ai 75 anni con malattia coronarica confermata, sono stati assegnati in modo casuale a ricevere MedDiet o un intervento dietetico a basso contenuto di grassi (7). I risultati hanno mostrato l'efficacia di MedDiet rispetto alla dieta a basso contenuto di grassi nel ridurre gli eventi cardiovascolari primari, specialmente in termini di prevenzione secondaria (7). Inoltre, MedDiet ha prodotto risultati simili anche nel breve periodo, infatti MedDiet, combinata con un intervento sullo stile di vita, per 12 mesi, è stata efficace nel migliorare l'obesità, riducendo inoltre significativamente alcuni fattori di rischio CV, come i livelli di glucosio a digiuno e la circonferenza della vita in pazienti obesi ( $p < 0,002$ ) (31). La recente metanalisi di Giorgio et al. (6), ha analizzato i dati provenienti da 40 RCT. I dati mostrano che MedDiet è più efficace nella prevenzione delle CVD rispetto ad altri sei patterns dietetici. Inoltre, MedDiet si è dimostrata superiore nel ridurre le morti per tutte le cause e per CVD, gli ictus e gli infarti miocardici non fatali (6). Inoltre MedStyle ha dimostrato numerosi benefici per la salute e la longevità. Ad esempio, per esaminare la relazione tra MedStyle e la lunghezza dei telomeri (un biomarcatore dell'invecchiamento), è stato progettato uno studio, dimostrando che seguire MedStyle è associato a telomeri più lunghi, indicando i potenziali benefici un invecchiamento lungo ed in salute (32). In *tabella 1* sono riassunti gli effetti pleiotropici della MedDiet.

#### *Meccanismi sottostanti*

*Funzione endoteliale e profilo lipidico.* Le cellule endoteliali rivestono un ruolo essenziale nella percezione dei segnali ambientali e vascolari, e svolgono un ruolo cruciale nella progressione dell'aterosclerosi (5). Inoltre, le cellule endoteliali contribuiscono alla comprensione dei meccanismi attraverso i quali i modelli dietetici influenzano positivamente lo sviluppo dell'aterosclerosi (5). Uno studio condotto su soggetti affetti da ipercolesterolemia, che ha

comparato MedDiet a una dieta povera di grassi, ha dimostrato gli effetti di MedDiet sull'incremento della dilatazione mediata dal flusso, con conseguente miglioramento della funzionalità endoteliale (24). Inoltre, MedDiet ha determinato una riduzione statisticamente significativa dei livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL-C, apolipoproteina B (Apo-B) e P-selectina, rispetto al gruppo di confronto (24). Uno studio *in vitro* ha analizzato l'effetto di MedDiet sulle cellule endoteliali umane dell'ombelico (HUVECs), rilevando interessanti risultati (23). Le HUVECs coltivate con siero proveniente da pazienti trattati con MedDiet per quattro settimane hanno mostrato una riduzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e un aumento della lunghezza dei telomeri, suggerendo un potenziale miglioramento della funzione endoteliale (23). Inoltre, le HUVECs esposte a LDL ossidate (ox-LDL) e isolate da individui nel gruppo di intervento con MedDiet, hanno manifestato una minore espressione di molecole di adesione vascolare, come la VCAM-1 e l'E-selectina, rispetto al gruppo con dieta ricca di grassi saturi (22). Questi risultati indicano un'azione protettiva di MedDiet sulle cellule endoteliali e sulle vie infiammatorie associate all'AS. Inoltre, l'integrazione dietetica con olio d'oliva, componente principale di MedDiet, ha ulteriormente migliorato la funzione endoteliale vascolare, riducendo l'espressione delle molecole di adesione VCAM-1 e ICAM-1, suggerendo un potenziale beneficio cardioprotettivo dell'olio d'oliva (21, 33). Come precedentemente menzionato, il colesterolo LDL plasmatico, insieme all'apolipoproteina B e le lipoproteine ricche di trigliceridi, rappresentano importanti fattori determinanti dell'AS, e i loro livelli possono essere ridotti tramite interventi dietetici. Nonostante il colesterolo LDL sia generalmente considerato nocivo, è importante sottolineare che non tutto il colesterolo LDL è dannoso allo stesso modo: esso si presenta in varie dimensioni, da particelle piccole e dense, denominate LDL di tipo B, a particelle

grandi e sferiche. Le LDL di tipo B risultano le più aterogene, mentre l'LDL di dimensioni maggiori e più sferiche risulta meno pericoloso (34). Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di particelle LDL di tipo B è correlata a un eccesso di carboidrati nella dieta (20). Inoltre, è stato osservato che un'alimentazione ad alto contenuto di grassi può convertire il colesterolo LDL di tipo B o in una forma più grande e meno densa (19). In un RCT, che valutava gli effetti di MedDiet e di simvastatina, sono stati reclutati 120 soggetti non trattati, affetti da ipercolesterolemia, sia singolarmente che in combinazione (35). Dopo 12 settimane di trattamento sia separatamente che in combinazione, è emerso che l'aggiunta di grassi omega-3 nella MedDiet ha notevolmente potenziato l'effetto riducente del colesterolo ematico da parte della simvastatina (35). MedDiet quindi, può non solo migliorare il metabolismo lipidico in modo autonomo ma anche in combinazione con i farmaci. L'HDL svolge un ruolo cruciale nella protezione del cuore; la sua funzione biologica aiuta a ridurre il rischio di accumulo di colesterolo e la formazione di placche nelle arterie, prevenendo così le malattie cardiovascolari. È stato osservato che MedDiet è in grado di potenziare e accelerare diverse funzioni dell'HDL, come esterificare il colesterolo, migliorare l'attività dell'enzima paraossanasi-1 arilesterasi e aumentare la capacità di vasodilatazione (18).

#### *Sistema immunitario e infiammazione*

Le cellule del sistema immunitario svolgono un ruolo fondamentale nell'aterosclerosi. Le cellule T, i macrofagi e i mastociti infiltrano le lesioni aterosclerotiche (36) e numerose cellule del sistema immunitario mostrano segni di attivazione secernendo citochine infiammatorie, quali IL-1 $\beta$  e IL-6 (37). È stato dimostrato che nei soggetti affetti da sindrome metabolica, l'adozione di MedDiet ha migliorato la funzione dei vasi sanguigni e ha ridotto i segnali infiammatori nell'organismo (38). Il gruppo di sog-

getti che per due anni ha incrementato il consumo di alimenti ricchi in grassi monoinsaturi e polinsaturi, così come di fibre, ha migliorato significativamente i livelli ematici di CRP, IL-6, IL-7 e IL-18 (P=0,01, P=0,04, P=0,04 e P=0,03 rispettivamente), rispetto al gruppo di controllo (38). Altri studiosi hanno suggerito che l'intervento con la MedStyle potrebbe influenzare i livelli di fattori infiammatori, riducendo i livelli ematici di NF-kB, IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (39, 40). Questi risultati suggeriscono che la riduzione dell'infiammazione rappresenta un meccanismo chiave che connette MedStyle a un ridotto rischio di CVD.

#### *Effetto antiossidante*

È stato dimostrato che MedDiet è ricca di componenti antiossidanti come la vitamina E, il  $\beta$ -carotene, la vitamina C, il selenio, i flavonoidi e i polifenoli (41). L'aderenza a MedDiet è stata correlata al miglioramento dei livelli sierici dei parametri antiossidanti. I risultati di uno studio caso-controllo di ampie dimensioni, chiamato INTERHEART, hanno rivelato l'effetto benefico degli antiossidanti alimentari sulla malattia coronarica (42). Infatti, un'assunzione insufficiente di antiossidanti potrebbe aumentare il rischio di formazione di placche aterosclerotiche a causa di alterazioni dell'ossidazione delle lipoproteine (43). I partecipanti ad un recente RTC, che hanno adottato un regime alimentare ispirato a MedDiet, integrata con olio extravergine di oliva, hanno mostrato una notevole diminuzione dei livelli di marcatori infiammatori e di LDL ossidate (44). Un ruolo importante è anche rivestito da due composti presenti in MedDiet, l'oleuropeina e l'idrossitirosolo. È stata dimostrata la loro capacità di ridurre l'adesione delle cellule monocitoidi e l'attivazione dell'endotelio vascolare (44, 45). Questi effetti sono attribuiti alle loro azioni antiossidanti e anti-infiammatorie. In particolare, l'oleuropeina e l'idrossitirosolo contrastano lo stress ossidativo e riducono l'infiammazione, contribuendo così a prevenire lo sviluppo e la progressio-

ne di AS, e di conseguenza di CVD (44, 45). Infine, nel contesto dello studio trasversale DIMENU, è emerso che gli adolescenti che seguono più fedelmente MedStyle presentano una riduzione statisticamente significativa nella produzione di citochine pro-infiammatorie (46). I polifenoli presenti in MedDiet mostrano un'attività antiossidante potente, in grado di neutralizzare radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (47). Grazie a questa capacità, i polifenoli aiutano a proteggere le cellule e i tessuti dai danni ossidativi, associati all'AS. La presenza di questi composti in MedStyle può quindi giocare un ruolo importante nel mantenimento della salute vascolare e nella prevenzione delle patologie cardiache.

