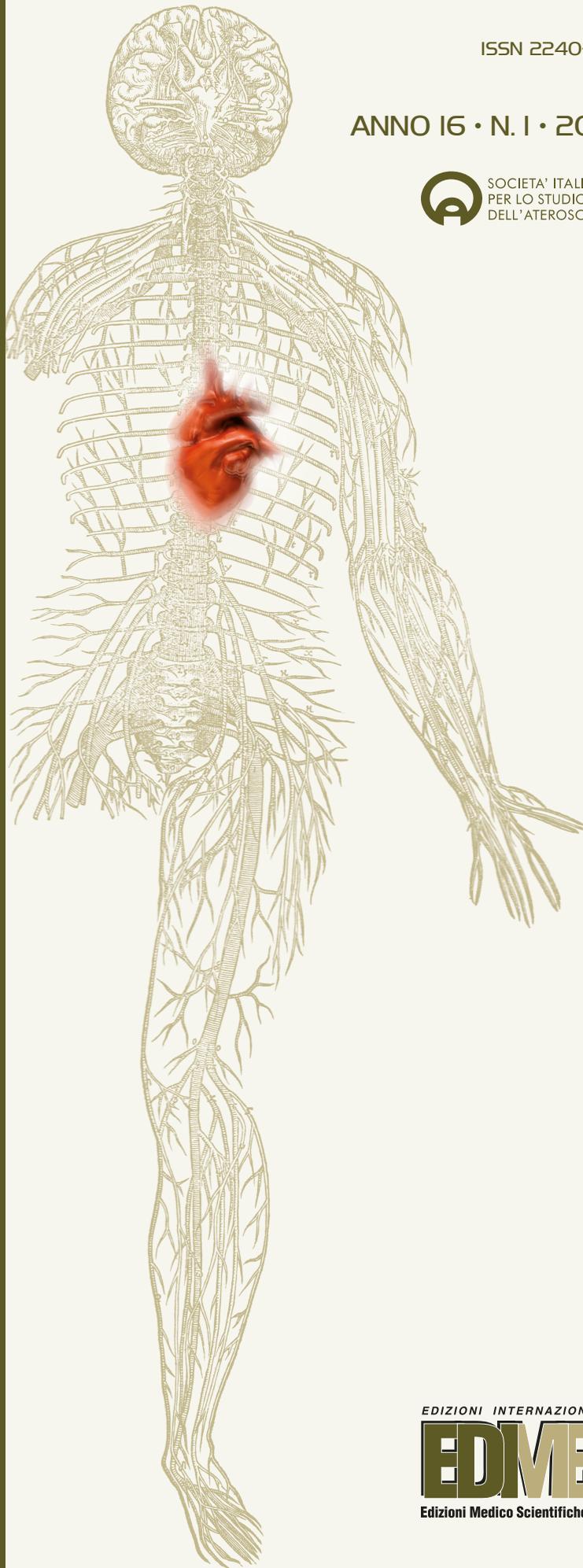


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

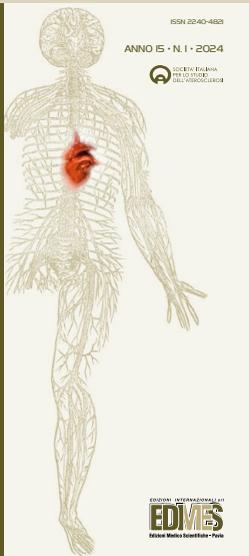
ANNO 16 • N. 1 • 2025

 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. Salvioli, A. Ventura

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

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

Segreteria editoriale
E. Loggia
R. Zecca

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

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

SOMMARIO

■ FISIOPATOLOGIA

Acido Urico e Malattie Cardiovascolari.

L'Esperienza dello Studio URRAH..... 7

Uric Acid and Cardiovascular Diseases. Experiences in the URRAH study

C.M. Barbagallo, R. Gaetani, F. Angeli, M. Bombelli, F. Cappelli, E. Casiglia,
R. Cianci, M. Ciccarelli, A.F.G. Cicero, M. Cirillo, P. Cirillo, L. D'Elia,
R. Dell'Oro, G. Desideri, C. Ferri, F. Galletti, L. Gesualdo, C. Giannattasio,
G. Grassi, G. Iaccarino, L. Lipka, F. Mallamaci, A. Maloberti, S. Masi,
M. Masulli, A. Mazza, A. Mengozzi, M.L. Muiasan, P. Nazzaro, P. Palatini,
G. Parati, R. Pontremoli, F. Quarti-Trevano, M. Rattazzi, G. Reboldi, G. Rivasi,
E. Russo, M. Salvetti, V. Tikhonoff, G. Tocci, A. Ungar, P. Verdecchia, F. Viazzi,
A. Viridis, M. Volpe, C. Borghi, per il Working Group on Uric Acid
and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA)

■ MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

**Il valore del rigore metodologico alle soglie dell'intelligenza
artificiale: applicazione nell'ambito della diagnosi complessa
di un paziente ad alto rischio cardiovascolare..... 17**

**The value of methodological rigor at the threshold of artificial
intelligence: application in the complex diagnosis of a patient
at high cardiovascular risk**

M. Prastaro, A. Pirani

■ FATTORI DI RISCHIO

**La complessa relazione tra artrite reumatoide,
artrite psoriasica e patologie cardiovascolari..... 23**

**The complex relationship between rheumatoid arthritis,
psoriatic arthritis and cardiovascular diseases**

A. Alunno, C. Ferri, F. Carubbi

■ SISA LIPID ACADEMY

Report dalla Sisa Lipid Academy - Modena 2024 32

Report From SISA Lipid Academy - Modena 2024

A. Giammanco, C. Pavanetto, V. Bianconi, D. D'Ardes

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

American Heart Association 2024 37

M. Casula

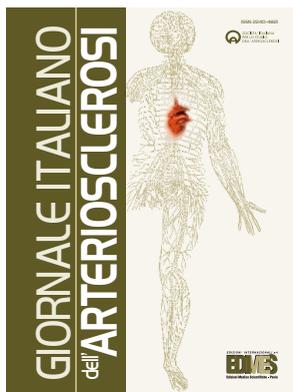
EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA
Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it



Consiglio Direttivo SISA

Alberico L. Catapano - *Presidente*
Carlo M. Barbagallo
Marco Bucci
Laura D'Erasmus
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)
Agostino Di Ciaula
(Appulo-Lucana)
Gabriella Iannuzzo (Campania)
Daniele Pastori (Lazio)
Alberto Corsini (Lombardia)
Katia Bonomo (Piemonte-
Liguria-Valle d'Aosta)
Antonio Manca (Sardegna)
Giuseppe Mandraffino
(Siculo-Calabra)
Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)
Marcello Rattazzi (Triveneto)
Massimo R. Mannarino (Umbria)



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI

Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

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

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

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

Condizioni di abbonamento

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

Periodicità

Trimestrale

Scopi

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

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

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

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

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

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

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

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare

le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

Il frontespizio dovrà contenere:

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

– **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.

– **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

– **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

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

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

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

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

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50. Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

– **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.

– **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

– **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

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

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

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

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un 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

■ FISIOPATOLOGIA

Acido Urico e Malattie Cardiovascolari. L'Esperienza dello Studio URRAH

Da molto tempo è stata osservata una stretta relazione tra acido urico sierico (SUA) e le malattie cardiovascolari. Tuttavia, esistono ancora molti dubbi sugli aspetti fisiopatologici di tale relazione. In particolare, non è ancora ben chiaro se l'acido urico possa determinare un danno vascolare diretto o se esse rappresenti solo un marker di disturbi metabolici potenzialmente pro-aterogeni. La pubblicazione è la descrizione dell'organizzazione e dei principali risultati dello studio collaborativo URRAH basato su un ampio database di studi epidemiologici e clinici condotti su pazienti ambulatoriali distribuiti su tutto il territorio nazionale. Nell'articolo vengono descritti i livelli soglia di acido urico per la predizione del rischio di eventi cardiovascolari e i rapporti fisiopatologici tra uricemia e alcune condizioni cliniche – funzionalità renale e cardiaca, dislipidemie e malattie metaboliche – in grado di modulare il rischio cardiovascolare.

Uric Acid and Cardiovascular Diseases. Experiences in the URRAH study

A close relationship between serum uric acid (SUA) and cardiovascular disease has long been observed. However, there are still many doubts about the physiopathological aspects of this relationship. It is not yet clear whether uric acid can cause direct vascular damage or whether it is only a marker of potentially pro-atherogenic metabolic disorders. The publication describes the organization and main results of the URRAH collaborative study based on a large database of epidemiological and clinical studies conducted on outpatients distributed throughout the country. The article describes the threshold levels of uric acid for the prediction of the risk of cardiovascular events and the physiopathological relationships between uricemia and some clinical conditions - renal and cardiac function, dyslipidemias and metabolic diseases - able to modulate cardiovascular risk.

■ MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

Il valore del rigore metodologico alle soglie dell'intelligenza artificiale: applicazione nell'ambito della diagnosi complessa di un paziente ad alto rischio cardiovascolare

Attualmente, sta divenendo sempre più importante la comprensione delle potenzialità in campo medico dell'applicazione dell'intelligenza artificiale che si propone di simulare l'intelligenza umana (il ragionamento, l'apprendimento, la pianificazione e la creatività) attraverso l'ottimizzazione di processi matematici. L'articolo mostra le potenzialità dell'applicazione dell'intelligenza artificiale alla soluzione di un caso clinico di un giovane paziente di sesso maschile affetto da alterazioni metaboliche.

The value of methodological rigor at the threshold of artificial intelligence: application in the complex diagnosis of a patient at high cardiovascular risk

Currently, it is becoming increasingly important to understand the potential in the medical field of the application of artificial intelligence that aims to simulate human intelligence (reasoning, learning, planning and creativity) through the optimization of mathematical processes. The article shows the potential of the application of artificial intelligence to the solution of a clinical case of a young male patient affected by metabolic alterations.

■ FATTORI DI RISCHIO

La complessa relazione tra artrite reumatoide, artrite psoriasica e patologie cardiovascolari

Il rischio cardiovascolare è elevato nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica. L'aumentato rischio cardiovascolare riflette la presenza di uno stato infiammatorio cronico, l'aumentata presenza di fattori di rischio tradizionali e gli effetti avversi di alcune terapie. La rassegna presenta in dettaglio i meccanismi immunologici pro-aterogeni nelle due malattie e descrive la differente prevalenza e presentazione in esse dei diversi fattori di rischio. Infine, gli Autori descrivono i migliori algoritmi per la predizione del rischio cardiovascolare da impiegare nei pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica.

The complex relationship between rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and cardiovascular diseases

Cardiovascular risk is high in patients with chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. The increased cardiovascular risk reflects the presence of a chronic inflammatory state, the increased presence of traditional risk factors and the adverse effects of some therapies. The review presents in detail the pro-atherogenic immunological mechanisms in the two diseases and describes the different prevalence and presentation of traditional risk factors in them. Finally, the Authors describe the best algorithms for the prediction of cardiovascular risk to be used in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis.

■ SISA LIPID ACADEMY

Report dell'ottavo Corso Avanzato di Lipidologia Clinica

A Modena, il 4 e 5 luglio 2024 si è tenuto presso la Fondazione San Carlo l'ottavo "Corso avanzato di lipidologia clinica" promosso dalla SISA e dedicato a giovani laureati in medicina ed altre discipline biomediche che svolgono la loro attività nell'ambito di strutture universitarie ed ospedaliere. Il Report descrive brevemente le principali tematiche trattate sottolineando le più importanti novità nel campo delle dislipidemie, dei fattori di rischio e, più in generale, della prevenzione cardiovascolare. L'attività didattica è stata impostata alla massima informalità con ampio spazio lasciato alla discussione e alla partecipazione attiva dei discenti. Essa si è svolta attraverso lo svolgimento di lezioni, discussioni di casi clinici ed attività a piccoli gruppi.

Report of the eighth Advanced Course in Clinical Lipidology

In Modena, on 4 and 5 July 2024, the eighth "Advanced Course in Clinical Lipidology" promoted by SISA and dedicated to young graduates in medicine and other biomedical disciplines who carry out their activity in university and hospital facilities was held at the San Carlo Foundation. The Report briefly describes the main topics covered, highlighting the most important innovations in the field of dyslipidaemia, risk factors and, more generally, cardiovascular prevention. The teaching activity was set to maximum informality with ample space left for discussion and active participation of the students. It was carried out through lectures, discussions of clinical cases and small group activities.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

American Heart Association 2024

FISIOPATOLOGIA

ACIDO URICO E MALATTIE CARDIOVASCOLARI. L'ESPERIENZA DELLO STUDIO URRAH

Uric Acid and Cardiovascular Diseases. Experiences in the URRAH study

**C.M. BARBAGALLO¹, R. GAETANI¹, F. ANGELI^{2,3}, M. BOMBELLI⁴, F. CAPPELLI⁵,
E. CASIGLIA⁶, R. CIANCI⁷, M. CICCARELLI⁸, A.F.G. CICERO^{9,10}, M. CIRILLO¹¹, P. CIRILLO¹²,
L. D'ELIA¹³, R. DELL'ORO¹⁴, G. DESIDERI¹⁵, C. FERRI¹⁵, F. GALLETTI¹³, L. GESUALDO¹²,
C. GIANNATTASIO^{16,17}, G. GRASSI¹⁴, G. IACCARINO¹³, L. LIPPA¹⁸, F. MALLAMACI¹⁹,
A. MALOBERTI^{16,17}, S. MASI⁵, M. MASULLI¹³, A. MAZZA²⁰, A. MENGOZZI^{5,21,22},
M.L. MUIESAN²³, P. NAZZARO²⁴, P. PALATINI⁶, G. PARATI^{25,26}, R. PONTREMOLI^{27,28},
F. QUARTI-TREVANO¹⁴, M. RATTAZZI²⁹, G. REBOLDI³⁰, G. RIVASI³¹, E. RUSSO²⁷,
M. SALVETTI²³, V. TIKHONOFF³², G. TOCCI³³, A. UNGAR³¹, P. VERDECCHIA³⁴, F. VIAZZI^{27,28},
A. VIRDIS⁵, M. VOLPE^{35,36}, C. BORGHI^{9,10} PER IL WORKING GROUP ON URIC ACID
AND CARDIOVASCULAR RISK OF THE ITALIAN SOCIETY OF HYPERTENSION (SIIA)**

¹Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties (PROMISE), Università degli Studi di Palermo; ²Department of Medicine and Technological Innovation (DiMIT), University of Insubria, Varese; ³Department of Medicine and Cardiopulmonary Rehabilitation, Maugeri Care and Research Institutes, IRCCS Tradate, Varese; ⁴Internal Medicine, Pio XI Hospital of Desio, ASST Brianza, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca; ⁵Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ⁶Studium Patavinum, Department of Medicine, University of Padua; ⁷Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome; ⁸Department of Medicine and Surgery, University of Salerno; ⁹Hypertension and Cardiovascular Disease Research Center, Medical and Surgical Sciences Department, Alma Mater Studiorum University of Bologna; ¹⁰Cardiovascular medicine unit, Heart-Chest-Vascular Department, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ¹¹Department of Public Health, "Federico II" University of Naples; ¹²Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica - (DiMePRE-J), "Aldo Moro" University of Bari; ¹³Department of Clinical Medicine and Surgery, "Federico II" University of Naples; ¹⁴Clinica Medica, Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca; ¹⁵Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila; ¹⁶Cardiology IV, "A.De Gasperi's" Department, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan; ¹⁷School of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milan; ¹⁸Italian Society of General Medicine (SIMG), Avezzano;

Indirizzo per la corrispondenza

Carlo M. Barbagallo
carlo.barbagallo@unipa.it

¹⁹Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation GOM "Bianchi-Melacrino-Morelli" & CNR-IFC, Institute of Clinical Physiology, Research Unit of Clinical Epidemiology and Physiopathology of Renal Diseases and Hypertension (European Society of Hypertension, ESH, 56 Excellence Centre) of Reggio Calabria; ²⁰Department of Internal Medicine, Santa Maria Della Misericordia General Hospital, AULSS 5 Polesana, Rovigo; ²¹Center for Translational and Experimental Cardiology (CTEC), Department of Cardiology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Schlieren, Switzerland; ²²Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa; ²³Department of Clinical and Experimental Sciences, Centro Studi Diagnosi e Cura dell'ipertensione Arteriosa del Rischio Cardiovascolare (IARC) University of Brescia; ²⁴Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionic Area (DiMePRE-J), Neurosciences and Sense Organs, University of Bari Medical School, Bari; ²⁵S.Luca Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan; ²⁶Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan; ²⁷Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova; ²⁸IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ²⁹Department of Medicine-DIMED, University of Padova, Medicina Interna 1°, Ca' Foncello, University Hospital, Treviso; ³⁰Department of Medicine and Surgery, University of Perugia; ³¹Department of Geriatric and Intensive Care Medicine, Careggi Hospital, University of Florence; ³²Department of Medicine, University of Padua; ³³Department of Clinical and Molecular Medicine, University of Rome Sapienza, Sant'Andrea Hospital Rome; ³⁴Hospital S. Maria della Misericordia, Perugia; ³⁵Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza, Roma; ³⁶IRCCS San Raffaele Roma

SUMMARY

The relationship between uric acid and cardiovascular disease is a tool of great scientific interest. Although high levels of uric acid are frequently associated with atherosclerosis and its clinical complications, there are still several points where greater clarity is needed, starting from the threshold levels beyond which cardiovascular risk increases. It is still uncertain whether uric acid can cause direct vascular damage or whether uric acid is only a marker of potentially harmful metabolic disorders. On these bases, the URRAH study was designed, through the creation of a database of epidemiological and clinical studies, on a multicentre basis, distributed throughout the country, with homogeneous data that had to include at least one determination of uric acid levels, complete information on demographic, anthropometric, metabolic and clinical data and be designed with a follow-up of at least 10 years, evaluating mortality and cardiovascular events. This article summarizes the main results obtained so far on various aspects, from the evaluation of threshold levels of uric acid for the prediction of the risk of events and the relationships with some conditions able to modulate levels of uric acid and cardiovascular risk, such as kidney disease, cardiac function, metabolic disorders and plasma lipids. The URRAH Study is contributing significantly to a clearer understanding of the role of uric acid in atherosclerotic disease and in the prediction of cardiovascular risk.

