



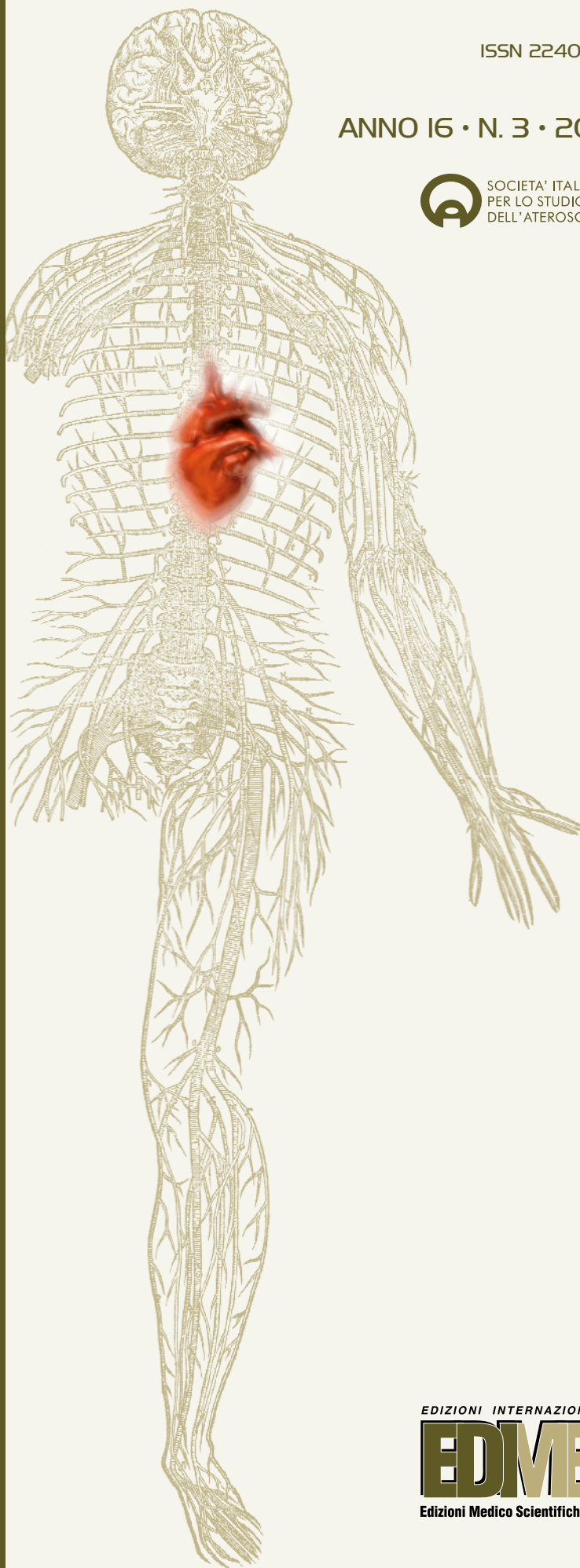
GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 16 • N. 3 • 2025



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI



EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



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

Direttore scientifico
A.L. Catapano (Milano)

Editore
F. Angelico (Roma)

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

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

Direttori emeriti
M. Averna, L. Cattin, G. Crepaldi
R. Fellin, E. Mannarino, E. Manzato
A. Mezzetti, G.F. Salvio, 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 Balzaretto, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it; GIA@sisa.it

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

Anno 16 • N. 3 • 2025

SOMMARIO

■ TERAPIA

- Use pediatrico di lomitapide: Un potenziale *game changer* nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote** 7 ▶
Pediatric use of lomitapide: A potential game changer in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia
Michele Bortolussi, Marta Biolo, Camilla Portinari, Paola Tosin, Sabina Zambon, Lorenzo Previato, Sandra Bertocco, Raffaella Marin, Anna Colpo, Paolo Simioni, Alberto Zambon

■ MEDICINA DI GENERE

- Ruolo delle donne nei trial clinici. A che punto siamo?** 21 ▶
Women's role in clinical trials. Where are we now?
Federica Moscucci, Francesco Baratta, Franco Lavallo, Susanna Sciomer

■ FISIOPATOLOGIA

- Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: Chi innesca chi? Una revisione della letteratura** 29 ▶
The Interplay Between Hypertriglyceridemia and Chronic Kidney Damage: Cause or Consequence?
Daniele Tramontano, Marcello Arca, Laura D'Erasmus

■ TERAPIA

- Ruolo degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e preservata** 52 ▶
Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in heart failure with reduced and preserved ejection fraction
Daniela Menichelli, Arianna Pannunzio, Ilaria Maria Palumbo, Pasquale Pignatelli, Daniele Pastori

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

- Notizie dall'European Society of Cardiology (ESC) 2025** 62 ▶
Manuela Casula

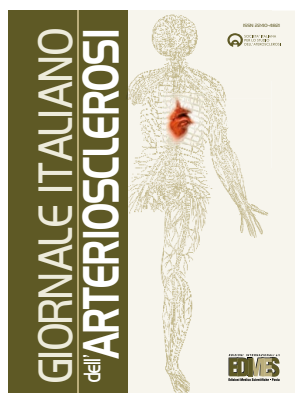
EDIZIONI INTERNAZIONALI srl



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-Calabria)
Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)
Marcello Rattazzi (Triveneto)
Massimo R. Mannarino (Umbria)



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi

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 Balzaretti, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

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

Periodicità

Trimestrale

Scopi

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

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

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

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

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

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

Lavori originali

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

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

Il frontespizio dovrà contenere:

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

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. Am J Epidemiol 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet 43: 943-949, 2006
Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

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

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

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

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

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

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

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

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

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

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

Casi clinici

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

Forum su Medicina, Scienza e Società

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

NOTE PER GLI AUTORI

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

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

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ TERAPIA

Uso pediatrico di Lomitapide: un potenziale game changer nel trattamento dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), che riduce la produzione di lipoproteine contenenti apo-B con conseguente riduzione del colesterolo LDL. La terapia è indicata nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), della quale vengono descritti la genetica, i criteri diagnostici e le opzioni terapeutiche. Il lavoro sperimentale descrive il trattamento con Lomitapide di 4 pazienti pediatrici con HoFH. Lomitapide alla dose massima tollerata compresa tra 15 e 30 mg al giorno, in aggiunta alla terapia standard, ha ridotto la concentrazione di LDL-C in media del 38,4% a 24 settimane, con conseguente dilazione o sospensione della terapia con aferesi lipoproteica. La terapia è risultata sicura e ben tollerata.

Pediatric use of Lomitapide: A potential game changer in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

Lomitapide is an oral inhibitor of microsomal triglyceride transport protein (MTP), which reduces the production of apo-B-containing lipoproteins, resulting in a reduction in LDL cholesterol. Lomitapide is indicated for homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) for which the genetics, diagnostic criteria, and treatment options are described. The trial describes the treatment of 4 pediatric patients with HoFH with lomitapide. Lomitapide at the maximum tolerated dose of 15 to 30 mg per day, added to standard therapy, reduced LDL-C concentrations by an average of 38.4% at 24 weeks, resulting in the delay or discontinuation of lipoprotein apheresis therapy. The therapy was safe and well tolerated.

Presentazione del numero

■ MEDICINA DI GENERE

Ruolo delle donne nei trial clinici. A che punto siamo?

La rassegna affronta il problema della sotto-rappresentazione delle donne nei trials clinici cardiovascolari. Infatti, nel passato le donne erano sistematicamente escluse dai trial clinici principalmente per timori legati alla gravidanza potenziale. La rassegna presenta i dati della bassa partecipazione delle donne nei principali trials clinici cardiovascolari, descrive le numerose cause multifattoriali dell'esclusione delle donne, e sottolinea le conseguenze nell'interpretazione dei dati dei trials clinici e i limiti delle linee guida che ne derivano. Infine, vengono brevemente descritte le possibili strategie metodologiche, regolatorie, educative e culturali per ottenere un maggiore coinvolgimento delle donne nei protocolli di sperimentazione clinica.

Women's role in clinical trials. Where are we now?

This review addresses the issue of women's under-representation in cardiovascular clinical trials. Indeed, in the past, women were systematically excluded from clinical trials, primarily due to concerns about potential pregnancy. The review presents data on the low participation of women in major cardiovascular clinical trials, describes the numerous multifactorial causes of women's exclusion, and highlights the consequences for interpreting clinical trial data and the resulting limitations of guidelines. Finally, it briefly describes possible methodological, regulatory, educational, and cultural strategies for achieving greater women's involvement in clinical trial protocols.

■ FISIOPATOLOGIA

Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: chi innesca chi? Una revisione della letteratura

Pochi studi si sono occupati del metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi e del loro potenziale ruolo nello sviluppo danno renale, patologia fortemente correlata con il rischio cardiovascolare. La rassegna descrive le principali ipotesi a sostegno del ruolo dell'ipertrigliceridemia nello sviluppo del danno renale cronico. Prende inoltre in esame i principali risultati di studi di tipo osservazionale, di genome wide association (GWAS) e di randomizzazione mendeliana a sostegno di tali ipotesi. Inoltre, vengono descritti i possibili meccanismi del danno renale indotto da ipertrigliceridemia quali lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale e le risposte proinfiammatorie. In fine, vengono discussi i possibili effetti protettivi o potenzialmente dannosi sulla funzione renale della terapia ipotrigliceridemizzante con fibrato, acidi grassi omega-3 e con gli inibitori dell'apoCIII.

The Interplay Between Hypertriglyceridemia and Chronic Kidney Damage: Cause or Consequence?

Few studies have addressed the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and their potential role in the development of renal damage, a pathology strongly correlated with cardiovascular risk. This review describes the main hypotheses supporting the role of hypertriglyceridemia in the development of chronic kidney disease. It also examines the main findings of observational, genome-wide association (GWAS), and Mendelian randomization studies supporting these hypotheses. Furthermore, the possible mechanisms of hypertriglyceridemia-induced renal damage, such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and proinflammatory responses, are described. Finally, the possible protective or potentially harmful effects of triglyceride-lowering therapy with fibrates, omega-3 fatty acids, and apoCIII inhibitors on renal function are discussed.

Presentazione del numero

■ TERAPIA**Ruolo degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e preservata**

Lo scompenso cardiaco rappresenta una frequente patologia associata ad un elevato rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Mentre per lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta vi è da tempo una terapia ben consolidata, attualmente non vi sono strategie terapeutiche ben codificate per la forma con frazione di eiezione scarsamente ridotta o preservata. Recenti evidenze hanno dimostrato una riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti in trattamento con inibitori del co-trasportatore 2 del sodio/glucosio (SGLT2). La rassegna descrive la fisiopatologia dei differenti tipi di scompenso cardiaco e riassume i principali risultati dei trial clinici nei quali sono stati impiegati gli SGLT2i (dapagliflozin ed empagliflozin) in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata o ridotta.

Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in heart failure with reduced and preserved ejection fraction

Heart failure is a common disease associated with a high risk of cardiovascular and all-cause mortality. While there is a well-established treatment for heart failure with reduced ejection fraction, there are currently no well-established therapeutic strategies for the form with slightly reduced or preserved ejection fraction. Recent evidence has demonstrated a reduction in cardiovascular risk in patients treated with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. This review describes the pathophysiology of the different types of heart failure and summarizes the main results of clinical trials using SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) in patients with heart failure with preserved or reduced ejection fraction.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**Meeting annuale dell'European Society of Cardiology (ESC) 2025****Annual meeting of the European Society of Cardiology (ESC) 2025**

TERAPIA

USO PEDIATRICO DI LOMITAPIDE: UN POTENZIALE *GAME CHANGER* NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Pediatric use of Lomitapide: A potential game changer in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

MICHELE BORTOLUSSI, MARTA BIOLO, CAMILLA PORTINARI, PAOLA TOSIN,
SABINA ZAMBON, LORENZO PREVIATO, SANDRA BERTOCCO, RAFFAELLA MARIN,
ANNA COLPO, PAOLO SIMIONI, ALBERTO ZAMBON

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina

SUMMARY

Introduction. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare genetic disorder characterized by LDL cholesterol (LDL-C) levels >400 mg/dL. It is caused by mutations in the LDL receptor (LDLR) gene or other genes that regulate its function. Patients suffer from early cardiovascular atherosclerotic disease and have a life expectancy of less than 20 years if they are untreated.

Lomitapide is an oral inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) that reduces the production of apo-B-containing lipoproteins in the liver and intestine, resulting in a lowering of LDL-C independent of the residual activity of the LDLR.

Aim of the study. To evaluate the safety and efficacy of the use of Lomitapide in pediatric patients receiving stable lipid-lowering therapy.

Materials and methods. 4 pediatric patients with HoFH aged 8 to 12 years treated at Padua Hospital were studied. Patients initially took Lomitapide as part of the international, multicenter, open-label APH-19 study and then continued therapy as part of the extended access program.

Results. Lomitapide at the maximum dose of 15 to 30 mg daily, in addition to standard therapy, reduced LDL-C levels by an average of 38.4 percent after 24 weeks (324.4 ± 52 mg/dL vs. 198.5 ± 82 mg/dL; mean \pm SD). No adverse events were observed. In addition, Lomitapide allowed LA to be deferred in 2 children and discontinued in 2 children.

Conclusions. The use of Lomitapide was safe, well tolerated, and effective in lowering LDL-C in pediatric patients.

Keywords: *Omozygous familial hypercholesterolemia, Lomitapide, pediatric use.*

Indirizzo per la corrispondenza

Michele Bortolussi
michele.bortolussi@studenti.unipd.it

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia genetica rara che comporta un'alterazione del metabolismo delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Si caratterizza per livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) estremamente elevati (>400 mg/dL) e sviluppo precoce di malattia cardiovascolare aterosclerotica con complicanze, anche fatali, prima dei vent'anni di età.

Negli ultimi decenni, l'introduzione di trattamenti efficaci ha migliorato notevolmente la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti. Tuttavia, la HoFH rimane una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata: si stima che circa 30.000 soggetti al mondo ne siano affetti, ma meno del 5% ha ricevuto una diagnosi (1-3).

Genetica della HoFH

Il termine HoFH raggruppa condizioni cliniche causate da un gruppo eterogeneo di mutazioni genetiche e, allo stesso modo, le diverse mutazioni causano dei fenotipi di differente gravità. Data la complessità del panorama genetico, il *consensus* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) ha proposto di utilizzare il termine *HoFH fenotipica* per indicare una diagnosi basata su criteri clinici, in assenza di conferma genetica (4).

L'attuale nomenclatura distingue una forma bi-allelica semi-dominante monogenica (mutazione di entrambe le copie dello stesso gene) e una forma bi-allelica semi-dominante digenica (mutazione di due geni differenti). La dicitura *semi-dominante* è stata introdotta per specificare che i soggetti mono-allelici (eterozigoti) presentano un fenotipo meno severo.

L'85-90% dei casi presenta una mutazione *loss of function* del gene *LDLR* (19p13.2) che codifica per il recettore delle LDL, di cui sono state descritte più di 3000 varianti. (5, 6). Nei restanti casi le mutazioni riguardano geni correlati alla funzione di LDLR. Il 5-10% è dovuto a mutazioni del gene *APOB* (2p24.1), che determina una compromissione del riconoscimento

della lipoproteina da parte di LDLR (7). Infine, nell'1-3% dei pazienti sono presenti varianti *gain of function* del gene *PCSK9* (1p32.3), in cui l'aumento dell'attività della proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) determina un'accelerata degradazione di LDLR (8).

Più rara è la forma bi-allelica recessiva, dovuta alla mutazione *loss of function* in omozigosi del gene *LDLRAP1* (1p36.11), che compromette il processo di endocitosi del complesso LDLR-LDL (4, 9-11).

Diagnosi e manifestazioni cliniche della HoFH

L'EAS (4) prevede come criterio principale per la diagnosi di HoFH una concentrazione di LDL-C ≥ 400 mg/dL senza terapia. I criteri aggiuntivi includono la comparsa di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età o livelli di LDL-C senza terapia compatibili con l'FH eterozigote in entrambi i genitori. La conferma genetica si basa sull'identificazione di mutazioni patogenetiche bi-alleliche nei geni *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1* oppure con la presenza di 2 o più varianti patogenetiche in *loci* differenti (12-14).

È necessario escludere cause iatrogene o forme secondarie di ipercolesterolemia. Inoltre, vanno escluse tre malattie autosomiche recessive, definite *fenocopie* di HoFH: la sitosterolemia, la deficienza di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) e la xantomatosi cerebrotendinea (CTX) (15-20).

La diagnosi è spesso tardiva, con un'età mediana di 12 anni. Il 10% dei pazienti presenta già segni clinicamente evidenti di coronaropatia o valvulopatia aortica al momento della diagnosi (4, 21).

Le manifestazioni cliniche sono dovute all'accumulo di colesterolo nei tessuti. Arco lipidico (o *gerontoxon*), xantomi cutanei e tendinei e xantelasmi, sono spesso evidenti già durante la prima infanzia e consentirebbero al pediatra una diagnosi precoce (22, 25). Fin dalla giova-

Uso pediatrico di lomitapide

ne età è apprezzabile un'aterosclerosi subclinica poli-vascolare che colpisce, in particolare, coronarie, carotidi e arterie femorali, con sviluppo precoce di malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) (26, 29).

L'infarto miocardico acuto (IMA) è comune nei pazienti con HoFH, con una prevalenza del 15,1%. Inoltre, il 28,3% dei pazienti è sottoposto ad almeno una procedura di rivascolarizzazione. È interessante notare come l'età media di insorgenza di ASCVD è passata da 16,1 anni pre-1990 a 26,8 anni negli studi post-1990, in seguito all'introduzione di statine e altre terapie. Nonostante i miglioramenti terapeutici, la prevalenza dell'IMA non è mutata nel tempo, evidenziando come permanga in tali pazienti un rischio cardiovascolare residuo molto elevato (30).

Obiettivi terapeutici e terapie

In base al *consensus*, il target terapeutico raccomandato negli adulti è un livello di LDL-C ≤ 70 mg/dL, da abbassare a 55 mg/dL in caso di presenza di fattori di rischio addizionali o una concomitante diagnosi di ASCVD. Nei bambini e negli adolescenti senza segni di ASCVD l'obiettivo terapeutico di LDL-C è ≤ 115 mg/dL, ma nel caso di anamnesi positiva per ASCVD, il target deve essere diminuito (4, 31).

Tali valori sono molto ambiziosi e alquanto difficili da raggiungere nella pratica clinica: secondo Tromp *et al.* (21) solo il 12% dei pazienti adulti in trattamento ha valori di LDL-C ≤ 70 mg/dL.

Statine, ezetimibe e inibitori di PCSK9 costituiscono il cardine del trattamento delle ipercolesterolemie. Tuttavia, tali farmaci agiscono, almeno in parte, con un meccanismo che è dipendente dalla presenza e dalla funzionalità di LDLR: come è visibile nella *Figura 1*, al ridursi dell'attività di LDLR, si osserva una perdita di efficacia di tali terapie.

Fino allo scorso decennio, i pochi trattamenti farmacologici disponibili erano pertanto

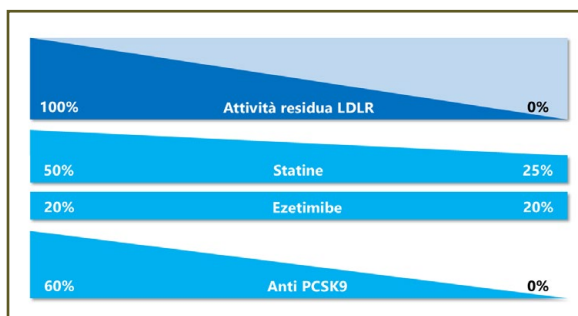


Figura 1 - Efficacia dei farmaci con meccanismo LDLR-dipendente in base all'attività residua di LDLR. Ripresa e modificata da Mohamed *et al.* (44).

insufficienti nel controllare la HoFH (32-39). L'unica alternativa disponibile, efficace nel ridurre la concentrazione plasmatica delle LDL, era rappresentata dall'aferesi lipoproteica (LA), una procedura invasiva che consiste nella rimozione extracorporea delle lipoproteine dal sangue (40-43).