#### *Microbiota intestinale*

Anche il microbiota intestinale ha dimostrato di avere effetti considerevoli nell'aterosclerosi (48). Diversi studi hanno evidenziato che un adeguato modello alimentare può migliorare l'aterosclerosi intervenendo sulla composizione del microbiota intestinale. In uno studio condotto su 106 partecipanti con obesità, è stato attuato un intervento con MedDiet, dalla durata di 2 anni, rispetto a una dieta a basso contenuto di grassi (49). I risultati hanno evidenziato che i pazienti affetti da gravi patologie metaboliche presentavano una significativa disbiosi rispetto ai pazienti con obesità. Inoltre, dopo il periodo di 2 anni di intervento dietetico, si sono ottenuti miglioramenti nella malattia coronarica e un netto miglioramento della composizione del microbiota intestinale nei pazienti con obesità (49). La ricerca ha identificato il percorso TMA (trimetilammina) – TMAO (ossido di trimetilammina) come un importante punto di intersezione tra dieta, microbiota intestinale e rischio di AS (50). Il TMAO, prodotto da precursori alimentari come fosfatidilcolina, colina e L-carnitina, è coinvolto nello sviluppo dell'AS (50). Attualmente, il meccanismo esatto attraverso il quale il TMAO agisce nell'indurre l'AS non è completamente chiaro, ma si ipotizzano

diverse vie coinvolte. Gli studi hanno dimostrato che MedStyle potrebbe ridurre i livelli di TMAO, probabilmente grazie alla presenza di 3,3-dimetil-1-butanololo (DMB) nell'olio extravergine di oliva (51).

#### **Conclusioni**

MedStyle si conferma come un'importante risorsa nella prevenzione e nel trattamento dell'AS e delle CVD, offrendo una solida base per la promozione della salute e il miglioramento della qualità della vita. I suoi effetti benefici non si limitano alla sola AS ma si estendono a molteplici condizioni cliniche, dimostrando un potenziale pleiotropico nel migliorare la salute e la longevità. L'eterogeneità dei nutrienti e delle molecole presenti nella in MedDiet agisce in sinergia per proteggere la salute vascolare, riducendo l'infiammazione, l'ossidazione e i fattori di rischio cardiovascolare. La MedDiet non solo modula la funzione endoteliale e il profilo lipidico, ma anche rafforza il sistema immunitario, modula il microbiota intestinale e influisce su percorsi metabolici cruciali come il percorso TMA-TMAO. Studi clinici e osservazionali hanno dimostrato ripetutamente l'efficacia della MedDiet nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e nel migliorare la prognosi nei pazienti con AS e CVD. Inoltre, la MedDiet offre una soluzione sostenibile e accessibile per promuovere la salute cardiovascolare e ridurre il carico delle malattie croniche non trasmissibili (NCDs) a livello globale. La sua adozione può essere incoraggiata attraverso politiche pubbliche e interventi educativi che promuovano una maggiore consapevolezza dei benefici per la salute della dieta mediterranea. Tuttavia, è importante riconoscere che la promozione di MedStyle richiede un impegno collettivo e un cambiamento culturale verso abitudini alimentari più salutari. Gli sforzi devono essere indirizzati verso l'educazione nutrizionale, la disponibilità di alimenti freschi e di alta qualità e la creazione di ambienti che

favoriscano scelte alimentari sane. In conclusione, MedStyle rappresenta non solo un modello alimentare salutare, ma anche un approccio olistico alla promozione della salute cardiovascolare e al benessere complessivo delle

persone. Investire nella diffusione e nell'adozione della MedDiet può contribuire a ridurre il carico delle malattie cardiovascolari e migliorare la qualità della vita delle popolazioni in tutto il mondo.

## RIASSUNTO

Il progresso sociale e tecnologico ha trasformato le abitudini alimentari e lo stile di vita delle popolazioni nel corso dei secoli, influenzando la salute e l'aspettativa di vita. Questo cambiamento è stato accompagnato da un aumento delle malattie croniche non trasmissibili (NCDs), come le malattie cardiovascolari (CVDs), il diabete e il cancro. Tra queste, l'aterosclerosi (AS) rappresenta una delle principali cause di CVDs, con conseguenze significative sulla salute pubblica. Lo stile di vita mediterraneo (MedStyle) è emerso come un modello salutare, caratterizzato dalla dieta mediterranea (MedDiet) ricca di cereali integrali, frutta, verdura, legumi, olio extravergine di oliva e pesce, con un basso consumo di carne e alcol. MedDiet, grazie al suo effetto pleiotropico, è stata associata a numerosi benefici per la salute, tra cui una riduzione del rischio di CVDs e una migliore salute generale. Studi clinici e osservazionali hanno dimostrato che MedStyle può migliorare la funzione endoteliale, ridurre l'infiammazione, modulare il metabolismo lipidico e influenzare positivamente il microbiota intestinale. Gli effetti positivi di MedStyle sull'AS sono stati dimostrati in diversi studi, che hanno evidenziato una riduzione delle dimensioni delle placche arteriose e una minore progressione dell'AS. L'adozione di MedStyle può essere un'importante strategia nella prevenzione e nel trattamento dell'AS e delle CVDs, offrendo un approccio sostenibile e accessibile per migliorare la salute e ridurre il carico delle NCDs, a livello globale. Tuttavia, promuovere MedStyle richiede un impegno collettivo e interventi educativi per favorire scelte alimentari più salutari nella popolazione.

**Parole chiave:** *Dieta mediterranea, effetti pleiotropici, infiammazione, aterosclerosi, invecchiamento sano.*

## Bibliografia

1. Topp R, Fahlman M, Boardley D. Healthy Aging: Health Promotion and Disease Prevention. *Nurs. Clin. North Am.* 2004; 39: 411-422.
2. Rudnicka E, Napierala P, Podfigurna A, Meczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) Approach to Healthy Ageing. *Maturitas.* 2020; 139: 6-11.
3. Bar-Tur L. Fostering Well-being in the Elderly: Translating Theories on Positive Aging to Practical Approaches. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 517226.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e146-e603.
5. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, Opie L. Cardiovascular Remodelling in Coronary Artery Disease and Heart Failure. *Lancet.* 2014; 383; 1933-1943.
6. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, Jalink M, Hitchcock, CL, Ge, L, et al. Comparison of Seven Popular Structured Dietary Programmes and Risk of Mortality and Major Cardiovascular Events in Patients at Increased Cardiovascular Risk: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ.* 2023; 380: e072003-072003.
7. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-Term Secondary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet and a Low-Fat Diet (CORDIOPREV): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2022; 399: 1876-1885.
8. Pela G, Tagliaferri S, Perrino F, Righelli I, Montanari R, Longobucco Y, et al. Determinants of Cardiac Structure in Frail and Sarcopenic Elderly Adults. *Exp. Gerontol.* 2021; 150: 111351.
9. Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: Recent Developments. *Cell.* 2022; 185: 1630-1645.
10. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* 2012; 65: 80-90.
11. Patti G, Melfi R, Di Sciascio G. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis and in Clinical Practice of Atherosclerosis. *Current Evidences. Recent Prog. Med.* 2005; 96: 499-507.
12. Mirat J. Endothelial Function in Clinical Practice. *Lijec. Vjesn.* 2005; 127: 82-85.
13. Itsiopoulos C, Mayr HL, Thomas CJ. The Anti-Inflammatory Effects of a Mediterranean Diet: A Review.

- Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2022; 25: 415-422.
14. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean Alpha-Linolenic Acid-Rich Diet in Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. *Lancet*. 1994; 343: 1454-1459.
  15. Vilahur G, Badimon L. Antiplatelet Properties of Natural Products. *Vascul Pharmacol*. 2013; 59: 67-75.
  16. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch. Med. Res*. 2015; 46: 408-426.
  17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Corella D, Arós 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: e34.
  18. Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017; 135: 633-643.
  19. Krauss RM. Dietary and Genetic Effects on Low-Density Lipoprotein Heterogeneity. *Annu. Rev. Nutr*. 2001; 21: 283-295.
  20. Wood RJ, Volek JS, Davis SR, Dell'Ova C, Fernandez ML. Effects of a Carbohydrate-Restricted Diet on Emerging Plasma Markers for Cardiovascular Disease. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2006; 3: 19.
  21. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A, et al. Beneficial Effects of Polyphenol-Rich Olive Oil in Patients with Early Atherosclerosis. *Eur. J. Nutr*. 2013; 52: 1223-1231.
  22. Bellido C, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Paz E, Marín C, Gómez P, et al. The Mediterranean and CHO Diets Decrease VCAM-1 and E-Selectin Expression Induced by Modified Low-Density Lipoprotein in HUVECs. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2006; 16: 524-530.
  23. Marin C, Delgado-Lista J, Ramirez R, Carracedo J, Caballero J, Perez-Martinez P, et al. Mediterranean Diet Reduces Senescence-Associated Stress in Endothelial Cells. *Age (Dordr)* 2012; 34: 1309-1316.
  24. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and Low-Fat Diets Improve Endothelial Function in Hypercholesterolemic Men. *Ann. Intern. Med*. 2001; 134: 1115-1119.
  25. Jimenez-Torres J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Gutierrez-Mariscal FM, Leon-Acuña A, Gómez-Luna P, et al. Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2021; 52: 3440-3449.
  26. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med*. 2006; 145: 1-11.
  27. Mazza E, Ferro Y, Pujia R, Mare R, Maurotti S, Montalcini T, Pujia A. Mediterranean Diet in Healthy Aging. *J. Nutr. Health Aging*. 2021; 25: 1076-1083.
  28. La Scala S, Naselli F, Quatrini P, Gallo G, Caradonna F. Drought-Adapted Mediterranean Diet Plants: A Source of Bioactive Molecules Able to Give Nutrigenomic Effects Per Se Or to Obtain Functional Foods. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25: 2235. doi: 10.3390/ijms25042235.
  29. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, et al. Dietary Intervention to Reverse Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 2010; 121: 1200-1208.
  30. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martínez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martínez M, et al. Carotid Intima-Media Thickness Changes with Mediterranean Diet: A Randomized Trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011; 219: 158-162.
  31. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program with Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42: 777-788.
  32. Crous-Bou M, Fung T.T, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, et al. Mediterranean Diet and Telomere Length in Nurses' Health Study: Population Based Cohort Study. *BMJ*. 2014; 349: g6674.
  33. Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, et al. Chronic Effects of a High-Fat Diet Enriched with Virgin Olive Oil and a Low-Fat Diet Enriched with Alpha-Linolenic Acid on Postprandial Endothelial Function in Healthy Men. *Br. J. Nutr*. 2008; 100: 159-165.
  34. Slyper AH. Low-Density Lipoprotein Density and Atherosclerosis. Unraveling the Connection. *JAMA*. 1994; 272: 305-308.
  35. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönnemaa T. Effects of Diet and Simvastatin on Serum Lipids, Insulin, and Antioxidants in Hypercholesterolemic Men: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002; 287: 598-605.
  36. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson AL, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural Regulatory T Cells Control the Development of Atherosclerosis in Mice. *Nat. Med*. 2006; 12: 178-180.
  37. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine Expression in Advanced Human Atherosclerotic Plaques: Dominance of Pro-Inflammatory (Th1) and Macrophage-Stimulating Cytokines. *Atherosclerosis*. 1999; 145: 33-43.
  38. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugli-

- ano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *JAMA*. 2004; 292: 1440-1446.
39. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of Proinflammatory, Proatherogenic Genes is Reduced by the Mediterranean Diet in Elderly People. *Br. J. Nutr.* 2012; 108: 500-508.
40. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean Diet Attenuates Inflammation and Coagulation Process in Healthy Adults: The ATTICA Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 152-158.
41. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018; 73: 318-326.
42. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
43. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern Vision of the Mediterranean Diet. *J. Prev. Med. Hyg.* 2022; 63: E36-E43.
44. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a Traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein Oxidation: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1195-1203.
45. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobušić Brala C. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019; 24: 2001. doi: 10.3390/molecules24102001.
46. Augimeri G, Galluccio A, Caparello G, Avolio E, La Russa D, De Rose D, et al. Potential Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Serum from Healthy Adolescents with Optimal Mediterranean Diet Adherence: Findings from DIMENU Cross-Sectional Study. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10: 1172. doi: 10.3390/antiox10081172.
47. Rivas-García L, Quintana-Navarro GM, Torres-Peña JD, Arenas-de Larriva AP, Alcalá-Díaz JF, Yubero-Serrano EM, et al. Dietary Antioxidant Intake Reduces Carotid Intima-Media Thickness in Coronary Heart Disease Patients: From the CORDIOPREV Study. *Free Radic. Biol. Med.* 2024; 210: 221-229.
48. Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis. *JAMA*. 2018; 319: 2381-2382.
49. Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, et al. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61: 10.1002/mnfr.201700300. Epub 2017 Nov 7.
50. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide as Cardiovascular Risk Biomarker: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 2948-2956.
51. Stewart RAH. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil Or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1388.

ALIMENTI E SALUTE

# ALIMENTI NATURALI, PROCESSATI, ULTRA-PROCESSATI E SALUTE: STIAMO AFFRONTANDO CORRETTAMENTE IL PROBLEMA SUL PIANO METODOLOGICO?

## Natural, processed, ultra-processed foods, and health: Are we addressing the issue correctly from a methodological standpoint?

ANDREA POLI<sup>1</sup>, GIORGIO DONEGANI<sup>2</sup>, FRANCA MARANGONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NFI - Nutrition Foundation of Italy;

<sup>2</sup>Ordine Nazionale dei Tecnologi Alimentari

### SUMMARY

Numerous epidemiological studies have highlighted statistically significant correlations between the intake of “ultra-processed” foods, as classified by the NOVA system, and a rising incidence of various chronic illnesses over time. Recommendations to minimize the consumption of these foods, usually industrially originated and characterized by complex technological processes and/or the addition of additives during preparation, are gaining traction in both scientific publications and media outlets.

However, the existing body of studies, all of observational nature, does not provide conclusive evidence, due to methodological constraints, that these correlations are causative. Moreover, the biological plausibility of many of such correlations is questionable, with the proposed mechanisms explaining the adverse effects of ultra-processed food consumption often being speculative. This suggests that high consumption of these foods might instead be just a marker of poor dietary and lifestyle choices.

Recent research has also shown that the links between ultra-processed food consumption and adverse health outcomes are varied. There are food groups classified by NOVA as needing limitation or avoidance due to their ultra-processed nature, yet their association with health outcomes is either neutral or beneficial.

Given this situation, we argue that the current scientific evidence is insufficient to universally classify all ultra-processed foods as detrimental to health. Such an approach may inadvertently eliminate foods from our diets that offer beneficial nutritional or functional properties. The insights from the epidemiological studies mentioned should help in planning future research, aiming to precisely identify which specific additives or specific processing methods, and through which mechanisms, might be responsible for the observed negative health associations.

**Keywords:** *Nutrition, ultra-processed food, NOVA, additives, degenerative diseases, causality.*

---

Indirizzo per la corrispondenza

Andrea Poli

[poli@nutrition-foundation.it](mailto:poli@nutrition-foundation.it)

La necessità di alimentare in maniera adeguata sul piano energetico, equilibrata e completa sul piano nutrizionale, e sicura dal punto di vista biologico e chimico, più di otto miliardi di persone, potrebbe diventare un problema serio, in un futuro non troppo lontano, per la specie umana. Anche perché l'aumento della speranza di vita, ormai generalizzato nel mondo (1), ed al quale si associa un aumento dell'incidenza delle principali patologie degenerative, porrà vincoli ulteriori, rendendo per esempio importante che l'alimentazione comprenda in quantità sufficienti i principi nutritivi il cui consumo si associa ad una riduzione del rischio di incorrere in queste patologie (2). Non meno rilevante sarà l'esigenza di tenere sotto stretto controllo l'impatto ambientale complessivo della filiera alimentare, ma anche, considerando l'importanza che l'aspetto edonistico dell'alimentarsi rappresenta per molti individui, il fatto che il cibo dovrà essere di gusto gradevole, e in armonia con le tradizioni alimentari locali.

Fornire risposte adeguate a queste domande sarà d'altra parte sempre più complesso: anche perché il ruolo degli interventi di natura tecnologica e di trasformazione degli alimenti, che hanno contribuito non poco all'aumento della produttività alimentare, alla crescente sicurezza degli alimenti e al decrescente peso del loro acquisto in proporzione al reddito, è oggetto negli ultimi anni di una rilettura molto critica. Un'ampia letteratura scientifica sottolinea, con enfasi crescente, i potenziali rischi di salute associati al consumo dei prodotti trasformati, che rappresentano una quota importante della produzione industriale.