Keywords: *Uric Acid, Cardiovascular disease, epidemiology.*

L'acido urico rappresenta il prodotto finale del metabolismo delle purine regolato dall'enzima xantinossidasi (XO), che converte l'ipoxantina in xantina e la xantina in acido urico. Una quota minoritaria deriva dall'introito alimentare mediante diete ricche in purine fruttosio, mentre l'escrezione è prevalentemente renale. In molti mammiferi, l'acido urico viene degradato in allantoina dall'uricasi e infine in

ammoniaca dall'ureasi. La sua scomparsa negli esseri umani ha determinato un aumento dell'uricemia che ha un'azione neuroprotettrice e consente di aumentare l'eliminazione renale di sostanze azotate senza variare l'apporto idrico. L'acido urico ha un ruolo significativo nella gotta e nella formazione di calcoli renali. Oltre all'artropatia cristallina e all'urolitiasi, però prove sempre più numerose lo indicano

come un marcatore indicativo o con un possibile ruolo eziologico nello sviluppo di aterosclerosi (1). Studi prospettici e metanalisi hanno infatti indicato una stretta relazione tra acido urico sierico (SUA) e le malattie cardiovascolari. Già nello Studio NANHES era evidente una relazione progressiva tra quartili di uricemia e mortalità cardiovascolare (2). Nello Studio di Rotterdam, in 4385 soggetti i livelli di acido urico nel siero erano associati al rischio di infarto miocardico e ictus dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio vascolare (3). In una metanalisi di studi di coorte prospettici, Zuo e co. hanno indicato che per ogni aumento di 1 mg/dl del livello di acido urico nel siero, il rischio di malattie cardiovascolari e mortalità aumentava rispettivamente del 20% e del 9% (4). Anche studi di randomizzazione mendeliana sembrerebbero confermare l'associazione tra SUA e malattie cardiovascolari (5, 6). Sebbene esistano quindi consolidate prove, inclusi studi sperimentali che dimostrano che l'acido urico provoca disfunzione endoteliale tramite aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo, l'influenza di una serie di condizioni di rischio quali ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete, obesità e sindrome metabolica, insufficienza cardiaca, malattie renali croniche ma anche farmaci (soprattutto diuretici), non consentono una completa definizione del contributo dei valori di SUA (7). È stato anche prospettato che la malattia coronarica potrebbe essere più grave nei pazienti iperuricemici con deposito asintomatico di cristalli di urato monosodico rispetto ai pazienti normouricemici o iperuricemici privi di depositi di cristalli (8). I dati disponibili, quindi, non spiegano se le associazioni osservate potevano essere legate a fattori confondenti, causalità inversa all'intervento di un fattore causale comune. In definitiva non è del tutto chiaro, infatti, se l'uricemia sia un marker di altre condizioni di rischio o se rappresenti di per sé una condizione causale e quindi un potenziale bersaglio terapeutico nella prevenzione cardiovascolare (9). Se però

prendiamo infatti i dati relativi all'inibizione della XO da parte di allopurinolo o febuxostat, ritroviamo un ampio beneficio su endpoint surrogate quali pressione arteriosa, funzione endoteliale, proteinuria e spessore dell'intima-media carotidea ma l'efficacia del trattamento sulla prevenzione cardiovascolare non è stata stabilita (10, 11).

Esistono pertanto una serie di aspetti non definiti in merito alle relazioni tra acido urico e malattie cardiovascolari, a partire dal cosiddetto "limite soglia cardiovascolare" che potrebbe essere sostanzialmente diverso da quello identificato come cut-off in grado di innescare l'attacco acuto di gotta e da una migliore definizione tra livelli circolanti di acido urico e disturbi cardio-nefro-metabolici per meglio distinguere la reale indipendenza del rischio associato all'acido urico.

Lo Studio URRAH

Su tali basi nel 2018 è stato ideato il progetto URRAH (Uric Acid Right for heArt Health). L'obiettivo primario di questo progetto era prima di tutto definire il livello di uricemia al di sopra del quale il rischio indipendente di malattia CV può aumentare in modo significativo nella popolazione italiana generale e quindi stabilire le relazioni tra acido urico sierico e un cluster definito di variabili demografiche, cliniche e di laboratorio, in grado di influenzare in modo significativo il profilo di rischio cardiovascolare. Per far questo è stato creato un ampio database di studi epidemiologici e clinici, su base multicentrica, distribuiti su tutto il territorio nazionale con dati su pazienti ambulatoriali (12). Per i partecipanti reclutati nello studio, i dati, provenienti da database diversi, sono stati raccolti retrospettivamente ma comprendevano un set standardizzato di informazioni che includeva la disponibilità di almeno una o determinazione dei livelli di SUA e di informazioni complete su dati demografici, parametri antropometrici e metabolici (inclusi i lipidi plasmatici), abitudine al fumo, pressione arterio-

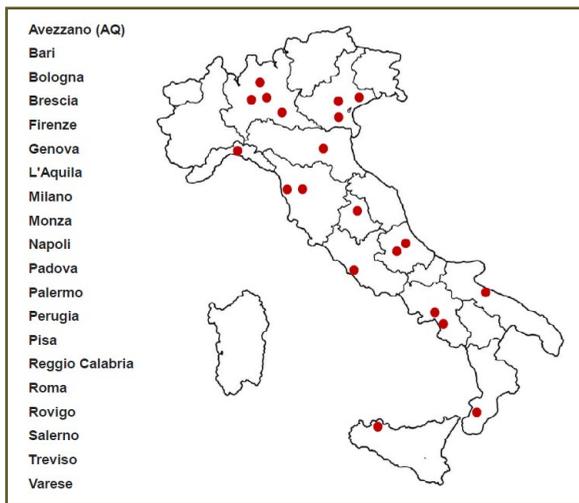


Figura 1 - Lista dei Centri coinvolti nello Studio URRAH.

sa, funzionalità renale, precedenti eventi e terapie farmacologiche CV. Da alcuni centri sono stati riportati anche dati sul danno d'organo mediato dall'ipertensione cardiaca (spessore intima-media, ipertrofia ventricolare sinistra) e renale (escrezione urinaria di albumina). Gli studi dovevano essere stati progettati con un follow-up di almeno 10 anni al 31 luglio 2017, al termine del quale venivano valutati i seguenti endpoint rigidi (basati sulla Classificazione Internazionale delle Malattie, Decima Revisione - ICD-10): mortalità per tutte le cause, mortalità CV, infarto miocardico acuto fatale e non fatale, rivascolarizzazione coronarica, ictus fatale e non fatale e insufficienza cardiaca. A seconda dell'obiettivo e della variabile necessaria per l'analisi specifica, il numero totale dei soggetti utilizzati potrebbe variare tra i diversi sottostudi ma, in generale, l'intera popolazione è composta da 23.475 soggetti che presentano un'età media di 57 ± 15 anni e di cui il 51% erano maschi (12). La lista dei Centri coinvolti è mostrata nella *Figura 1*.

Acido Urico e Cut-Off Clinici

L'acido urico rappresenta una variabile continua e valori differenti sono stati proposti come "normali": generalmente livelli superiori a

6 mg/dl nelle donne e 7 mg/dl negli uomini sono stati considerati patologici in funzione prevalentemente della probabilità di precipitazione di cristalli di urato e di determinare quindi attacchi acuti di gotta o di creare la formazione di calcoli renali. Tuttavia, anche livelli al di sotto del limite di saturazione potrebbero influenzare negativamente il sistema cardiovascolare, il cervello ed i reni. In effetti, alcuni studi hanno dimostrato che la relazione tra acido urico e malattie cardiovascolari è evidente non solo in presenza della cosiddetta iperuricemia conclamata o gotta, ma anche con livelli solitamente considerati nell'intervallo normale-alto. Nella popolazione dello Studio URRAH, i valori di acido urico in grado di discriminare un infarto miocardico fatale, identificati mediante le curve ROC erano $>5,70$ mg/dl nell'intero database, $>5,26$ mg/dl nelle donne e $>5,49$ mg/dl negli uomini. Si osservava inoltre un'associazione indipendente tra acido urico e infarto del miocardio fatale nell'intera popolazione e nelle donne, ma non negli uomini (13, 14). Un'analoga associazione indipendente è stata dimostrata tra acido urico e mortalità totale e cardiovascolare (15). In questo caso i cut-off identificati in grado di discriminare la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare erano ancora più bassi (rispettivamente 4,7 mg/dl e 5,6 mg/dl). Un ulteriore articolo sul progetto URRAH si è concentrato sullo scompenso cardiaco. Dopo aggiustamento per potenziali variabili confondenti, è emerso che l'acido urico è un fattore di rischio indipendente per lo scompenso cardiaco totale e fatale ed è stato definito il cut-off prognostico per tutti gli scompensi cardiaci ($>5,34$ mg/dl) e per lo scompenso cardiaco fatale ($>4,89$ mg/dl) (16). Anche quando è stato analizzato il cut-off prognostico di eventi cerebrovascolari fatali e non fatali, sono stati identificati valori più bassi di quelli attesi: globalmente considerati infatti, i dati dello Studio URRAH, a parte confermare che l'acido urico è un marcatore di rischio indipendente per eventi cerebrovascolari anche dopo

aggiustamento per potenziali variabili confondenti, dimostrano che $>4,79$ mg/dL è il valore di cut-off prognostico valido (17). Poiché negli anziani, il ruolo dell'acido urico sierico come fattore di rischio per la mortalità è estremamente dibattuto, sono stati analizzati i dati in un sottogruppo di circa 8.000 soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Anche in questa categoria di soggetti, l'analisi di regressione di Cox multivariata aggiustata per i fattori di rischio CV e le comorbilità ha confermato l'associazione indipendente tra acido urico e mortalità totale e cardiovascolare, fissando il valore di cut-off di 4,8 mg/dl come quello in grado di discriminare la mortalità. Nei partecipanti di età pari o superiore a 75 anni, si osservava però una relazione a forma di J tra acido urico e mortalità con un rischio in aumento a livelli estremi di acido urico (18). Quando sono stati estrapolati i pazienti diabetici, i soggetti con acido urico $>5,6$ mg/dl presentavano un rischio più elevato di mortalità totale e cardiovascolare, rispetto a quelli con SUA $<5,6$ mg/dl. È stato dimostrato un rischio aumentato di mortalità per tutte le cause nei partecipanti con SUA 4,7 mg/dl rispetto a SUA inferiore a 4,7 mg/dl, ma non statisticamente significativo dopo l'aggiustamento per tutti i fattori confondenti (19). Il riassun-

to dei cut-off di acido urico identificati per predire il rischio dei differenti eventi in relazione alla popolazione considerata è mostrato nella *Tabella 1*.

Acido Urico e Rene

La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è senza dubbio uno dei principali determinanti dei livelli di acido urico sierico (SUA), quindi l'iperuricemia è un riscontro tipico nei pazienti con malattia renale cronica (CKD). Così come una riduzione del GFR può precedere e portare allo sviluppo di iperuricemia, livelli di SUA aumentati di per sé possono avere un impatto negativo sulla funzione renale. SUA ha quindi un valore predittivo, oltre che per la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, anche per l'insorgenza e la progressione della malattia renale. L'analisi dei pazienti dello studio URRAH, mostrava che l'iperuricemia era indipendentemente correlata al decremento della funzione renale ma anche ai segni di insulino-resistenza. Nei soggetti con GFR <60 ml/min la comparsa di iperuricemia era circa 10 volte superiore rispetto a quelli con GFR >90 ml/min. Anche la prevalenza di iperuricemia e gotta aumentava con il deterioramento della funzione renale; la percentuale di individui trattati con

Tabella 1 - Cut-off di acido urico ed eventi clinici

Autore	End-Point Clinico	Popolazione	Cut-off
Casiglia E. et al., 2020 (13)	Infarto del Miocardio Fatale	Tutti	5,70 mg/dl
		Maschi	5,26 mg/dl
		Femmine	5,46 mg/dl
Viridis A. et al, 2020 (15)	Mortalità Totale	Tutti	4,70 mg/dl
	Mortalità Cardiovascolare	Tutti	5,60 mg/dl
Muesan M.L. et al, 2021 (16)	Scompenso Cardiaco Totale	Tutti	5,34 mg/dl
	Scompenso Cardiaco Fatale	Tutti	4,89 mg/dl
Tikhonoff V. et al, 2021 (17)	Eventi Cerebrovascolari	Tutti	4,79 mg/dl
Ungar A. et al, 2022 (18)	Mortalità Totale	Anziani	4,80 mg/dl
	Mortalità Cardiovascolare	Anziani	4,80 mg/dl
Masulli M. et al, 2022 (19)	Mortalità Totale	Diabetici	5,60 mg/dl
	Mortalità Cardiovascolare	Diabetici	5,60 mg/dl

allopurinolo era inferiore al 2% quando il GFR era superiore a 60 ml/min, aumentava al 20% in presenza di CKD 3b e saliva ulteriormente al 35% negli individui con macroalbuminuria (20). Quando la casistica veniva stratificata in relazione al GFR, l'incidenza di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause aumentava parallelamente alla riduzione di GFR e nei quartili di acido urico progressivamente più alti. Il tasso di incidenza per la mortalità cardiovascolare, stratificato in base al GFR (>90, tra 60 e 90 e <60 ml/min) era significativamente più alto nei pazienti con iperuricemia e albuminuria. Questo studio dimostra che acido urico e decremento della funzione renale interagiscono significativamente nel determinare la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Per ogni aumento di acido urico di 1 mg/dl il rischio di mortalità aumentava del 10% anche dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti che includevano GFR e la presenza di albuminuria (21). Considerati quindi i rapporti tra funzione renale, acido urico e mortalità è stato poi analizzato il rapporto acido urico/creatininemia sierica. La creatininemia è infatti un buon indice di funzionalità renale e può rappresentare un parametro facilmente disponibile ed economico per indicizzarla con l'acido urico. Il rapporto acido urico/creatininemia è infatti strettamente associato alla sindrome metabolica ed è stato proposto come una possibile variabile in grado di indicare il rischio cardiovascolare, soprattutto in alcune categorie di pazienti come quelli con diabete, nefropatia, malattia polmonare cronica o nelle donne in menopausa. Ponendo come outcome le malattie cardiovascolari è stato trovato un plausibile cut-off prognostico del rapporto tra acido urico/creatininemia, che era lo stesso nell'intero database, negli uomini e nelle donne (>5,35). Questo valore può quindi considerarsi un buon indicatore di rischio cardiovascolare indipendente sia negli uomini che nelle donne (22). Questo aspetto si modificava nei pazienti diabetici in quanto il valore di rapporto acido urico/creatininemia

>5,35 si confermava un predittore di mortalità cardiovascolare soltanto nei soggetti con funzionalità renale normale, mentre, nei partecipanti con disfunzione renale conclamata, i valori di tale rapporto, per essere analogamente predittivi, si innalzavano fino a valori >7,50, quindi il potere predittivo indipendente di SUA tenderebbe a diminuire insieme al gravità della compromissione renale (23).