La recente immissione in commercio di due nuovi farmaci, Evincumab e Lomitapide, che agiscono in maniera del tutto indipendente da LDLR, ha permesso di rivoluzionare il trattamento della HoFH nel paziente adulto (37, 45-48).

La terapia deve essere avviata il prima possibile, idealmente già al momento della diagnosi. L'approccio iniziale prevede una combinazione di statina ad alta intensità ed ezetimibe; in seguito è poi possibile aggiungere un inibitore di PCSK9. Se la risposta è insufficiente dopo una o due iniezioni ($<15\%$ riduzione di LDL-C), occorre sospendere l'anti-PCSK9 e considerare, secondo le disponibilità, Lomitapide, Evincumab o la LA. Inoltre, il paziente e i familiari devono essere educati al rispetto della dieta e alla conduzione di uno stile di vita sano.

Secondo Tromp *et al.* (21) con l'uso contemporaneo di cinque diversi trattamenti si ottiene una riduzione di LDL-C superiore all'85%. Da dati derivati dal registro LIPIGEN, il 77,6% dei pazienti riceve almeno un nuovo trattamento in aggiunta ai farmaci ipolipemizzanti tradizionali, garantendo una riduzione di LDL-C

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

superiore all'80%. Quando un anti-PSCK9, Lomitapide ed evinacumab sono somministrati insieme sono stati ottenuti i valori assoluti di LDL-C più bassi, inferiori a 90 mg/dL. Inoltre, la riduzione di LDL-C ottenuta grazie ai nuovi farmaci sembra ridurre significativamente il rischio cardiovascolare (49).

Il trattamento di HoFH nei pazienti pediatrici presenta delle ulteriori criticità: poiché Evina- cumab e Lomitapide sono stati approvati per la somministrazione solo a partire dai 12 e 18 anni di età rispettivamente, in questi casi l'unico trattamento aggiuntivo alla terapia farmacologica tradizionale finora rimane la LA (50, 51).

Lomitapide: meccanismo d'azione ed evidenze cliniche

Lomitapide è una piccola molecola capace di inibire selettivamente la proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), codificata dal gene *MTTP* (4q23) (52, 53).

La scoperta di MTP e l'idea di usarla come bersaglio terapeutico si devono allo studio dell'abetalipoproteinemia, una rara malattia metabolica autosomica recessiva caratterizzata dall'assenza di lipoproteine contenenti Apo B (chilomicroni e lipoproteine della cascata delle VLDL). Poiché in tali soggetti le LDL e ApoB non sono dosabili, si deduce che in essi il rischio di ASCVD sia alquanto basso, anche se ciò non è stato ancora dimostrato per la rarità della patologia (52-54). Nel 1992 la causa dell'abetalipoproteinemia è stata individuata nella perdita di funzione della MTP (55, 56). MTP è formata da due componenti in rapporto 1:1, una disolfuro isomerasi e una subunità attiva M. Le due subunità costituiscono tre regioni strutturali: una regione N-terminale e una regione centrale, che insieme interagiscono con il superdominio $\beta\alpha 1$ di ApoB, e una regione C-terminale, che lega e trasferisce i lipidi. Nella cellula MTP esplica la sua attività nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi, dove funge da *chaperone* per stabilizzare l'ApoB na-

sciente e facilitare il trasferimento dei lipidi dalla membrana del reticolo ad ApoB. In assenza di MTP, l'ApoB neosintetizzata viene presto ubiquitinata e degradata nel proteasoma. L'espressione di MTP è massima negli epatociti e negli enterociti, principali siti di produzione di VLDL e chilomicroni.

I livelli di MTP sono soggetti a variazioni giornaliere dovute all'influenza di numerosi fattori, tra cui l'insulina, che riduce la trascrizione di *MTTP*, e una dieta ricca di grassi, che ne incrementa l'espressione (54-57).

Nel 2012 la FDA ha approvato l'uso di Lomitapide come primo farmaco in grado di inibire MTP per l'uso clinico. Con un effetto dose-dipendente, Lomitapide riduce la sintesi di chilomicroni e di VLDL e, di conseguenza, anche i livelli di LDL.

In uno studio di fase 3 condotto su 23 pazienti adulti con HoFH, Lomitapide ha determinato una riduzione mediana di LDL-C plasmatico del 50% e un calo dei livelli di ApoB del 49% a 26 settimane. A 78 settimane l'effetto del farmaco era ancora significativo, con una riduzione dei livelli di LDL-C del 38% (58). Dei 23 pazienti, 17 hanno continuato la terapia anche al termine dello studio e alla settimana 126 presentavano una riduzione di LDL-C del 46%. Inoltre, alla settimana 246, ben 11 pazienti avevano ottenuto, almeno in un'occasione, un valore di LDL-C <70 mg/dL (59). Gli eventi avversi più frequenti, correlati al meccanismo d'azione del farmaco, sono stati disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, dispepsia, costipazione e flatulenza), di intensità lieve e moderata; anche se alcuni eventi di grave entità hanno portato alla sospensione del farmaco. Comuni sono stati anche il riscontro di un aumento dei livelli di transaminasi e lo sviluppo di steatosi epatica.

Va sottolineato che la dose media di Lomitapide somministrata negli studi di fase 3 era superiore rispetto a quella utilizzata nella pratica clinica reale. Il registro LOWER ha confermato come l'incidenza e la gravità degli eventi aver-

si nella *real life* risultino inferiori rispetto a quanto osservato negli studi registrativi (46, 57). Nella coorte italiana di pazienti adulti l'effetto di Lomitapide sul fegato è stato valutato tramite *imaging* ecografico, evidenziando un aumento da lieve a moderato del grasso epatico; tuttavia, mediante elastografia è stato dimostrato come tale aumento non corrispondesse a un incremento della *stiffness* epatica (60). Lo studio retrospettivo pan-europeo, condotto su 75 pazienti HoFH, ha confermato l'efficacia a lungo termine di Lomitapide, con una riduzione mediana di LDL-C del 56% a 24 mesi, mantenuta al 59% anche dopo 9 anni di trattamento. Inoltre, nel 36% dei pazienti è stato possibile sospendere la LA. Lo studio pan-europeo ha suggerito anche una riduzione dei MACE, sebbene senza raggiungere la significatività statistica a causa dell'esiguità del campione (45).

Infine, l'efficacia di Lomitapide nei due sessi risulta comparabile, con una maggior incidenza di eventi avversi di natura gastrointestinale nel sesso femminile (61).

L'efficacia di Lomitapide non è influenzata dalla concomitante esecuzione di procedure di LA, permettendo la combinazione dei due trattamenti (62). Esistono dati contrastanti sull'effetto di Lomitapide su lipoproteina (a) e PCSK9, ma il farmaco sembra diminuire i livelli di TNF- α e IL-17 (63).

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il profilo di sicurezza e di efficacia di Lomitapide nei pazienti pediatrici (5-17 anni) affetti da HoFH in terapia ipolipemizzante stabile.

Sono state analizzate le variazioni cliniche rilevate all'esame obiettivo e dei parametri biochimici e strumentali in seguito alla somministrazione di Lomitapide, alla massima dose tollerata, in associazione alla terapia standard con statine, ezetimibe e LA. Inoltre, è stata monitorata la comparsa di eventuali eventi avversi correlati al trattamento.

Materiali e metodi

Setting e popolazione dello studio

La popolazione oggetto di tale studio è costituita da quattro pazienti pediatrici con diagnosi genetica o clinica di HoFH.

Lo studio si è svolto presso l'Azienda Ospedale Università di Padova da agosto 2021 a gennaio 2024. Tutti i pazienti sono stati inizialmente arruolati nello studio internazionale multicentrico di fase 3 APH-19, a braccio singolo, *open-label* volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di Lomitapide in pazienti pediatrici affetti da HoFH in terapia ipolipemizzante stabile. Il protocollo dello studio APH-19 prevedeva un periodo di *run-in* di 6-12 settimane, seguito da una fase di *efficacy* di 24 settimane e da una fase di *safety* di 80 settimane. I pazienti arruolati nella fase di *run-in* sono stati 46, dei quali uno è deceduto per IMA prima di assumere il farmaco e due si sono volontariamente ritirati (64).

I quattro pazienti oggetto della nostra analisi rappresentano quindi il 9% della popolazione inclusa nello studio APH-19 e oltre la metà della coorte di pazienti italiani.

Lomitapide (Lojuxta®) è stata somministrata per via orale sotto forma di capsule rigide, disponibili nei dosaggi di 2, 5, 10 e 20 mg. Nel corso dello studio la dose è stata progressivamente incrementata, in base alla fascia di età di appartenenza (5-10, 11-15 e 16-17 anni), verificando per 4 settimane la tollerabilità prima di passare al dosaggio superiore. La dose massima prevista per le tre fasce di età era di 20, 40 e 60 mg rispettivamente. La massima dose tollerata (MTD), definita come la dose più alta priva di problemi di tollerabilità e sicurezza alla 24^a settimana, è stata poi mantenuta durante la fase di *safety*.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un *counseling* nutrizionale e, per limitare il rischio di steatorrea, hanno adottato una dieta a basso contenuto di grassi (< del 20% di calorie totali derivate dai grassi o < di 30 g/die di grassi, a se-

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

conda di quale sia la quantità minore). È stata prescritta una supplementazione giornaliera di acidi grassi essenziali (acido linoleico 200 mg, ALA 210 mg, EPA 110 mg e DHA 80 mg), nutrienti che, non essendo trasportati dai chilomicroni, costituiscono una fonte alternativa di calorie. È stata inoltre raccomandata l'integrazione di vitamina E con 200 unità internazionali (UI) *die* per la fascia 5-8 anni e 400 UI per la fascia 9-17 anni.

Considerando che Lomitapide è un substrato del citocromo CYP3A4, l'uso concomitante di farmaci induttori forti o moderati di CYP3A4 è stato controindicato (65).

Ogni paziente ha eseguito 23 visite di controllo, di cui 3 nella fase di *run-in*, 7 nella fase di *efficacy*, 12 nella fase di *safety* e una visita di *follow-up*. Ad ogni visita ambulatoriale venivano eseguiti: esame clinico, prelievo ematico e, in determinati intervalli, accertamenti strumentali (ECG, ecocardiogramma, spirometria,

ecocolordoppler dei tronchi sovra aortici ed ecografia addominale).

Obiettivi

L'obiettivo primario di efficacia dello studio ha valutato la variazione di LDL-C rispetto al basale alla settimana 24±3 giorni. Gli obiettivi secondari di efficacia includevano: la variazione media alla settimana 24 e alla settimana 104 dall'inizio di Lomitapide di colesterolo totale (CT), colesterolo non-HDL (non-HDL-C), trigliceridi (TG), Apo B e ApoA1; inoltre, sono stati registrati i cambiamenti nella terapia ipolipemizzante e nella frequenza delle sedute di LA e la percentuale di pazienti che ha raggiunto il *target* di LDL-C <135 mg/dL. Tra gli obiettivi clinici sono stati valutati la risoluzione o riduzione degli xantomi.

Gli obiettivi di sicurezza includevano principalmente: la valutazione di eventi avversi, con particolare attenzione agli eventi seri o di interesse specifico (disturbi gastrointestinali e al-

Tabella 1 - Assetto lipidico e concentrazione delle lipoproteine al basale e dopo 24 e 104 settimane dall'inizio del trattamento con Lomitapide. Dati espressi come media±DS e intervallo (min-max). Le percentuali indicano la media delle variazioni percentuali rispetto al basale.

	Basale	W 24		W 104	
		Lomitapide 20 mg		Lomitapide 23.75±7.5 mg	
	Media±SD (Intervallo)	Media±SD (Intervallo)	Var. % basale	Media±SD (Intervallo)	Var. % basale
Colesterolo totale	375,3±50,9	239,8±88,6	-35,8%	314,5±70	-16,6%
	(332 - 433)	(122 - 309)		(261 - 417)	
Colesterolo non-HDL	344,5±54	206,3±85,5	-39,8%	276,3±73,2	-20,5%
	(295 - 407)	(90 - 279)		(217 - 382)	
LDL-C	324,4±52	198,5±82	-38,4%	267,6±74	-18,3%
	(276,2 - 383,4)	(86,6 - 268,6)		(206,2 - 374,2)	
Trigliceridi	100,5±11,8	38,8±18,5	-60,8%	43,3±7,4	-56,3%
	(93 - 118)	(17 - 56)		(38 - 54)	
HDL	30,8±5,3	33,5±8,7	8,0%	38,3±5,1	25,8%
	(26 - 38)	(26 - 46)		(33 - 44)	
Apo B	2,53±0,36	1,52±0,63	-39,8%	1,85±0,34	-27,1%
	(2,16 - 2,94)	(0,65 - 2,08)		(1,59 - 2,34)	
Apo A1	0,98±0,11	0,96±0,17	-2,8%	1,05±0,13	7,5%
	(0,86 - 1,13)	(0,8 - 1,2)		(0,92 - 1,19)	

Uso pediatrico di lomitapide

terazioni epatiche), e l'analisi degli eventi avversi correlati al trattamento in atto. Obiettivi secondari di sicurezza, specifici per la popolazione pediatrica, riguardavano gli effetti del trattamento sulla crescita e sulla maturazione puberale dei pazienti.

Statistica

I dati sono presentati come media \pm deviazione standard (DS) o media e intervallo (min-max). Tabelle e grafici sono stati elaborati con il *software* Microsoft Excel.

Risultati

Il nostro campione era costituito da 4 pazienti (2 maschi, 2 femmine) di etnia caucasica di età compresa tra 8 e 12 anni ($8,4 \pm 1,5$ anni, media \pm DS). In 3 pazienti la diagnosi di HoFH era stata confermata geneticamente, in un caso la diagnosi è stata clinica, secondo i criteri del *consensus* (4). Tutti i pazienti erano in trattamento con rosuvastatina (dosaggio compreso tra 5 e 20 mg) ed ezetimibe; inoltre, eseguivano sedute di LA a cadenza settimanale.

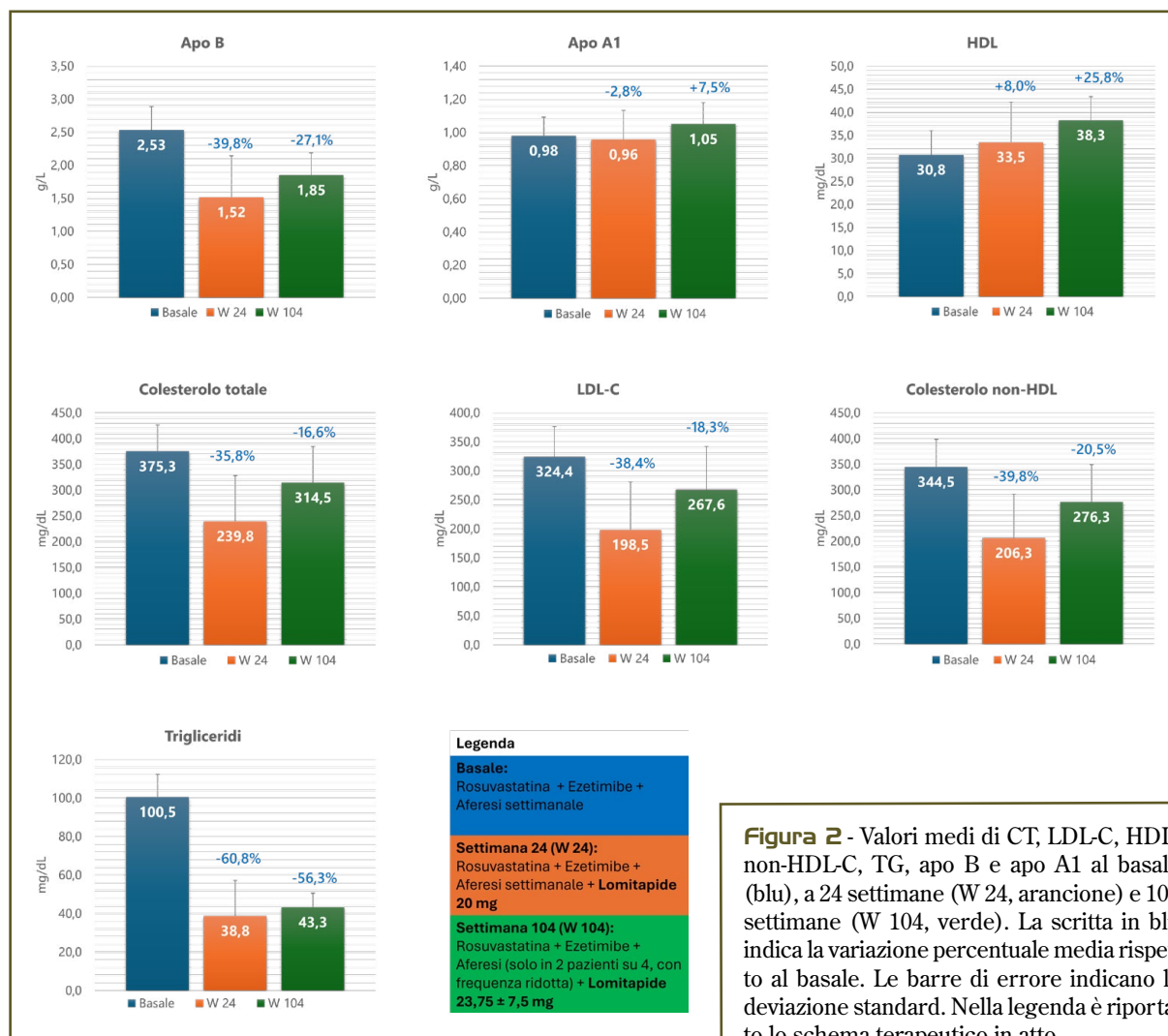


Figura 2 - Valori medi di CT, LDL-C, HDL, non-HDL-C, TG, apo B e apo A1 al basale (blu), a 24 settimane (W 24, arancione) e 104 settimane (W 104, verde). La scritta in blu indica la variazione percentuale media rispetto al basale. Le barre di errore indicano la deviazione standard. Nella legenda è riportato lo schema terapeutico in atto.

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

Nella *Tabella 1* sono riportate le medie dei valori di CT, non HDL-C, LDL-C, TG, HDL, Apo B e Apo A1 misurati a livello basale (W 0), dopo 24 e 104 settimane dall'inizio della terapia; di seguito sono rappresentate le rispettive variazioni (*Figura 2*).

La concentrazione basale media di LDL-C era di $324,4 \pm 52$ mg/dL (276,2 - 383,4 intervallo min-max, mg/dL). A 24 settimane, con una dose quotidiana di Lomitapide di 20 mg, la variazione media di LDL-C raggiunta è stata di -38,4%. Analogamente, si sono ridotte le concentrazioni di CT (-35,8%), non-HDL-C (-39,8%), Apo B (-39,8%) e TG (-60,8%), con un'ampia variabilità interindividuale.

Al termine della fase di *safety* (W 104), con una MTD media di Lomitapide di $23,75 \pm 7,5$ mg (dosaggio compreso tra 15 e 30 mg), si è osservato nell'intero gruppo una riduzione media di LDL-C rispetto ai valori basali di -18,3%, considerando anche che due pazienti avevano sospeso la LA in modo definitivo e altri due avevano ridotto la frequenza delle sedute a una ogni 2-3 settimane. In una paziente la concentrazione plasmatica di LDL-C è risultata inferiore a 115 mg/dL in 8 misurazioni, obiettivo terapeutico suggerito dal *consensus* (4). La stessa ha

riportato la riduzione più ampia di LDL-C rispetto al basale, pari a -88,4%, a 48 settimane, in assenza di LA.