Il termine chiave, al proposito, è "alimenti ultra-processati", la definizione che NOVA, il sistema di gran lunga più utilizzato per classificare i cibi in base al grado di processazione, attribuisce a quelli maggiormente trasformati (si veda il *box 1*) (3). Per quanto d'effetto e ideale per una comunicazione mediaticamente efficace, la locuzione costituisce infatti un tipico esempio di "termine ombrello" (4), con tutti i

#### LA CLASSIFICAZIONE NOVA

- **Gruppo 1:** cibi freschi o minimamente processati; appartengono a questo gruppo le parti edibili delle piante e degli animali, così come sono stati presi dalla natura, o che hanno subito minimi processi di lavorazione, senza comunque l'aggiunta di altre sostanze.
- **Gruppo 2:** ingredienti culinari lavorati; sostanze ottenute attraverso procedimenti di lavorazione industriale e che servono per preparare, cucinare e condire i cibi del gruppo 1 (ad esempio il sale, lo zucchero, l'olio, il miele).
- **Gruppo 3:** cibi processati; cibi appartenenti in origine al gruppo 1, ma che sono stati lavorati e trasformati con l'aggiunta di sale, grassi o zucchero per aumentarne la durata o esaltarne il sapore.
- **Gruppo 4:** cibi ultra-processati; formulazioni industriali che contengono molti ingredienti derivati da sostanze alimentari, originali o modificate chimicamente, ed ottenute dal frazionamento del cibo integrale e dall'aggiunta di additivi per rendere il prodotto "iper-palatabile"; l'obiettivo di questa lavorazione è in genere quello di ottenere prodotti a basso costo, comodi da mangiare, molto gradevoli al palato e in grado di sostituire tutti i cibi degli altri gruppi.

limiti che le tecniche della comunicazione attribuiscono all'uso di questi termini, soprattutto in campo scientifico: il rischio di ambiguità (diversi interlocutori possono interpretare il termine in modi differenti, a seconda delle loro conoscenze o esperienze pregresse), di semplificazione ed imprecisione (l'uso di termini ombrello, trascurando le peculiarità importanti delle singole categorie raggruppate sotto lo stesso termine può ostacolare la precisione e la chiarezza necessarie, specie nella comunicazione scientifica). Anche il concetto di "grado di processazione", d'altra parte, pure centrale nel-

la classificazione NOVA, risulta arbitrario e in grado di ingenerare confusione nel momento in cui alimenti che subiscono sequenze di processi delicati (volti a preservarne e valorizzarne le qualità) vengono considerati come ultra-processati, mentre altri, sottoposti a processi talvolta drastici ma riuniti sotto un'unica denominazione (uno su tutti, la "raffinazione" degli oli, che in realtà prevede un complesso di operazioni di tipo chimico e fisico), vengano invece considerati come minimamente processati (5).

L'idea fondante di NOVA, di fatto, è che gli alimenti naturali, o preparati per il consumo solamente nella cucina di casa o in piccoli ristoranti etnici, siano intrinsecamente migliori di quelli prodotti dalle grandi aziende alimentari. Le tecniche di trasformazione industriale dei cibi vengono infatti valutate in modo globalmente negativo, così come gli additivi utilizzabili nella produzione dei cibi stessi.

Di conseguenza, e questo aspetto non sembra spesso essere chiaramente percepito, la classificazione NOVA svalorza grandemente gli aspetti di natura compositiva e nutrizionale degli alimenti. NOVA sostituisce di fatto la loro classica valutazione, e quella dei pattern alimentari, basata sulla conoscenza dei meccanismi metabolici che vedono coinvolti i vari nutrienti che li compongono e sui dati della loro relazione con la salute, desunti dall'epidemiologia osservazionale, con una valutazione che considera solamente gli interventi tecnologici e l'eventuale aggiunta di additivi (spesso definiti "chimici"), come i conservanti, gli antiossidanti, gli addensanti, gli emulsionanti, i coloranti, impiegati nella loro preparazione. NOVA classifica infatti favorevolmente tutti gli alimenti non trasformati, inclusi quelli con composizione nutrizionale non ottimale, o dei quali gli studi epidemiologici documentano una possibile pericolosità se consumati in quantità elevate.

Se tale sostituzione sia opportuna, nonostante le evidenti criticità che gli studi di epidemiologia osservazionale e la loro interpretazione talvolta molto spinta hanno creato, andrebbe

meglio approfondito; è tuttavia interessante osservare che gli autori che promuovono il ruolo di NOVA fanno poi spesso riferimento al tenore genericamente elevato di sale, grassi e zucchero degli alimenti ultra-processati nella ricerca di possibili spiegazioni degli effetti dannosi degli alimenti ultra-processati sulla salute umana.

Pur con tutti i limiti appena sottolineati, è d'altra parte innegabile che numerosi studi abbiano rilevato associazioni sfavorevoli, della natura più varia, tra il consumo di questi alimenti e la salute (6-8). Questi studi presentano criticità metodologiche intrinseche, difficilmente eliminabili (9). In questa sede intendiamo tuttavia invece concentrarci su alcune incongruenze nella loro interpretazione, diffuse nella letteratura scientifica attuale.

Gli studi che hanno esaminato la relazione tra il consumo di alimenti ultra-processati e la salute, innanzitutto, sono quasi tutti di epidemiologia osservazionale. Per la loro natura, non sono in grado di documentare la pericolosità degli alimenti ultra-processati in termini di rapporto causa-effetto: le osservazioni che ne emergono dovrebbero quindi suggerire approfondimenti e ricerche mirate, o portare a formulare ipotesi ("hypothesis forming"). Inoltre, in assenza di una chiara plausibilità biologica, i possibili meccanismi del danno che gli alimenti classificati come ultra-processati provocherebbero sono ipotetici. I possibili effetti di salute delle tecnologie e degli additivi utilizzati (attenzione: non quelli degli alimenti) sulla base di questi risultati, dovrebbero essere oggetto di una valutazione analitica, potremmo dire puntiforme: tecnologia per tecnologia, additivo per additivo, incluse le loro possibili combinazioni.

In assenza di questi dati (che peraltro iniziano ad apparire in letteratura), identificare la cosiddetta "ultra-processazione" di per sé come causa diretta di specifici effetti di salute appare concettualmente debole, come alcune recenti evidenze segnalano con chiarezza. Sta per esempio emergendo che gruppi diversi di alimenti ultra-processati, valutati nell'ambito del-

lo stesso studio epidemiologico, mostrano una differente associazione con end-point di natura clinica; di conseguenza, il concetto che possa essere l'ultra-processazione di per sé il principale responsabile viene fortemente indebolito.

In un recente studio sulla grande coorte europea dell'EPIC (10), per esempio, l'analisi separata del contributo delle diverse categorie di alimenti ultra-processati al rischio di multimorbidità per tumori e malattie cardiovascolari ha permesso di rilevare l'associazione sfavorevole esclusivamente con alcuni gruppi di questi alimenti, mentre con altri la relazione era neutra o addirittura protettiva.

Questa differenza nelle associazioni tra il consumo di alimenti ultra-processati e gli effetti di salute, come abbiamo sottolineato in una lettera all'Editor della rivista che aveva pubblicato il lavoro originale (11), escluderebbe la possibilità di attribuirne la responsabilità all'ultra-processazione di per sé (tutti gli alimenti considerati erano infatti ultra-processati); diventa quindi necessario immaginare che tali effetti si associno a caratteristiche specifiche, per adesso non note, di alcuni di questi alimenti. Ma soprattutto dimostra come sia sbagliato pensare a un'etichetta di "ultra-processato" come un segnale generalizzato di pericolo, che implichi la necessità di limitare o evitare l'alimento.

Gli autori dell'EPIC, partendo da questa nostra considerazione, hanno tratto nella loro replica conclusioni che vanno nella stessa direzione, riconoscendo per esempio l'opportunità di rendere più modulata e articolata la comunicazione al pubblico della sicurezza di questi alimenti ("... and should perhaps provide more nuanced guidance for public health") (12).

Dati a supporto di questa chiave di lettura, d'altra parte, sono ormai ben rappresentati in letteratura.

Un altro studio recente, basato su una coorte EPIC olandese, ha rilevato un aumento della mortalità per tutte le cause (+17%) associato al consumo più elevato di alimenti ultra-processati. Ad un'analisi più dettagliata gli autori hanno

tuttavia osservato come tale associazione valesse unicamente per il consumo delle bevande classificate come ultra-processate, mentre il consumo di alimenti ultra-processati in forma solida, anche quando era decisamente elevato, non correlava in alcun modo con il rischio stesso (13). Osservazioni analoghe sono emerse dalla coorte francese dello studio NutriNet Santé, nella quale il consumo complessivo di alimenti ultra-processati si associa al rischio di diabete, sovrappeso e obesità, malattie cardiovascolari (14-16): ma che all'analisi del contributo delle varie categorie di alimenti ultra-processati ne mostra chiaramente l'eterogeneità, rendendo di fatto poco sostenibile l'affermazione, presente invece nelle conclusioni di tutti gli studi del gruppo che li ha condotti, che attribuisce l'associazione osservata all'intera categoria degli ultra-processati (e quindi all'ultra-processazione di per sé). Particolarmente evidente la selettività dell'associazione tra alimenti-ultra processati e tumori (17), limitata di fatto ai grassi ultra-processati (margarine, salse). Nel caso dal cancro della mammella l'associazione riguarda solo i prodotti zuccherati (non le bevande).