Acido Urico e Funzione Cardiaca

Valori di SUA elevati potrebbero avere un'azione dannosa sulla funzione del ventricolo sinistro, ma anche la peggiore vascolarizzazione periferica potrebbe aumentare i livelli di SUA, causata dall'aumentata degradazione delle purine determinata dall'ipossia e dal catabolismo tissutale, che determina anche un aumento del rilascio di lattato che riduce l'escrezione renale di acido urico. Inoltre, lo scompenso cardiaco è frequentemente associato a compromissione renale che determina una minore clearance di SUA. In uno studio è stata indagata l'associazione tra SUA e l'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) e se SUA e LVMI o la loro combinazione possano predire l'incidenza di morte cardiovascolare. Venivano considerati in questa analisi 10733 soggetti che erano stati sottoposti a misurazione ecocardiografica di LVMI ed è stata osservata un'associazione significativa tra SUA e LVMI nell'analisi di regressione multipla sia negli uomini che nelle donne. Le curve di Kaplan-Meier mostravano inoltre un tasso di sopravvivenza significativamente più basso nei soggetti con SUA e ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) a conferma che la combinazione di iperuricemia con ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un predittore potente e indipendente di morte cardiovascolare (24). Un problema nell'interpretazione della relazione tra SUA e scompenso e anche relativo all'uso di diuretici. I trattamenti diuretici (in particolare i tiazidici) sono in grado di determinare un aumento del riassorbimento renale di urati che porta allo sviluppo di iperuricemia. I

diuretici sono abbastanza comuni nei pazienti ipertesi e rappresentano la principale opzione terapeutica per ridurre la congestione nei pazienti con scompenso cardiaco. In un lavoro è stata analizzata l'influenza della terapia diuretica, stratificando i pazienti in relazione ai livelli di SUA e dall'uso di questi farmaci, prendendo i pazienti con iperuricemia senza uso di diuretici come gruppo di riferimento. Il 17,2% degli individui dello Studio URRAH assumeva diuretici, di cui il 58% aveva SUA superiore al valore mediano (4,8 mg/dL). I soggetti con iperuricemia che usano diuretici sembrano presentare una maggiore prevalenza di morte per qualsiasi causa (21,9 contro 19,0%, $p < 0,001$) e primi eventi cardiovascolari (11,3 contro 8,1%, $p < 0,001$) rispetto ai soggetti con iperuricemia senza uso di diuretici, mentre non sono state osservate differenze per quanto riguarda i decessi cardiovascolari (5,1 contro 4,1%). Tuttavia, nell'analisi multivariata aggiustata per una serie di parametri (sesso, età, SBP, BMI, glucosio, colesterolo totale e velocità di filtrazione glomerulare), gli individui con iperuricemia e uso di diuretici presentavano un rischio simile dei singoli end point (mortalità totale, mortalità cardiovascolare e primo evento cardiovascolare) a dimostrazione che l'iperuricemia correlata ai diuretici comporta un rischio simile di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause rispetto agli individui che presentano iperuricemia in assenza di terapia diuretica (25). Un aspetto importante sui fattori che potrebbero modulare la relazione tra SUA, funzione cardiaca e mortalità cardiovascolare è legato alla frequenza cardiaca (HR) e alla possibilità che una parte dell'azione di SUA sugli eventi cardiovascolari sia dovuta all'attività simpatica. La frequenza cardiaca è un noto fattore di rischio cardiovascolare perché danneggia direttamente il cuore e la parete arteriosa, ma può anche rappresentare un marcatore di un sovraccarico del sistema nervoso simpatico. In un lavoro su 19128 partecipanti allo studio generale, durante un follow-up mediano di

11,2 anni in cui si erano verificati 1381 casi di morti cardiovascolari, emergeva che, all'analisi multivariata sia SUA che HR erano predittori indipendenti di morte cardiovascolare. Ogni aumento di unità di SUA determinava un aumento di rischio del 9,4%, mentre l'aumento era del 5,3% per ogni incremento di unità di frequenza cardiaca. L'iperuricemia (SUA $> 5,5$ mg/dl) determinava però un aumento maggiore di rischio di morte cardiovascolare nei soggetti con frequenza cardiaca elevata. Nei partecipanti stratificati per tertili di HR, il rischio correlato all'iperuricemia era 2,38 nelle persone con HR ≥ 76 b.p.m. ed era 1,24 in quelle con HR < 66 b.p.m. Risultati simili sono stati ottenuti nei pazienti ipertesi, nei partecipanti > 65 anni e nei soggetti che non assumevano beta-bloccanti. Quindi, si potrebbe ipotizzare che l'iperattività del sistema nervoso simpatico faciliti l'azione dell'acido urico sugli eventi CV (26).

Acido Urico e Disturbi Metabolici

Palatini et al., nella coorte dei pazienti URRAH, hanno anche dimostrato che il rischio di eventi cardiovascolari era correlato alla presenza di sovrappeso/obesità nei soggetti di età < 70 aa., indipendentemente dalla presenza di sindrome metabolica (SM) e di valori di LDL-C elevati (27). La valutazione del rischio cardiovascolare non può prescindere però dalla profilazione individuale dei fattori di rischio metabolici come alterazioni lipidiche ipertensione arteriosa, obesità, diabete. La SM rappresenta una condizione in cui queste condizioni si aggregano e il SUA è stato descritto come un fattore che in questa condizione ne predice una prognosi sfavorevole. In un lavoro, utilizzando i dati dello Studio URRAH, è stato valutato il ruolo prognostico di SUA sulla mortalità cardiovascolare nei pazienti con e senza SM. In un totale di 9589 soggetti, 5100 (53%) pazienti avevano una diagnosi di SM e sono stati osservati 558 eventi nel follow-up. Utilizzando il cut-off SUA precedentemente convalidato per predire la mortalità cardiovascolare ($> 5,6$ mg/dl), i li-

velli di SUA sono stati significativamente associati a un esito peggiore nei pazienti, a prescindere dalla presenza di SM. In questo contesto, è stato anche verificato come l'inclusione di cut-off SUA-specifici per sesso nella definizione di SM abbia migliorato la riclassificazione della mortalità cardiovascolare nei pazienti con e senza SM (miglioramento netto della riclassificazione del 7,1%). Lo studio concludeva che, se l'aumento dei livelli di SUA è associato a un rischio cardiovascolare più elevato indipendentemente dalla presenza di SM, le soglie dei livelli di SUA possono aiutare a migliorare la stratificazione del rischio anche in questi pazienti (28).

Acido urico e Lipidi Plasmatici

Sono state anche analizzate le interrelazioni tra SUA e lipidi plasmatici nel predire gli eventi cardiovascolari. I valori di HDL-C sono stati classicamente considerati un parametro inversamente correlato con il rischio di eventi aterosclerotici, per il ruolo di tale lipoproteina nel trasporto inverso del colesterolo. In 18072 partecipanti allo Studio URRAH, in un follow-up di 11,4 anni, Palatini et al. (29), hanno recentemente dimostrato che le relazioni tra HDL-C e malattie cardiovascolari si distribuiscono mediante una curva J, con un rischio più elevato nei pazienti che avevano valori di HDL-C più alti. Che la storia tra le relazioni tra HDL-C e eventi coronarici non fosse meramente un problema numerico è stato evidenziato negli ultimi anni in cui è emersa la possibilità di HDL disfunzionali come anche le potenzialità antinfiammatorie di queste particelle in grado di modulare il rischio. Nelle donne con elevati livelli di HDL-C, la contemporanea presenza di elevati valori di SUA aumentava significativamente il rischio di eventi cardiovascolari, probabilmente proprio attraverso il ruolo proinfiammatorio dell'acido urico (29). In altri lavori sono state analizzate le relazioni tra acido urico e trigliceridi. In questa coorte il cut-off diagnostico di trigliceridi oltre il qua-

le aumenta il rischio cardiovascolare sembra più basso di quello convenzionalmente proposto (89 mg/dl vs 150 mg/dl) mentre, in prevenzione primaria, il SUA era in grado di predire mortalità totale e cardiovascolare nella popolazione generale ed anche nelle categorie di pazienti con trigliceridi normali o elevati (30, 31). Il SUA tra l'altro era associato in modo indipendente alla presenza di placca carotidea e la combinazione di iperuricemia e ipertrigliceridemia è un più forte determinante dello sviluppo della placca rispetto ai singoli fattori (32). Recentemente, un nuovo indice (trigliceridi-glucosio-indice, TyG) è stato considerato un marcatore surrogato di insulino-resistenza, probabilmente migliore e più pratico rispetto a strumenti di largo utilizzo. In 16.649 partecipanti della coorte URRAH, durante un follow-up mediano di 144 mesi in cui si sono verificati 2569 decessi, i partecipanti con TyG superiore ai cut-off avevano un rischio significativamente più elevato di mortalità per tutte le cause e cardiovascolare ma soprattutto la simultanea presenza di alti livelli di TyG e SUA si associava a un rischio di mortalità più elevato rispetto a nessuno o solo a uno dei due fattori. Questi risultati dimostrano un effetto sinergico di TyG e SUA sul rischio di mortalità (33).

Conclusioni

Le storie delle relazioni tra acido urico e malattie cardiovascolari è estremamente complessa per la presenza di molteplici condizioni confondenti ed anche per la mancanza di studi solidi a supporto della possibilità di prevenire gli eventi clinici attraverso farmaci in grado di ridurre l'acido urico. Nonostante la grande numerosità degli studi eseguiti, restano comunque molti aspetti non definiti (34). Lo Studio URRAH sta contribuendo in maniera significativa a comprendere più chiaramente il ruolo di SUA nella malattia aterosclerotica e nella predizione del rischio cardiovascolare.

RIASSUNTO

Le relazioni tra acido urico e malattie cardiovascolari sono un oggetto di grande interesse scientifico. Sebbene infatti elevati valori di acido urico sono frequentemente associati all'aterosclerosi e alle sue complicanze cliniche, restano differenti punti in cui è necessaria una maggiore chiarezza, a partire dai livelli soglia oltre i quali aumenta il rischio cardiovascolare. Resta ancora incerto anche se l'acido urico possa determinare un danno vascolare diretto o se l'acido urico rappresenti solo un marker di disturbi metabolici potenzialmente deleteri. Su tali basi nasce lo studio URRAH che nasce attraverso la creazione di un database di studi epidemiologici e clinici, su base multicentrica, distribuiti su tutto il territorio nazionale, con dati omogenei che dovevano includere almeno una determinazione dei livelli di acido urico, informazioni complete su dati demografici, antropometrici, metabolici e clinici ed essere stati progettati con un follow-up di almeno 10 anni, valutando la mortalità e gli eventi cardiovascolari. In questo articolo sono riassunti i principali risultati ottenuti finora su vari aspetti, dalla valutazione dei livelli soglia di acido urico per la predizione del rischio di eventi ed i rapporti con alcune condizioni in grado di modulare livelli di acido urico e il rischio cardiovascolare, come le malattie renali, la funzione cardiaca, i disturbi metabolici ed i lipidi plasmatici. Lo Studio URRAH sta contribuendo in maniera significativa a comprendere più chiaramente il ruolo dell'acido urico nella malattia aterosclerotica e nella predizione del rischio cardiovascolare.

Parole chiave: *Acido urico, malattie cardiovascolari, epidemiologia.*

Bibliografia

1. Kuwabara M, Kodama T, Ae R, Kanbay M, Andres-Hernando A, Borghi C, Hisatome I, Lanasa MA. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases. *Hypertens Res.* 2023; 46: 1714-172.
2. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA, Nhanes. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 550-557.
3. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* 2006; 37: 1503-1507.
4. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 207.
5. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V et al. Urate, blood pressure, and cardiovascular disease: evidence from mendelian randomization and meta-analysis of clinical trials. *Hypertension.* 2021; 77: 383-392.
6. Yang F, Lu Y, Chen S, Wang K, Hu T, Cui H. Sex-specific effect of serum urate levels on coronary heart disease and myocardial infarction prevention: a mendelian randomization study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 1266-1274.
7. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 742-748.
8. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, Sanchez-Paya J, Pascual E, Vela P, Ruiz-Nodar JM. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1531-1539.
9. Santos RD. Elevated uric acid, the metabolic syndrome and cardiovascular disease: cause, consequence, or just a not so innocent bystander? *Endocrine.* 2012; 41: 350-352.
10. Sapankaew T, Thadanipon K, Ruenroengbun N, Chaiyakittisopon K, Ingsathit A, Numthavaj P et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2022; 23: 223.
11. Ying H, Yuan H, Tang X, Guo W, Jiang R, Jiang C. Impact of serum uric acid lowering and contemporary uric acid-lowering therapies on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 641062.
12. Desideri G, Viridis A, Casiglia E, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Exploration into Uric Acid and Cardiovascular Disease: Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project, A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018; 25: 197-202.
13. Casiglia E, Tikhonoff V, Viridis A, Masi S, Barbagallo CM, Bombelli M et al. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens.* 2020; 38: 412-419.
14. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muiesan ML et al. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of

- the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020; 27: 121-128.
15. Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020; 75: 302-308.
 16. Muiesan ML, Salvetti M, Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Serum uric acid predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens.* 2021; 39: 62-69.
 17. Tikhonoff V, Casiglia E, Spinella P, Barbagallo CM, Bombelli M, Cicero AFG et al. Identification of a plausible serum uric acid cut-off value as prognostic marker of stroke: the Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) study. *J Hum Hypertens.* 2022; 36: 976-982.
 18. Ungar A, Rivasi G, Di Bari M, Viridis A, Casiglia E, Masi S et al. The association of uric acid with mortality modifies at old age: data from the uric acid right for heart health (URRAH) study. *J Hypertens.* 2022; 40: 704-711.
 19. Masulli M, D'Elia L, Angeli F, Barbagallo CM, Bilancio G, Bombelli M et al. Serum uric acid levels threshold for mortality in diabetic individuals: The URic acid Right for heArt Health (URRAH) project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022; 32: 1245-1252.
 20. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, Barbagallo CM, Bombelli M, Casiglia E et al. Association of uric acid with kidney function and albuminuria: the Uric Acid Right for heArt Health (URRAH) Project. *J Nephrol.* 2022; 35: 211-221.
 21. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, Barbagallo CM, Bombelli M, Casiglia E et al. Serum Uric Acid and Kidney Disease Measures Independently Predict Cardiovascular and Total Mortality: The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 713652.
 22. Casiglia E, Tikhonoff V, Viridis A, Grassi G, Angeli F, Barbagallo CM. Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens.* 2023; 41: 180-186.
 23. D'Elia L, Masulli M, Cirillo P, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Serum Uric Acid/Serum Creatinine Ratio and Cardiovascular Mortality in Diabetic Individuals-The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Metabolites.* 2024; 14: 164.
 24. Muiesan ML, Agabiti Rosei C, Paini A, Casiglia E, Cirillo M, Grassi G et al. Serum uric acid and left ventricular mass index independently predict cardiovascular mortality: The uric acid right for heart health (URRAH) project. *Eur J Intern Med.* 2023; 114: 58-65.
 25. Maloberti A, Bombelli M, Facchetti R, Barbagallo CM, Bernardino B, Rosei EA et al. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the URic acid Right for heArt Health study. *J Hypertens.* 2021; 39: 333-340.
 26. Palatini P, Parati G, Viridis A, Rebaldi G, Masi S, Mengozzi A et al. High heart rate amplifies the risk of cardiovascular mortality associated with elevated uric acid. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 1501-1509.
 27. Palatini P, Viridis A, Masi S, Mengozzi A, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Risk of Cardiovascular Events in Metabolically Healthy Overweight or Obese Adults: Role of LDL-Cholesterol in the Stratification of Risk. *Diagnostics.* 2024; 14: 1314.
 28. Pugliese NR, Mengozzi A, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG et al. The importance of including uric acid in the definition of metabolic syndrome when assessing the mortality risk. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110: 1073-1082.
 29. Palatini P, Viridis A, Masi S, Mengozzi A, Casiglia E, Tikhonoff V et al. Hyperuricemia increases the risk of cardiovascular mortality associated with very high HDL-cholesterol level. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023; 33: 323-330.
 30. Tikhonoff V, Casiglia E, Viridis A, Grassi G, Angeli F, Arca M et al. Prognostic Value and Relative Cutoffs of Triglycerides Predicting Cardiovascular Outcome in a Large Regional-Based Italian Database. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13: e030319.
 31. Mengozzi A, Pugliese NR, Desideri G, Masi S, Angeli F, Barbagallo CM et al. Serum Uric Acid Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality Independently of Hypertriglyceridemia in Cardiometabolic Patients without Established CV Disease: A Sub-Analysis of the URic acid Right for heArt Health (URRAH) Study. *Metabolites.* 2023; 13: 244.
 32. Agabiti Rosei C, Paini A, Buso G, Maloberti A, Giannattasio C, Salvetti M et al. Serum Uric Acid, Hypertriglyceridemia, and Carotid Plaques: A Sub-Analysis of the URic Acid Right for Heart Health (URRAH) Study. *Metabolites.* 2024; 14: 323.
 33. D'Elia L, Masulli M, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V, Angeli F et al. Triglyceride-glucose Index and Mortality in a Large Regional-based Italian Database (Urrah Project). *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 14: dgae170.
 34. Maloberti A, Mengozzi A, Russo E, Cicero AFG, Angeli F, Agabiti Rosei E et al. The Results of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project: A Focus on Hyperuricemia in Relation to Cardiovascular and Kidney Disease and its Role in Metabolic Dysregulation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023; 30: 411-425.

MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

IL VALORE DEL RIGORE METODOLOGICO ALLE SOGLIE DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE: APPLICAZIONE NELL'AMBITO DELLA DIAGNOSI COMPLESSA DI UN PAZIENTE AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

The value of methodological rigor
at the threshold of artificial intelligence:
application in the complex diagnosis
of a patient at high cardiovascular risk

MARCO PRASTARO¹, ALESSANDRO PIRANI²

¹ Dietologo. Cure Primarie (ASP CS);

² Geriatra. Associazione Alzheimer Francesco Mazzuca OdV

SUMMARY

Introduction. The unstoppable becoming of technological progress involves, simplifies and, sometimes, replaces human work. Nonetheless, this is not the case with medical science. In fact, to date, automation processes are unable to replicate the empathy, that shapes the good clinical practice.

Methods. We present a case involving a young male with metabolic dysregulation. It unlocks plastic reasoning, with a brief epistemological excursus.

Results. The reasoning allows the physician to get to the heart of the clinical problem.

Conclusions. Medical knowledge, as a legacy of the humanities, is intrinsically devoted to another speculation, not only inductive.

Keywords: *Epistemology, artificial intelligence, intuition, reasoning, empathy, clinic.*

Indirizzi per la corrispondenza

Marco Prastaro

marco.prastaro@gmail.com

Alessandro Pirani

piranibosi@alice.it

Premesse

Alle soglie dell'intelligenza artificiale (IA) può essere utile ripercorrere, a ritroso, il sentiero del ragionamento medico-scientifico.

Non si vuole qui esprimere un giudizio perentorio sull'impiego dell'IA in medicina (1), bensì sottolineare il ruolo che l'intelligenza dell'uomo avrà nel controllare l'IA, non ancora avvezza al "ragionevole dubbio" quale fucina designata della metacognizione. Non bisogna poi dimenticare il ruolo dell'empatia – prerogativa umana – quale appendice terapeutica esclusiva, poiché non replicabile artificialmente (*Figura 1*).

Useremo un caso clinico per operare un *excursus* sulla teoria della conoscenza e sul ragionamento clinico, ad essa sottomesso.

Metodi

Caso clinico

Vediamo, per la prima volta, Carlo, allarmato perché, lamentando prurito, astenia ed affanno per sforzi fisici lievi/moderati, in seguito al riscontro di urine tendenzialmente scure con deiezioni di feci ipocoliche, di propria iniziativa, effettuava indagini emato-chimiche (*Tabella 1*). Carlo, quarantenne, è ligio ad uno stile di vita aberrante.



Figura 1 - Pablo Picasso, *Scienza e carità*, 1897, Barcellona, Museo Picasso.

Tabella 1 - Esami emato-chimici esibiti dal paziente durante la prima visita.

Analiti	Valore	Unità di misura
Glucosio	170	mg/dL
Colesterolo totale	240	mg/dL
HDL	34	mg/dL
Trigliceridi	190	mg/dL
Gamma GT	90	U/L
Creatinina	1,0	mg/dL
GOT	62	U/L
GPT	79	U/L
Emocromo	Nei limiti	-

Compilando l'anamnesi, emergono la storia clinica e l'obiettività clinica descritte nelle *tabelle 2 e 3*.

In ragione dei sintomi riferiti e dei segni riscontrati all'esame obiettivo si ritiene opportuno eseguire i seguenti approfondimenti:

- visita cardiologica con ECG ed ecografia cardiaca;
- visita neurologica;
- eco-color-Doppler TSA;
- ecografia addome completo;
- markers laboratoristici per epatite virale, HbA1c, bilirubinemia totale e frazionata, ALP, TSH.

I primi esiti evidenziano:

- placche ecolucenti aggettanti a livello dei bulbi carotidei, bilateralmente, in assenza di lesioni emodinamicamente significative;
- iperecogenicità moderata a carico del parenchima epatico, con eco-tessitura finemente disomogenea; vie biliari non ectasiche e colecisti alitiasica;
- aumento dell'emoglobina glicosilata, bilirubina diretta ed indiretta, ALP (*Tabella 4*);
- negativo il riscontro dei markers laboratoristici per epatite virale.

In forza delle alterazioni emerse all'esame ecografico del fegato, ponendo, quale quesito:

Tabella 2 - Storia clinica.

Anamnesi Familiare	Muta.
Anamnesi Personale Anamnesi Fisiologica	<ul style="list-style-type: none"> - Sviluppo psico-fisico regolare. - Stile di vita irregolare. - Beve due bicchieri (capienza 0.25 cc) di vino a pasto. - Scarso <i>intake</i> idrico (<1 L/die di acqua die). - Non fumatore. - Insonnia. - Sedentarietà. - Attività sessuale occasionale.
Anamnesi Sociale	<ul style="list-style-type: none"> - Figlio unico, nato a termine da genitori divorziati. Introverso, poco socievole. - Vive solo. Da poco divorziato, con un figlio a carico. - <i>European Qualifications Framework 7.</i> - Bancario. - Non coltiva hobbies.
Anamnesi Patologica Remota	<ul style="list-style-type: none"> - Obesità. Discopatia lombo-sacrale (L5-S1). Atopia ai dermatofagoidi e polline. Rino-congiuntivite allergica.
Anamnesi Patologica Prossima	<ul style="list-style-type: none"> - Astenia. - Affanno per sforzi fisici di intensità moderata. - Prurito associato a lesioni da grattamento. - Percezione di "lentezza/goffaggine" motoria. - Dolore con parestesie e deficit senso-motorio agli arti inferiori.
Anamnesi Farmacologica	Negativa

Tabella 3 - Obiettività clinica.

Peso	100 Kg
Altezza	170 cm
BMI	34.60 Kg/m ²
Circonferenza Vita (V)	110
Circonferenza Fianchi (F)	100
Ratio V/F	1.1
Pressione arteriosa	140/90 mmHg
Frequenza cardiaca	90 bpm, ritmica
Frequenza respiratoria	16 atti/minuto
SpO₂	98% in a.a.
Condizioni generali	Discrete
Sensorio	Integro
Facies	Ipomimica
Cute ed annessi	Cute iperpigmentata, sollevabile in pliche. No xantomatosi tendinea. Annessi normo-rappresentati.
Addome	Globoso per adipe, trattabile. Epatomegalia. Murphy negativo.
Sistema nervoso	Vigile, lucido, orientato spazio/tempo, collaborante. Nervi cranici normali. Mingazzini, Babinski e Romberg negativi. Eloquio normale. Assenza di aprassia. Sensibilità integra. Prova indice-naso: <i>frenage</i> . Mobilizzazione arti superiori: lieve rigidità plastica, bilaterale. <i>Finger tapping</i> alterato, con impaccio motorio evidente. Marcia esitante, lenta: ridotte le sincinesie pendolari. Tremore posturale, a scosse fini, a carico degli arti superiori.
Apparato psichico	Tratto ansioso, deflessione timica.
Linfonodi, occhi, mucose, bocca, torace, apparati cardio-circolatorio, osteo-artro-muscolare e genito-urinario	Nei limiti.

“metabolic-dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD)”, si richiede una valutazione con FIBROSCAN, che mette in rilievo i seguenti valori:

- E: 9,5 KPa.
- CAP: 260 dB/m.

Sulla scorta dei dati raccolti, è possibile formulare opzioni diagnostiche valide, nelle more delle consulenze specialistiche richieste?

Sicuramente: abbiamo ad agire all'interno di uno scenario composito. Tuttavia, profittiamo di questi problemi per allargare il ragiona-

Tabella 4 - Esami emato-chimici in regime di approfondimento diagnostico.

Analitici	Valori	Unità di misura
TSH	4,0	mIU/L
HB1Ac	7,5	%
Bilirubina totale	3,2	mg/dL
Bilirubina diretta	2	mg/dL
Bilirubina indiretta	1,2	mg/dL
ALP	299	U/L

mento clinico alla valutazione globale (e non soltanto biologica) della persona, onde perseguire il recupero della salute, nell'accezione multidimensionale considerata dall'OMS (2).

Il Ragionamento medico

Numerosi sono stati i clinici che, in età moderna e contemporanea, hanno contribuito a forgiare le basi del ragionamento medico-scientifico.

Tra tanti studiosi, certamente un ruolo di primo piano occupa Augusto Murri, medico condotto e pioniere dell'utilizzo del ragionamento induttivo e logico-analitico, in Clinica.

Parimenti, nello stesso periodo, San Giuseppe Moscati elevò mirabilmente il sapere medico, temprandone lo spirito, mediante un approccio profondamente empatico, incentrato sulla persona.

Se l'induzione, in sé, ha comunque una parvenza stocastica irriducibile, e la deduzione, in sé, un fondamento chiaramente aleatorio, a quale regola metodologica dovrebbe ambire l'uomo di scienza? Per dirimere il quesito conviene affidarsi alla logica aristotelica, i cui enunciati magnificano l'epistemologia platonica (3). In sintesi: l'induzione, da sola, è incapace di disvelare la conoscenza ultima delle cose. Infatti, benché il sillogismo scientifico partorisca una conclusione logicamente incontrovertibile, non si interessa delle premesse, la validità delle quali potrebbe confliggere con l'*alétheia* di ciò che veramente è!

Dunque, né i sensi, per via induttiva, né l'acume, per via deduttiva, darebbero testimonianza alla verità; bensì l'intuizione. Infatti, essa soltanto dischiude il fondamento della realtà, adducendo principi validi ed universali, donde il ragionamento sillogistico trarrà conclusioni coerenti con le premesse e confacenti con la realtà vera. Aristotele afferma l'importanza del metodo empirico; tuttavia, l'induzione, che evidentemente inizia dall'osservazione del dato, non avvalora o giustifica la sintesi; la cui ratifica, piuttosto, sublima previo intervento dell'intelletto agente. La verità è, quindi, dimostrazione contro induzione.

Risultati

Dopo questa breve digressione, torniamo al caso clinico presentato, tentando un'analisi più circostanziata (ed ardua).

Le insidie del caso clinico sono molteplici, soprattutto per il possibile *overlapping* nosologico.

Se, infatti, attribuissimo preminenza al fattore glicemico, stimeremmo soprattutto opportuno un *videat* diabetologico.

Se invece ritenessimo primario chiarire la natura della dislipidemia, potremmo avviare un approfondimento lipidologico.

Se poi reputassimo prioritario l'aspetto nutrizionale, dovremmo prescrivere una visita dietologica.

Se dessimo maggiore risonanza ai disturbi del movimento, delimiteremmo il problema in una cornice prettamente neurologica.

Se polarizzassimo l'attenzione sull'affanno secondario a sforzi di media intensità, guarderemmo con enfasi particolare ad uno studio cardiologico.

Se ponessimo il *focus* del nostro agire sulla componente dolorosa, inquadreremmo il paziente in un'ottica puramente algologica.

Se giudicassimo fondamentale chiarire l'eziologia delle alterazioni epatiche, avremmo ragione di sollecitare un accertamento gastro-

Costanti: segni e sintomi → prognosi	} rapporto medico-paziente → diagnosi
Variabili: eterogeneità bio-psico-sociale	

Figura 2

Il peso clinico dei segni e sintomi nel percorso diagnostico.

enterologico. In quest'ultimo caso affiora un ulteriore elemento, che complica il percorso diagnostico, e cioè: l'attendibilità delle informazioni fornite dal paziente, il quale potrebbe omettere dati essenziali sul suo stile di vita (ad es. consumo eccessivo di alcoolici). Questo aspetto è sicuramente più rilevante quando il rapporto medico-paziente non è consolidato dalla fiducia o da un ascolto ricettivo efficace. Da questo contesto emerge l'importanza della medicina narrativa nel bagaglio formativo e professionale di ogni medico.

Infine, occorre considerare la matrice psicologico-sociale del mondo (interiore e non) in cui il paziente vive la sua quotidianità, valutando, da ultimo, un'eventuale consulenza psichiatrica/psicologica.

Nell'ambito dell'eterogeneità bio-psico-sociale (4), elemento chiave per indirizzare le ipotesi diagnostiche è l'attribuzione di un peso clinico ai diversi segni e sintomi, anche in funzione della prognosi (Figura 2).

È essenziale, *in primis*, salvaguardare la prognosi del paziente, che qui mostra un evidente incremento del rischio cardiovascolare, per cui richiedere una valutazione cardiologica, in urgenza differita.

Le alterazioni a carico del sistema nervoso sono il successivo elemento prognostico funzionalmente rilevante, per cui disporre una valutazione neurologica, in tempi consoni alle possibili opzioni diagnostiche.

Esiste un nesso tra quanto finora sviluppato e le alterazioni sistemiche emerse a corollario?

La risposta impone un ulteriore approfondimento laboratoristico, dal quale scaturisce un aumento significativo in seno ai parametri inerenti all'assetto marziale tutto, ivi inclusa la percentuale di saturazione della transferrina

(TSAT >50%). Nei limiti della norma, invece, la cupremia e il dosaggio della ceruloplasmina.

Abbiamo ora elementi sufficienti per risolvere il caso? Analizzando i dati raccolti, è possibile diagnosticare emocromatosi? Per quanto clinicamente raffinata, questa formulazione diagnostica sarebbe comunque metodologicamente incongrua, poiché non è dato escludere aprioristicamente emosiderosi. Inoltre, solo un attento studio genetico-ematologico ratifica questa diagnosi. Quindi, come procedere nell'iter diagnostico-terapeutico? "Malattia da sovraccarico di ferro" appare la locuzione più adatta ai fini del quesito.

Il "diabete bronzino", insieme con l'obesità, certamente pongono il paziente all'interno di una cornice in cui il rischio cardiovascolare risulta intrinsecamente elevato. Ad un attento esame, l'interpretazione dei parametri di laboratorio rivela la classica triade aterogena tipica dei pazienti diabetici (5). La colestasi (6), cui si sovrappone la MAFLD (7), complica il quadro dislipidemico, come dimostrato dal riscontro eco-color-Doppler, che rileva la presenza di lesioni ateromasiche vulnerabili (8).

In ragione di quanto finalmente obiettivo, si richiederà consulenza internistica, neurologica ed ematologica.