In tutti i pazienti gli xantomi osservati al tempo zero sono regrediti.

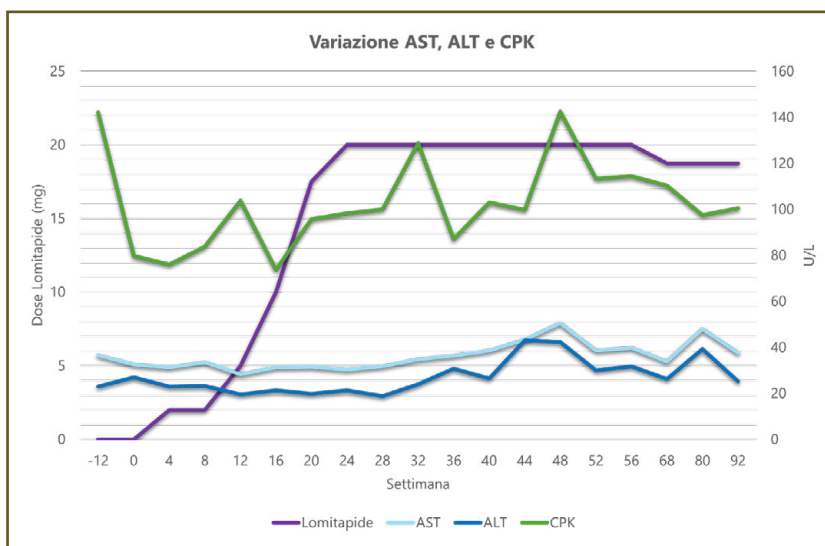
In tutti i 4 pazienti il farmaco è stato ben tollerato e non è stato registrato alcun evento avverso nel periodo di osservazione. Segnatamente, non è stata riferita la comparsa di sintomi di natura gastrointestinale né è stata registrata un'alterazione dei parametri di sicurezza epatici, come rappresentato nel grafico (*Figura 3*).

Per quanto concerne l'accumulo epatico di grassi è stata accertata la presenza, rispetto al basale, di segni ecografici di steatosi, giudicata *minima o lieve*, nei controlli eseguiti a 24, 52 e 104 settimane. La crescita dei pazienti è stata armonica. Non è stata riscontrata alcuna alterazione clinicamente significativa nei livelli ormonali, di acidi grassi essenziali e di vitamine liposolubili. La concentrazione di vitamina E, l'unica a essere stata supplementata, è risultata persistentemente elevata. ECG e spirometria sono risultati nella norma per l'età pediatrica.

Infine, tutti i quattro bambini sono riusciti a deglutire senza difficoltà le capsule, senza riferire problematiche di palatabilità.

Figura 3

Grafico lineare della variazione dei valori di alanina aminotransferasi (AST, linea azzurra), aspartato aminotransferasi (ALT, linea blu) e creatinfosfochinasi (CPK, linea verde) rispetto alla dose media di Lomitapide assunta (linea viola) nel periodo di osservazione dello studio.



Discussione

La HoFH è una patologia rara, ancora sotto-diagnosticata e ampiamente sotto-trattata per i limiti delle terapie convenzionali, la cui efficacia dipendente dal grado di espressione e attività di LDL-R.

Il *cholesterol burden*, cioè il “carico cumulativo” di colesterolo sufficiente allo sviluppo di ASCVD è pari a circa 160 mmol, valore raggiunto mediamente a 55 anni in un soggetto sano; un paziente HoFH, non trattato, raggiunge tale livello all’età di 12,5 anni (66). Ciò evidenzia l’importanza di iniziare un trattamento ipolipemizzante intensivo il più precocemente possibile.

L’introduzione di Lomitapide nell’armamentario terapeutico ha permesso di ottenere, sia nei pazienti adulti sia nei pazienti pediatrici, un’ulteriore riduzione di LDL-C, con un atteso beneficio clinico (45, 64, 67, 68).

Dati provenienti dal mondo reale sull’uso *off-label* di Lomitapide in 11 pazienti pediatrici sono già presenti in letteratura (69) e il *trial* multicentrico di fase 3 APH-19, condotto su 43 pazienti pediatrici, ha confermato la sicurezza e l’efficacia di Lomitapide nel ridurre LDL-C (64).

L’esperienza del nostro centro, la più ampia in Italia per numero di pazienti pediatrici HoFH trattati con Lomitapide, ha mostrato una riduzione media di LDL-C pari al -38,4% a 24 settimane. Pur non essendo statisticamente significativo a causa dell’esiguità del campione, tale risultato è coerente con il dato globale osservato nello studio APH-19 (variazione media di LDL-C -53,5%; 95% CI -61,6 a -45,4, $p < 0,0001$) (64).

Superate le 24 settimane di trattamento con lomitapide è stato inoltre possibile ridurre la frequenza delle sedute di LA o sospendere definitivamente le procedure. Al termine dello studio, a 104 settimane, solo 2 pazienti su 4 eseguivano ancora sedute aferetiche, dilazionate ogni 2 o 3 settimane. Ciò potrebbe spiegare poiché, dopo 104 settimane, è stata osservata una riduzione percentuale media di LDL-C

di -18,3% rispetto al basale, inferiore rispetto al risultato a 24 settimane. Tuttavia, i benefici apportati dalla minore frequenza o sospensione della LA sulla qualità di vita dei pazienti sono stati significativi: riduzione dei rischi procedurali, minore impatto scolastico e sociale, possibilità di svolgere attività sportive e maggiore serenità familiare.

Analogamente a quanto osservato nel *trial*, Lomitapide ha determinato una riduzione dei livelli di colesterolo totale, ApoB, colesterolo non-HDL e trigliceridi a 24 settimane.

Lomitapide si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di LDL-C, ma attualmente mancano dati conclusivi sull’efficacia del farmaco nella riduzione degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e del miglioramento della sopravvivenza nei pazienti HoFH. Nel tentativo di colmare tale lacuna, Leipold *et al.* (70) hanno elaborato un modello basato sulla coorte reale di pazienti sudafricani con HoFH. È stata condotta un’analisi su 500 pazienti virtuali per stimare l’effetto di Lomitapide sulla sopravvivenza e sull’età del primo MACE, utilizzando un valore conservativo di riduzione di LDL-C (-38%), ricavato dallo studio registrativo di fase 3 pubblicato nel 2013 da Cuchel *et al.* (58). Da tale simulazione è stato quindi stimato un incremento mediano della sopravvivenza pari a 11,2 anni nei pazienti con HoFH che assumono Lomitapide a partire dai 18 anni di età, con un ritardo dell’esordio del primo MACE di 5,7 anni. È probabile che questo modello sotto-stimi i benefici di Lomitapide, dato che studi più recenti, come quello multicentrico europeo di D’Erasmus *et al.* (71), riportano riduzioni medie di LDL-C fino al 60%. Inoltre, un trattamento iniziato in età pediatrica, come nel nostro caso, potrebbe comportare benefici ancora maggiori in termini di *outcomes* cardiovascolari.

La capacità di Lomitapide di invertire la storia naturale della patologia aterosclerotica è stata dimostrata da dati preclinici ottenuti su modelli murini, in cui la somministrazione di

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

Lomitapide ha comportato la riduzione della superficie delle placche aterosclerotiche, la diminuzione di infiammazione e stress ossidativo e il miglioramento della funzionalità endoteliale (72). Per quanto tali evidenze siano incoraggianti saranno necessari ulteriori studi sull'uomo per confermare tali effetti.

Per quanto riguarda la sicurezza, nei 4 pazienti osservati il farmaco è stato ben tollerato e non sono stati riportati eventi avversi. Nello studio APH-19, nella fase di *efficacy* di 24 settimane, diarrea o dolore addominale sono stati riportati rispettivamente nel 47% e 42% dei pazienti, mentre un aumento delle transaminasi si è verificato nel 37%; solo 5 (12%) pazienti hanno manifestato eventi avversi di natura gastrointestinale o epatica di particolare rilievo. I dati recentemente presentati all'Congresso EAS 2025, riguardanti la fase di *safety* a 104 settimane dello studio APH-19, hanno confermato un buon profilo di sicurezza, con livelli di grasso epatico rimasti stabili tra la settimana 24 e la settimana 104 (rispettivamente $9,0\% \pm 5,9$ e $8,39\% \pm 5,1$; media \pm DS). Inoltre, BMI, altezza, peso, ormoni sessuali e vitamine liposolubili si sono mantenuti nei limiti per età durante tutto il periodo di osservazione (73).

Al termine dello studio i nostri pazienti hanno avuto accesso all'*expanded access program* e hanno continuato ad assumere Lomitapide con il cosiddetto uso compassionevole.

Come dimostrato dal trial APH-19 e da una recente revisione di Arca *et al.* (74). Lomitapide è efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti HoFH adulti e pediatrici e ha un profilo di sicurezza accettabile. Dato il profilo di rischio-beneficio favorevole Lomitapide si avvia quindi a essere integrato definitivamente nell'algoritmo terapeutico della HoFH.

Nella valutazione della possibilità di introdurre Lomitapide nella pratica clinica si devo-

no, però, considerare anche degli aspetti farmacoeconomici. L'elevato costo annuale (circa 379.600\$ annui) costituisce un limite importante alla diffusione del suo uso, specialmente nei paesi a basso reddito. A confronto, la LA ha un costo medio annuo in Italia di 100.000€, che può ridursi ulteriormente nei pazienti adulti grazie alla riduzione della frequenza delle sedute e l'impiego di materiali e macchinari più economici (75). Tuttavia, tale analisi dovrebbe tenere conto dei costi indiretti, di difficile quantificazione, che comprendono: le complicanze mediche procedurali, il trasporto del malato, le giornate lavorative perse, prima dai genitori e poi dai pazienti stessi, e l'influenza negativa che la LA ha sulle opportunità lavorative e di carriera sia dei genitori sia dei pazienti.

In conclusione, l'esperienza del nostro centro ha confermato nella fase di *efficacy* di 24 settimane una robusta riduzione di LDL-C con un ottimo profilo di tollerabilità di Lomitapide. Solo una paziente ha raggiunto il target raccomandato di LDL-C <115 mg/dL; tuttavia, occorre considerate come significativo successo in termini di efficacia anche la riduzione/sospensione delle sedute di LA.

I limiti principali di tali risultati sono legati al numero esiguo del campione, per cui si rimanda alle conclusioni dello studio APH-19. Inoltre, pur essendoci in letteratura dati sull'uso di Lomitapide con un *follow up* fino a 9 anni, sarà necessario valutare gli effetti del farmaco a lungo termine nei pazienti pediatrici, con particolare attenzione sull'efficacia nella riduzione dei MACE e sulla sicurezza epatica.

L'associazione con Evinacumab, inibitore di angiopoietina 3 (ANGPTL3) potrebbe rappresentare il prossimo passo per abbattere i livelli di LDL-C nei nostri pazienti, aiutandoli a raggiungere i target di LDL-C raccomandati (76).

Uso pediatrico di lomitapide

RIASSUNTO

Introduzione. L'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH) è una malattia genetica rara, caratterizzata da livelli di colesterolo LDL (LDL-C) >400 mg/dL, causata da mutazioni nel gene del recettore delle LDL o altri geni che ne regolano il funzionamento. I pazienti presentano malattia aterosclerotica cardiovascolare precoce e, se non trattati, hanno una aspettanza di vita inferiore a 20 anni.

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), che riduce la produzione di lipoproteine contenenti apo-B nel fegato e nell'intestino, comportando una riduzione di LDL-C indipendente dall'attività residua di LDLR.

Scopo dello studio. Valutare la sicurezza e l'efficacia dell'uso di Lomitapide nei pazienti pediatrici in terapia ipolipemizzante stabile a 24 e 104 settimane.

Materiali e metodi. Sono stati valutati 4 pazienti pediatrici, di età compresa tra 8 e 12 anni, affetti da HoFH in cura presso l'Azienda Ospedale Università di Padova. I pazienti hanno inizialmente assunto Lomitapide nell'ambito dello studio internazionale multicentrico *open-label* APH-19 e hanno poi proseguito la terapia tramite *expanded access program*.

Risultati. Lomitapide alla dose massima tollerata compresa tra 15 e 30 mg al giorno, in aggiunta alla terapia standard, ha ridotto la concentrazione di LDL-C in media del 38,4% (324,4±52 mg/dL vs 198,5±82 mg/dL; media±DS) a 24 settimane. Non sono stati riscontrati eventi avversi. In aggiunta, Lomitapide ha consentito di dilazionare l'afesi delle lipoproteine in 2 bambini e sospenderla in altri 2.

Conclusioni. L'uso di Lomitapide è risultato sicuro, ben tollerato ed efficace nel ridurre LDL-C nei pazienti pediatrici.

Parole chiave: Ipercolesterolemia Familiare Omozigote, Lomitapide, uso pediatrico.

Bibliografia

- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75(20): 2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057.
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020; 141(22): 1742-1759. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795.
- Brunham LR, Hegele RA. What Is the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia? *ATVB*. 2021; 41(10): 2629-2631. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316862.
- Cuchel M. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Published online 2023.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(4): 431-438. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564.
- Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 1974; 249(16): 5153-5162.
- Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(1): 9-20. doi:10.1038/s41569-018-0052-6.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2): 154-156. doi:10.1038/ng1161.
- Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015; 555(1): 23-32. doi:10.1016/j.gene.2014.09.020.
- Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis Supplements*. 2017; 29: 17-24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002.
- Filigheddu F, Quagliariini F, Campagna F, et al. Prevalence and clinical features of heterozygous carriers of autosomal recessive hypercholesterolemia in Sardinia. *Atherosclerosis*. 2009; 207(1): 162-167. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.027.
- Chaudhry A, Trinder M, Vesely K, et al. Genetic Identification of Homozygous Familial Hypercholesterolemia by Long-Read Sequencing Among Patients With Clinically Diagnosed Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circ Genom Precis Med*. 2023; 16(2): e003887. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003887.
- Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic Heterogeneity of Familial Hypercholesterolemia: Repercussions for Molecular Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 3224. doi:10.3390/ijms24043224.
- van den Bosch SE, Corpeleijn WE, Hutten BA, Wieg-

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

- man A. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment. *Genes* (Basel). 2023; 14(3): 669. doi:10.3390/genes14030669.
15. Rocha VZ, Tada MT, Chacra APM, Miname MH, Mizuta MH. Update on Sitosterolemia and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2023; 25(5): 181-187. doi:10.1007/s11883-023-01092-4.
16. Tada H, Kojima N, Takamura M, Kawashiri M aki. Sitosterolemia. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Vol 110. Elsevier; 2022: 145-169. doi:10.1016/bs.acc.2022.06.006.
17. Korbélius M, Kuentzel KB, Bradić I, Vujić N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends in Molecular Medicine*. 2023; 29(6): 425-438. doi:10.1016/j.molmed.2023.03.001.
18. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency - An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014; 235(1): 21-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.
19. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *JAT*. 2021; 28(9): 905-925. doi:10.5551/jat.RV17055.
20. DeBarber AE, Duell PB. Update on cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol*. 2021; 32(2): 123-131. doi:10.1097/MOL.0000000000000740.
21. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. World-wide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet*. 2022; 399(10326): 719-728. doi:10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
22. Chamli A, Zaouak A, Frioui R, Fenniche S, Hammami H. Familial homozygous hypercholesterolemia with arcus cornea and xanthomas: A rare but serious entity. *Clin Case Rep*. 2023; 11(3): e7024. doi:10.1002/ccr3.7024.
23. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology*. 2013; 52(4): 599-608. doi:10.1093/rheumatology/kes395.
24. Soslowky LJ, Fryhofer GW. Tendon Homeostasis in Hypercholesterolemia. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 920: 151-165. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_14.
25. Al Aboud AM, Shah SS, Blair K, Al Aboud DM. Xanthelasma Palpebrarum. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed March 8, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531501/>.
26. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*. 2018; 39(14): 1162-1168. doi:10.1093/eurheartj/ehx317.
27. Ibrahim H, Saad H, Abdelaziz O, Abdelmohsen G. Early echocardiographic signs of cardiovascular affection in pediatric familial hypercholesterolemia. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(10): 4389-4397. doi:10.1007/s00431-023-05094-x.
28. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, et al. Longitudinal Evaluation and Assessment of Cardiovascular Disease in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2008; 102(11): 1438-1443. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.035.
29. Santos RD, Miname MH, Martinez LRC, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis*. 2008; 197(2): 910-915. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.017.
30. Kramer AI, Akiyamen LE, Lee S, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; 29(5): 817-828. doi:10.1093/eurjpc/zwab224.
31. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
32. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JAT*. 2022; 29(8): 1125-1135. doi:10.5551/jat.RV17065.
33. Santos RD, Cuchel M. LDL-C-Lowering Therapies for Adults and Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Challenges and Successes. *Circulation*. 2024; 149(5): 363-366. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067241.
34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, et al. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2008; 197(1): 400-406. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.028.
35. Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(9): 1162-1170. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.058.
36. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105(21): 2469-2475. doi:10.1161/01.cir.0000018744.58460.62.
37. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(8): 711-720. doi:10.1056/NEJMoa2004215.
38. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy

Uso pediatrico di lomitapide

- and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76(2): 131-142. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.027.
39. Raal F, Durst R, Bi R, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2024; 149(5): 354-362. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.122.063460.
 40. Thompson GR. The scientific basis and future of lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial*. 2022; 26(1): 32-36. doi:10.1111/1744-9987.13716.
 41. Bhoj VG, Sachais BS. Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17(7): 39. doi:10.1007/s11883-015-0516-7.
 42. Schettler VJJ, Peter C, Zimmermann T, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry-Summary of the ninth annual report. *Ther Apher Dial*. 2022; 26(S1): 81-88. doi:10.1111/1744-9987.13780.
 43. Safarova MS, Moriarty PM. Lipoprotein Apheresis: Current Recommendations for Treating Familial Hypercholesterolemia and Elevated Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep*. 2023; 25(7): 391-404. doi:10.1007/s11883-023-01113-2.
 44. Mohamed F, Seedat F, Raal FJ. Novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2021; 28(2): 188-195. doi:10.1097/MED.0000000000000590.
 45. D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022; 29(5): 832-841. doi:10.1093/eurjpc/zwab229.
 46. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOW-ER). *Journal of Clinical Lipidology*. 2020; 14(6): 807-817. doi:10.1016/j.jacl.2020.08.006.
 47. Shamsudeen I, McCrindle BW, Hegele RA. Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia With ANGPTL3 Inhibitor, Evinacumab. *JCEM Case Rep*. 2023; 1(3): luad058. doi:10.1210/jcemcr/luad058.
 48. White RT, Sankey KH, Nawarskas JJ. Evinacumab-dgnb (Evkeeza-REGN1500), A Novel Lipid-Lowering Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol Rev*. 2024; 32(2): 180-185. doi:10.1097/CRD.0000000000000522.
 49. D'Erasmo L, Bini S, Casula M, et al. Contemporary lipid-lowering management and risk of cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from the Italian LIPIGEN Registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. Published online February 20, 2024: zwae036. doi:10.1093/eurjpc/zwae036.
 50. Reijman MD, Kusters DM, Groothoff JW, et al. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolemia: an expert consensus statement from ERKNet and ESPN. *medRxiv*. Published online November 15, 2023. 11.14.23298547. doi:10.1101/2023.11.14.23298547.
 51. Taylan C, Weber LT. An update on lipid apheresis for familial hypercholesterolemia. *Pediatr Nephrol*. 2023; 38(2): 371-382. doi:10.1007/s00467-022-05541-1.
 52. Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Contemporary aspects of the biology and therapeutic regulation of the microsomal triglyceride transfer protein. *Circ Res*. 2015; 116(1): 193-205. doi:10.1161/CIRCRESA-HA.116.304637.
 53. Rajan S, Hofer P, Christiano A, et al. Microsomal triglyceride transfer protein regulates intracellular lipolysis in adipocytes independent of its lipid transfer activity. *Metabolism*. 2022; 137: 155331. doi:10.1016/j.metabol.2022.155331.
 54. Walsh MT, Hussain MM. Targeting microsomal triglyceride transfer protein and lipoprotein assembly to treat homozygous familial hypercholesterolemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54(1): 26-48. doi:10.1080/10408363.2016.1221883.
 55. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992; 258(5084): 999-1001. doi:10.1126/science.1439810.
 56. Wetterau JR, Zilversmit DB. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. *J Biol Chem*. 1984; 259(17): 10863-10866.
 57. Stefanutti C. Lomitapide-a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(8): 38. doi:10.1007/s11883-020-00858-4.
 58. Cuchel M, Meagher EA, Du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013; 381(9860): 40-46. doi:10.1016/S0140-6736(12)61731-0.
 59. Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 136(3): 332-335. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208.
 60. Larrey D, D'Erasmo L, O'Brien S, Arca M, the Italian Working Group on Lomitapide. Long term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver International*. 2023; 43(2): 413-423. doi:10.1111/liv.15497.
 61. Pavanello C, Suppressa P, Castiglione S, et al. Sex-re-