Le categorie di alimenti il cui consumo, secondo gli studi citati, non sarebbe associato ad effetti sfavorevoli, tra l'altro, sono tra quelle più spesso identificate dalla stampa non specializzata come pericolose: gli snack dolci e salati, i piatti pronti, i prodotti a base di amidi o i cereali da colazione (10, 14, 15, 17).

Le analisi delle associazioni tra i diversi outcome di salute e i vari sottogruppi di alimenti ultra-processati non appaiono purtroppo con sistematicità nella letteratura epidemiologica. Una recente metanalisi italiana (7) rileva specificamente che "...most of the studies included do not specify the kind of foods contributing to the UPF intake... a critical point because the categories of UPF can vary widely among participants and have different effects on risk of developing diabetes, hypertension, dyslipidemia and obesity". Appare quindi importante che queste analisi vengano incluse sistematica-

mente nei prossimi studi sull'argomento, e che le coorti già indagate vengano rivalutate in quest'ottica.

Ci sembra anche opportuno sottolineare che esempi dell'approccio analitico di ricerca prima proposto sono pure già presenti in letteratura. Il lavoro pubblicato dal gruppo francese del NutriNet-Santé sul ruolo degli emulsionanti in relazione al rischio di tumori è emblematico al proposito (18). Analizzando minuziosamente la correlazione tra l'apporto alimentare di 60 differenti additivi impiegati come emulsionanti, suddivisi in otto gruppi, e il rischio di tumori in vari sedi anatomiche hanno identificato un piccolo numero di questi ingredienti (essenzialmente i mono e digliceridi ed alcune carra-genine) per i quali le associazioni con alcuni tumori erano statisticamente significative; associazioni che, secondo gli autori stessi, andrebbero ulteriormente indagate per accertarne la causalità. D'altra parte, alla luce dell'assenza di correlazione con le patologie tumorali rilevata per la larga maggioranza degli emulsionanti utilizzati, qualunque generalizzazione sul ruolo di questa categoria di additivi apparirebbe infondata.

Un ultimo aspetto meritevole di attenzione riguarda le caratteristiche organolettiche degli alimenti ultra-processati, che sono spesso migliori di quelle dei corrispondenti alimenti nella versione non trasformata. Ne deriva il rischio che questi alimenti vengano consumati, specie da parte di alcune categorie di persone, più velocemente e in quantità maggiore. L'unico studio randomizzato e controllato pubblicato relativamente agli effetti di salute degli alimenti ultra-processati dimostra infatti solamente che il loro consumo, nell'unità di tempo, era sensibilmente maggiore di quello degli alimenti di confronto: i volontari partecipanti allo studio ne consumavano quindi quantità maggiori (erano forniti ad libitum, secondo il protocollo dello studio) e aumentavano di peso in maniera perfettamente proporzionale all'eccesso calorico introdotto (19).

La stessa descrizione che NOVA fa delle strategie della grande industria alimentare, d'altra parte, che sarebbero mirate "... in genere a ottenere prodotti a basso costo, comodi da mangiare, molto gradevoli al palato e in grado di sostituire tutti i cibi degli altri gruppi" (3) considera la gradevolezza di molti alimenti industriali come una caratteristica negativa, o almeno problematica. Sembra di intuire che la tendenza a produrre alimenti troppo buoni, il cui consumo per alcuni soggetti è oggettivamente molto difficile da controllare, andrebbe regolamentata o disincentivata. L'efficacia, la fattibilità e la stessa accettazione da parte del pubblico di un approccio di questa natura sono tutt'altro che certi; evidente è il rischio che si riaccenda il dibattito, mai del tutto sopito, sull'opportunità di dotarsi di un sistema decisionale pubblico, che molti definirebbero intrusivo, che effettui a monte le scelte per il consumatore, precludendogli la possibilità di esserne lui l'artefice. Strategie probabilmente più efficaci dovrebbero comprendere il corretto porzionamento degli alimenti, per trasmettere un messaggio chiaro sulla quantità ottimale di un alimento che può essere consumata nell'ambito di un'alimentazione equilibrata, oltre a adeguate campagne educative e informative per tutta la popolazione (20). Il ruolo al proposito delle porzioni, e delle loro dimensioni, potrebbe essere più articolato, sulla base di studi molto recenti, di quanto abitualmente si ritenga (21).

In conclusione, i dati sulla relazione tra consumi di alimenti ultra-processati e salute sono attualmente insufficienti per trarre conclusioni definitive relative al ruolo di questa variegata categoria di prodotti nell'insorgenza di malattie croniche degenerative e dei fattori di rischio ad esse correlati. Nella situazione attuale, riteniamo che essi dovrebbero fornire essenzialmente il razionale, i presupposti e identificare gli aspetti da approfondire, per allestire studi mirati, come nell'esempio della relazione tra emulsionanti e tumori prima citato. Riteniamo ingiustificata la posizione, sempre più spesso reperi-

bile in letteratura, di chi ritiene che le raccomandazioni relative al consumo di questi alimenti, nonostante tutte le criticità concettuali che le accompagnano, debbano essere immediatamente trasmesse al pubblico, senza por tempo in mezzo (22, 23). Riteniamo anche che

il dibattito su questi temi, almeno tra gli addetti ai lavori, dovrebbe tornare ad essere più sereno, evitando il crescente clima da caccia alle streghe (24), particolarmente inadatto alla metodologia di lavoro e confronto che dovrebbe caratterizzare la comunità scientifica.

## RIASSUNTO

Numerosi studi epidemiologici hanno identificato associazioni statisticamente significative tra il consumo degli alimenti definiti “ultra-processati” secondo la classificazione NOVA e un aumento dell’incidenza, nel tempo, di patologie di varia natura. Raccomandazioni a limitare il più possibile il consumo di questi alimenti, tipicamente di origine industriale e caratterizzati da un significativo impiego di trattamenti tecnologici e/o di additivi nella fase di preparazione, si vanno diffondendo sia nella letteratura scientifica e sia sui media.

Gli studi disponibili sull’argomento, tutti di natura osservazionale, non consentono tuttavia di provare, per motivi di natura strettamente metodologica, che le associazioni rilevate siano di tipo causale; la plausibilità biologica di molte di queste associazioni è inoltre bassa, e i meccanismi d’azione che vengono proposti per giustificare il danno associato al consumo di alimenti ultra-processati sono spesso puramente ipotetici, suggerendo che il consumo di quantità elevate di questi alimenti possa essere piuttosto un marcatore di comportamenti alimentari e di stile di vita non ottimali.

Alcuni studi recenti, inoltre, hanno osservato che le relazioni tra il consumo dei diversi alimenti ultra-processati e gli effetti negativi di salute sono eterogenee, e che esistono gruppi di alimenti, che in base a NOVA andrebbero limitati o proscritti in quanto ultra-processati, la cui associazione con gli end-point di salute è invece neutra o addirittura favorevole.

In un simile contesto, noi riteniamo che manchino i presupposti scientifici per categorizzare automaticamente ogni alimento ultra-processato come un pericolo per la salute. Questo approccio può anzi portare all’esclusione dal consumo di alimenti con profili nutrizionali o funzionali invece favorevoli. Le evidenze fornite dagli studi epidemiologici prima ricordati dovrebbero essere utilizzate per pianificare in modo ottimale ulteriori ricerche, finalizzate a comprendere in dettaglio quali siano gli specifici additivi o gli specifici trattamenti tecnologici, e con quali meccanismi, eventualmente responsabili delle sfavorevoli associazioni di salute rilevate.