Conclusioni

La complessità dello scenario clinico, opportunamente istruito, insegna quanto utile sia il ricorso ad una logica operante, atta a ricondurre il "molteplice ad uno". Una logica che si avvalga, nella sua affermazione, sia dell'induzione, da cui principiare, sia della deduzione, da cui postulare, sia, soprattutto, della critica, per cui giustificare ovvero confutare.

RIASSUNTO

Introduzione. Il divenire irrefrenabile del progresso tecnologico coinvolge, semplifica e, talora, sostituisce il lavoro dell'uomo. Nondimeno, esistono ancora settori in cui l'operato umano appare non riproducibile. La scienza medica ricalca bene questo modello. I processi di automazione, infatti, per quanto celeri e/o precisi, non riescono, ad oggi, a replicare l'intelligenza empatica, che plasma la buona pratica clinica del medico.

Metodi. Presentiamo un caso che concerne un giovane maschio affetto da dismetabolismo. Ad un'attenta analisi, il quadro clinico mostra alcune peculiarità che inducono ad approfondire la diagnostica attraverso un ragionamento plastico, cui si embrica, nel prosieguo della discussione, un breve *excursus* epistemologico.

Risultati. Il ragionamento permette al medico di inferire temi che, trascendendo il "superficiale", raggiungono il cuore del problema.

Conclusioni. Il sapere medico, in quanto retaggio delle scienze umanistiche, è intrinsecamente votato ad una speculazione "altra"; che, lungi dall'applicare, con rigido scientismo, i paradigmi universali di un metodo "ancora imperfetto", pone il paziente (ed il dialogo) al centro del suo universo.

Parole chiave: *Epistemologia, intelligenza artificiale, intuizione, ragionamento, empatia, clinica.*

Coltivare sempre il "ragionevole dubbio" quale proposito metodologico ed esercitarsi ad andare oltre gli strati dell'apparenza. Questo il procedimento logico che dovrebbe plasmare (ed animare) il pensiero dell'uomo di scienza."

Bibliografia

1. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, Leas EC, Zhu Z, Kelley JB, Faix DJ, Goodman AM, Longhurst CA, Hogarth M, Smith DM. Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med.* 2023; 183 (6): 589-596.
2. OMS. Carta fondativa, 1948.
3. Abbagnano, Nicola. *Storia della filosofia*, UTET, 2017
4. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry.* 1980 May; 137 (5): 535-544.
5. Zambon A. et al. Dislipidemia e sindrome metabolica. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi.* 2021; 12 (1): 62-72.
6. Arca M. et al. Gli aspetti diagnostici delle dislipidemie. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi.* 2012; 3 (Suppl. 1): 7-16.
7. Angelico F., Del Ben M. Steatosi epatica associata ad alterazioni metaboliche (MAFLD). *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi.* 2021; 12 (1): 73-79.
8. Iannuzzi A., Rubba P. Diagnostica clinica del danno arterioso da colesterolo. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi.* 2021; 12 (2): 5-20.

FATTORI DI RISCHIO

LA COMPLESSA RELAZIONE TRA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

The complex relationship between rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and cardiovascular diseases

ALESSIA ALUNNO, CLAUDIO FERRI, FRANCESCO CARUBBI

U.O.C. Medicina Interna e Nefrologia, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di L'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

SUMMARY

Patients with chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis have a higher cardiovascular risk compared to the general population and cardiovascular diseases are a leading cause of mortality in these patients. This increased risk, already present since the inflammatory disease onset, is the result of the complex interaction between traditional cardiovascular risk factors, immunological mechanisms intrinsic to chronic inflammation and the dual action of the drugs used to treat these diseases, which, while dramatically reducing inflammation on the one hand, can have important metabolic and vascular effects on the other. This review aims to critically discuss the literature published to date on this topic focusing on similarities and differences between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and reflecting on possible future scenarios with a view to optimising cardiovascular prevention pathways and reducing morbidity and mortality in these patients.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, Inflammation, Colchicine.*

Negli ultimi anni, la letteratura scientifica ha evidenziato che patologie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide (AR) e l'artrite psoriasica (PsA) sono gravate da un rischio cardiovascolare (CV) più elevato rispetto alla

popolazione generale (1). Tale aumento del rischio ha un forte impatto sulla morbilità e sulla mortalità dei pazienti incidendo in ultima analisi sulla loro qualità di vita e sulla sopravvivenza. Nelle malattie infiammatorie croniche, l'au-

Indirizzo per la corrispondenza

Alessia Alunno
alessia.alunno82@gmail.com

Bullet Points

- La prevenzione cardiovascolare ha un ruolo centrale nella gestione clinica dei pazienti con artrite reumatoide ed artrite psoriasica.
- La gestione combinata dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionale con farmaci specifici e della flogosi cronica mediante terapia di fondo con farmaci immunosoppressori è il cardine della gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide ed artrite psoriasica.
- L'approvazione della colchicina per la prevenzione cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata o molteplici fattori di rischio CV ha aperto nuovi possibili scenari di estremo interesse nei pazienti con artrite reumatoide o artrite psoriasica.

mento del rischio CV dipende dall'interazione reciproca fra l'infiammazione, i fattori di rischio CV tradizionali e i farmaci utilizzati per trattare la malattia di base (*Figura 1*). Nei pazienti affetti da AR si ritiene che il contributo dell'infiammazione sistemica sia determinante nell'indurre in maniera diretta un incremento del rischio CV. Ciò è supportato sia dal fatto che i soli fattori di rischio CV tradizionali non sono sufficienti a giustificare l'eccesso di rischio e sia dall'evidenza che la risposta infiammatoria può predire gli esiti CV, anche dopo la correzione

per i fattori di rischio CV tradizionali (1). Al contrario, nei pazienti con PsA, le comorbilità metaboliche sembrano avere un'influenza maggiore sul rischio CV (2). Infatti, numerosi fattori di rischio CV hanno una maggior prevalenza nei pazienti con PsA rispetto non solo alla popolazione generale, ma anche ai pazienti con psoriasi cutanea senza manifestazioni muscoloscheletriche o con AR (*Figura 1*) (3). Inoltre, gli studi clinici mostrano un valore predittivo più elevato per i tradizionali fattori di rischio CV (o almeno per alcuni di essi) rispetto ai marcatori d'infiammazione nella PsA (1).

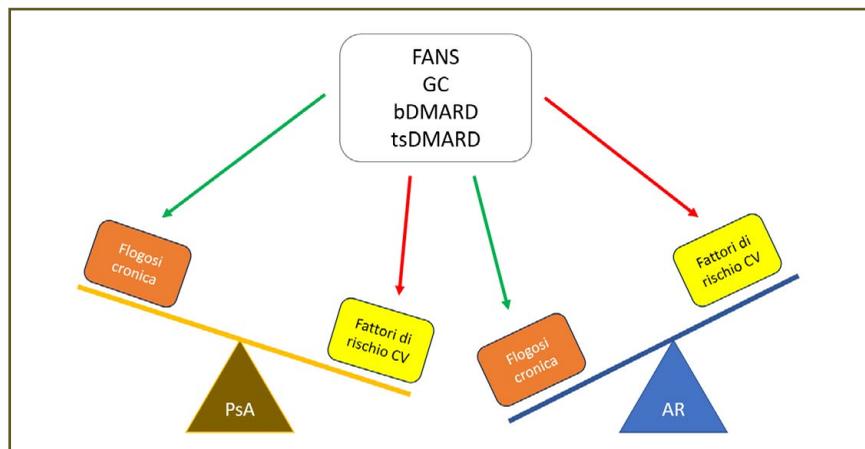
Lo scopo di questa rassegna è analizzare i dati disponibili riguardo il rischio CV in corso di AR e PsA identificando analogie e differenze tra queste 2 patologie e delineando possibili scenari di strategie preventive future.

Infiammazione cronica e rischio cardiovascolare

L'evidenza che i livelli sierici di proteina C reattiva sembrano in grado di predire il rischio CV nella popolazione generale (4) ha rappresentato le fondamenta per la ricerca scientifica volta a comprendere il ruolo della flogosi cronica sul processo aterogenico e sul rischio CV.

Sulla base dei dati nella popolazione generale, si evince che lo stato infiammatorio cronico

Figura 1
Illustrazione dei fattori chiave nel determinare l'aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica.



presente in corso di AR, e in misura minore in corso di PsA, potrebbe contribuire a un aumento del rischio CV in queste patologie (1). Nello specifico, molti mediatori solubili coinvolti nella patogenesi di AR e PsA sono coinvolti anche nel processo aterogenico e rendono conto dell'eccesso di rischio CV osservato in questi pazienti al netto dei fattori di rischio CV tradizionali.

Fenomeni quali l'attivazione dei linfociti T e dei mastociti e la produzione di citochine proinfiammatorie (TNF, l'IL-1 β e l'IL-6) si verificano non solo a livello dei tessuti bersaglio dell'AR e della PsA ma anche nei tessuti linfoidi secondari e nel tessuto adiposo. Una volta rilasciati nel circolo sistemico questi mediatori possono innescare e perpetuare il danno endoteliale e quindi culminare nello sviluppo della placca aterosclerotica. Nell'artrite psoriasica entra in gioco anche l'asse dell'IL-17 che non solo ha un ruolo predominante nella patogenesi della malattia ma è coinvolta anche nel processo aterogenico sebbene il ruolo esatto dell'IL-17 nello sviluppo dell'aterosclerosi sia ancora oggetto di dibattito (5-6).

In corso di AR il carico infiammatorio è francamente superiore a quello che si osserva in corso di PsA ed infatti si osserva un processo di aterosclerosi accelerata che si manifesta con incremento dello spessore medio-intimale e presenza di placche aterosclerotiche già all'epoca della diagnosi di malattia e con frequenza superiore rispetto alla popolazione generale di pari età (7). Peraltro, i pazienti con AR ed una persistente elevata attività di malattia hanno un rischio maggiore di placche non calcificate e miste che sembrano più vulnerabili e inclini alla rottura rispetto alle placche completamente calcificate (8, 9). Al contrario, in corso di PsA è stato proposto il concetto di "marcia psoriasica" dove la flogosi cronica più che avere un ruolo attivo sul danno endoteliale come avviene in corso di AR lo induce in maniera indiretta determinando piuttosto la comparsa di fattori di rischio CV tradizionali come l'insulino resisten-

za e l'ipertensione che a loro volta innescano e fanno progredire il processo aterogenico (10).

In relazione al ruolo chiave dell'infiammazione nella genesi della placca sia nella popolazione generale che nei pazienti con malattie infiammatorie croniche, l'utilizzo di molecole anti-infiammatorie a scopo terapeutico è un argomento di chiaro interesse.

Numerosi studi sono stati condotti nella popolazione generale con risultati contrastanti e a volte gravati da problematiche di sicurezza ed economiche. Lo studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) riscontrava una riduzione dei livelli di PCR e degli eventi CV in pazienti trattati con rosuvastatina ma tale effetto era più verosimilmente legato al miglioramento dell'assetto lipidico piuttosto che all'effettivo potere antinfiammatorio della terapia (11). Successivamente è stato studiato il metotressato che non mostrava alcun beneficio sul rischio cardiovascolare ed era gravato da una pletera di eventi avversi quali riduzione della funzionalità epatica e leucopenia (12). Infine, lo studio CANTOS (*The Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study*) ha indagato il ruolo di canakinumab, un anticorpo monoclonale diretto con l'IL-1 β che, pur dimostrandosi efficace nel ridurre i livelli sierici di IL-6 e il numero di eventi CV, non è stato ulteriormente studiato in merito ai costi proibitivi e al rischio infettivo (13). Resta aperta la possibilità di agire direttamente sul blocco dell'IL-6, infatti saranno a breve disponibili i risultati relativi all'uso di ziltivekimab, un antagonista dell'IL-6 che sembrerebbe avere un profilo di sicurezza migliore di canakinumab (14). Per quanto concerne il trattamento della flogosi cronica in AR e PsA e le implicazioni sul rischio CV, bisogna tenere presente che alcuni farmaci possono ridurre l'infiammazione da un lato, ma anche peggiorare il profilo CV dall'altro. Un esempio calzante è rappresentato dai GC sistemici che possono compromettere la tolleranza al glucosio,

alterare il metabolismo delle lipoproteine e causare ipertensione arteriosa (15, 16). Tuttavia, sono stati utilizzati nella gestione di queste patologie non solo in passato, quando molti farmaci di fondo convenzionali sintetici o biologici non erano ancora disponibili, ma anche al giorno d'oggi. Analogamente, i farmaci anti-infiammatori non steroidei possono peggiorare il rischio CV, anche quando utilizzati a breve termine a causa dei loro effetti vascolari (17). La commercializzazione degli inibitori del TNF alla fine degli anni '90 ha rappresentato una pietra miliare nella gestione di AR e PsA. Tuttavia, a fronte del loro profondo effetto anti-infiammatorio associato a risposte cliniche e radiologiche senza precedenti, tali farmaci possono anche interferire con il rischio CV. In particolare, gli inibitori del TNF sono stati collegati a un aumento del peso corporeo e ad anomalie del metabolismo delle lipoproteine (18, 19). Da notare, tuttavia, che, mentre nell'AR è stato dimostrato che il trattamento dell'infiammazione con gli inibitori del TNF riduce significativamente il rischio CV, in PsA il quadro è meno chiaro. Tuttavia, recenti studi osservazionali hanno dimostrato che gli inibitori del TNF potrebbe avere un effetto positivo sul rischio CV nella PsA sebbene di minore entità rispetto all'AR (20-24). L'inibizione dell'IL-6 con tocilizumab in AR è associata con un incremento del colesterolo totale, LDL e trigliceridi 60. Tuttavia, una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che nonostante tale effetto, il rischio CV sembra non aumentare nei pazienti trattati con questo farmaco (25).

Per quanto riguarda le strategie terapeutiche più recenti per l'artrite psoriasica, gli inibitori dell'IL-17 e dell'IL-23 non sembrano influire sul rischio di eventi CV nella PsA. Tuttavia, ustekinumab sembra indurre eventi CV gravi in pazienti con psoriasi ad alto rischio cardiovascolare (CV) (26).

L'approvazione degli inibitori della Janus chinasi (JAK) per il trattamento di AR e PsA ha rappresentato un'altra pietra miliare nella sto-

ria della gestione della malattia, offrendo un approccio terapeutico rapido ed efficace in grado di inibire una ampia gamma di citochine pro-infiammatorie con la comodità della somministrazione orale (27). Purtroppo, però, l'entusiasmo è stato presto smorzato dall'emergere di segnali di sicurezza CV per alcuni di questi composti in pazienti con AR e dal conseguente *alert* emesso dalle autorità regolatorie per tutte le indicazioni (28). Gli attuali criteri prescrittivi sono piuttosto stringenti e le definizioni dei pazienti in cui tali farmaci sono controindicati non molto dettagliate. Pertanto, siamo ben lontani da una comprensione completa del problema e della sua entità.

Fattori di rischio cardiovascolare tradizionali

Sia nei pazienti con PsA che in quelli con AR è ormai nota una maggiore incidenza e prevalenza di ipertensione arteriosa rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, è interessante notare che i pazienti con PsA sono più frequentemente ipertesi rispetto ai pazienti con AR e la gravità della psoriasi cutanea è legata a un rischio ancora più elevato di ipertensione (29, 30).

Per quanto concerne l'assetto lipidico, in corso di AR si osserva il cosiddetto "paradosso lipidico" ovvero una condizione in cui durante le fasi di maggior attività di malattia sia il colesterolo totale che il colesterolo LDL si abbassano e pertanto viene meno il loro ruolo predittivo del rischio CV. Peraltro, l'evidenza di bassi livelli anche di colesterolo HDL e quindi di un basso rapporto LDL/HDL rende complessa l'interpretazione di tale fenomeno. Il paradosso lipidico potrebbe verificarsi anche in corso di PsA, tuttavia, il profilo lipidico anomalo nella PsA non si limita al colesterolo totale e al colesterolo LDL, ma comprende anche un aumento dei livelli di trigliceridi (31). I pazienti con PsA mostrano una maggiore prevalenza e incidenza di dislipidemia rispetto

alla popolazione generale e ai pazienti con sola psoriasi cutanea (32-35).