M. Bortolussi, M. Biolo, C. Portinari, et al.

- lated differences in response to lomitapide in HoFH: A subanalysis of the Pan-European Lomitapide retrospective observational study. *Atherosclerosis*. 2025; 401: 119089. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.119089.
62. Stefanutti C, Blom DJ, Aversa MR, et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - A post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis*. 2015; 240(2): 408-414. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.014.
63. Lupo MG, Arcidiacono D, Zaramella A, et al. Lomitapide does not alter PCSK9 and Lp(a) levels in homozygous familial hypercholesterolemia patients: Analysis on cytokines and lipid profile. *Atherosclerosis Plus*. 2021; 43: 7-9. doi:10.1016/j.athplu.2021.05.001.
64. Masana L, Zambon A, Schmitt CP, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multi-centre, phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2024; 12(12): 880-889. doi:10.1016/S2213-8587(24)00233-X
65. Lojuxta Product Information. Published online November 6, 2023.
66. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45): 3478-3490a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273.
67. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol*. 2024; 21(10): 701-716. doi:10.1038/s41569-024-01039-5.
68. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011; 124(20): 2202-2207. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523.
69. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther*. 2019; 36(7): 1786-1811. doi:10.1007/s12325-019-00985-8.
70. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(17): 1843-1850. doi:10.1177/2047487317730473.
71. Cefalù AB, D'Erasmus L, Iannuzzo G, et al. Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome. *Atherosclerosis*. 2022; 359: 13-19. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.08.017.
72. Munkhsaikhan U, Kwon YI, Sahyoun AM, et al. The Beneficial Effect of Lomitapide on the Cardiovascular System in LDLr-/- Mice with Obesity. *Antioxidants*. 2023; 12 (6): 1287. doi:10.3390/antiox12061287.
73. Masana L. Lomitapide in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HOFH) – analysis of long-term (104-week) safety and efficacy from the aph-19 study. Oral presentation presented at: EAS Congress 2025; May 6, 2025; Glasgow, Scotland (UK).
74. Arca M, D'Erasmus L, Cuchel M, et al. Long-term experience with lomitapide treatment in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Over ten years of efficacy and safety data. *Journal of Clinical Lipidology*. Published online March 2025: S1933287425000686. doi:10.1016/j.jacl.2025.03.015.
75. Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al. Systematic Review of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *JAHA*. 2016; 5(7): e003294. doi:10.1161/JAHA.116.003294.
76. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024; 149(5): 343-353. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529.

MEDICINA DI GENERE

RUOLO DELLE DONNE NEI TRIAL CLINICI. A CHE PUNTO SIAMO?

Women's role in clinical trials. Where are we now?

FEDERICA MOSCUCCI¹, FRANCESCO BARATTA¹, FRANCO LAVALLE^{3,4}, SUSANNA SCIOMER⁵

¹UOC di Geriatria, AOU Policlinico Umberto I, Roma; ²Department of Clinical Medicine, Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila; ³Osservatorio Ministeriale Medicina di Genere; ⁴Vicepresidente OMCEO Bari; ⁵Università di Roma "Sapienza"

SUMMARY

Despite advances in cardiovascular medicine, women continue to be significantly underrepresented in clinical trials. This historically entrenched inequality has negative impacts on understanding treatment response, the development of evidence-based guidelines, and the effectiveness of care in female populations. This review critically analyzes the historical, cultural, logistical, and clinical causes of the underrepresentation of women in cardiovascular clinical research. It examines methodological biases in trial protocols, barriers related to risk perception, caregiving roles, and lack of awareness of cardiovascular disease in women. Special attention is paid for the need of attitude change that includes gender-based risk assessment tools, gender-sensitive clinical guidelines, and the promotion of female participation in trials. Finally, it outlines future clinical and applied perspectives, including the adoption of precision medicine, the development of inclusive protocols, and the strengthening of women's empowerment in research.

Keywords: *Gender equity, clinical trials, coronary heart disease, women, precision medicine, gender medicine.*

Introduzione storica e contesto attuale

La storia della medicina moderna basata sulle evidenze ha mostrato un persistente squilibrio nella rappresentanza di genere all'interno degli studi clinici. Fino agli anni '90, le donne erano sistematicamente escluse dai trial per timori legati alla gravidanza potenziale e alla

maggiore complessità ormonale, pregiudicando la validità esterna dei risultati per il sesso femminile. Solo con la pubblicazione del "NIH Revitalization Act" del 1993 negli Stati Uniti è stato formalmente richiesto l'inserimento di donne e minoranze nei trial clinici finanziati dal governo federale (1). Tuttavia, il cambiamento è stato lento e frammentato: una recente revi-

Indirizzo per la corrispondenza

Federica Moscucci
federica.moscucci@uniroma1.it

F. Moscucci, F. Baratta, Franco Lavallo, et al.

sione di Vogel *et al.* (2021) ha confermato che la partecipazione femminile rimane inferiore al 40% in molti studi randomizzati controllati, specie in ambito cardiovascolare (2). In Italia, l'Osservatorio delle malattie di genere dell'Istituto Superiore di Sanità ha da tempo evidenziato la necessità di strategie strutturate per favorire una ricerca clinica più equa e rappresentativa (3). L'inadeguata inclusione delle donne nei trial non è solo un problema etico, ma anche clinico: esistono importanti differenze nella fisiopatologia, nella risposta farmacologica e nella presentazione clinica delle malattie cardiovascolari tra uomini e donne, che richiedono evidenze disaggregate per sesso (4, 5). La crescente consapevolezza ha portato all'inserimento della medicina di genere nei curricula universitari e alla richiesta di strumenti normativi e metodologici in grado di assicurare un'analisi sex-specific fin dalla progettazione degli studi.

Sottorappresentazione femminile nei trial clinici: i dati

La letteratura scientifica evidenzia da decenni una cronica sottorappresentazione delle donne negli studi clinici cardiovascolari. Un'analisi condotta su 598 trial pubblicati tra il 1986 e il 2015 sulle tre principali riviste internazionali (NEJM, Lancet, JAMA) ha mostrato che solo il 33% dei partecipanti era di sesso femminile, con una percentuale ancora più bassa negli studi su insufficienza cardiaca e infarto miocardico acuto (6). Le donne anziane, in particolare, risultano gravemente escluse, nonostante siano le più colpite da patologie cardiovascolari, contribuendo a una lacuna critica nella valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle terapie (7).

Secondo un report pubblicato su JAMA Cardiology, nel 2023, solo il 38% dei partecipanti agli studi registrati su ClinicalTrials.gov era costituito da donne, nonostante rappresentino circa il 52% della popolazione generale (8). Un'ulteriore disegualianza emerge dalla valutazio-

ne dell'età media delle partecipanti, sistematicamente più bassa rispetto alla reale età di insorgenza delle malattie cardiovascolari femminili (9).

Anche nei trial specificamente disegnati per la prevenzione cardiovascolare, la presenza femminile rimane insufficiente. Per esempio, nello studio RE-LY sull'impiego di dabigatran nella fibrillazione atriale, le donne rappresentavano solo il 36% del campione (10). Questa disparità si riflette nella limitata possibilità di eseguire analisi di sottogruppo per sesso e di generare raccomandazioni basate sull'evidenza.

Oltre al numero ridotto, la qualità della partecipazione femminile ai trial presenta criticità: spesso le donne vengono escluse in base a criteri legati alla fertilità, all'uso di contraccettivi o alla gravidanza potenziale, anche in contesti clinici in cui tali condizioni non rappresentano un reale rischio (11). Tale approccio conservativo, privo di basi scientifiche solide, contribuisce al gap di conoscenze cliniche e farmacologiche.

Cause multifattoriali dell'esclusione: biologiche, sociali, organizzative

La limitata partecipazione femminile ai trial clinici è determinata da un insieme complesso di fattori che spaziano dalla biologia alla sociologia, fino agli aspetti organizzativi e regolatori. Sul piano biologico, le fluttuazioni ormonali, la presenza di cicli mestruali, gravidanza, puerperio e menopausa sono spesso considerate variabili di confondimento che complicano l'interpretazione dei risultati (11, 12). Tali condizioni, anziché essere integrate nella progettazione dei trial, vengono frequentemente usate come criteri di esclusione preventiva.

Dal punto di vista sociale, numerosi studi hanno dimostrato che le donne, in particolare quelle anziane, tendono a sottovalutare il rischio cardiovascolare, attribuendo maggiori priorità ad altri ruoli sociali, come quello di caregiver per figli, nipoti o genitori anziani (13).

Sottorappresentazione femminile nei trial clinici cardiovascolari

Questo sovraccarico familiare e domestico riduce la disponibilità e la motivazione alla partecipazione attiva nella ricerca clinica (14). Inoltre, barriere culturali e linguistiche, soprattutto in contesti migratori, possono ostacolare la comprensione dei protocolli e dei consensi informati.

Dal punto di vista organizzativo, i protocolli di ricerca spesso non prevedono strumenti adeguati per favorire l'arruolamento di donne: orari rigidi, mancata offerta di supporti alla mobilità o all'assistenza familiare, e una comunicazione poco sensibile al genere contribuiscono ad accentuare il gap (15). A questi si somma la persistente mancanza di formazione specifica dei ricercatori riguardo alle differenze di genere in ambito clinico e farmacologico (16).

Infine, anche i bias inconsci da parte dei professionisti sanitari e dei ricercatori giocano un ruolo rilevante: il pregiudizio che le donne siano meno disponibili o più fragili rispetto agli uomini influenza negativamente la loro proposta di inclusione nei trial (17). È quindi necessaria una revisione profonda delle modalità di disegno, reclutamento e gestione dei trial clinici, affinché rispondano a criteri di equità e inclusività.

Conseguenze cliniche della scarsa inclusione

L'inadeguata rappresentanza femminile nei trial clinici ha profonde ripercussioni sulla pratica clinica, sulla sicurezza terapeutica e sull'efficacia degli interventi. La maggior parte delle linee guida attualmente in uso deriva da studi su popolazioni prevalentemente maschili, il che comporta una ridotta validità esterna per il sesso femminile (18). In particolare, i dati relativi a farmacocinetica e farmacodinamica nelle donne sono scarsi, generando rischi sia di sottodosaggio che di effetti avversi da sovraesposizione (19).

Una revisione sistematica condotta da Tannenbaum et al. ha dimostrato che le donne han-

no una probabilità doppia rispetto agli uomini di manifestare reazioni avverse ai farmaci cardiovascolari (20). Ad esempio, l'uso di beta-bloccanti e ACE-inibitori mostra differenze di efficacia e tollerabilità che richiederebbero aggiustamenti posologici specifici, ancora raramente previsti (21). La mancata inclusione di donne in età fertile porta inoltre a lacune nei dati di sicurezza per farmaci potenzialmente teratogeni o interferenti con l'asse ormonale (22).

In ambito diagnostico, l'esclusione sistematica delle donne dai trial ha rallentato il riconoscimento di quadri clinici atipici, come l'infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa (MINOCA e INOCA), più frequenti nel sesso femminile (23). La scarsa consapevolezza di tali presentazioni comporta ritardi diagnostici e un uso meno appropriato delle tecniche di imaging avanzato, con ricadute negative sugli esiti (24).

Anche la stratificazione del rischio cardiovascolare risente della carenza di dati: score ampiamente utilizzati come Framingham o SCORE non includono indicatori tipicamente femminili come le complicanze ostetriche o la menopausa precoce, con una conseguente sottovalutazione del rischio nelle pazienti donne (25). L'assenza di questi elementi dai modelli predittivi contribuisce alla disuguaglianza nell'accesso alle terapie preventive e alla sottoutilizzazione di strategie terapeutiche evidence-based.

Infine, nei contesti di emergenza cardiovascolare, le donne ricevono meno frequentemente trattamenti tempestivi, inclusa l'angioplastica primaria, e sono meno spesso inviate a programmi di riabilitazione cardiologica, anche a parità di indicazioni cliniche (26). Tali disuguaglianze non sono giustificate da fattori biologici, ma riflettono un bias sistemico amplificato dalla scarsità di dati specifici.

Linee guida e limiti attuali

La mancanza di una rappresentanza adeguata del sesso femminile nei trial clinici ha in-

F. Moscucci, F. Baratta, Franco Lavallo, et al.

fluenzato profondamente la strutturazione delle linee guida, che risultano spesso generalizzate e non calibrate sulle differenze di genere. Molte delle raccomandazioni presenti nelle principali linee guida internazionali (ESC, AHA, NICE) derivano da studi con campioni maschili prevalenti, limitando l'accuratezza e la sicurezza delle indicazioni cliniche nelle donne (27). Di conseguenza, parametri diagnostici, dosaggi farmacologici e soglie terapeutiche vengono applicati in modo uniforme, nonostante sia nota la diversa fisiopatologia cardiovascolare tra i sessi.

Un esempio emblematico è rappresentato dall'utilizzo dei biomarcatori: le concentrazioni soglia di troponina ad alta sensibilità, spesso non differenziate per sesso, riducono la sensibilità diagnostica dell'infarto miocardico nelle donne, portando a sottodiagnosi e trattamenti tardivi (28). Anche nei punteggi di rischio cardiovascolare come il GRACE o il CHA₂DS₂-VASC, la presenza del sesso femminile è spesso considerata come modificatore del rischio piuttosto che come fattore indipendente, riducendo l'accuratezza delle stime nel contesto clinico femminile (29). Esempio ne è il nuovo punteggio per la stratificazione del rischio cardio-embolico CHA₂DS₂-VA che, contrariamente a quello precedentemente usato, il CHA₂DS₂-VASC, non presenta il sesso femminile come fattore di rischio, ma come modificatore del rischio (*Tabella 1*), cosa che ha fortemente modificato l'approccio clinico alla terapia anticoagulante nelle donne con fibrillazione atriale.

Le linee guida sull'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF), condizione prevalente nelle donne, sono un al-

tro ambito critico: mancano algoritmi validati specificamente nella popolazione femminile, con conseguente incertezza terapeutica e approccio empirico (30). Inoltre, nonostante il crescente riconoscimento delle condizioni ginecologiche e ostetriche come fattori di rischio cardiovascolare (e.g. pre-eclampsia, aborti ripetuti, sindrome dell'ovaio policistico), questi elementi non sono ancora integrati in maniera strutturata nei protocolli diagnostici e terapeutici (31).

La recente Consensus italiana sulla salute cardiovascolare della donna, redatta con il contributo di oltre 50 esperti di diverse società scientifiche, ha sottolineato l'urgenza di aggiornare le raccomandazioni cliniche in una prospettiva di genere (32). Tale documento propone una revisione sistematica delle linee guida esistenti, incoraggiando la formulazione di indicazioni differenziate per sesso laddove esistano evidenze o necessità cliniche giustificate.

Il ruolo delle società scientifiche e dei documenti di consenso

Negli ultimi anni, le società scientifiche hanno giocato un ruolo fondamentale nel promuovere una maggiore consapevolezza sul divario di genere nella ricerca clinica cardiovascolare. In Italia, documenti come il Consensus intrasocietario sulla salute cardiovascolare della donna, promosso da ARCA, ANMCO, SIC, ISS e altri enti, hanno rappresentato una svolta importante, proponendo raccomandazioni pratiche per un'integrazione sistematica delle differenze di sesso e genere nella progettazione e conduzione dei trial (32).

Tabella 1 - Differenze tra CHA₂DS₂-VASC e CHA₂DS₂-VA scores e relative implicazioni cliniche.

Punteggio	Ruolo del sesso femminile	Implicazioni cliniche
CHA ₂ DS ₂ -VASC	+1 punto per il sesso femminile	Potrebbe sovrastimare il rischio nelle donne senza altri fattori
CHA ₂ DS ₂ -VA	Sesso escluso dal conteggio	Favorisce una stima più accurata e una gestione più appropriata delle terapie anticoagulanti, soprattutto nei casi a basso rischio

Tuttavia, permangono criticità strutturali che limitano l'efficacia di tali iniziative. Una delle più rilevanti è la scarsa presenza delle donne in ruoli apicali, sia nei comitati etici sia nei board editoriali e nei gruppi direttivi delle società scientifiche stesse. Secondo un'analisi pubblicata nel 2023, solo il 25% delle posizioni di leadership in cardiologia era occupato da donne, con una rappresentanza ancora inferiore nei trial come principal investigators (33, 34).

Questa sottorappresentazione non è solo un problema di equità professionale, ma ha conseguenze dirette sull'agenda della ricerca. Gli studi dimostrano infatti che la presenza femminile nei team di ricerca è associata a una maggiore probabilità di includere donne nei protocolli sperimentali, e di analizzare i dati in maniera disaggregata per sesso (35). Al contrario, quando le leadership sono esclusivamente maschili, è meno probabile che vengano considerati outcome rilevanti per la salute femminile o disegnati protocolli inclusivi (36).

L'assenza di mentorship per le giovani ricercatrici e l'accesso limitato ai finanziamenti rappresentano ulteriori ostacoli alla parità. Superare queste barriere richiede un impegno politico e istituzionale forte, con l'introduzione di criteri di equità di genere nella valutazione dei progetti, nella composizione dei comitati e nei bandi di finanziamento (37).

Le società scientifiche, in questo contesto, devono assumere un ruolo guida, non solo con documenti di consenso, ma anche implementando azioni concrete: formazione obbligatoria sulla medicina di genere, monitoraggio dei dati disaggregati, pubblicazione di report annuali sulla rappresentanza e adozione di quote minime di equilibrio nei comitati direttivi (38).

Strategie per una maggiore inclusione: esempi e proposte

Per colmare il divario di genere nei trial clinici, è necessario implementare strategie multifattoriali che agiscano a livello metodologico,

regolatorio, educativo e culturale. Una prima proposta riguarda la revisione dei criteri di inclusione nei protocolli sperimentali: l'esclusione automatica delle donne in età fertile dovrebbe essere sostituita da una valutazione individuale del rischio e dall'impiego di strumenti di contraccezione efficaci, come già avviene in alcuni trial oncologici (39).

Sul piano regolatorio, si auspica l'introduzione di requisiti obbligatori da parte degli enti regolatori (AIFA, EMA, FDA) per la presentazione di dati disaggregati per sesso e la giustificazione scientifica di eventuali squilibri nella composizione del campione (40). Le agenzie di finanziamento dovrebbero premiare i progetti che integrano la medicina di genere come criterio di qualità metodologica.

A livello di formazione, è cruciale integrare nei curricula universitari e nei programmi di specializzazione moduli specifici su equità di genere e ricerca clinica. La formazione continua per ricercatori e comitati etici deve includere strumenti per riconoscere e correggere i bias di genere nella ricerca (24).