**Parole chiave:** *Alimentazione, alimenti-ultraprocessati, NOVA, additivi, malattie degenerative, causalità.*

## Bibliografia

1. Poli A, Agostoni C, Graffigna G, Bosio C, Donini LM, Marangoni F. The complex relationship between diet, quality of life and life expectancy: a narrative review of potential determinants based on data from Italy. *Eat Weight Disord.* 2019 Jun; 24 (3): 411-419. doi: 10.1007/s40519-018-0582-2. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30264391.
2. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019 May 11; 393 (10184): 1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4. Erratum in: *Lancet.* 2021 Jun 26; 397 (10293): 2466. PMID: 30954305; PMCID: PMC6899507.
3. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018 Jan; 21 (1): 5-17. doi: 10.1017/S1368980017000234. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28322183; PMCID: PMC10261019.
4. Havemann M, Bösner S. Global Health as “umbrella term” - a qualitative study among Global Health teachers in German medical education. *Global Health.* 2018 Mar 27; 14 (1): 32. doi: 10.1186/s12992-018-0352-y. PMID: 29587856; PMCID: PMC5870065.
5. Marconi E, Capozzi F, Casiraghi E, Cotroneo R, Danielli PP, De Arcangelis E, et al. Cibi ultra-processati pro & contro. Redatto dal Gruppo di Lavoro del CLUster Agrifood Nazionale CL.A.N. e condiviso con il Gruppo di Coordinamento Nazionale di Bioeconomia (GCNB) e il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV); Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2024.
6. Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gómez-Donoso C, Loughman A, O’Neil A, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev.* 2021 Mar; 22 (3): e13146. doi: 10.1111/obr.13146. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33167080.

7. Vitale M, Costabile G, Testa R, D'Abbronzio G, Nettore IC, Macchia PE, Giacco R. Ultra-Processed Foods and Human Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr.* 2024 Jan; 15 (1): 100121. doi: 10.1016/j.advnut.2023.09.009. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38245358; PMCID: PMC10831891.
8. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ.* 2024 Feb 28; 384: e077310. doi: 10.1136/bmj-2023-077310. PMID: 38418082; PMCID: PMC10899807.
9. Visioli F, Marangoni F, Fogliano V, Del Rio D, Martinez JA, Kuhnle G, et al. The ultra-processed foods hypothesis: a product processed well beyond the basic ingredients in the package. *Nutr Res Rev.* 2023 Dec; 36 (2): 340-350. doi: 10.1017/S0954422422000117. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35730561.
10. Cordova R, Viallon V, Fontvieille E, Peruchet-Noray L, Jansana A, Wagner KH, et al. Consumption of ultra-processed foods and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Nov 14; 35: 100771. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100771. PMID: 38115963; PMCID: PMC10730313.
11. Visioli F, Del Rio D, Fogliano V, Marangoni F, Poli A. Ultra processed foods and cancer. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Feb 12; 38: 100863. doi: 10.1016/j.lanep.2024.100863. PMID: 38371326; PMCID: PMC10874706.
12. Freisling H, Córdova R, Aune D, Wagner KH. Ultra processed foods and cancer-authors' reply. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Feb 12; 38: 100865. doi: 10.1016/j.lanep.2024.100865. PMID: 38375449; PMCID: PMC10875608.
13. Vellinga RE, van den Boomgaard I, MA Boer J, van der Schouw YT, Harbers MC, Verschuren WMM, et al. Different Levels of Ultraprocessed Food and Beverage Consumption and Associations with Environmental Sustainability and All-cause Mortality in EPIC-NL. *Am J Clin Nutr.* 2023 Jul; 118 (1): 103-113. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.05.021. Epub 2023 May 18. PMID: 37207984.
14. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Debras C, Druesne-Pecollo N, et al. Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Intern Med.* 2020 Feb 1; 180 (2): 283-291. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5942. PMID: 31841598; PMCID: PMC6990737.
15. Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med.* 2020 Aug 27; 17 (8): e1003256. doi: 10.1371/journal.pmed.1003256. PMID: 32853224; PMCID: PMC7451582.
16. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019 May 29; 365: 11451. doi: 10.1136/bmj.11451. PMID: 31142457; PMCID: PMC6538975.
17. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ.* 2018 Feb 14; 360: k322. doi: 10.1136/bmj.k322. PMID: 29444771; PMCID: PMC5811844.
18. Sellem L, Srour B, Javaux G, Chazelas E, Chassaing B, Viennois E, et al. Food additive emulsifiers and cancer risk: Results from the French prospective NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med.* 2024 Feb 13; 21 (2): e1004338. doi: 10.1371/journal.pmed.1004338. PMID: 38349899; PMCID: PMC10863884.
19. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* 2019 Jul 2; 30 (1): 67-77.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.008. Epub 2019 May 16. Erratum in: *Cell Metab.* 2019 Jul 2; 30 (1): 226. Erratum in: *Cell Metab.* 2020 Oct 6; 32 (4): 690. PMID: 31105044; PMCID: PMC7946062.
20. Carruba MO, Ragni M, Ruocco C, Aliverti S, Silano M, Amico A, et al. Role of Portion Size in the Context of a Healthy, Balanced Diet: A Case Study of European Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Mar 22; 20 (6): 5230. doi: 10.3390/ijerph20065230. PMID: 36982138; PMCID: PMC10049364.
21. Fuchs BA, Pearce AL, Rolls BJ, Wilson SJ, Rose EJ, Geier CF, Keller KL. Does 'portion size' matter? Brain responses to food and non-food cues presented in varying amounts. *Appetite.* 2024 Feb 27; 196: 107289. doi: 10.1016/j.appet.2024.107289. Epub ahead of print. PMID: 38423300.
22. Monteiro CA, Martínez-Steele E, Cannon G. Reasons to avoid ultra-processed foods. *BMJ.* 2024 Feb 28; 384: q439. doi: 10.1136/bmj.q439. PMID: 38418096.
23. Touvier M, da Costa Louzada ML, Mozaffarian D, Baker P, Juul F, Srour B. Ultra-processed foods and cardiometabolic health: public health policies to reduce consumption cannot wait. *BMJ.* 2023 Oct 9; 383: e075294. doi: 10.1136/bmj-2023-075294. PMID: 37813465; PMCID: PMC10561017.
24. Coombes R. Row over ultra-processed foods panel highlights conflicts of interest issue at heart of UK science reporting. *BMJ.* 2023 Nov 1; 383: 2514. doi: 10.1136/bmj.p2514. PMID: 37914181.

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**

# AMERICAN HEART ASSOCIATION 2023

**MANUELA CASULA**

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

*Nel mese di novembre 2023, si è tenuto a Philadelphia (Pennsylvania)  
il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA)*

## **Primi risultati promettenti con la modifica del DNA per abbassare le LDL: il trial HEART-1**

Il primo studio sull'uomo di una terapia genica progettata per ridurre il colesterolo LDL (LDL-C) ha dimostrato che il trattamento funziona in un piccolo gruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH). Sebbene uno dei quattro pazienti del gruppo a più alto dosaggio abbia avuto un infarto miocardico il giorno successivo alla somministrazione del trattamento, gli sperimentatori hanno sufficiente fiducia per procedere con la fase successiva dello studio.

Lo studio HEART-1 era una sperimentazione di fase 1b di VERVE-101, un meccanismo di editing genico basato su CRISPR progettato per inattivare il gene epatico PCSK9. VERVE-101 è stato progettato per essere un trattamento a ciclo unico per trattare specificamente l'HeFH. Si tratta di una nanoparticella lipidica che incapsu-

la due nanoparticelle di RNA che vengono assorbite dagli epatociti nel fegato dal sangue tramite il recettore LDL. Poi la proteina editor basata su A-G e la proteina mRNA guida trovano insieme il gene PCSK9 nel fegato. La modifica di una singola base di DNA in una posizione del gene PCSK9 è in grado di disattivare la produzione di PCSK9 nelle cellule epatiche.

Sono stati presentati i risultati intermedi dei primi 10 pazienti trattati nello studio in aperto, a dose singola ascendente. I pazienti erano maschi e femmine, di età compresa tra i 18 e i 75 anni, con HeFH, malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata e ipercolesterolemia incontrollata nonostante la terapia lipidica massimamente tollerata. Hanno ricevuto quattro dosi diverse: tre pazienti hanno ricevuto ciascuno 0,1, 0,3 e 0,45 mg/kg; un paziente ha ricevuto 0,6 mg/kg. Le riduzioni dei livelli di PCSK9 nel sangue sono state misurate in tutti i gruppi di dosaggio a 4 settimane, ma sono state più pronunciate nei due gruppi a dosaggi più alti.

---

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula

[manuela.casula@unimi.it](mailto:manuela.casula@unimi.it)

Due pazienti nel gruppo da 0,45 mg/kg hanno registrato riduzioni del 59% e dell'84%. L'unico paziente nel braccio da 0,6 mg/kg ha avuto una riduzione del 47%. I benefici si sono estesi anche al colesterolo LDL, con i pazienti con le dosi più elevate che hanno registrato riduzioni del 39%, 48% e 55%.

Due pazienti hanno avuto gravi eventi cardiovascolari. Uno nel braccio da 0,3 mg/kg è morto per arresto cardiaco 5 settimane dopo aver ricevuto l'infusione. Un paziente nel braccio da 0,45 mg/kg ha avuto un infarto del miocardio un giorno dopo aver ricevuto l'infusione e poi una tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT) 4 settimane dopo. Un gruppo di revisione indipendente ha stabilito che gli eventi CV erano in linea con i risultati dei pazienti ad alto rischio e non erano direttamente correlati al trattamento.