I pazienti con AR e PsA sono più frequentemente obesi della popolazione generale e i pazienti con PsA sono più frequentemente obesi dei pazienti con sola psoriasi cutanea. (29, 32, 33, 36). Inoltre, l'obesità è un fattore di rischio noto per l'insorgenza di PsA, sia nella popolazione generale che nei pazienti con psoriasi cutanea ed alcuni hanno anche dimostrato un effetto protettivo della chirurgia bariatrica sullo sviluppo di PsA nei pazienti obesi (37, 38). Nel contesto dell'obesità è anche opportuno menzionare che alcuni farmaci ampiamente utilizzati in AR e PsA quali i glucocorticoidi (GC) e gli inibitori del fattore di necrosi tumorale possano contribuire all'aumento del peso corporeo.

Per quanto riguarda l'insulino-resistenza e il diabete mellito di tipo 2, non solo si osserva una maggiore prevalenza di queste due condizioni nei pazienti con PsA rispetto alla popolazione generale, ma i pazienti con PsA hanno una maggiore probabilità di sviluppare il diabete rispetto ai pazienti con sola psoriasi cutanea. È interessante notare che le donne con PsA attiva sono quelle a maggior rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 dopo la diagnosi di PsA (39-42).

Il fumo di sigaretta è notoriamente associato ad un aumentato rischio di insorgenza di AR e PsA nella popolazione generale. Tuttavia, è interessante notare come esista un paradosso riguardo l'associazione tra fumo di sigaretta ed esordio di PsA nei pazienti con psoriasi cutanea. Infatti, sulla base di alcuni studi il fumo di sigaretta sembrerebbe addirittura proteggere i pazienti con psoriasi cutanea dall'evoluzione verso la PsA. Tale paradosso può essere spiegato da motivazioni statistico-epidemiologiche; infatti, dato che il fumo di sigaretta aumenta il rischio di sviluppare psoriasi cutanea e l'essere affetti da psoriasi cutanea aumenta il rischio di sviluppare una PsA, calcolare l'effetto del fumo sulla PsA nella popolazione dei pazienti affetti

da psoriasi cutanea crea evidentemente un artefatto matematico che impedisce una stima corretta.

Quantificazione del rischio CV

Diversi algoritmi, come il punteggio Framingham o l'algoritmo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) possono essere utilizzati per la quantificazione del rischio di sviluppare eventi CV nei pazienti affetti da AR o PsA (43, 44). Tuttavia, tali strumenti possono sottostimare il rischio CV in questi pazienti dal momento che incorporano i tradizionali fattori di rischio CV ma non considerano la componente infiammatoria. Nel tentativo di risolvere questo problema, le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC), poi riprese anche dalla Società Europea di Reumatologia (EULAR) hanno inserito l'utilizzo di un fattore di moltiplicazione di 1,5 quanto la stima del rischio CV in pazienti affetti da AR viene fatta mediante i suddetti algoritmi (45-47). Esistono tuttavia anche degli strumenti sviluppati ad-hoc per pazienti con AR quali il QRISK, ormai giunto al terzo aggiornamento nel 2018 (48) e l'*Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis* (ERS-RA) anch'esso sviluppato nel 2018 (49). Tali strumenti già includono una voce relativa alla componente infiammatoria legata alla malattia e pertanto non necessitano di fattori di correzione.

A differenza dell'AR non esiste un fattore di correzione per i punteggi di rischio CV né un algoritmo specifico che tenga conto dell'eccesso di rischio CV legato alla PsA. Pertanto, il rischio CV nei pazienti con PsA viene ancora calcolato come nella popolazione generale e questo porta a una sottostima del carico effettivo. Inoltre, sebbene siano disponibili indicazioni generali per la prevenzione del rischio CV, si sa poco sulla gestione specifica del rischio CV nella PsA.

Nell'aggiornamento del 2021 delle raccomandazioni dell'ESC, è stato menzionato che poiché la dipendenza dell'aumento del rischio

CV dai classici fattori di rischio CV in alcune malattie infiammatorie croniche, è ancora incerta, il rischio CV in queste condizioni dovrebbe essere gestito come nella popolazione generale ad alto rischio (47). D'altro canto, visto il diverso impatto della flogosi sul rischio CV in PsA, sembra prudente affidarsi al giudizio clinico per decidere se e quando applicare un moltiplicatore del rischio CV agli strumenti di uso comune per la stima del rischio CV nei pazienti affetti da questa malattia.

Prospettive future

Sulla base di tutte le evidenze sopra citate, è evidente che la prevenzione del rischio CV in corso di AR e PsA dovrebbe ottenere la stessa priorità delle altre manifestazioni cliniche di tali patologie. È necessario che i medici di medicina generale, i reumatologi e gli altri specialisti coinvolti nella gestione dei pazienti con AR e PsA intraprendano azioni congiunte per mettere in atto nella pratica clinica la valutazione e la prevenzione del rischio CV fin dalle prime fasi della malattia. Contestualmente l'educazione del paziente sulle implicazioni CV di AR e PsA e sui possibili scenari terapeutici è imperativa per poter raggiungere decisioni condivise ed identificare target terapeutici soddisfacenti. Quale sia la "gestione ottimale", tuttavia, non è

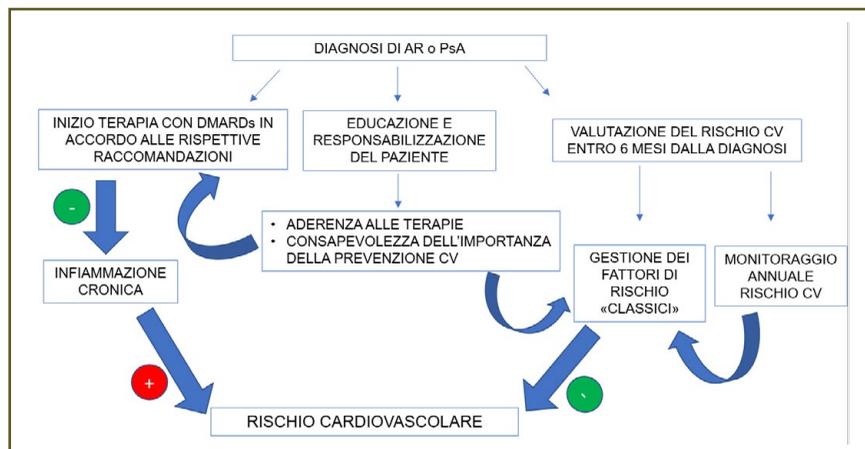
del tutto chiaro, specialmente nella PsA. La sfida clinica di combinare terapie farmacologiche che hanno sia effetti anti-infiammatori che pro-aterogeni con la gestione dei fattori di rischio tradizionali potrebbe essere facilitata dalla realizzazione di ampi studi prospettici con follow-up a lungo termine e idealmente integrati con modelli di validazione.

Inoltre, la recente approvazione della colchicina, per la prevenzione CV in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata o molteplici fattori di rischio CV apre nuovi possibili scenari di estremo interesse. La colchicina è un farmaco ampiamente usato in ambito immuno-reumatologico ed internistico per la gestione di pericardite, gotta e malattie auto-infiammatorie ma la maggior parte degli studi clinici che ne hanno valutato gli effetti CV, inclusi quelli che hanno portato all'approvazione del farmaco, non menzionano eventuale pregressa esposizione alla colchicina o concomitante diagnosi di AR o PsA (50). La valutazione degli effetti CV della colchicina in pazienti con AR o PsA potrebbe ampliare ulteriormente lo spettro di applicazione clinica di questo farmaco e permettere una migliore gestione dei pazienti con queste patologie.

Nell'era della medicina di precisione è auspicabile che la gestione del rischio CV nei pazienti con AR e PsA richieda un approccio mul-

Figura 2

Algoritmo per la gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica.



tidisciplinare precoce e mirato per gestire tutte le componenti responsabili della comparsa e del mantenimento della patologia aterosclerotica (Figura 2). Tale approccio dovrebbe essere corredato sia dall'identificazione di terapie far-

macologiche innovative sia dalla riqualificazione di vecchi farmaci per trattare la flogosi cronica e i fattori di rischio CV tradizionali e deve avere come fine ultimo la riduzione della morbilità e la mortalità CV.

Questionario di auto-apprendimento

1. Verso quali bersagli immunologici sono indirizzati i farmaci con studi clinici conclusi o ancora in corso a scopo di prevenzione cardiovascolare?

- a) IL-17 e IL-13
- b) TNF-alfa e IL-23
- c) TGF-beta, IL-21
- d) IL-6 e IL-1beta

2. Cos'è il paradosso lipidico in corso di artrite reumatoide?

- a) Un rialzo del colesterolo totale dopo l'inizio della terapia con statine
- b) Una riduzione sia il colesterolo totale che del colesterolo LDL nelle fasi di attività di malattia
- c) Una riduzione dei trigliceridi dopo assunzione prolungata di terapia con glucocorticoidi
- d) Un rialzo del colesterolo LDL alla sospensione della terapia con statine

3. Secondo le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC), poi riprese anche dalla Società Europea di Reumatologia (EULAR), quando la stima del rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite reumatoide viene fatta mediante gli algoritmi SCORE o Framingham, che fattore di moltiplicazione va applicato?

- a) 0,5
- b) 1,5
- c) 2,5
- d) 3,5

*Risposte corrette:
1D, 2B, 3B*

SOMMARIO

I pazienti affetti da patologie infiammatorie croniche come, ad esempio, l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica presentano un rischio cardiovascolare maggiore rispetto alla popolazione generale. Infatti, le patologie cardiovascolari rappresentano una delle cause più frequenti di morte in questi pazienti. Tale aumento del rischio, già presente fin dall'epoca dell'esordio della malattia infiammatoria, è il risultato della complessa interazione tra fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, meccanismi immunologici intrinseci alla flogosi cronica e l'azione duplice dei farmaci utilizzati per il trattamento di queste patologie che, se da un lato riducono drasticamente l'infiammazione dell'altro possono avere importanti effetti metabolici e vascolari. Questa rassegna si pone l'obiettivo di discutere criticamente la letteratura pubblicata ad oggi su questo argomento focalizzandosi su analogie e differenze tra artrite reumatoide e artrite psoriasica e riflettendo su possibili scenari futuri nell'ottica di ottimizzare i percorsi di prevenzione cardiovascolare e ridurre morbilità e mortalità in questi pazienti.

Parole chiave: *Artrite reumatoide, Artrite psoriasica, Infiammazione, Colchicina.*

Bibliografia

- Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Aug; 15 (8): 461-474.
- Alunno A bridge over troubled water.
- Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21998279.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-979.
- Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2018 Oct; 106: 1412-1418.
- Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Feb; 35 (2): 258-264.
- Nikiphorou E, De Lusignan S, Mallen CD, Khavandi K, Bedarida G, Buckley CD, et al. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: A population-based study. *Heart*. 2020; 106 (20): 1566-1572.
- Karpouzias GA, et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1797-1804.
- Pundziute G, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2373-2381.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011; 20: 303-307.
- Ridker PM, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.
- Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFayden JG, et al. for the CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events *N Engl J Med*. 2019; 380: 752-762.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFayden JG, et al. for the CANTOS Trial Group Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-1131.
- Fernández-Ruiz, I. Promising anti-IL-6 therapy for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 544.
- Ocon AJ, Reed G, Pappas DA, Curtis JR, Kremer JM. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec; 80 (12): 1522-1529.
- Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020 Dec; 17 (12): e1003432.
- Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep; 17 (9): 574-584.
- Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, Ibrahim MAA, Himmerich H. Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 481.
- Wu MY, Yu CL, Yang SJ, Chi CC. Change in body weight and body mass index in psoriasis patients receiving biologics: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan; 82 (1): 101-109.
- Champs B, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constantin A. Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2019; 5 (1): e000763.
- Baoqi Y, Dan M, Xingxing Z, Xueqing Z, Yajing W, Ke X, et al. Effect of Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Disease Events in Rheumatoid Arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 812631.
- Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Oct; 51 (2): 240-247.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV*. 2015 Jun; 29 (6): 1128-1134.
- Dotan A, Ben-Shabbat N, Watad A, McGonagle D, Amital H. Biological Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis- effects on Future Risk Development of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). *Arthritis Rheumatol*. 2023; 75 (Suppl. 9).
- Castagnè B, Viprey M, Martin J, Schott AM, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0220178.
- Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici MD, et al. Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1; 156 (11): 1208-1215.
- Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic

- ic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021 Oct; 20 (10): 102902.
28. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 May; 18 (5): 301-304.
 29. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2017 Oct; 69 (10): 1510-1518.
 30. Duan X, Liu J, Mu Y, Liu T, Chen Y, Yu R, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and hypertension with adjustment for covariates. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb; 99 (9): e19303.
 31. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar; 70 (3): 482-487.
 32. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res.* 2017 Jan; 69 (1): 51-57.
 33. Kibari A, Cohen AD, Gazitt T, Bitterman H, Lavi I, Feldhamer I, et al. Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based case control study. *Clin Rheumatol.* 2019 Aug; 38 (8): 2069-2075.
 34. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res Hoboken.* 2011 Feb; 63 (2): 195-202.
 35. Han C, Robinson DWJ, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006 Nov; 33 (11): 2167-2172.
 36. Ernste FC, Sánchez-Menéndez M, Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL, Maradit Kremers H. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res.* 2015 Jul; 67 (7): 1015-1021.
 37. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, Knop FK, Skov L. Incidence and Prognosis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *JAMA Surg.* 2017 Apr 1; 152 (4): 344-349.
 38. Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric Surgery and the Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the Swedish Obese Subjects Study. *Obes Silver Spring Md.* 2017 Dec; 25 (12): 2068-2073.
 39. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014 Feb; 53 (2): 346-352.
 40. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol.* 2017 Mar; 44 (3): 286-291.
 41. Dreier J, Freud T, Cohen AD. Psoriatic arthritis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Dermatol Res Pract.* 2013; 2013: 580404.
 42. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martínez-Cambor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013 Oct; 169 (4): 783-793.
 43. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb 12; 117 (6): 743-753.
 44. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun; 24 (11): 987-1003.
 45. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan; 76 (1): 17-28.
 46. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun; 81 (6): 768-779.
 47. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7; 42 (34): 3227-3337.
 48. Hippisley-Cox J. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study *BMJ* 2017; 357: j2099.
 49. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, et al. The Expanded Risk Score in Rheumatoid Arthritis (ERS-RA): performance of a disease-specific calculator in comparison with the traditional prediction scores in the assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2018 Aug 22; 148: w14656.
 50. Alunno A, Carubbi F, Martini C, Moronti V, Santilli J, Schoones JW, Mariani FM, Di Ruscio E, Altieri P, Ferri C. A systematic literature review of randomised controlled trials evaluating colchicine for cardiovascular prevention: There is an elephant in the room. *Eur J Intern Med.* 2024 Jul; 125: 44-50.

SISA LIPID ACADEMY

REPORT DALLA SISA LIPID ACADEMY MODENA 2024

Report From SISA Lipid Academy Modena 2024

**ANTONINA GIAMMANCO¹, CHIARA PAVANELLO², VANESSA BIANCONI³,
DAMIANO D'ARDES⁴**

¹Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università degli Studi di Palermo; ²Centro E. Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano; ³Struttura Complessa Medicina Interna, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; ⁴Centro Regionale di Eccellenza per lo Studio dell'Aterosclerosi, dell'Ipertensione e delle Dislipidemie, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "Gabriele d'Annunzio" di Chieti-Pescara

Il 4-5 luglio 2024 si è tenuto a Modena l'ottavo corso avanzato di lipidologia clinica.

Nella prima giornata il Prof. A.L. Catapano ha introdotto la sessione su terapie innovative in lipidologia, approfondendo la tematica sui nuovi target farmacologici. È stata descritta l'evoluzione delle terapie ipolipemizzanti nel tempo e come l'armamentario terapeutico a disposizione per il controllo delle dislipidemie si sia ampliato grazie all'utilizzo di nuove strategie di trattamento come gli inibitori di PCSK9 ad esempio, gli small interfering, gli ASO, l'acido bempedoico. Pertanto è cambiato anche il focus nella gestione non solo del colesterolo LDL ma anche di altri fattori di rischio lipidici. È stato descritto il meccanismo d'azione dell'acido bempedoico e gli aspetti genetici correlati all'ACLY genetic score. L'argomento è stato poi ampliato considerando anche le terapie che

riducono la trigliceridemia e l'apoB. È stato descritto lo studio PROMINENT e sono stati anche annoverati gli studi REDUCE-IT e STRENGTH. Considerando i trials che hanno valutato l'anti-angiopoietina 3, si è vista una disproporzione nella riduzione di ApoB e dei trigliceridi. Viene anche descritta una metanalisi eseguita sulla riduzione di apoB.