Le buone pratiche non mancano: alcuni centri italiani e internazionali hanno implementato protocolli inclusivi, con strategie di arruolamento dedicate, coinvolgimento di mediatori culturali, servizi di supporto alla famiglia e comunicazione sensibile al genere. Inoltre, il ricorso a tecnologie digitali e telemedicina può agevolare la partecipazione femminile, riducendo gli ostacoli logistici (42).

Prospettive future: clinica, ricerca, formazione

Il futuro della medicina cardiovascolare passa necessariamente attraverso l'integrazione sistemica della prospettiva di genere. A livello clinico, occorre validare algoritmi diagnostici e terapeutici specifici per il sesso femminile, basati su evidenze solide e rappresentative. La ricerca dovrà superare la frammentazione attuale e orientarsi verso studi multicentrici inclusi-

F. Moscucci, F. Baratta, Franco Lavallo, et al.

vi, con l'obiettivo di generare raccomandazioni truly evidence-based per entrambi i sessi (32).

Nel contesto formativo, sarà fondamentale sensibilizzare le nuove generazioni di medici, ricercatori e decisori politici al riconoscimento

del genere come determinante di salute. Solo con una visione integrata, fondata su equità, inclusione e rigore scientifico, sarà possibile correggere i bias storici e migliorare gli esiti di salute per tutta la popolazione.

RIASSUNTO

Nonostante i progressi della medicina cardiovascolare, le donne continuano ad essere significativamente sotto-rappresentate nei trial clinici. Questa disuguaglianza, storicamente radicata, ha ricadute negative sulla comprensione della risposta ai trattamenti, sulla definizione di linee guida evidence-based e sull'efficacia delle cure nelle popolazioni femminili. La presente rassegna analizza criticamente le cause storiche, culturali, logistiche e cliniche della ridotta rappresentazione femminile nella ricerca clinica cardiovascolare. Vengono approfonditi i bias metodologici nei protocolli sperimentali, le barriere legate alla percezione del rischio, ai ruoli di caregiving e alla mancanza di consapevolezza della malattia cardiovascolare nella donna. Particolare attenzione è dedicata alla necessità di un cambiamento di paradigma che includa strumenti di valutazione del rischio su base di genere, linee guida cliniche gender-sensitive e incentivazione della partecipazione femminile nei trial. Infine, si delineano prospettive future clinico-applicative, tra cui l'adozione della medicina di precisione, lo sviluppo di protocolli inclusivi e il rafforzamento dell'empowerment delle donne nella ricerca.

Parole chiave: *Equità di genere, trial clinici, cardiopatia ischemica, donne, medicina di precisione, medicina di genere.*

Bibliografia

1. National Institutes of Health Revitalization Act of 1993. Public Law. 103-143.
2. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021; 397(10292): 2385-2438.
3. <https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere/archivio-2024>.
4. <https://allego.ilsolo24ore.com/2025/06/16/medicina-donne/>.
5. Rosano GM, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21; 36(40): 2677-2680. doi:10.1093/eurheartj/ehv161. Epub 2015 May 6. PMID: 25948737.
6. Khan SU, Khan MZ, Raghu Subramanian C, et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1; 3(5): e205202. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.5202. PMID: 32437574; PMCID: PMC7243092. *Trials*. 2022; 23(1): 1038.
7. Reddy KP, Faggioni M, Eberly LA, et al. Enrollment of Older Patients, Women, and Racial and Ethnic Minority Individuals in Valvular Heart Disease Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1; 8(9): 871-878. doi:10.1001/jamacardio.2023.2098. PMID: 37494015.
8. Rivera FB, Magalong JV, Bantayan NRB, et al. Participation of Women in Cardiovascular Trials From 2017 to 2023: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2025 Aug 1; 8(8): e2529104. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.29104. PMID: 40886088.
9. Reddy KP, Faggioni M, Eberly LA, et al. Enrollment of Older Patients, Women, and Racial and Ethnic Minority Individuals in Valvular Heart Disease Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1; 8(9): 871-878. doi:10.1001/jamacardio.2023.2098. PMID: 37494015.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139-1151.
11. Metcalfe A, Stephenson N, Cairncross ZF, et al. Exclusion of pregnant and lactating persons from breast cancer clinical trials: a review of active trials registered on ClinicalTrials.gov. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 Apr; 103(4): 707-715. doi:10.1111/aogs.14599. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37377224; PMCID: PMC10993330.
12. Bierer BE, Li R, Kornetsky S, et al. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Clin Trials*. 2022; 19(6): 683-691.

Sottorappresentazione femminile nei trial clinici cardiovascolari

13. Pattar BSB, Ackroyd A, Sevinc E, et al. Electronic Health Record Interventions to Reduce Risk of Hospital Readmissions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2025 Jul 1; 8(7): e2521785. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.21785. PMID: 40674049; PMCID: PMC12272288.
14. Buslón N, Cortés A, Catuara-Solarz S, et al. Raising awareness of sex and gender bias in artificial intelligence and health. *Front Glob Womens Health*. 2023 Sep 6; 4: 970312. doi:10.3389/fgwh.2023.970312. PMID: 37746321; PMCID: PMC10512182.
15. Alarcón Garavito GA, Gilchrist K, Ciurtin C, et al. Enablers and barriers of clinical trial participation in adult patients from minority ethnic groups: a systematic review. *Trials*. 2025 Feb 22; 26(1): 65. doi: 10.1186/s13063-025-087 69-y. PMID: 39984940; PMCID: PMC11846389. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20(5): 39.
16. Horvat L, Horey D, Romios P, Kis-Rigo J. Cultural competence education for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 5; 2014(5): CD009405. doi: 10.1002/14651858.CD009405.pub2. PMID: 24793445; PMCID: PMC10680054. *Front Cardiovasc Med*. 2024; 11: 1390544.
17. FitzGerald C, Hurst S. Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review. *BMC Med Ethics*. 2017 Mar 1; 18(1):19. doi: 10.1186/s12910-017-0179-8. PMID: 28249596; PMCID: PMC5333436. Rosano GMC, Vitale C, Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 216-221.
18. Bierer BE, Meloney LG, Ahmed HR, White SA. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med*. 2022 Mar 7; 3(4): 100553. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100553. PMID: 35492242; PMCID: PMC9043984. Tannenbaum C, Day D, Matera A. Age and sex in drug development and testing for adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101(3): 302-310.
19. Oi Yan Chan J, Moullet M, Williamson B, et al. Harnessing Clinical Trial and Real-World Data Towards an Understanding of Sex Effects on Drug Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 6; 13: 874606. doi: 10.3389/fphar.2022.874606. PMID: 35734405; PMCID: PMC9207260. Reynolds HR, Picard MH, Hochman JS. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circ Res*. 2022; 130(4): 511-528.
20. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, et al. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *JACC Heart Fail*. 2019 Mar; 7(3): 258-266. doi:10.1016/j.jchf.2019.01.009. PMID: 30819382.
21. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy-the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol*. 2020 May 6; 11: 564. doi:10.3389/fphar.2020.00564. PMID: 32435193; PMCID: PMC7218117.
22. <https://sph.brown.edu/news/2025-05-29/testing-during-pregnancy>.
23. Agarwal A, Patel R, Khaliq OK. Coronary microvascular dysfunction: Bridging the diagnosis-treatment divide in women with INOCA-A review. *J Clin Med*. 2025; 14(17): 6054.
24. Moscucci F, Lavalle F, Politi C, et al. Acute coronary syndrome in women: a new and specific approach is needed. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Aug 22; 29(11): e305-e308. doi:10.1093/eurjpc/zwac143. PMID: 35881512.
25. Wild RA, Hovey KM, Andrews C, et al. Cardiovascular disease risk scores, age or years since menopause to predict cardiovascular disease in the Women's Health Initiative clinical trials. *Int J Womens Health*. 2021; 13: 367-374.
26. Knox ECL, Mateo-Rodríguez I, Daponte-Codina A, et al. Gender Differences in Clinical Practice Regarding Coronary Heart Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2025 Feb 26; 14(5): 1583. doi:10.3390/jcm14051583. PMID: 40095519; PMCID: PMC11900247.
27. Savonitto S, De Servi S. Le linee guida nord-americane 2025 sulle sindromi coronariche acute: novità e confronto con le linee guida 2023 della Società Europea di Cardiologia [2025 ACC/AHA guidelines for the management of acute coronary syndromes: what's new and comparison with the 2023 ESC guidelines]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2025 Aug; 26(8): 541-544. Italian. doi:10.1714/4531.45327. PMID: 40718964.
28. Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, et al. Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther*. 2019 Feb 5; 2019: 9546931. doi:10.1155/2019/9546931. PMID: 31772621; PMCID: PMC6739766.
29. Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. *Thromb Haemost*. 2020 Jun; 120(6): 894-898. doi:10.1055/s-0040-1710014. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316064.
30. Lee SY, Park SM. Sex differences in diagnosis and treatment of heart failure: toward precision medicine. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2025 Mar; 40(2): 196-207. doi:10.3904/kjim.2024.338.
31. Bucciarelli V, Moscucci F, Dei Cas A, et al. Maternal-fetal dyad beyond the phenomenology of pregnancy: from primordial cardiovascular prevention on out,

F. Moscucci, F. Baratta, Franco Lavallo, et al.

- do not miss this boat! *Curr Probl Cardiol*. 2024 Sep; 49(9): 102695. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102695. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38852910.
32. Antoncicchi E, Lillo A, Moscucci F, et al. Cardiovascular Health in Women. A Consensus Document of the Italian Cardiovascular Societies. *Journal of Cardiovascular Medicine*. Ahead of print.
33. Hennessey KC, Zeitler EP, Welch TD, et al. The Current State of Women in Cardiovascular Leadership and Their Impact on Trainee Program Selection. *JACC Adv*. 2023 Apr 26; 2(3): 100312. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100312. PMID: 38939602; PMCID: PMC11198253.
34. Medepalli K, Purdon S, Bade RM, et al. HB. Association of Women Leaders with Women Program Director and Trainee Representation Across US Academic Internal Medicine. *J Gen Intern Med*. 2023 Jan; 38(1): 57-66. doi:10.1007/s11606-022-07635-w. Epub 2022 May 23. PMID: 35604632; PMCID: PMC9126637.
35. Diversifying clinical trials. *Nat Med*. 2018 Dec; 24(12): 1779. doi:10.1038/s41591-018-0303-4. PMID: 30523324.
36. Nielsen M, Andersen JP, Schiebinger L, Schneider JW, (2017). One and a half million medical papers reveal a link between author gender and attention to sex and gender analysis. *Nature Human Behaviour*. 1(11), 791-796. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0182-3>.
37. Ovseiko PV, Chapple A, Edmunds LD, Ziebland S. Advancing gender equality through the Athena SWAN Charter for Women in Science: an exploratory study of women's and men's perceptions. *Health Res Policy Syst*. 2017 Feb 21; 15(1): 12. doi:10.1186/s12961-017-0177-9. PMID: 28222735; PMCID: PMC5320775.
38. Shannon G, Jansen M, Williams K, Cáceres C, et al. Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter? *Lancet*. 2019 Feb 9; 393(10171): 560-569. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33135-0. PMID: 30739691.
39. Liu KA, Mager NA. Women's involvement in clinical trials: historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada)*. 2016 Jan-Mar; 14(1): 708. doi:10.18549/PharmPract.2016.01.708. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27011778; PMCID: PMC4800017.
40. European Medicines Agency (EMA). (2020). Regulatory science to 2025: Strategic reflection. EMA/110706/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
41. European Medicines Agency (EMA). (2020). Regulatory science to 2025: Strategic reflection (EMA/110706/2020). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf

FISIOPATOLOGIA

IPERTRIGLICERIDEMIA E DANNO RENALE CRONICO: CHI INNESCA CHI? UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

The Interplay Between Hypertriglyceridemia and Chronic Kidney Damage: Cause or Consequence?

DANIELE TRAMONTANO, MARCELLO ARCA, LAURA D'ERASMO*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università degli Studi di Roma "Sapienza"***SUMMARY**

Chronic kidney disease (CKD) is known to induce significant alterations in lipid metabolism and is considered a major risk factor for cardiovascular disease. Among the various lipid alterations observed in CKD, research has primarily focused on low-density lipoproteins (LDL), due to their potent proatherogenic effect and the recognized cardiovascular benefits associated with their reduction. In contrast, few studies have addressed the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins, and even fewer have explored their potential role in kidney damage. Consequently, the overall impact of hypertriglyceridemia (HTG) on the pathophysiology of CKD has not yet been definitively elucidated. This reflects the difficulty in isolating the specific role of triglycerides (TG) in the complex and bidirectional relationship between them and kidney disease. The abnormal accumulation of neutral lipids in intrarenal vessels and renal cells, resulting from hypertriglyceridemia, may also contribute to glomerular damage through mechanisms such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and proinflammatory responses. Although epidemiological and experimental evidence suggests a potential involvement of triglycerides in renal damage, the causal mechanisms and their clinical relevance remain unclear, representing an important area of investigation for future research. This review aims to explore the complex interplay between triglycerides metabolism and renal disease, analyzing the mechanisms through which HTG may compromise renal function.

Keywords: *Chronic kidney disease, hypertriglyceridemia, lipid metabolism glomerular damage, oxidative stress.*

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una delle principali cause di mortalità (1). A causa dell'aumento di fattori di rischio come obesità e diabete mellito, la prevalenza globale

della MRC in tutte le fasce d'età è progressivamente cresciuta nelle ultime decadi, raggiungendo oltre 800 milioni di individui a livello mondiale (1, 2). La MRC riconosce molteplici ed eterogenei meccanismi patogenetici che,

Indirizzo per la corrispondenza

Laura D'Erasmo

laura.derasmo@uniroma1.it

D. Tramontano, M. Arca, L. D'Erasmus

nel corso di mesi o anni, determinano alterazioni irreversibili della funzione e della struttura renale (3). La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) ed il gruppo internazionale di linee guida Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hanno proposto la definizione e la classificazione della MRC. Il danno renale comprende qualsiasi anomalia a carico del rene che comporti una riduzione della funzione renale. La MRC è definita dalla presenza persistente di alterazioni strutturali o funzionali del rene, che possono includere marcatori di danno renale (come l'albuminuria), oppure da un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a 60 mL/min/1,73 m² per una durata minima di 3 mesi (3-7). L'evento iniziale di numerose patologie renali acute e progressive consiste spesso nel danneggiamento delle barriere di filtrazione renale, con conseguente comparsa di un'anomala escrezione urinaria di proteine, definita proteinuria. Questa manifestazione può presentarsi con un ampio spettro di gravità, che va dalla microalbuminuria alla sindrome nefrosica (8, 9). È importante sottolineare che la MRC è associata ad una rapida evoluzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) ed a una prognosi cardiovascolare sfavorevole (10, 11). Nonostante negli ultimi anni la diagnosi e il trattamento della MRC abbiano registrato notevoli progressi, i pazienti affetti da MRC continuano a presentare un'aspettativa di vita significativamente ridotta, con una perdita fino a 25 anni nelle fasi avanzate rispetto agli individui con normale funzione renale (12, 13). I meccanismi che collegano la MRC e la ASCVD sono complessi e coinvolgono sia fattori di rischio tradizionali che non tradizionali (14). Tra i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, la dislipidemia rappresenta uno dei principali determinanti della patogenesi della ASCVD nella malattia renale (15). È infatti ampiamente riconosciuto che il danno renale si associa a profonde alterazioni del profilo plasmatico delle lipoproteine (16, 17). Tali anomalie si caratte-

rizzano comunemente per l'elevazione dei livelli plasmatici di TG e la riduzione del colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C). In alcune forme di MRC, come la sindrome nefrosica e la nefropatia diabetica, i pazienti presentano inoltre un incremento dei livelli di colesterolo totale (TC) e di LDL-C (17, 18). Va inoltre ricordato che un'ulteriore componente tipica della dislipidemia associata alla MRC è rappresentata dall'aumento dei livelli di Lipoproteina(a) (19). Questa condizione è sempre più riconosciuta come un potente determinante dell'aumento del rischio cardiovascolare nella popolazione generale (20), anche se il suo ruolo nella relazione tra MRC e ASCVD è stato meno approfondito. Sebbene queste complesse alterazioni del profilo lipidico siano spesso considerate una conseguenza della disfunzione renale, evidenze emergenti suggeriscono l'esistenza di una possibile relazione bidirezionale, in quanto le alterazioni lipidiche potrebbero a loro volta contribuire all'insorgenza ed alla progressione della MRC (21). Indipendentemente dal ruolo della dislipidemia nella malattia renale, il suo trattamento è divenuto un obiettivo imprescindibile nel tentativo di ridurre il rischio di ASCVD nei pazienti con MRC. Pur essendo la dislipidemia nella MRC caratterizzata prevalentemente dall'accumulo di lipoproteine ricche di trigliceridi (TRLs), tutte le linee guida e raccomandazioni pongono la riduzione delle LDL al centro delle strategie terapeutiche (22). Tale approccio si basa non solo sul forte potenziale pro-aterogeno di questa classe di lipoproteine, ma anche sulle solide evidenze che dimostrano come farmaci ipolipemizzanti, quali le statine e più recentemente gli inibitori della PCSK9, siano in grado di ridurre significativamente il rischio di ASCVD nei pazienti con MRC (23-26). Alcuni dati suggeriscono inoltre che la riduzione delle LDL possa contribuire alla preservazione della funzione renale, anche se le prove a sostegno di questo effetto risultano ancora poco consolidate (27). Nonostante la relazione tra MRC e dislipidemia sia stata am-

piamente indagata, persistono interrogativi fondamentali riguardo alla possibile relazione bidirezionale tra trigliceridi e danno renale. A nostro avviso, l'ipertrigliceridemia (HTG) potrebbe rappresentare non solo un fattore determinante dell'aumento del rischio cardiovascolare, ma anche un elemento rilevante nell'insorgenza e nella progressione della malattia renale (21, 28). I meccanismi fisiopatologici alla base del danno renale mediato dai TG non sono ancora completamente chiariti; tuttavia, studi recenti hanno fornito evidenze a supporto di nuovi meccanismi attraverso cui l'accumulo di particelle ricche di TG può compromettere la funzione delle cellule glomerulari e tubulari. La comprensione di questi aspetti risulta cruciale per lo sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci, mirate ai trigliceridi nei pazienti con MRC. La presente revisione si propone di riassumere le evidenze disponibili sull'interazione tra HTG e danno renale, analizzando come tali processi possano influenzarsi reciprocamente, generando un circolo vizioso in grado di accelerare la progressione di entrambe le condizioni.