Il passo successivo prevede di continuare solo con le dosi di 0,45 e 0,6 mg/kg e di arruolare una coorte di espansione nel 2024, con l'intenzione di avviare uno studio di fase 2 randomizzato e controllato con placebo nel 2025.

### **Il nuovo inibitore della PCSK9 consente intervalli di trattamento di 3 mesi: il trial REMAIN-2**

Uno studio clinico su un inibitore della PCSK9 che può essere iniettato ogni 1-3 mesi come terapia aggiuntiva per i pazienti con LDL-C elevato ha dimostrato di ridurre il colesterolo fino a un anno. I risultati provengono dallo studio di fase 3 REMAIN-2.

Recaticimab ha dimostrato un'emivita compresa tra 18,6 e 27,4 giorni rispetto agli 11-17 giorni di alirocumab ed evolocumab, e quindi ogni trattamento può essere prolungato.

REMAIN-2 ha randomizzato 692 pazienti a uno dei tre bracci di dosaggio di recaticimab rispetto al placebo: 150 mg/kg ogni 4 settimane, 300 mg/kg ogni 8 settimane e 450 mg/kg ogni 12 settimane. Lo studio è stato condotto da giugno 2021 a marzo 2023. L'età media dei par-

tecipanti era di 56 anni e il 64% erano uomini. Un'alta percentuale di pazienti, dall'87% al 93,5%, ha completato lo studio in tutti i gruppi. Tutti i partecipanti avevano livelli elevati di LDL-C nonostante la terapia con statine.

Recaticimab ha portato a una riduzione dell'LDL-C dal 53,4% al 62% rispetto al placebo a 24 settimane, con un effetto simile in tutti i regimi di dosaggio. Questo livello di riduzione è stato mantenuto fino a 48 settimane. Il trattamento ha avuto un impatto positivo anche su altri livelli di lipidi: i livelli di non-HDL-C sono diminuiti dal 55% al 47%, i livelli di apolipoproteina B (ApoB) sono scesi dal 53% al 42% e i valori di lipoproteina(a) sono scesi dal 39,5% al 29%.

### **Riduzioni durature della Lp(a) ottenute con un nuovo farmaco a base di siRNA**

In uno studio clinico multicentrico di fase iniziale, sono state ottenute ampie riduzioni della lipoproteina(a), o Lp(a), con un piccolo RNA interferente (siRNA) ben tollerato, lepodisiran.

La riduzione della Lp(a) sierica nei pazienti che ricevevano lepodisiran era dipendente dalla dose. Gli eventi avversi correlati al farmaco sono stati poco comuni e generalmente simili tra tutte le dosi di lepodisiran e il gruppo placebo.

Lo studio ha arruolato 12 partecipanti nel gruppo placebo e sei in ciascuno dei gruppi di dosaggio di lepodisiran (4 mg, 12 mg, 32 mg, 96 mg, 304 mg e 608 mg). Tutte le dosi e il placebo sono stati somministrati una volta per via sottocutanea con un follow-up previsto fino a 48 settimane.

Il singolo evento avverso più comune, condiviso da coloro che sono stati assegnati in modo casuale al placebo, è stata la reazione al sito di iniezione. Non si sono verificati eventi avversi, comprese le anomalie di laboratorio, persistenti e chiaramente diversi per i soggetti assegnati a qualsiasi dose di lepodisiran rispetto al placebo.

La variazione percentuale mediana massima della Lp(a) sierica fino al 337° giorno di follow-

up è stata del 5% nel gruppo placebo. Nei gruppi di trattamento attivo, le riduzioni sono state del 41% con 4 mg, 59% con 12 mg, 76% con 32 mg, 96% con 304 mg e 97% con 608 mg. Queste riduzioni sono state generalmente mantenute per tutta la durata della terapia.

### **Apixaban riduce l'ictus ma aumenta il sanguinamento nella fibrillazione atriale subclinica: il trial ARTESIA**

Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) subclinica rilevata da dispositivi impiantati come pacemaker o loop recorder, l'anticoagulazione orale con apixaban ha comportato un rischio minore di ictus o embolia sistemica rispetto all'aspirina, ma un rischio maggiore di emorragia maggiore nello studio ARTESIA. I risultati sembrano essere in contrasto con lo studio NOAH-AFNET 6, recentemente riportato, che non ha mostrato una riduzione dell'ictus con l'anticoagulante edoxaban rispetto al placebo in un gruppo di pazienti simile.

Tuttavia, i ricercatori principali di entrambi gli studi affermano che gli studi mostrano risultati coerenti: entrambi hanno riscontrato un tasso di ictus inferiore a quello atteso in questa popolazione, ma gli intervalli di confidenza per la riduzione dell'ictus con l'anticoagulazione si sovrappongono, suggerendo che probabilmente c'è un effetto, anche se inferiore a quello della FA clinica.

La domanda principale è se la riduzione dell'ictus con l'anticoagulazione sia superiore all'aumento dei sanguinamenti maggiori.

Una nuova meta-analisi dei due studi ha dimostrato che l'anticoagulazione orale con edoxaban o apixaban riduce il rischio di ictus ischemico di circa un terzo e aumenta i sanguinamenti maggiori di circa il doppio. In numeri assoluti, nei due studi combinati si sono verificati tre ictus ischemici in meno ogni 1.000 anni-paziente con anticoagulazione, al costo di sette emorragie maggiori in più. Jeff Healey, Population Health Research Institute, McMaster Uni-

versity, Hamilton, Ontario, Canada, sperimentatore principale dello studio ARTESIA, ritiene che i rischi e i benefici debbano essere valutati nei singoli pazienti, e che ci sono alcuni gruppi di pazienti che beneficeranno del trattamento anticoagulante. Sono però necessarie ulteriori ricerche per comprendere come individuare questi pazienti. Paulus Kirchhof, University Heart and Vascular Center Hamburg, Germania, sperimentatore principale dello studio NOAH-AFNET 6, ha sottolineato come entrambi gli studi abbiano dimostrato che il tasso di ictus è basso in questi pazienti, non ritenendo che gli episodi di fibrillazione atriale rilevati dai dispositivi costituiscano un rischio di ictus sufficiente a giustificare l'anticoagulazione, dato il rischio di sanguinamento.

Per lo studio ARTESIA, 4.012 pazienti con fibrillazione atriale rilevata dal dispositivo e altri fattori di rischio clinico per l'ictus sono stati randomizzati al trattamento con apixaban (5 mg due volte al giorno) o aspirina (81 mg al giorno). Dopo un follow-up medio di 3,5 anni, l'endpoint primario – ictus o embolia sistemica – si è verificato in 55 pazienti del gruppo apixaban (0,78% per anno-paziente) rispetto a 86 pazienti del gruppo aspirina (1,24% per anno-paziente), con un hazard ratio (HR) di 0,63 (0,45-0,88). Nella popolazione "on treatment", il tasso di emorragia maggiore è stato dell'1,71% per anno-paziente nel gruppo apixaban e dello 0,94% per anno-paziente nel gruppo aspirina (HR 1,80; 1,26-2,57). Emorragie fatali si sono verificate in cinque pazienti nel gruppo apixaban e in otto pazienti nel gruppo aspirina. L'emorragia intracranica sintomatica si è verificata in 12 pazienti con apixaban e in 15 pazienti con aspirina.

Lo studio NOAH-AFNET 6, precedentemente riportato, ha randomizzato 2.538 pazienti con FA subclinica e fattori di rischio aggiuntivi per l'ictus all'anticoagulazione con edoxaban o placebo. Lo studio è stato interrotto precocemente, perciò risulta sottopotenziato, ma non ha riscontrato differenze tra i gruppi nell'inci-

denza dell'endpoint composito di ictus, embolia sistemica o morte per cause cardiovascolari o nell'incidenza di ictus, sebbene sia stato riscontrato un rischio maggiore di emorragie maggiori.

Ulteriori analisi dei dati di ARTESIA cercheranno di individuare l'effetto dell'uso concomitante di aspirina, non permessa nel trial NOAH-AFNET 6 nel gruppo di anticoagulazione e assunta da circa la metà dei pazienti del gruppo placebo che avevano un'indicazione per il suo uso. Gli autori della meta-analisi sottolineano che l'omissione dell'aspirina in quasi la metà dei pazienti di controllo nel NOAH-AFNET 6 e l'interruzione anticipata dello studio potrebbero aver portato a una stima leggermente più alta dell'eccesso di sanguinamenti maggiori con l'anticoagulazione.