Gli aspetti correlati al meccanismo d'azione dei farmaci innovativi sono stati approfonditi dal Prof. Nicola Ferri, che ha descritto i dati di efficacia e di sicurezza di inclisiran, evidenziando la variabilità di risposta a tale trattamento in un setting di real life sia on top alla terapia statinica che in soggetti in monoterapia; è stato fatto un breve cenno ad Olpasiran, siRNA anti-Lp(a) e poi si è fatto riferimento all'acido bempedoico, al suo meccanismo d'azione epato-selettivo e ai dati di efficacia e sicurezza di tale

Indirizzo per la corrispondenza

Antonina Giammanco
antonina.giammanco@unipa.it

farmaco, considerando gli studi che hanno portato alla sua approvazione e commercializzazione, evidenziando un vantaggio aggiuntivo dell'inibizione dell'ATP citrato liasi, che, a differenza delle terapie basate su statine, non determina l'insorgenza di nuovi casi di diabete.

Il Prof. Marcello Arca ha ulteriormente approfondito i nuovi dati sul trattamento basato su RNA interfering per PCSK9 e Lp(a) mettendone in luce gli aspetti farmacocinetici e l'efficacia a lungo termine (studi ORION-8 e ORION-9) nella riduzione di LDL-C in un setting di prevenzione cardiovascolare anche in pazienti obesi e diabetici. L'impiego della terapia antisenso viene applicata anche nella riduzione di Lp(a): olpasiran, zerlasiran e lepodisiran sono in fase di valutazione e sembrano molto promettenti in base ai dati preliminari degli studi di fase 3 on-going.

Il focus della sessione successiva, moderata dal Prof. Maurizio Averna, è stato quello dell'inibizione di PCSK9 nel paziente ad altissimo rischio cardiovascolare. Il Prof. Claudio Bilato ha trattato "la terapia ipolipemizzante nel post-SCA" evidenziando come gli inibitori di PCSK9 rappresentino l'epilogo di una saga che è ricchissima di aneddoti, intuizioni e scoperte con tantissimi elementi che permettono di raggiungere gli obiettivi terapeutici di LDL-C in pazienti a rischio cardiovascolare estremo. Nel setting post-SCA la triplice terapia con statina, ezetimibe e iPCSK9 e/o acido bempedoico permetterebbe di sostituire l'approccio step-wise con una strategia maggiormente efficace grazie al fast-track. Il punto di vista del cardiologo cambia il paradigma del trattamento ipolipemizzante e vengono descritti i dati provenienti da due registri. Il primo, EYESHOT-2, ha analizzato i dati provenienti da pazienti in 183 unità coronariche: nei pazienti in prevenzione secondaria il 6% all'atto della dimissione è in triplice terapia (statina/ezetimibe/iPCSK9). Altro registro ha coinvolto 189 unità coronariche: anche qui viene evidenziato come sia cambiato il paradigma del trattamento ipolipemizzante grazie al vasto ar-

mamentario terapeutico a disposizione per il raggiungimento del goal di LDL-C anche nei pazienti a rischio cardiovascolare estremo. In tale setting è possibile notare una significativa riduzione della ricorrenza di eventi cardiovascolari grazie ad un più precoce trattamento, che permette anche la modifica del fenotipo della placca (da vulnerabile diventa stabile) (PACMAN-AMI).

Nella stessa sessione, il Prof. Daniele Pastori ha approfondito "la terapia ipolipemizzante nel paziente con PAD". Partendo dalle più recenti linee guida del 2024, una della Società dei Chirurghi Vascolari e l'altra dell'American College of Cardiology, è stato messo in luce il ruolo del trattamento precoce con terapia antiaggregante, anticoagulante ed ipolipemizzante nella gestione delle diverse entità di arteriopatia periferica e nella prevenzione del rischio di rivascularizzazione e/o amputazione di un arto. Il Prof. Danilo Toni ha successivamente trattato "la terapia ipolipemizzante nel paziente con stroke", ponendo l'accento su rischio emorragico, rischio cognitivo e target di LDL-C in prevenzione secondaria. È stata descritta la più recente metanalisi basata su 37 trials con terapie ipolipemizzanti che ha escluso il rischio di eventi emorragici nei pazienti trattati. Inoltre ha messo in evidenza i dati di una recente metanalisi di 36 studi (di coorte o caso-controllo) su 6 milioni di pazienti trattati che ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di demenza di Alzheimer o di demenza in generale in pazienti trattati con terapie ipolipemizzanti. Viene fatto inoltre un cenno alle linee guida della European Stroke Organization (ESO 2022) e all'importanza del raggiungimento del goal di LDL-C indipendentemente dallo status aterotrombotico nella riduzione di eventi cerebrovascolari ischemici. La terza ed ultima sessione della prima giornata di lavori è stata incentrata sull'"Aterosclerosi subclinica come modifier di rischio cardiovascolare".

La Prof.ssa Rossella Marcucci ha descritto il processo aterosclerotico e aterotrombotico

con le manifestazioni polidistrettuali che richiedono un importante approccio globale nella pratica clinica considerando i casi asintomatici che potrebbero sottovalutare il problema. Ha sottolineato l'importanza della definizione di LEAD (Lower Extremity Artery Disease) così come suggerito dalle linee guida ESC/ESVS 2017 che risulta più chiara rispetto alla definizione di PAD (Peripheral Artery Disease). L'utilizzo dell'ABI index può essere considerato un importante tool in prevenzione primaria che può migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare. Vengono descritti i dati di un registro italiano (START Antiplatelet registry) in cui il rischio di MACE viene modulato dalla presenza di arteriopatia periferica. Pertanto la "polyvascular disease" rappresenta un risk enhancer peggiorando la prognosi.

Andrea De Negri, cardiologo interventista, ha poi trattato "l'imaging nella malattia coronarica" e ha descritto le raccomandazioni ESC 2023 in merito alle lesioni culprit e alle tecniche intracoronariche suggerite: IVUS (ecografia intravascolare) e OCT (Optical Coronary Tomography). La scelta dipende essenzialmente dalla disponibilità nel proprio laboratorio di emodinamica e dall'esperienza, anche se viene preferita l'IVUS per le lesioni del tronco comune e in caso di insufficienza renale in quanto non utilizza mezzo di contrasto. Nella sindrome coronarica acuta è preferibile, invece, l'OCT. Viene inoltre descritto lo studio PROSPECT sul rischio di MACE in base al fenotipo della placca aterosclerotica in pazienti con SCA. In ultima battuta sono state date indicazioni su come trattare le placche vulnerabili: "oggi non trattiamo più la placca, ma trattiamo il paziente" considerando i dati delle valutazioni funzionali a disposizione.

Ultimo intervento della sessione è stato a cura di Arturo Cesaro, Cardiologo presso l'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", che ha trattato la relazione dal titolo "Stenosi aortica: aging e/o colesterolo", mettendo in evidenza come si tratti di una pa-

tologia degenerativa per la quale non esistono delle strategie di prevenzione. Quasi sempre il trattamento richiede la sostituzione valvolare con approccio chirurgico completo o con approccio transcatetico. "Non si conosce come e quanto impatti il colesterolo sia nell'inizio della malattia che nella sua progressione". Sono stati descritti i dati del trial ASTRONOMER che ha valutato l'utilizzo di rosuvastatina 40 mg in pazienti affetti da stenosi aortica lieve-moderata. In un periodo follow up a 5 anni, la riduzione del colesterolo LDL del 50% non ha ridotto il gradiente di picco né tantomeno la progressione di severità della stenosi aortica. Allo stesso modo, nel trial SEAS che ha valutato pazienti in trattamento di associazione simvastatina/ezetimibe non vi è stata una riduzione di progressione di malattia aortica. Lo studio CANHEART ha arruolato oltre 1 milione di pazienti di cui 21000 erano affetti da stenosi aortica e ha dimostrato come il colesterolo LDL influenzi l'insorgenza della stenosi aortica, ma non è possibile controllarne la progressione. Questi dati emergono in modo più chiaro e vengono confermati anche in studi di randomizzazione mendeliana, nei quali soggetti con livelli estremamente bassi di LDL-C non sviluppano stenosi aortica. Lp(a) viene riconosciuto come fattore di rischio per lo sviluppo di malattia valvolare aortica e scompenso cardiaco, come evidenziato in una recente review. Pertanto Lp(a) può configurarsi come possibile target terapeutico per la prevenzione di stenosi aortica.

Venerdì 5 luglio i lavori congressuali si sono aperti con la discussione interattiva di quattro casi clinici selezionati tra quelli proposti da ciascuno dei partecipanti al momento dell'iscrizione:

- 1) "Lomitapide ed Evinacumab in un paziente pediatrico affetto da Ipercolesterolemia Familiare Omozigote: a lower LDL cholesterol for a better quality of life" presentato da Camilla Portinari,
- 2) "Paziente ad alto rischio cardiovascolare

con parziale intolleranza alle statine trattata con triplice terapia ipolipemizzante orale con posologia alternativa” presentato da Artenca Shehu,

- 3) “Paziente affetta da verosimile FH eterozigote, intollerante alle statine e PCSK9i non responder” presentato da Gerarda Scaglione,
- 4) “Una dubbia diagnosi differenziale di ipertrigliceridemia severa” presentato da Davide Nilo. Alla presentazione dei contenuti dei casi clinici da parte dei quattro partecipanti è seguita la discussione collettiva moderata da Francesco Angelico, Francesca Carubbi, Laura D’Erasmus e Cristina Pederiva; complessivamente, le criticità emerse in questo spazio sono risultate particolarmente utili per le finalità formative dell’evento.

Nella sessione successiva, intitolata “Pillole”, i partecipanti all’evento sono stati suddivisi in quattro gruppi di lavoro, incaricati di discutere quattro temi selezionati di lipidologia clinica sui quali preparare una presentazione da riportare in plenaria per la discussione collettiva. I temi di discussione sono stati: “Come gestire il paziente ad altissimo rischio intollerante alle statine”, “Il ruolo del laboratorio nella prevenzione cardiovascolare”, “Il trattamento ipocolesterolemizzante nel post-SCA”, e “Le strategie di identificazione precoce del paziente FH”. Alla guida dei quattro gruppi di lavoro elencati si sono trovati, in qualità di tutors, Vanessa Bianconi, Chiara Pavanello, Damiano D’Ardes e Antonina Giammanco. La partecipazione attiva dei discenti alla preparazione delle presentazioni, con l’integrazione di diverse conoscenze ed esperienze, ha permesso di rafforzare le competenze individuali in lipidologia clinica. Inoltre, la discussione in plenaria dei temi selezionati, guidata dalla moderazione di Arturo Cesaro, ha permesso di toccare diversi aspetti critici della comune pratica clinica in ambito lipidologico, favorendo al tempo stesso un vivace scambio di nozioni, punti di vista e spunti per prospettive future.

I lavori sono poi andati avanti con la sessione “Knowledge hub” dedicata ad aspetti metodologici della ricerca scientifica. Nell’ambito di questa sessione, moderata da Matteo Pirro, si è tenuta la lettura di Aldo Pietro Maggioni dal titolo “L’importanza della lettura critica dei grandi trial”. Tale intervento ha rappresentato un’occasione per chiarire diversi aspetti critici relativi alla produzione e alla comprensione delle evidenze scientifiche, tra cui:

- 1) la scelta dell’endpoint primario,
- 2) la descrizione dei risultati,
- 3) l’interpretazione delle analisi per sottogruppi,
- 4) alcune novità metodologiche (es. win ratio, registry based randomized trial, e studi adattativi).

La sessione successiva, “Novità in tema di terapia ipocolesterolemizzante”, è stata moderata da Maurizio Averna e ha visto l’intervento di Natale Daniele Brunetti con la relazione “Alirocumab mensile: la nuova soluzione ipolipemizzante per una gestione intensiva e precoce dei pazienti a rischio CV molto alto”. Anche in questo caso, l’intervento è stato seguito da una animata discussione, occasione per affrontare ed in parte chiarire diverse questioni controverse in ambito lipidologico.

La mattinata congressuale si è conclusa con una sessione dedicata alla scienza di base, introdotta dalla Prof.ssa Patrizia Tarugi. Questa sessione, una novità per la Lipid Academy, è stata inaugurata dalla lettura di Chiara Pavanello su ‘HDL e Alzheimer’. Durante l’intervento, è stata introdotta la fisiopatologia delle “HDL-like particles” identificate nel sistema nervoso centrale, con una discussione sulle alterazioni del loro metabolismo, in particolare sulla loro esterificazione, rilevate nella malattia di Alzheimer. È stato inoltre evidenziato un potenziale ruolo di queste particelle nella patogenesi della malattia e i nuovi approcci terapeutici volti a potenziare l’effetto protettivo delle HDL. Successivamente, Giulia Chiesa, nella sua lettura su “Biologia della Lp(a)”, ha illustrato la rilevanza

biologica e clinica della lipoproteina(a). A partire dalla genetica di questa lipoproteina, sono stati approfonditi il suo potenziale ruolo fisiologico, i meccanismi patogenetici e gli aspetti ancora da chiarire relativi alla sua sintesi e al suo metabolismo.

La sessione pomeridiana si è aperta con una ricca ed interessante sessione sulle “Dislipidemie e il rischio cardiovascolare”. La prima relazione, riguardante il rischio residuo infiammatorio, è stata tenuta da Alberto Zambon che ha ribadito come l’infiammazione giochi un ruolo fondamentale nello sviluppo dell’aterosclerosi e sia un protagonista del rischio cardiovascolare; questo è emerso chiaramente anche da alcuni recenti studi e trials che sono stati dettagliatamente illustrati nel corso della relazione. Successivamente, Angelo Avogaro ha effettuato una completa e ampia disamina dei nuovi e rivoluzionari approcci terapeutici all’obesità ormai dilagante in maniera incontrollata in tutti i paesi e definita non a caso “Globesity”. Ultimo relatore della sessione è stato infine Francesco Angelico che ha trattato in maniera approfondita la cosiddetta “MASLD” ovvero la malattia epatica associata a disfunzione metabolica, come è stata recentemente definita, ricordandone i criteri diagnostici e la storia nosologica con tutte le evoluzioni della terminologia che hanno caratterizzato questa condizione clinica, anticipando all’uditorio anche le strategie terapeutiche che si stanno delineando all’orizzonte e che potrebbero stravolgere l’evoluzione della malattia.

A seguire, la sessione “Percorsi terapeutici delle dislipidemie”, moderata da Barbara Predieri, ha affrontato la diagnosi e il trattamento dell’ipercolesterolemia in due popolazioni speciali, il bambino e l’anziano. Cristina Pederiva, nella lettura “Come identificare l’FH in età prenatale e pediatrica” ha mostrato l’importanza di una diagnosi quanto più precoce di ipercolesterolemia, che si può attuare mediante diversi approcci di screening (es. screening a cascata, reverse screening, ecc) e ha indicato i criteri diagnostici per l’ipercolesterolemia nei bambini. Barbara Predieri nella lettura “Terapie ipocolesterolemizzanti nel bambino FH eterozigote” ha completato la discussione sul paziente pediatrico illustrando l’armamentario terapeutico e la strategia di intervento per la riduzione del colesterolo in questa popolazione. Nella successiva lettura “Quando e come ridurre il colesterolo nell’anziano” Marco Bertolotti ha infine descritto la gestione dell’ipercolesterolemia nel paziente anziano, mostrando l’impatto della colesterolemia sul rischio cardiovascolare in questa popolazione e passando in revisione le evidenze cliniche del beneficio dell’intervento ipocolesterolemizzante in età avanzata.