La malattia renale cronica come causa di ipertrigliceridemia: evidenze consolidate

Rispetto agli individui sani, il fenotipo dislipidemico dei pazienti con MRC è caratterizzato da un aumento dei livelli di TG e delle TRLs, quali le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), i chilomicroni (CM) ed i loro remnants. Questo quadro dislipidemico risulta particolarmente prevalente nei pazienti affetti da sindrome nefrosica e nefropatia diabetica. Inoltre, nei pazienti con MRC si osservano frequentemente una riduzione dei livelli di HDL-C ed un aumento della concentrazione di particelle di LDL piccole e dense, che possono essere associate o meno a un incremento del colesterolo LDL (29-31). Studi cinetici hanno evidenziato che, nei pazienti con sindrome nefrosica, si verifica un marcato rallentamento del catabolismo

delle VLDL, con conseguente accumulo di queste lipoproteine e, di conseguenza, HTG. L'HTG si associa spesso a particelle di LDL arricchite di colesterolo, una caratteristica influenzata dal prolungato tempo di permanenza delle lipoproteine in circolo e dalle alterate dinamiche di scambio lipidico tipicamente osservate nella sindrome nefrosica (32, 33). Le alterazioni osservate nel profilo plasmatico delle lipoproteine nei pazienti con MRC riflettono modificazioni dell'attività di enzimi e recettori responsabili del trasporto e della rimozione delle lipoproteine plasmatiche (34). In condizioni fisiologiche, i CM, prodotti dall'intestino nella fase post-assorbitiva (via esogena), e le VLDL, continuamente sintetizzate dal fegato (via endogena), vengono metabolizzati in particelle più piccole, denominate *remnants*, grazie all'azione della lipoproteina lipasi (LPL). La LPL è l'enzima principale che svolge un ruolo cruciale nel metabolismo lipidico, in particolare nell'idrolisi dei TG delle TRLs in acidi grassi liberi e glicerolo. Questo processo avviene principalmente sulla superficie luminale dell'endotelio, soprattutto nei tessuti ad alta richiesta energetica o attivamente coinvolti nell'immagazzinamento lipidico, quali il tessuto adiposo, i muscoli scheletrico e cardiaco, ed in misura minore nei macrofagi e nel cervello (35). Successivamente, le lipoproteine residue delle VLDL, dette IDL (intermediate-density lipoproteins), vengono convertite in LDL ad opera della lipasi epatica (HL), un enzima chiave del fegato che catalizza l'idrolisi dei TG e dei fosfolipidi presenti nelle lipoproteine residue e nelle particelle HDL (36). Esiste ampio consenso sul fatto che il principale meccanismo fisiopatologico dell'HTG associata a MRC sia rappresentato dalla ridotta attività delle lipasi LPL e HL. La disfunzione della LPL osservata nei pazienti con MRC è attribuibile ad una ridotta espressione genica, ad una diminuzione dell'espressione endoteliale ed a una minore attività enzimatica (37-39). In questo contesto, un ruolo importante potrebbe essere svolto dalle alte-

D. Tramontano, M. Arca, L. D'Erasmo

razioni dei fattori che regolano l'attività della LPL e che sono state identificate nella MRC. Tra queste, risultano particolarmente rilevanti la riduzione dell'apolipoproteina CII (ApoCII), attivatore naturale della LPL, e dell'apolipoproteina E (ApoE), che facilita il legame del substrato alla LPL endoteliale (34). Al contrario, nei pazienti con MRC si osserva un incremento significativo dell'apolipoproteina CIII (ApoCIII), che esercita un effetto inibitorio sulla LPL (40,41). Un'ulteriore causa di disfunzione della LPL è rappresentata dalla carenza della proteina di legame ad alta densità ancorata al glicosilfosfatidilinositolo 1 (GPIHBP1), che riveste un ruolo fondamentale nella funzione e nel metabolismo della LPL ancorandola all'endotelio e facilitandone l'interazione con le TRLs (42). È stato dimostrato, in modelli sperimentali, che la MRC si associa ad una riduzione significativa dell'espressione dell'mRNA e ad una diminuzione della quantità di proteina GPIHBP1 nel muscolo scheletrico, nel miocardio e nel tessuto adiposo (43). Inoltre, nei soggetti con MRC, l'aumento dei livelli di ormone paratiroideo e la resistenza insulinica potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'attività della LPL (44). Il meccanismo preciso alla base della riduzione dell'attività della HL nella MRC rimane poco definito. Tuttavia, si ipotizza che possa essere attribuito ad un'alterazione della produzione, dell'attività e del rilascio della HL (45). Klin *et al.* (46) hanno inoltre suggerito una possibile implicazione dell'ormone paratiroideo (PTH). Gli autori hanno dimostrato che l'iperparatiroidismo secondario alla MRC si associa ad una compromissione della produzione e dell'attività della HL; al contrario, l'alterazione dell'attività della HL si normalizzava quando l'eccesso di PTH veniva prevenuto mediante paratiroidectomia nei ratti con MRC o tramite il blocco dell'azione del PTH con verapamil. Oltre alle alterazioni dell'attività delle lipasi, anche il malfunzionamento dei recettori può contribuire alle anomalie del metabolismo dei TG nella MRC. La proteina correlata al recettore delle

LDL (LRP) è responsabile della rimozione dei remnants da parte del fegato (47). In modelli sperimentali di MRC, l'espressione genica e la quantità di proteina LRP risultano ridotte, contribuendo all'aumento dei livelli di CM e IDL (48). Analogamente, una ridotta espressione del recettore delle VLDL potrebbe contribuire all'incremento dei livelli di VLDL osservato nella MRC (49, 50). Infine, è opportuno ricordare che l'HTG può manifestarsi anche nel contesto di infezioni e malattie immuno-mediate responsabili della MRC. È noto che l'aumento dei TG si associa frequentemente a stati infiammatori ed a risposte immunitarie esagerate, come avviene ad esempio nella nefrite lupica o nella nefropatia da IgA (51, 52). Sebbene questa revisione non approfondisca tali aspetti, futuri studi che esplorino il ruolo dei TG nella MRC in relazione alle diverse eziologie, comprese quelle immuno-mediate o di origine infettiva, potrebbero fornire preziose indicazioni sul loro impatto multifattoriale sulla salute renale.

Ipertrigliceridemia come possibile causa di malattia renale: un'ipotesi da approfondire

Oltre al suo noto ruolo nella progressione della placca aterosclerotica (53), alcuni studi recenti evidenziano la possibilità che l'HTG possa essere implicata nello sviluppo del danno renale, anche se una relazione causale non è stata ancora pienamente dimostrata (54-57). Evidenze emergenti suggeriscono che l'HTG possa contribuire al danno renale attraverso meccanismi quali lo stress ossidativo e la lipotossicità; tuttavia, le specifiche sottopopolazioni di lipoproteine, all'interno della più ampia definizione di TG, responsabili di tale danno non sono state chiaramente identificate. Sebbene la morbilità associata alle TRLs, in particolare il rischio cardiovascolare, sia dovuta anche al loro contenuto di colesterolo (remnant-cholesterol) o ad altre caratteristiche, la sezione seguente esamina le evidenze attualmente di-

sponibili a supporto di una possibile correlazione tra HTG e danno renale.

Studi osservazionali

Una recente analisi retrospettiva condotta su una coorte italiana, comprendente 45.000 pazienti con livelli di TG variabili da normali a molto elevati, ha indicato che valori plasmatici di TG compresi tra 150 e 500 mg/dl erano associati ad un aumento significativo del rischio di deterioramento a lungo termine della funzione renale, valutato attraverso la riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) e la comparsa di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) (58). In particolare, il rischio dell'endpoint composito di peggioramento dell'eGFR ed ESKD era maggiore del 48 % nei soggetti con TG compresi tra 150 e 500 mg/dl rispetto a quelli con TG normali (<150 mg/dl) (odds ratio aggiustato (OR) 1,485; IC 95%: 1,300-1,696; $P < 0,001$). I risultati hanno inoltre mostrato che un aumento di 50 mg/dl dei TG era associato ad un incremento del rischio del 6% di riduzione dell'eGFR (OR 1,062; IC 95%: 1,039-1,086; $P < 0,001$) e del 17% di ESKD (OR 1,174; IC 95%: 1,070-1,289; $P = 0,001$). Cao *et al.* (59) hanno condotto uno studio longitudinale su 666 pazienti anziani (età media 66 ± 5 anni) con eGFR basale ≥ 60 mL/min/1,73 m² e senza microalbuminuria, progettato specificamente per valutare il rischio di comparsa di MRC. I pazienti sono stati suddivisi in base ai livelli basali di TG e alla circonferenza vita. Complessivamente, il 6% ha sviluppato un eGFR < 60 mL/min/1,73 m², l'11,1% ha presentato una riduzione dell'eGFR superiore al 25% rispetto al valore basale, il 26,0% ha mostrato un rapporto albumina/creatinina urinario (UACR) ≥ 30 mg/g, ed il 3,4% ha presentato simultaneamente eGFR ridotto e UACR ≥ 30 mg/g dopo un follow-up di 3 anni. È interessante notare che livelli di TG $\geq 1,7$ mmol/L (~150 mg/dl) aumentavano di 1,4 volte il rischio di eGFR < 60 mL/min/1,73 m², del 32 % il rischio di UACR ≥ 30 mg/g e di 1,4 volte quello di sviluppare entrambe le alterazioni.

Tuttavia, dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti, queste associazioni si sono parzialmente attenuate (59).

Un altro ampio studio longitudinale, condotto su 1,6 milioni di veterani statunitensi, ha evidenziato che, indipendentemente dagli altri componenti della sindrome metabolica (MetS), livelli elevati di TG erano associati ad una maggiore incidenza di MRC e ad una più rapida riduzione della funzione renale (60). Analogamente, Rizk *et al.* (61) hanno effettuato uno studio longitudinale su una coorte di 138.675 veterani diabetici, di cui il 28% presentava MRC non dipendente da dialisi (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) e il 28% albuminuria (≥ 30 mg/g). Questo studio ha rilevato una lieve associazione lineare positiva tra i livelli di TG e la comparsa di MRC, indipendente dagli altri componenti della MetS, quali ipertensione o iperglicemia. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, della durata di 7 anni, su 3.712 adulti cinesi, Huang *et al.* (62) hanno riportato che livelli più alti di TG aumentavano il rischio di riduzione della funzione renale, definita come una riduzione del 30% dell'eGFR rispetto al valore basale. Tale associazione è stata osservata negli uomini ma non nelle donne. Questa differenza legata al sesso è risultata coerente con i risultati di un altro studio condotto da Zhang *et al.* (63), i quali hanno identificato i TG sierici come il più forte predittore di MRC specificamente negli uomini. Tuttavia, i meccanismi alla base di questa differenza non sono ancora chiari. A differenza di queste analisi longitudinali, anche studi trasversali hanno contribuito a chiarire l'associazione tra HTG e fenotipi di MRC. L'HTG è risultata associata alla MRC anche nei soggetti con diabete di tipo 2 inclusi nello studio multicentrico italiano RIACE ($n = 15.773$) (64). Tale analisi ha confermato che l'HTG si associava a micro e macroalbuminuria, riduzione lieve o severa dell'eGFR e a tutti i fenotipi di MRC, indipendentemente dall'uso di statine. L'OR aggiustato per la MRC aumentava in modo lineare per ogni incremento di 0,26

D. Tramontano, M. Arca, L. D’Erasmus

mmol/L della concentrazione plasmatica di TG. Sebbene gli studi osservazionali suggeriscano in modo consistente un’associazione tra ipertrigliceridemia e riduzione della funzione renale, non sono in grado di stabilire un rapporto di causalità. Saranno necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi specifici attraverso cui i TG contribuiscono al danno renale.

Genome wide association (GWAS) e studi di randomizzazione mendeliana (MR)

Per comprendere meglio il ruolo causale dell’HTG nello sviluppo della MRC, sono stati utilizzati approcci genetici basati su studi di associa-

zione sull’intero genoma (GWAS) e studi di randomizzazione mendeliana (MR) (*Tabella 1*). Questi approcci consentono di dimostrare l’associazione tra i livelli di TG e il rischio di MRC eliminando i potenziali fattori confondenti (ad esempio obesità, ipertensione, diabete) e superando i limiti propri degli studi osservazionali.

In uno studio recentemente pubblicato, Weon *et al.* (65) hanno analizzato l’impatto dei lipidi plasmatici sul rischio di sviluppare MRC tenendo conto del rischio genetico individuale di MRC. Gli autori hanno esaminato i dati di 373.523 partecipanti della UK Biobank, di età compresa tra 40 e 69 anni e senza anamnesi di

Tabella 1 - Questa tabella riassume i risultati degli studi volti a chiarire i meccanismi causali che collegano i livelli di TG alla MRC, utilizzando approcci genetici, tra cui GWAS e MR. Abbreviazioni: TG = trigliceridi; LDL-C = colesterolo LDL; HDL-C = colesterolo HDL; nonHDL-C = colesterolo non-HDL; TC = colesterolo totale; MRC = malattia renale cronica; GWAS = studio di associazione genomica estesa; MR = randomizzazione mendeliana; eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato; UACR = rapporto albumina/creatinina urinaria; tsMR = randomizzazione mendeliana a due campioni; MVMR = randomizzazione mendeliana multivariata; GLGC = Global Lipids Genetics Consortium; CKDGen = Chronic Kidney Disease Genetics Consortium; MALG = Mendelian African Lipid GWAS; MVP = Million Veteran Program; PRS = polygenic risk score.

Referenze	Popolazione	Metodi	Disegno dello studio e periodo di osservazione	Obiettivo e definizione degli endpoint	Risultati principali
Weon B. <i>et al.</i> (65)	373,523 soggetti (UK Biobank) & 480,697 soggetti (CKDGen Consortium) - Origine Europea	GWAS & PRS	Studio di coorte prospettico, follow-up mediano di 10,7 anni	Analizzare gli effetti dei fattori genetici sull’associazione tra dislipidemia e rischio di malattia renale cronica (MRC) utilizzando il polygenic risk score (PRS). Endpoint definito come MRC incidentale (eGFR <60 mL/min/1,73 m ² o diagnosi di MRC secondo i codici ICD-10).	4.424 soggetti hanno sviluppato MRC. I livelli di TG (≥150 mg/dl) interagiscono con i terzili del PRS. Livelli più elevati di TG hanno aumentato il rischio di MRC nel gruppo a minor rischio genetico (1° terzile PRS – HR 1,15 [1,029–1,305]; P = 0,015).
Yamada <i>et al.</i> (66)	6,027 partecipanti - Popolazione Giapponese	GWAS	Studio longitudinale, 5 anni di follow-up	Esaminare la possibile associazione di 13 SNP in 10 loci di suscettibilità pre-identificati con la prevalenza di dislipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia LDL, o ipocolesterolemia HDL, definite secondo soglie biochimiche) o MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m ²).	655 soggetti hanno sviluppato MRC. Il gene BTN2A1 (rs6929846) è risultato significativamente associato a HTG, ipercolesterolemia LDL, aumento della creatinina e ridotto eGFR.

Continua >>>

Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: chi innesca chi? Una revisione della letteratura

>>> Segue

Referenze	Popolazione	Metodi	Disegno dello studio e periodo di osservazione	Obiettivo e definizione degli endpoint	Risultati principali
Zanetti et al. (67)	UK Biobank, 326,441 soggetti - Origine Europea	GWAS	Studio population-based, cross-sectional	Identificare determinanti genetici e potenziali geni causali implicati nel controllo genetico di biomarcatori urinari come creatinina, microalbumina, potassio e sodio.	Sono stati identificati 22 nuovi loci associati a biomarcatori della funzione renale. Alcune varianti (ad esempio GCKR e GIPR) erano già state associate ai livelli di TG.
Tran et al. (68)	380 partecipanti - Isolato di Norfolk Island - Replicazione in UKBiobank - Origine Europea	GWAS multi-fenotipo	Studio cross-sectional	Identificare loci pleiotropici associati alla MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m ² o biomarcatori renali correlati).	È stato identificato lo SNP indicatore rs12640604 di KCNIP4, associato a MRC, livelli di creatinina e regolazione dei TG.
Rasheed et al. (69)	69,736 partecipanti (HUNT Study) & 464,207 (UK Biobank) - Origine Europea-	Analisi di MR multivariata basata su varianti derivate da studi GWAS	Studio cross-sectional	Esaminare gli effetti causali dei lipidi sierici e delle apolipoproteine sulla funzione renale. Endpoint definito come eGFR _{crea} , eGFR _{cys} e rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR).	Le concentrazioni sieriche lipidiche e di apolipoproteine geneticamente predette non si sono dimostrate determinanti forti della funzione renale. Sono state osservate correlazioni inconsistenti tra lipidi aterogenici più elevati e eGFR e UACR.
Yan-Bo Zhang et al. (70)	Coorte Cinese, 15,244 partecipanti (5,251 arruolati per MR) - Giapponese	MR	Studio di coorte prospettico, follow-up di 5 anni	Valutare se i parametri lipidici ematici siano associati causalmente al rischio di MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m ²).	1.944 soggetti hanno sviluppato MRC (12,75% della coorte). Un aumento di 1 mmol/l dei livelli di TG geneticamente predetti è risultato associato a un aumento del rischio di MRC del 5%. Sono state osservate associazioni significative anche tra MRC e HDL-C, non-HDL-C e rapporto TG.
Yang et al. (71)	Dati GWAS da CKDGen & UK Biobank - Origine Europea	MR a due campioni	Studio cross-sectional	Indagare la relazione tra i componenti della sindrome metabolica e la MRC. Endpoint: rischio di MRC, eGFR e livelli di TG.	I livelli di TG sono risultati solo nominalmente associati al rischio di MRC, ma l'analisi MR inversa ha indicato un legame causale tra MRC e aumento dei livelli di TG ($\beta=0,048$; SE=0,010; P=6,00E-07), suggerendo che la MRC possa contribuire all'ipertrigliceridemia più che viceversa.

Continua >>>

D. Tramontano, M. Arca, L. D’Erasmus

>>> Segue

Referenze	Popolazione	Metodi	Disegno dello studio e periodo di osservazione	Obiettivo e definizione degli endpoint	Risultati principali
Kintu C. et al. (72)	Origine Africana: 24,215 partecipanti (MALG); 57,336 soggetti (MVP) - Origine Africana	Bidirezionale e Multivariata MR	Studio cross-sectional	Analizzare l’effetto delle caratteristiche lipidiche sull’eGFR basato sulla creatinina sierica.	Nessuna associazione significativa tra TG geneticamente predetti ed eGFR nell’MR univariabile, ma livelli bassi di TG hanno mostrato un effetto protettivo sull’eGFR nell’MR multivariabile.
Wang et al. (73)	357,662 (UK Biobank), 1,320,016 (GLGC), 41,395 CKD casi & 439,303 controlli (CKDGen) - Origine Europea	MR utilizzando variant derivate da studi GWAS	Studio di coorte prospettico, follow-up mediano di 12,14 anni	Indagare le relazioni tra i lipidi e le loro frazioni con la MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m ² o codici ICD-10).	7.934 soggetti hanno sviluppato MRC. L’HDL-C geneticamente predetto è risultato avere una relazione causale con il rischio di MRC, ma non è stato trovato alcun legame causale significativo per TG.
Lanktree et al. (74)	188,577 (GLGC) & 133,814 (CKDGen Consortium) -Origine non nota-	MR a due campioni	Studio cross-sectional	Valutare l’associazione causale tra concentrazioni lipidiche geneticamente determinate e caratteristiche renali. Endpoint definito come MRC (eGFR <60 mL/min/1,73 m ²) e albuminuria.	Livelli geneticamente elevati di HDL-C sono stati associati a un aumento dell’eGFR e a un minor rischio di MRC, mentre non è stata trovata alcuna associazione significativa per LDL o TG dopo correzione per pleiotropia.
Miao et al. (75)	Partecipanti da GLGC (187,365 per TC, 177,861 per TG, 187,167 per HDL-C, 173,082 per LDL-C) e CKDGen (117,165 per CKD) - Origine Europea	MR a due campioni	Studio cross-sectional	Valutare il ruolo causale dei livelli lipidici (colesterolo totale, TG, HDL-C, LDL-C) nello sviluppo della MRC. Endpoint definito come MRC (eGFR <60 mL/min/1,73 m ²).	Livelli più elevati di HDL-C associati inversamente al rischio di MRC (OR = 0,85; IC 95% = 0,687–1,012). I livelli di colesterolo totale (TC) si sono dimostrati protettivi nei confronti della MRC (OR = 0,756; IC 95% = 0,579-0,933). Nessun effetto causale significativo osservato per TG o LDL-C.
Liu et al. (76)	187,167 (GLGC) & 117,165 (CKDGen Consortium) - Origine non nota	MR a due campioni (tsMR)	Studio cross-sectional	Valutare se fattori di rischio cardiovascolari geneticamente predetti abbiano un effetto causale sul rischio di MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m ²).	Associazione causale inversa tra HDL-C geneticamente predetto e MRC, ma nessuna associazione significativa con i TG sierici.