### **Il potenziale beneficio di Dapagliflozin dopo un IMA non è un obbligo: il trial DAPA-MI**

La somministrazione dell'inibitore SGLT-2 dapagliflozin a pazienti con infarto miocardico acuto (MI) e funzione sistolica ventricolare sinistra compromessa, ma senza diabete o insufficienza cardiaca cronica, ha migliorato in modo significativo un composito di esiti cardiovascolari, come suggerisce lo studio DAPA-MI, randomizzato, basato su un registro europeo.

È stato però sottolineato come DAPA-MI non suggerisca un nuovo mandato per espandere l'inibizione del SGLT-2 a una popolazione isolata di MI senza altre indicazioni per gli inibitori del SGLT-2, ma supporta la sicurezza del suo uso tra i pazienti con sindromi coronariche acute. Tuttavia, questi risultati non indicano una mancanza di beneficio clinico nei pazienti con precedente MI e una qualsiasi delle condizioni precedentemente identificate – una storia di diabete, insufficienza cardiaca coronarica o malattia renale cronica – in cui l'inibizione del SGLT-2 rimane un pilastro della terapia medica indirizzata dalle linee guida.

### **Semaglutide, un nuovo percorso per la riduzione del rischio CVD: il trial SELECT**

I risultati finali dello studio SELECT hanno dimostrato che il farmaco anti-obesità semaglutide ha prodotto una riduzione consistente di circa il 20% rispetto al placebo dei principali endpoint di eventi cardiovascolari nel corso dei circa 3 anni di follow-up in pazienti con sovrappeso o obesità e malattie cardiovascolari ma non diabete.

Lo studio ha coinvolto 17.604 pazienti con una storia di malattie cardiovascolari e un indice di massa corporea (IMC) pari o superiore a 27 (media 33), che sono stati randomizzati all'agonista del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) semaglutide, somministrato per iniezione sottocutanea una volta alla settimana a una dose gradualmente crescente fino a 2,4 mg al giorno alla 16<sup>a</sup> settimana, o al placebo. Il livello medio di emoglobina glicata al basale era del 5,8% e il 66,4% dei pazienti soddisfaceva i criteri per il prediabete.

I pazienti hanno perso in media il 9,4% del peso corporeo nei primi 2 anni con semaglutide rispetto allo 0,88% con placebo. L'endpoint cardiovascolare primario – un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico (MI) non fatale o ictus non fatale – è stato ridotto in modo significativo, con un hazard ratio di 0,80 (IC 95% CI 0,72-0,90). La morte per cause cardiovascolari, il primo endpoint secondario di conferma, ha mostrato una riduzione del 15%, ma non ha soddisfatto i criteri di significatività statistica e, a causa del disegno gerarchico dello studio, non è stato possibile eseguire il test di superiorità per gli altri endpoint secondari di conferma. Tuttavia, i risultati hanno mostrato riduzioni di circa il 20% per l'endpoint composito dell'insufficienza cardiaca e per la mortalità per tutte le cause, e sono stati osservati effetti direzionalmente coerenti per tutti gli endpoint secondari di supporto.

È stato sottolineato come questi dati dimo-

strino un'ipotesi da molti condivisa: perdere peso può ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Data la portata epidemica della prevalenza di obesità nel mondo, queste evidenze sono destinate a cambiare profondamente la pratica clinica e a impattare con decisione sulle strategie di prevenzione cardiovascolare.

### **L'interpretazione AI della CCTA svela il valore dell'infiammazione come fattore di rischio CV: lo studio ORPHAN**

Con l'aiuto dell'intelligenza artificiale (IA), l'infiammazione arteriosa misurata con l'angiografia a tomografia computerizzata coronarica (CCTA) può prevedere eventi fatali e non fatali nei pazienti con coronaropatia (CAD) non ostruttiva, secondo uno studio che suggerisce come questo approccio cambierebbe il trattamento circa la metà delle volte.

Nei pazienti con CAD non ostruttiva, la misurazione CCTA dell'infiammazione sulla base dell'indice di attenuazione del grasso pericoronarico (FAI), marker del disturbo immuno-infiammatorio coronarico e strettamente correlato alla vulnerabilità della placca, predice eventi cardiaci fatali e non fatali indipendentemente dai punteggi di rischio clinico e dall'interpretazione CCTA di routine.

Questa analisi si è basata sui dati di ORPHAN, uno studio in corso che prevede di raccogliere i dati di 250.000 CCTA. Gli obiettivi erano molteplici. Il primo era quello di valutare la necessità e il ruolo della CCTA per stratificare il rischio dei pazienti senza CAD ostruttiva. Un secondo obiettivo era valutare se il punteggio di infiammazione FAI può quantificare il rischio residuo in questi pazienti. Sulla base delle risposte a queste domande, gli sperimentatori hanno poi proceduto a determinare se un modello di rischio basato sulla IA che combina i dati del punteggio FAI e dei fattori di rischio tradizionali sia ampiamente generalizzabile e, inoltre, se la riclassificazione dei pazienti sia un valido supporto alla loro gestione clinica.

Ad oggi, ORPHAN, che conta diversi siti partecipanti nel Regno Unito, in Europa, negli Stati Uniti, in Sud America, in Asia e in Australia, dispone di dati su oltre 100.000 CCTA. Circa 40.000 sono stati elaborati. Di questi, l'82% presentava CAD non ostruttiva e il restante malattia ostruttiva. Valutando tutti i pazienti, quelli nel quartile FAI più alto avevano un hazard ratio (HR) per MACE più di sei volte superiore (HR 6,76;  $p < 0,001$ ) e un rischio di mortalità cardiaca più di 20 volte superiore (HR 20,20;  $p < 0,001$ ) rispetto a quelli nel primo quartile, indipendentemente dagli altri fattori di rischio. Se valutato nella malattia non ostruttiva, il valore predittivo del FAI era ancora maggiore. Nei pazienti con CAD ostruttiva, l'aumento del rischio di MACE per il quarto quartile rispetto al primo era triplicato (HR 3,15;  $p < 0,001$ ), ma era quasi quintuplicato tra i pazienti con CAD non ostruttiva (HR 4,77;  $p < 0,001$ ). Gli aumenti per la mortalità cardiaca erano rispettivamente cinque volte (HR 5,15;  $p < 0,001$ ) e più di 10 volte (HR 10,49;  $p < 0,001$ ) in questi gruppi.

Quando un modello di rischio basato sull'IA che incorporava la FAI e altri fattori di rischio cardiovascolare è stato applicato retrospettivamente ai dati ORPHAN, le linee grafiche degli eventi previsti e reali erano quasi sovrapponibili per un follow-up di 10 anni. Quando questo modello di IA basato sull'infiammazione è stato valutato rispetto alla previsione del rischio standard nei pazienti con CAD non ostruttiva, il 30% dei pazienti è stato riclassificato in una categoria di rischio superiore e il 10% in una categoria di rischio inferiore. Quando i calcoli del rischio di IA sono stati forniti ai medici di quattro ospedali, hanno portato a cambiamenti di gestione in circa la metà dei pazienti.

### **Una strategia basata sul farmacista mette più pazienti in cura con le statine**

In due studi condotti in parallelo per testare diverse strategie, quella che prevedeva il rinvio

automatico a un farmacista è apparso superiore a quella che utilizzava avvisi diretti al medico per aumentare il numero di pazienti a rischio che ricevevano una prescrizione di statine. Gli studi paralleli facevano parte del programma SUPER LIPID, creato per generare strategie basate sull'evidenza per aumentare la percentuale di pazienti a rischio che assumono statine. I dati attuali mostrano che almeno il 50% dei pazienti indicati per l'assunzione di statine ad alta intensità negli Stati Uniti non le assume.

Per entrambi gli studi, i candidati alla terapia con statine sono stati identificati attraverso un algoritmo applicato ai dati delle cartelle cliniche elettroniche. Entrambi hanno confrontato l'impatto dell'intervento rispetto a un periodo di base di cure abituali.

Nella prima strategia, i referral sono stati generati dai record elettronici e inviati direttamente al farmacista. Una volta ricevuto, il far-

macista verificava che l'ordine fosse appropriato e chiamava direttamente il paziente per discutere l'inizio della terapia. I pazienti che accettavano di iniziare una statina ricevevano una prescrizione e venivano seguiti dal farmacista. Nell'altra strategia, i medici che assistevano candidati identificati dai record elettronici hanno ricevuto avvisi durante gli incontri con i pazienti.

Con l'approccio mediato dal farmacista, il tasso di candidati alle statine che ha ricevuto una prescrizione è passato dal 15,2 pre-intervento al 31,6 post-intervento (OR 2,22; 1,47-3,37). Inoltre, la percentuale di pazienti che ricevevano una dose appropriata di statine è passata dal 7,7% nel periodo di cura abituale al 24,8% nel periodo di intervento (OR 6,79; IC 95% 4,00-11,53). L'approccio che ha previsto alert indirizzati al medico ha portato a una prescrizione solo nel 4,6% dei casi.