L’edizione di quest’anno della Lipid Academy si è conclusa con una presentazione dedicata a “Il registro italiano delle dislipidemie genetiche” da parte Prof. Maurizio Averna. È stato descritto il ruolo dei registri nazionali e mondiali delle dislipidemie, con un focus sul registro LIPIGEN, dalla sua fondazione ai futuri sviluppi.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2024

MANUELA CASULA

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

Nel mese di novembre 2024, si è tenuto a Chicago (Illinois) il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA)

Un nuovo farmaco efficace nel ridurre i livelli di Lp(a): il trial KRAKEN

Muvalaplin, un nuovo farmaco orale, abbassa in modo sicuro ed efficace i livelli elevati di lipoproteina(a), come dimostrano i risultati dello studio di fase 2 KRAKEN.

Le concentrazioni di colesterolo Lp(a) sono geneticamente determinate e rimangono costanti per tutta la vita. Livelli pari o superiori a 125 nmol/L favoriscono la coagulazione e l'infiammazione, aumentando significativamente il rischio di infarto, ictus, stenosi aortica e malattie delle arterie periferiche. Questa condizione colpisce circa il 20% della popolazione, in particolare le persone di origine nero-africana e sud-asiatica.

Attualmente non esistono terapie approvate che riducano la Lp(a). Diverse terapie iniettabili sono attualmente in fase di sperimentazione clinica, ma la muvalaplin è l'unica opzione orale. Il nuovo farmaco abbassa i livelli di Lp(a) interrompendo il legame tra le due parti della particella Lp(a).

Nello studio KRAKEN, 233 adulti di tutto il mondo con livelli di Lp(a) molto elevati (>175

nmol/L) sono stati randomizzati a una delle tre dosi giornaliere di muvalaplin - 10, 60 o 240 mg - o a placebo per 12 settimane. I ricercatori hanno misurato i livelli di Lp(a) con un esame del sangue standard e con un nuovo test progettato per misurare specificamente i livelli di particelle di Lp(a) intatte nel sangue. Oltre alla Lp(a), il test standard rileva uno dei suoi componenti, le particelle di apolipoproteina A, che sono legate al farmaco, il che può portare a una sottostima delle riduzioni di Lp(a).

I livelli di Lp(a) sono stati ridotti fino al 70,0% nel gruppo muvalaplin rispetto al gruppo placebo quando misurati con l'esame del sangue tradizionale e fino all'85,5% quando misurati con il nuovo test. Circa l'82% dei partecipanti ha raggiunto un livello di Lp(a) inferiore a 125 nmol/L quando è stato misurato con il test ematico tradizionale, e il 97% ha raggiunto tale livello quando è stato utilizzato il nuovo test. I pazienti che hanno ricevuto 60 o 240 mg di muvalaplin hanno registrato riduzioni simili dei livelli di Lp(a), superiori a quelle osservate nel gruppo da 10 mg. Il farmaco è risultato sicuro e generalmente ben tollerato.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula

manuela.casula@unimi.it

Il declino cognitivo nella fibrillazione atriale non è ridotto dall'anticoagulazione: il trial BRAIN-AF

Uno studio randomizzato controllato con placebo che testa un anticoagulante orale diretto per la prevenzione del declino cognitivo nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è stato interrotto anticipatamente per futilità.

Dopo un follow-up mediano di 3,7 anni, non è stata riscontrata alcuna differenza tra rivaroxaban 15 mg e placebo per un endpoint primario composto che comprendeva il declino cognitivo, l'ictus e l'attacco ischemico transitorio.

Quando lo studio BRAIN-AF è stato interrotto dal Comitato per il monitoraggio dei dati, si erano verificati 256 eventi primari, la maggior parte dei quali riguardava il declino cognitivo. Tuttavia, il tasso di declino cognitivo, definito come una riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale nel test di valutazione cognitiva di Montreal, era sostanzialmente identico nei due bracci di trattamento. Una limitazione dello studio BRAIN-AF è stata quella di aver arruolato pazienti con rischio di ictus che non soddisfacevano i criteri delle linee guida per l'anticoagulazione orale. Ciò è stato necessario per consentire ai partecipanti allo studio di essere randomizzati al placebo. Con questo criterio, un intervallo di età di 30-62 anni e le esclusioni per precedenti ictus, ipertensione, diabete e insufficienza cardiaca congestizia, la popolazione dello studio era a basso rischio, ma non a rischio nullo, di eventi di FA. Oltre ai tassi osservati di perdita cognitiva maturati durante il follow-up, il tasso stimato di ictus in questa popolazione a basso rischio era dello 0,5%-1,0% all'anno. L'incidenza osservata è stata del 2,5%.

L'esito di questo studio può avere diverse spiegazioni, tra le quali il fatto che i pazienti erano troppo giovani e in buona salute. Inoltre, sebbene un criterio di studio fosse una storia di 2 anni di fibrillazione atriale, non è stato descritto il peso della fibrillazione atriale, che potrebbe essere un fattore di rischio indipenden-

te per la perdita cognitiva. Nel complesso, è improbabile che questo risultato escluda la presenza di microemboli nella fisiopatologia del declino cognitivo correlato alla FA, ma sulla base dei risultati dello studio dovrebbero essere esplorati altri meccanismi.

Qualsiasi combinazione di farmaci per l'ipertensione può funzionare nei soggetti con ipertensione non controllata: il trial TOPSPIN

Tre terapie combinate per l'ipertensione sono risultate ugualmente efficaci nel ridurre la pressione arteriosa, secondo un nuovo studio condotto in India, dove questo importante onere sanitario colpisce quasi 300 milioni di persone.

I tassi di controllo nel Paese sono fortemente inadeguati: solo il 10%-20% delle persone con ipertensione ha la pressione sotto controllo. Le attuali linee guida internazionali sull'ipertensione suggeriscono di combinare diversi farmaci per abbassare la pressione sanguigna, ma la maggior parte di queste linee guida si basa su studi condotti su popolazioni occidentali. Non esistono ricerche su quali farmaci funzionino meglio nelle persone di origine sud-asiatica, nonostante queste rappresentino circa un quarto della popolazione mondiale. Per risolvere questo problema, è stato disegnato lo studio TOPSPIN. Lo studio è stato condotto in India, ma i risultati saranno significativi anche per la vasta popolazione dell'Asia meridionale negli Stati Uniti.

Nello studio TOPSPIN, quasi 2.000 adulti sono stati assegnati in modo casuale a uno dei tre gruppi di trattamento. A ciascun gruppo è stata prescritta una singola pillola, da assumere quotidianamente, contenente due dei seguenti tre farmaci: perindopril, un inibitore dell'enzima renina-angiotensina; amlodipina, un calcio-antagonista; e indapamide, un diuretico. L'esito primario era la pressione arteriosa sistolica ambulatoriale delle 24 ore a distanza di 6 mesi.

Tutte e tre le terapie hanno abbassato la pressione sanguigna in egual misura. La ridu-

zione assoluta della pressione arteriosa per i partecipanti di tutti e tre i gruppi è stata di circa 30/14 mm Hg se misurata nell'ambulatorio del medico e di 14/8 mm Hg se misurata con il monitoraggio della pressione arteriosa ambulatoriale delle 24 ore. Circa il 70% dei partecipanti ha raggiunto una pressione sanguigna inferiore a 140/90 mm Hg. Più del 40% ha raggiunto l'obiettivo pressorio più severo di 130/80 mm Hg o inferiore. Tutte e tre le terapie hanno avuto un buon profilo di sicurezza; meno del 3% dei partecipanti allo studio ha interrotto il trattamento a causa di effetti avversi legati ai farmaci.

Il messaggio di questo studio è che i medici possono utilizzare uno qualsiasi di questi farmaci per trattare l'ipertensione arteriosa e possono scegliere quello più appropriato in base alla disponibilità e al costo.

Confermati i benefici di un'intensa riduzione della pressione sanguigna nel diabete: il trial BROAD

Un approccio terapeutico intensivo per abbassare la pressione arteriosa sistolica a un obiettivo di 120 mm Hg nei pazienti con diabete di tipo 2 ha portato a un rischio inferiore di eventi cardiovascolari rispetto a un approccio terapeutico standard nello studio BROAD.

In questo nuovo studio clinico cinese, il rischio relativo di un evento cardiovascolare maggiore è risultato inferiore del 21% con il trattamento intensivo rispetto al trattamento standard durante il periodo di follow-up di 4 anni.

Gli obiettivi pressori per i pazienti con diabete di tipo 2 non sono chiari. L'importante studio americano SPRINT ha dimostrato che il trattamento intensivo con un obiettivo di 120 mm Hg di pressione sistolica ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari rispetto all'obiettivo standard di 140 mm Hg, ma questo studio non includeva pazienti con diabete. Il vecchio studio ACCORD non ha mostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari dopo un analogo abbassamento intensivo della

pressione sanguigna nelle persone con diabete. Tuttavia, secondo i ricercatori, questo studio era sottopotenziato per valutare l'intervento sulla pressione sanguigna e i risultati potrebbero essere stati falsati dal disegno fattoriale dell'intervento sul glucosio utilizzato nello studio.

Lo studio BROAD fornisce evidenze convincenti dei benefici dell'abbassamento della pressione arteriosa sistolica a un valore inferiore a 120 mm Hg nei pazienti con diabete di tipo 2. Questo risultato è coerente con i risultati dello studio SPRINT. Inoltre, lo studio ESPRIT ha recentemente dimostrato una riduzione del 12% del rischio di eventi vascolari maggiori tra i pazienti con e senza diabete che hanno ricevuto un trattamento intensivo di abbassamento della pressione sanguigna.

Questi risultati forniscono un supporto per un controllo più intensivo della pressione arteriosa sistolica nei pazienti con diabete per la prevenzione di eventi di malattia cardiovascolare maggiore. Tuttavia, con obiettivi pressori più intensivi, i pazienti devono essere monitorati per l'ipotensione e l'iperkaliemia.

La Tirzepatide riduce gli eventi di insufficienza cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata caratterizzati da obesità: il trial SUMMIT

Un nuovo studio ha dimostrato per la prima volta che una terapia farmacologica può ridurre i principali esiti clinici dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata (HFpEF) e obesità.

Lo studio SUMMIT ha rilevato che tirzepatide, un agonista a lunga durata d'azione dei recettori del peptide glucagone-simile-1 (GLP-1) e del polipeptide insulintropo glucosio-dipendente (GIP), ha ridotto il rischio dell'esito co-primario - un composito di morte per cause cardiovascolari o un evento di peggioramento dell'insufficienza cardiaca - del 38% rispetto al placebo. L'effetto è stato determinato da una

riduzione degli eventi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, definiti come quelli che hanno richiesto l'ospedalizzazione o una terapia farmacologica urgente per via endovenosa. Tirzepatide ha anche avuto effetti significativi sullo stato di salute, sulla tolleranza all'esercizio e sull'infiammazione sistemica.

Per lo studio SUMMIT, 731 pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione di almeno il 50%, che presentavano anche obesità definita come indice di massa corporea di almeno 30 kg/m², sono stati randomizzati a ricevere tirzepatide fino a 15 mg per via sottocutanea una volta alla settimana o placebo per almeno 52 settimane. La durata media del follow-up è stata di 104 settimane. I risultati hanno mostrato che la morte per cause cardiovascolari o un evento di peggioramento dell'insufficienza cardiaca si sono verificati nel 9,9% del gruppo tirzepatide rispetto al 15,3% del gruppo placebo (hazard ratio [HR], 0,62; 95% CI, 0,41 - 0,95; P=.026). Il beneficio è stato determinato da una riduzione degli eventi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, che si sono verificati rispettivamente nell'8,0% e nel 14,2% dei gruppi tirzepatide e placebo (HR, 0,54; 95% CI, 0,34 - 0,85).

Tirzepatide è già approvata negli Stati Uniti per il trattamento del diabete di tipo 2 e per la gestione del peso nelle persone con sovrappeso o obesità, e studi precedenti hanno dimostrato una perdita di peso del 12-21% con questo farmaco. Tuttavia, l'accesso ai farmaci agonisti del GLP-1 presenta notevoli problemi a causa del loro costo, e si spera che i dati che ora mostrano un beneficio sugli esiti dell'insufficienza cardiaca migliorino in qualche modo la situazione.

Lo spironolattone mostra risultati contrastanti nell' infarto acuto del miocardio: il trial CLEAR SYNERGY

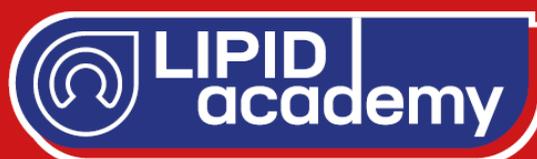
La somministrazione di routine di spironolattone ai pazienti dopo un infarto miocardico

(MI) non ha ridotto nessuno degli esiti coprimari nello studio CLEAR SYNERGY (OASIS 9). Tuttavia, è stato suggerito che l'antagonista del recettore dei mineralcorticoidi possa ridurre l'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Inoltre, sebbene lo studio avesse un alto tasso di interruzione del farmaco in studio, un'analisi in corso di trattamento ha suggerito un beneficio dello spironolattone su entrambi gli esiti coprimari.

Lo studio aveva un disegno fattoriale 2x2 e studiava anche l'effetto della colchicina, un agente antinfiammatorio, nella stessa popolazione. Nello studio EPHEBUS, per i pazienti con MI acuto con insufficienza cardiaca, l'epirenone, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, si è dimostrato vantaggioso, con una riduzione del 15% della mortalità.

Lo studio CLEAR SYNERGY (OASIS 9) ha quindi arruolato 7062 partecipanti affetti da MI acuto e sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario, randomizzati a ricevere spironolattone o placebo e colchicina o placebo. Per l'end point composito di morte cardiovascolare e insufficienza cardiaca nuova o in peggioramento, si sono verificati 183 eventi (1,7 per 100 anni-paziente) nel gruppo spironolattone e 220 eventi (2,1 per 100 anni-paziente) nel gruppo placebo in un periodo di follow-up mediano di 3 anni (hazard ratio [HR], 0,91; 95% CI, 0,69-1,21; P=.51). L'analisi on-treatment ha valutato 131 eventi (1,5 per 100 anni-paziente) nel gruppo spironolattone e 179 eventi (2,0 per 100 anni-paziente) nel gruppo placebo (HR, 0,79; 95% CI, 0,63-1,00). Questi dati supportano l'ipotesi che lo spironolattone possa essere utile per ridurre l'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza cardiaca nei pazienti che presentano uno STEMI. Tuttavia, gli autori sottolineano come siano necessari dati più dettagliati per identificare quali pazienti potrebbero trarre i maggiori benefici.



LIPOPROTEINS AND ATHEROSCLEROSIS

Corso avanzato di lipidologia clinica - 10 e 11 luglio 2025 a Modena

La **Lipid Academy**, rinnovata nella sua struttura e metodologia didattica, è strutturata per offrire una opportunità **esclusiva** di approfondimento su diagnosi, terapia e prevenzione delle **dislipidemie rare e comuni**, con un **approccio innovativo, interattivo e multidisciplinare**.

SISA Lipid Academy offre un'esperienza formativa unica per:

- Acquisire **competenze avanzate** nella diagnosi e gestione delle dislipidemie
- Partecipare a **sessioni pratiche e interattive** con i massimi esperti del settore
- Approfondire le **ultime evidenze scientifiche**, dalla ricerca di base alla pratica clinica
- Creare una **rete di collaborazioni scientifiche e professionali**

Modalità di partecipazione e selezione

Il corso residenziale è **gratuito** e aperto a **40 partecipanti**. L'ammissione avverrà su base **competitiva**, attraverso un percorso strutturato:

1. **Registrazione** alla piattaforma **SISA ACADEMY** (disponibile anche in APP)
2. **Partecipazione a 4 webinar propedeutici** (2 di ricerca di base e 2 di ricerca clinica), che si terranno nelle settimane precedenti l'evento
3. **Compilazione dei test di selezione** al termine di ogni webinar. Il punteggio ottenuto, insieme ai **punti presenza**, contribuirà alla **classifica finale** per l'accesso al corso residenziale; età e curriculum vitae saranno criteri preferenziali.

I **primi 40 classificati** saranno invitati all'evento **residenziale**. **Le spese di viaggio e alloggio saranno interamente coperte** dalla Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Non perdetevi questa opportunità unica!

Tutti i dettagli sono disponibili su <https://lipid.sisacademy.it>

<https://lipid.sisacademy.it>