MRC al basale, in cui la MRC incidente era definita come un eGFR <60 ml/min/1,73 m² e una diagnosi di MRC secondo i codici ICD-10, con disponibilità completa dei parametri lipidici. In questa coorte è stato inoltre applicato un punteggio poligenico di rischio (PRS) per la MRC, costruito utilizzando i dati della metanalisi GWAS del consorzio CKDGen (480.697 individui). Tra i 4.424 soggetti che hanno sviluppato MRC, è emerso che livelli elevati di TG erano significativamente associati ad un aumentato rischio di MRC, ma solo nei soggetti con il più basso PRS. Ciò suggerisce che i TG possano assumere un ruolo rilevante nel favorire il rischio di MRC in assenza di altri marcatori genetici più forti.

Yamada et al. (66) hanno identificato specifici loci genetici associati sia alla MRC sia ai parametri di metabolismo lipidico, in particolare ai TG. Gli autori hanno riscontrato che la variante rs6929846, localizzata nel gene *BTN2A1* (butyrophilin, sub-family 2, member A1), era significativamente associata ad HTG, a livelli elevati di LDL-C e alla MRC in una popolazione giapponese di 6027 partecipanti. I soggetti portatori dell'allele minoritario (T) mostravano contemporaneamente livelli sierici aumentati di TG, LDL e creatinina, oltre a una riduzione dell'eGFR. I risultati suggeriscono che *BTN2A1* possa essere coinvolto nella regolazione dei livelli di TG e nella progressione della MRC.

Risultati simili sono stati riportati da Zanetti et al. (67), i quali hanno condotto un GWAS su larga scala su 337.536 partecipanti della UK Biobank, identificando 22 varianti indipendenti associate a biomarcatori della funzione renale come i livelli plasmatici di creatinina, il rapporto sodio/potassio urinario (UNa/UK) e la microalbuminuria. Tra questi loci sono stati individuati geni coinvolti nel metabolismo lipidico, tra cui *GCKR*, un enzima chiave del metabolismo epatico del glucosio noto per influenzare il metabolismo dei TG, e *GIPR*, che modula contemporaneamente metabolismo lipidico e rischio di MRC.

Uno studio condotto da Tran et al. (68), utilizzando un approccio GWAS multi-fenotipo su 380 individui dell'isolato di Norfolk Island, ha giunto a conclusioni analoghe, individuando *KCNIP4* come potenziale locus pleiotropico implicato sia nella regolazione dei TG sia nella MRC. Complessivamente, questi risultati suggeriscono che la dislipidemia, in particolare l'HTG, e la MRC possano condividere una predisposizione genetica comune.

Un'altra strategia impiegata è stata quella di valutare se le varianti genetiche che influenzano i lipidi potessero predire la MRC. Rasheed et al. (69) hanno analizzato 69.736 partecipanti dello studio HUNT e 464.207 della UK Biobank utilizzando la randomizzazione mendeliana basata su varianti GWAS. È emerso che i livelli geneticamente predetti di lipidi e apolipoproteine erano deboli determinanti dei marcatori di funzione renale. Tuttavia, è stata osservata un'associazione debole ma significativa tra livelli di TG geneticamente predetti e aumento della proteinuria (stimata dal rapporto albumina-creatinina urinaria, UACR), insieme a un lieve aumento dell'eGFR.

Inoltre, Zhang Y et al. (70), in un'analisi multivariata di MR condotta su una coorte di 5.251 partecipanti senza malattia renale ma con dati genetici completi, hanno riportato che un incremento geneticamente predetto di 1 mmol/L (~88 mg/dl) dei TG plasmatici era associato ad un aumento significativo del rischio di MRC del 5 % (IC 95%: 0-10%), stimato come eGFR <60 ml/min/1,73 m². È interessante notare che il quartile più alto di TG plasmatici presentava un rischio di MRC aumentato del 45 % rispetto al quartile più basso.

Analogamente, uno studio di randomizzazione mendeliana di Yang et al. (2024) ha indagato la relazione tra i componenti della sindrome metabolica e la MRC. Sebbene i livelli geneticamente predetti di TG siano risultati solo nominalmente associati al rischio di MRC, un'analisi MR inversa ha suggerito un'associazione causale tra MRC e incremento dei TG.

D. Tramontano, M. Arca, L. D'Erasmus

($\beta=0,048$; $SE=0,010$; $P=6.00E-07$), indicando che la MRC potrebbe contribuire all'ipertrigliceridemia piuttosto che il contrario (71). In uno studio condotto su soggetti di origine africana (72), è stata osservata un'associazione significativa tra TG geneticamente predetti e eGFR, evidenziando che livelli più bassi di TG sembrano avere un effetto protettivo sulla funzione renale.

Risultati differenti sono stati riportati da altri autori. Wang *et al.* (73) hanno effettuato uno studio multilivello per esaminare la relazione fenotipica e genetica tra lipidi plasmatici, MRC ed eGFR. Hanno dapprima valutato l'associazione osservazionale in 357.662 partecipanti della UK Biobank, quindi esplorato la relazione genetica utilizzando dati del Global Lipids Genetics Consortium (GLGC) (1.320.016 individui), dati di MRC da 41.395 casi e 439.303 controlli del CKDGen Consortium, e dati di eGFR del GLGC. Sebbene l'analisi fenotipica abbia mostrato un'associazione tra TG e aumento del rischio di MRC ($HR=1,08$; IC 95%: 1,02-1,13), tale associazione non è stata confermata nell'analisi MR, escludendo così un nesso causale.

In uno studio MR a due campioni (tsMR) (74), sono stati valutati gli effetti delle varianti genetiche associate ai lipidi (dati GLGC, $n=188.577$) in relazione ad eGFR, MRC (definita come $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e albuminuria (dati CKDGen, $n=133.814$). I risultati hanno mostrato che livelli geneticamente più alti di TG sembravano associarsi ad eGFR più elevati, ma tale risultato era influenzato da una singola variante pleiotropica nel gene regolatore della glucokinasi (GCKR). Dopo l'esclusione di questa variante, non è stata rilevata alcuna associazione tra livelli di TG e i parametri di funzione renale.

Miao *et al.* (75) hanno osservato che livelli più elevati di HDL-C erano inversamente associati al rischio di MRC ($OR=0,85$; IC 95%: 0,69-1,01), mentre il colesterolo totale mostrava un effetto protettivo ($OR=0,76$; IC 95%: 0,58-0,93). Tuttavia, non sono state rilevate associazioni

causali significative per i TG o il colesterolo LDL. Un altro studio tsMR ha infine identificato un'associazione causale inversa tra HDL-C geneticamente predetto e MRC, ma non con i TG (76). Sebbene alcuni studi genetici, inclusi quelli basati sulla randomizzazione mendeliana (MR), abbiano fornito supporto all'associazione fenotipica tra elevati livelli di trigliceridi e rischio di MRC, i loro risultati relativamente alla reale natura causale di tale relazione rimangono discordanti. In particolare, l'associazione tra ipertrigliceridemia e rischio di proteinuria è l'unico aspetto che ha mostrato una relativa coerenza tra gli studi. Tuttavia, le difficoltà interpretative legate a fattori quali la pleiotropia, la limitata diversità ancestrale e i vincoli metodologici hanno impedito di giungere a conclusioni definitive.

È importante sottolineare che, in linea di principio, le analisi MR offrono un quadro metodologico più solido per l'inferenza causale rispetto agli approcci osservazionali tradizionali, poiché risultano generalmente meno soggette a fattori confondenti. Tuttavia, anche le evidenze finora ottenute attraverso MR si sono rivelate inconclusive, evidenziando la necessità urgente di studi genetici più ampi, metodologicamente più solidi e condotti su popolazioni più diversificate, per chiarire il ruolo causale dei trigliceridi nella fisiopatologia della MRC.

Terapie ipotrigliceridemizzanti e malattia renale cronica

Un approccio alternativo utile a supportare il ruolo causale dell'HTG nel danno renale potrebbe basarsi sulla valutazione dei risultati degli studi clinici che hanno analizzato l'effetto delle terapie ipotrigliceridemizzanti (Tabella 2).

Numerosi studi hanno dimostrato che i fibrati, tra cui gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato e ciprofibrato, sembrano compromettere la funzione renale, come evidenziato da un aumento dei livelli di creatinina sierica che si verifica poco dopo l'inizio della terapia (77). Tuttavia, tale incremento della creatinina non è ge-

Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: chi innesca chi? Una revisione della letteratura

neralmente associato a un danno renale permanente o a un deterioramento della funzione renale (78). Infatti, l'aumento iniziale tende a stabilizzarsi nel tempo e l'uso prolungato di fenofi-

brato non sembra peggiorare la funzione renale (78). L'ipotesi attuale è che tale effetto rifletta modificazioni dell'emodinamica e della filtrazione renale.

Tabella 2 - Effetti dei fibrati, degli acidi grassi omega-3 e di Icosapent etile sulla funzione renale. MRC = malattia renale cronica; TG = trigliceridi; HDL-C = colesterolo HDL; EPA = acido eicosapentaenoico; DHA = acido docosaesaenoico; eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato.

Intervento	Popolazione	Disegno dello studio	Effetti sulla funzione renale	Referenze
Fenofibrato Bezafibrato Gemfibrozil	16,869 soggetti	Meta-analisi	I fibrati non influenzano significativamente la funzione renale né la progressione della MRC	[77]
Fenofibrato	9.795 soggetti con diabete mellito di tipo 2	Studio randomizzato controllato	Effetto benefico sull'albuminuria nei soggetti diabetici	[79]
Fenofibrato	5.518 soggetti con diabete mellito di tipo 2	Studio randomizzato controllato	Effetto benefico sull'albuminuria nei soggetti diabetici	[80]
Fenofibrato	314 soggetti con diabete mellito di tipo 2	Studio randomizzato controllato	Riduzione della progressione verso la microalbuminuria	[81]
Fenofibrato	56 soggetti con diabete mellito di tipo 2 e HTG	Studio randomizzato controllato	Riduzione dell'UACR e dei livelli di TG, miglioramento del colesterolo HDL e nessun peggioramento dell'eGFR stimato	[82]
Fenofibrato Bezafibrato Gemfibrozil	20.176 soggetti	Meta-analisi	Incremento transitorio della creatinina sierica (reversibile), senza impatto sulla funzione renale	[83]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	444 soggetti con MRC	Meta-analisi	Riduzione significativa del rischio di malattia renale allo stadio terminale e rallentamento della progressione della malattia	[86]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	10 soggetti con malattia glomerulare cronica confermata da biopsia (glomerulonefrite membranosa e sclerosi glomerulare focale)	Studio interventistico	Riduzione della proteinuria nella malattia glomerulare cronica	[87]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	87 soggetti con MRC vs 27 soggetti sani	Studio interventistico	Riduzione di specifici marker infiammatori nella MRC stadi 1-3	[88]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	233 soggetti	Meta-analisi	Miglioramento della proteinuria nella nefropatia da IgA	[89]
Icosapent etile	8.179 soggetti	Studio randomizzato controllato	Riduzione degli eventi cardiovascolari in tutte le categorie di eGFR senza effetti significativi sulla funzione renale	[93]

D. Tramontano, M. Arca, L. D'Erasmus

Al contrario, vi sono evidenze che suggeriscono un possibile effetto protettivo del fenofibrato sulla funzione renale. Un recente studio di popolazione condotto a livello nazionale, utilizzando i dati del Korea National Health Information Database su 1.465.824 soggetti, ha mostrato che, durante un follow-up di 3,96 anni, l'incidenza di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) per 1000 persone/anno era inferiore nei soggetti trattati con fenofibrato rispetto a quelli non trattati (0,885 *vs* 0,960; $p < 0,0001$), nonostante i pazienti in terapia con fenofibrato presentassero un maggior numero di fattori di rischio per ESKD (78). Il fenofibrato sembra inoltre esercitare un effetto benefico sull'albuminuria, come dimostrato dai grandi trial clinici FIELD (79), ACCORD (80) e DAIS (81). Inoltre, uno studio randomizzato di piccole dimensioni ha mostrato che il fenofibrato riduceva l'albuminuria in soggetti con HTG e diabete mellito di tipo 2 (82).

Una recente metanalisi ha inoltre evidenziato che l'uso dei fibrati non solo riduce la progressione dell'albuminuria, ma aumenta anche la regressione dell'albuminuria in pazienti diabetici e non diabetici (83). Va tuttavia sottolineato che, in questi studi, la proteinuria è stata valutata tramite il rapporto albumina/creatinina urinario (UACR). Poiché l'aumento della creatinina urinaria può dipendere da un effetto non renale dei fibrati, il valore dell'UACR può risultare ridotto indipendentemente da una reale diminuzione dell'albuminuria (84). Di conseguenza, l'effetto dei fibrati sull'albuminuria rimane ancora oggetto di dibattito (85).

I potenziali benefici terapeutici di miscele di omega-3 contenenti forme fosfolipidiche di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosae-saenoico (DHA) nel contesto della malattia renale sono stati oggetto di numerose indagini. Tuttavia, le evidenze disponibili risultano ancora limitate. L'integrazione con acidi grassi omega-3 si è dimostrata efficace nel ridurre la proteinuria nei pazienti con MRC in modo dose-dipendente (86, 87). I meccanismi ipotizzati di

tale effetto includono l'azione favorevole di questi acidi grassi sulle vie infiammatorie renali e sulla proteinuria glomerulare (88, 89).

Nonostante ciò, l'impatto degli acidi grassi omega-3 sulla funzione renale e sugli eventi successivi che conducono all'ESKD rimane ancora poco esplorato. In uno studio randomizzato condotto su 1312 partecipanti con diabete mellito di tipo 2, non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'eGFR dopo cinque anni tra i soggetti trattati con supplementazione di acidi grassi omega-3 e quelli trattati con placebo (90). In un ampio studio prospettico che ha coinvolto 25.570 partecipanti, i livelli di biomarcatori di n-3 PUFA sono stati messi in relazione con l'insorgenza di MRC, stimata sulla base dell'eGFR. Livelli più elevati di n-3 PUFA di origine marina sono risultati associati ad una riduzione del rischio di sviluppare MRC, mentre tale associazione non è stata osservata per i n-3 PUFA di origine vegetale (91).

Icosapent ethyl, un etil-estere stabile e altamente purificato di EPA, ha dimostrato significativi benefici cardiovascolari nei pazienti trattati con statine e affetti da malattia cardiovascolare accertata o diabete mellito (92). Un'analisi predefinita dello studio REDUCE-IT ha mostrato che icosapent ethyl riduceva in modo consistente gli eventi cardiovascolari maggiori in tutte le categorie di eGFR basale, senza variazioni significative del valore mediano di eGFR tra i gruppi trattati e placebo (93). Questa osservazione supporta fortemente l'utilità di icosapent ethyl nella prevenzione della malattia cardiovascolare nei pazienti con MRC.

È documentato che livelli elevati di ApoCIII sono associati sia ad HTG sia ad una ridotta funzione renale (40, 94-96). Recentemente sono stati sviluppati inibitori di ApoCIII (ApoCIIIi), principalmente oligonucleotidi antisense (ASO) e RNA a interferenza (siRNA), per trattare efficacemente l'HTG, comprese forme estreme come la chilomicronemia persistente (96) e la sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) (97-100). I soggetti con MRC o pro-

teinuria sono stati generalmente esclusi dagli studi clinici con ApoCIII. Tuttavia, un recente studio clinico con olezarsen (un ASO GalNac anti-apoC3) che ha arruolato soggetti già trattati in precedenza con volanesorsen (precursore di olezarsen) in un contesto di pratica clinica reale (NCT05185843) (101,102), ha permesso l'inclusione di pazienti con MRC o proteinuria. I risultati preliminari hanno mostrato l'assenza di variazioni della funzione renale durante l'esposizione ad olezarsen (102).

In conclusione, le attuali evidenze sull'impiego di terapie ipotrigliceridemizzanti suggeriscono alcuni potenziali effetti benefici sulla salute renale, in particolare per quanto riguarda la riduzione dell'albuminuria osservata negli studi condotti con fenofibrato. Tuttavia, il possibile impatto dei fibrati sulla creatinina sierica e sull'emodinamica renale solleva interrogativi, e il loro beneficio sulla funzione renale a lungo termine rimane ancora incerto. Anche le miscele di acidi grassi omega-3 hanno mostrato risultati promettenti nella riduzione della proteinuria, probabilmente attraverso meccanismi antinfiammatori; tuttavia, i loro effetti prolungati sugli esiti renali non sono ancora stati pienamente esplorati. Le terapie emergenti, come gli inibitori di ApoCIII, rappresentano un'opzione interessante per la gestione mirata delle forme severe di ipertrigliceridemia, ma la loro sicurezza ed efficacia nei pazienti con malattia renale cronica richiedono la conferma di studi clinici rigorosi. Colmare queste lacune è fondamentale per definire strategie terapeutiche efficaci, finalizzate al miglioramento degli *outcomes* renali e cardiovascolari.

Dislipidemie ereditarie e malattia renale cronica

Numerosi difetti genetici che interessano il metabolismo lipidico determinano fenotipi ipertrigliceridemici, che a loro volta possono essere associati a lipotossicità renale (Tabella 3).

La glomerulopatia da lipoproteine (LPG) è caratterizzata dalla deposizione di lipoproteine a

livello glomerulare e spesso rimane asintomatica nonostante la presenza di alterazioni lipidiche. È stata descritta per la prima volta da Saito *et al.* nel 1989 (103), ma una revisione e metanalisi recenti hanno evidenziato che, sebbene la LPG rimanga una condizione rara, è sempre più riconosciuta, con oltre 200 casi riportati a livello globale. La maggior parte dei casi si verifica in Asia orientale, ma la conoscenza della patologia sta crescendo anche in altre regioni (104).

Il fenotipo lipidico della LPG è caratterizzato da un aumento sia del colesterolo plasmatico che dei TG, accumulo di TRLs parzialmente catabolizzate e presenza di xantomi planari, ricordando la dislipidemia di tipo III. Tuttavia, la LPG si distingue per la compromissione della funzione renale, rappresentata da proteinuria in range nefrosico e da caratteristiche istopatologiche di trombi di lipoproteine nei capillari glomerulari dilatati, che la differenziano dalla lipidosi renale.

Anomalie nella struttura e nella funzione di ApoE, inclusa la presenza di 17 varianti del gene APOE, sono state implicate nella patogenesi della LPG (104-108). Tuttavia, un recente studio di Soran *et al.* (109) ha descritto un caso di glomerulopatia simile alla LPG in un paziente eterozigote per una variante intronica del gene APOA5, suggerendo una possibile eterogeneità genetica nella patogenesi di questa condizione.

Il meccanismo patogenetico esatto che conduce al danno renale nella LPG rimane poco chiaro. Studi recenti suggeriscono che la presenza di ApoE disfunzionale contribuisca all'accumulo di depositi lipidici a livello renale, seguiti da infiammazione e incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (110).

Il beneficio delle terapie ipotrigliceridemizzanti, come fenofibrato e plasmaferesi, nel trattamento della LPG rimane controverso (111-115). A causa della rarità della patologia, non esistono linee guida condivise per la gestione della LPG, e il trattamento si concentra principalmente sul controllo dell'iperlipidemia e delle eventuali complicanze renali associate (104).

La carenza familiare di lecitina-colesterolo

D. Tramontano, M. Arca, L. D’Erasmus

Tabella 3 - Questa tabella riassume i risultati di diversi studi su difetti genetici coinvolti nel metabolismo lipidico associati a lipotossicità renale. LPG = glomerulopatia lipoproteica; LCAT = lecitina-colesterolo aciltransferasi; APOE = apolipoproteina E; APOA5 = apolipoproteina A5; LPL = lipoproteina lipasi.

Geni	Popolazione	Studio	Patologia	Risultati istologia renale	Referenze
Non riportato	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare e gocce lipidiche che occupano il lume capillare	[103]
APOE	273	Meta-analisi	LPG	Deposizione di ApoE nei lumi capillari, trombo lipoproteico eosinofilo nei lumi capillari e gocce lipidiche visibili nella sostanza trombo-like nei capillari glomerulari	[104]
APOE	6	Case Series	LPG	Trombi lipoproteici nei lumi capillari	[106]
APOE	3	Case Series	LPG	Trombi lipoproteici nei lumi capillari	[107]
APOA5	1	Case Report	LPG	Espansione glomerulare da cellule schiumose	[109]
APOE	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare con trombi lipoproteici massivi che occupano il lume capillare	[111]
APOE	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare e trombi lipoproteici che occupano il lume capillare	[112]
APOE	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare e sostanze trombo-like che occupano il lume capillare	[113]
APOE	1	Case Report	LPG	Trombi lipoproteici che occupano il lume capillare	[114]
LCAT	3	Studio caso-controllo	Deficit di LCAT	Depositi lipidici schiumosi a livello capillare e mesangiale	[123]
LPL	1	Case-Report	Deficit di LPL	Numerose cellule schiumose CD68 positive infiltrate nei glomeruli e abbondanti gocce lipidiche e fessure di colesterolo nel citoplasma delle cellule schiumose	[124]

aciltransferasi (LCAT), causata da mutazioni loss-of-function del gene LCAT, si presenta come carenza familiare di LCAT (FLD) o malattia “fish-eye”. In entrambe le forme, il fenotipo lipidico plasmatico è caratterizzato da HTG secondaria a un aumento delle concentrazioni di VLDL; anche IDL e LDL risultano aumentate e arricchite di TG (116, 117). La complicanza tipica della carenza di LCAT è rappresentata dalla malattia renale con manifestazioni cliniche di sindrome nefrosica (118, 119).

Uno studio condotto su 18 soggetti caucasici (12 uomini e 6 donne) con conferma moleco-

lare di FLD ha riportato, durante un follow-up di 12 anni, un’incidenza complessiva di eventi renali (dialisi, trapianto renale o morte per complicanze renali) pari all’88,8% (7,8% per anno), con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 46 anni (120). Si ritiene che il danno renale associato alla FLD possa essere causato dalla deposizione glomerulare di una lipoproteina anomala simile alla LpX (121-123).

Wu *et al.* (124) hanno identificato una variante omozigote del gene LPL associata a lipidosi renale e ipertrigliceridemia severa (iperlipoproteinemia di tipo I) in un uomo cinese di

44 anni con sindrome nefrosica. La biopsia renale ha evidenziato la presenza di numerose cellule schiumose CD68-positive infiltranti i glomeruli e, all'esame ultrastrutturale, abbondanti gocce lipidiche e fenditure di colesterolo nel citoplasma delle cellule schiumose.

Dati preliminari suggeriscono che la compromissione renale possa rappresentare una manifestazione anche della sindrome da chilomicronemia familiare (FCS), rendendo necessari ulteriori approfondimenti (125).

Meccanismi potenziali del danno renale indotto da ipertrigliceridemia

Lipotossicità

Il termine "lipotossicità" è stato coniato per definire le conseguenze patologiche dell'anomalo accumulo di lipidi e dei loro derivati nei tessuti e negli organi (40, 126-128).

I reni possono rappresentare un bersaglio particolarmente vulnerabile a questo fenomeno, a causa dell'elevato flusso ematico che li attraversa trasportando lipidi e lipoproteine. Infatti, osservazioni istopatologiche in modelli umani e sperimentali di malattia renale hanno evidenziato che differenti forme di nefropatia (es. sindrome nefrosica, glomerulosclerosi focale, nefropatia diabetica, glomerulopatie croniche, nefropatia da trapianto, deficit di LCAT) sono caratterizzate da un accumulo anomalo di lipidi intraglomerulari, a supporto del ruolo della lipotossicità nella patogenesi della malattia renale (129-131).

Diversi studi hanno dimostrato l'accumulo di vari tipi di lipidi, tra cui colesterolo, TG, acidi grassi (FA) e fosfolipidi (28); i meccanismi che portano a tale accumulo possono variare in base all'eziologia della MRC. Ad esempio, nella nefropatia diabetica la resistenza insulinica può aumentare l'accumulo di acidi grassi e dei loro derivati (132). L'aspetto schiumoso diffuso dei glomeruli, noto come lipidosi glomerulare, può essere classificato in due tipologie: lesioni glomerulari istiocitarie e non istiocitarie (133). Le

prime sono caratterizzate da dilatazione dei capillari glomerulari con presenza di istiociti carichi di lipidi (foam cells). Le seconde si manifestano come accumuli schiumosi intraglomerulari senza infiltrazione istiocitaria, caratteristica di alcune malattie genetiche e/o enzimatiche acquisite, come la malattia di Fabry, il deficit di LCAT e la LPG (108, 134).

Nonostante i meccanismi fisiopatologici attraverso cui i TG possano indurre danno renale non siano ancora completamente chiariti, si ipotizza che l'HTG possa esercitare effetti dannosi attraverso il danneggiamento dei podociti e delle cellule endoteliali, nonché attraverso il coinvolgimento delle cellule tubulari e interstiziali (21). I podociti sono cellule altamente specializzate che svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento della struttura e della funzione della barriera di filtrazione glomerulare (135). Negli ultimi anni diversi studi hanno evidenziato una stretta relazione tra funzione podocitaria e metabolismo lipidico (136). La struttura e la funzione dei podociti dipendono in larga misura dall'integrità del slit diaphragm (SD), una struttura simile a una zattera lipidica, fondamentale per la localizzazione e la funzione delle proteine del SD coinvolte nella segnalazione cellulare. Alterazioni della struttura del SD, come quelle indotte da accumulo lipidico eccessivo, rappresentano uno dei primi meccanismi alla base del danno proteinurico e della progressione verso la nefropatia cronica (137, 138). L'eccesso di lipidi viene immagazzinato in lipid droplets (LDs), organelli altamente dinamici costituiti da un nucleo di TG ed esteri di colesterolo circondato da un monostrato di fosfolipidi e proteine (139). I TG, principale componente lipidico dei LDs, sono costituiti da FA e glicerolo.

Gli acidi grassi (FA, *fatty acids*) rappresentano la principale fonte energetica per il rene e possono essere trasportati nelle cellule attraverso diversi recettori e meccanismi. Tra questi, il CD36 costituisce il principale recettore per l'*uptake* degli acidi grassi nei podociti. Altri

D. Tramontano, M. Arca, L. D'Erasmus

sistemi di trasporto includono le proteine di trasporto degli acidi grassi (FATP), le *fatty acids binding proteins* (FABP), il supporto del *vascular endothelial growth factor B* (VEGF-B), oltre al meccanismo di endocitosi (139). Un accumulo eccessivo di FA gioca un ruolo chiave nel danno podocitario e nella proteinuria: quando il flusso di FA supera la capacità ossidativa cellulare, gli acidi grassi vengono accumulati nei LDs, causando la generazione di ROS, la perossidazione lipidica, il danneggiamento della struttura mitocondriale e la disfunzione mitocondriale (120, 140-143). Lo stress mitocondriale e la produzione di ROS attivano processi di mitofagia, apoptosi, rimodellamento tissutale e risposta infiammatoria cronica, con rilascio di mediatori infiammatori quali IL-1 β , NF κ B e IL-18 (143). La risposta infiammatoria determina uno squilibrio energetico, con conseguente stress del reticolo endoplasmatico (ER), che porta ad alterazioni della struttura e della segnalazione dell'ER, riduzione della traduzione delle proteine associate all'ER, deregolazione dei geni coinvolti nel metabolismo lipidico (PPAR α , PGC-1 α e geni dell'ossidazione degli

acidi grassi) e peggioramento della risposta infiammatoria (143).

La disfunzione mitocondriale compromette ulteriormente la disponibilità e l'utilizzo dei lipidi, con conseguente ulteriore accumulo lipidico e instaurazione di un circolo vizioso (57) (*Figura 1*). Tra gli acidi grassi saturi (detti anche acidi grassi non esterificati o NEFA), l'acido palmitico (PA) sembra avere un importante ruolo patogenetico (144). Lee HS (2011) (145) ha proposto un modello di danno podocitario indotto da FA in cui l'aumento intracellulare dei FA nei podociti stimola la sintesi di ceramidi, che attivano la NADPH ossidasi con conseguente aumento della produzione di ROS. Questo processo porta alla formazione di perossinitrito e altri ossidanti, causando apoptosi dei podociti e predisposizione alla glomerulosclerosi. Martínez-García *et al.* (146) hanno dimostrato che il trattamento dei podociti con PA determina accumulo intracellulare di lipid droplets, alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, accompagnate dallo sviluppo di infiammazione, stress ossidativo, stress dell'ER e insulino-resistenza; quest'ultima sembrerebbe essere associata a specifiche mo-

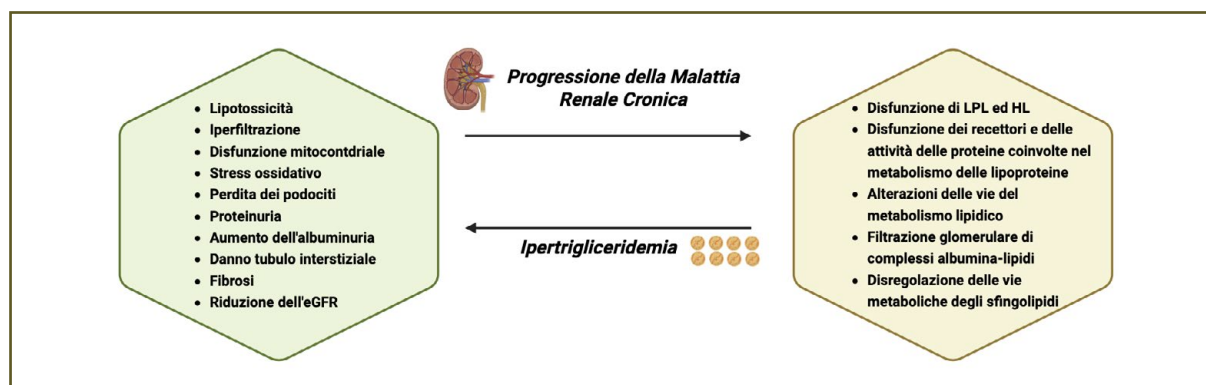


Figura 1 - Il circolo vizioso tra malattia renale cronica e ipertrigliceridemia.

L'interazione tra le alterazioni lipidiche plasmatiche e la malattia renale rappresenta la base fisiopatologica del legame tra ipertrigliceridemia e danno renale. La MRC provoca modificazioni nel metabolismo delle TRLs, contribuendo all'aumento dei livelli di TG. È stato dimostrato che il deposito anomalo di lipidi nel letto vascolare intrarenale e nelle cellule renali causa danno glomerulare attraverso meccanismi che includono un aumento dello stress ossidativo, il rilascio di citochine proinfiammatorie e l'iperattivazione di fattori di crescita. Questi processi determinano alterazioni progressive della funzione renale, come proteinuria e riduzione dell'eGFR, che portano allo sviluppo della MRC (54-57). MRC, malattia renale cronica; LPL: lipoprotein lipase; TRLs, lipoproteine ricche in trigliceridi; TG, trigliceridi.

dificazioni del citoscheletro actinico e delle proteine del SD (nefrina, P-caderina, vimentina). Nei podociti trattati con PA è stato osservato un marcato aumento di marcatori infiammatori come TNF- α , IL-6, la chemochina MCP-1, una maggiore localizzazione nucleare di NF- κ B e un incremento della fosforilazione di JNK, confermando il ruolo centrale dell'infiammazione.

Un'aumentata espressione delle sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) attiva geni coinvolti nell'accumulo di TG e colesterolo a livello renale, contribuendo così allo sviluppo di glomerulosclerosi e proteinuria nella nefropatia diabetica (DKD) (147). Uno studio in vitro condotto su campioni ottenuti da frammenti residui di biopsie renali diagnostiche di pazienti con DKD ha inoltre evidenziato una down-regulation dei principali geni coinvolti nella β -ossidazione degli acidi grassi, tra cui PPAR- α , carnitina palmitoiltransferasi 1, acil-coenzima A ossidasi e L-FABP (147).

L'accumulo lipidico nel rene patologico può essere ulteriormente favorito da un'aumentata espressione dei recettori per l'assorbimento del colesterolo (recettore per le LDL, recettori per le LDL ossidate e recettori per le LDL acetilate) e aggravato da una ridotta attività dei geni

coinvolti nell'efflusso del colesterolo (ad esempio ABCA1, ABCG1 e APOE) (129, 148). Pertanto, un'alterazione dell'equilibrio tra deposito e rimozione dei lipidi potrebbe rappresentare il meccanismo alla base della lipotossicità associata alla malattia renale.

Conclusione

In conclusione, la ricerca sul ruolo dei lipidi nella MRC si è tradizionalmente concentrata sulle LDL, dedicando meno attenzione all'HTG. Questo riflette una tendenza generale degli studi clinici a privilegiare gli esiti cardiovascolari rispetto a quelli renali, con una frequente esclusione dei pazienti con MRC e proteinuria. Negli ultimi anni, però, il possibile contributo dei TG alla MRC ha suscitato crescente interesse. Restano tuttavia molte incertezze sul loro ruolo causale, sui meccanismi di danno renale e sull'efficacia di terapie mirate. Saranno quindi necessari studi meccanicistici solidi, analisi di randomizzazione mendeliana rigorose e trial clinici specifici per chiarire se i TG possano diventare un obiettivo terapeutico utile a rallentare o prevenire la progressione della MRC nei soggetti ad alto rischio.

RIASSUNTO

La malattia renale cronica (MRC) è riconosciuta per indurre significative alterazioni del metabolismo lipidico ed è considerata uno dei principali fattori di aumento del rischio cardiovascolare. Tra le diverse alterazioni del profilo lipidico osservate nella MRC, la ricerca si è focalizzata prevalentemente sulle lipoproteine a bassa densità (LDL, low-density lipoproteins), in virtù del loro potente effetto pro-aterogeno e per il riconosciuto beneficio cardiovascolare associato alla loro riduzione. Al contrario, pochi studi si sono occupati del metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi e ancora meno hanno approfondito il loro potenziale ruolo nel danno renale. Di conseguenza, l'impatto complessivo dell'ipertrigliceridemia (HTG) sulla fisiopatologia della MRC non è stato ancora chiarito in modo definitivo. Ciò riflette la difficoltà di isolare il ruolo specifico dei trigliceridi (TG) nella complessa e bidirezionale relazione tra questi e la malattia renale. L'accumulo anomalo di lipidi neutri nei vasi intrarenali e nelle cellule renali, conseguente all'ipertrigliceridemia, potrebbe inoltre contribuire al danno glomerulare attraverso meccanismi quali lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale e le risposte proinfiammatorie. Sebbene le evidenze epidemiologiche e sperimentali suggeriscano un potenziale coinvolgimento dei TG nel danno renale, i meccanismi causali e la loro rilevanza clinica restano poco chiari, rappresentando un'importante area di indagine per la ricerca futura. Questa revisione si propone di approfondire la complessa interazione tra metabolismo dei TG e malattia renale, analizzando i meccanismi attraverso i quali l'HTG potrebbe compromettere la funzionalità renale.

Parole chiave: *Malattia renale cronica, ipertrigliceridemia, metabolismo lipidico, danno glomerulare, stress ossidativo.*

Bibliografia

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International (Suppl.)* 2022; (12): 7-11 <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
2. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*. 2022; 2(3): 433-442. <https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
4. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clin Chem*. 2013; 59(3): 462-465. doi:10.1373/clinchem.2012.184259.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67(6): 2089-2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification (published correction appears in *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7):605). *Ann Intern Med*. 2003; 139(2): 137-147. doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1-S266.
8. Daehn, I.S., Duffield, J.S. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20: 770-788. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00242-0>.
9. Menon MC, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 749010. doi:10.1155/2012/749010.
10. Ceja-Galicia ZA, Aranda-Rivera AK, Amador-Martínez I, et al. The Development of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease and Associated Cardiovascular Damage, and the Protective Effects of Curcuminoids. *Foods*. 2023; 12(5): 921. doi:10.3390/foods12050921.
11. Moradi H, Vaziri ND. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23(1): 146-161. doi:10.2741/4585.
12. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, et al. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond)*. 2014; 11(5): 525-535. doi:10.2217/cpr.14.46.
13. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23(1): 19-28. doi:10.1053/j.ackd.2015.08.004.
14. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021; 143(11): 1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
15. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 41-48. doi: 10.2174/1874192401105010041.
16. Pavanello C, Ossoli A. HDL and chronic kidney disease. *Atheroscler Plus*. 2023; 52: 9-17. doi:10.1016/j.athplu.2023.04.001.
17. Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, et al. Lipoprotein Abnormalities in Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *Life (Basel)*. 2021 Apr 5; 11(4): 315. doi: 10.3390/life11040315.
18. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 14(1): 70. doi:10.1038/nrneph.2017.175.
19. Bay Simony S, Rørbæk Kamstrup P, Bødtker Mortensen M, et al. High Lipoprotein(a) as a Cause of Kidney Disease: A Population-Based Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol*. Published online September 29, 2024. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.059.
20. Miksenas H, Januzzi JL Jr, Natarajan P. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases (published correction appears in *JAMA*. 2022 Jan 4; 327(1): 86. doi:10.1001/jama.2021.16187). *JAMA*. 2021; 326(4): 352-353. doi:10.1001/jama.2021.3632.
21. Wahl P, Ducasa GM, Fornoni A. Systemic and renal lipids in kidney disease development and progression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Mar 15; 310(6): F433-45. doi:10.1152/ajprenal.00375.2015.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 41(44): 4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826). *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
23. Lin YC, Lai TS, Chen YT, et al. Comparative efficacy and choice of lipid-lowering drugs for cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. Published online October 9, 2024. doi:10.1016/j.jfma.2024.09.037.
24. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010; 160(5): 785-794.e10. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012.
25. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur*

Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: chi innesca chi? Una revisione della letteratura

- Heart J. 2020; 41(42): 4114-4123. doi:10.1093/eurheartj/ehaa498
26. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial (published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 27; 74(8): 1162-1166. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.041). J Am Coll Cardiol. 2019; 73(23): 2961-2970. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.513
27. Lin YC, Lai TS, Chen YT, et al. Comparative efficacy and choice of lipid-lowering drugs for cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. J Formos Med Assoc. Published online October 9, 2024. doi:10.1016/j.jfma.2024.09.037.
28. Mitrofanova A, Merscher S, Fornoni A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2023; 19(10): 629-645. doi:10.1038/s41581-023-00741-w.
29. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, et al. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Contemporary Concepts and Future Therapeutic Perspectives. Am J Nephrol. 2021; 52(9): 693-701. doi:10.1159/000518456.
30. Lim K, McGregor G, Coggan AR, Lewis GD, Moe SM. Cardiovascular Functional Changes in Chronic Kidney Disease: Integrative Physiology, Pathophysiology and Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing. Front Physiol. 2020; 11: 572355. Published 2020 Sep 15. doi:10.3389/fphys.2020.572355.
31. Noels H, Lehrke M, Vanholder R, Jankowski J. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. Nat Rev Nephrol. 2021; 17(8): 528-542. doi:10.1038/s41581-021-00423-5.
32. Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. Kidney Int. 1995; 47(2): 579-586. doi:10.1038/ki.1995.73.
33. Vega GL, Grundy SM. Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: effects on lipoprotein metabolism. Kidney Int. 1988; 33(6): 1160-1168. doi:10.1038/ki.1988.125.
34. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2006; 290(2): F262-F272. doi:10.1152/ajprenal.00099.2005.
35. Borén J, Taskinen MR, Björnsen E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. Nat Rev Cardiol. 2022; 19(9): 577-592. doi:10.1038/s41569-022-00676-y.
36. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, Mabuchi H. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. J Atheroscler Thromb. 2015; 22(10): 1001-1011. doi:10.5551/jat.31617.
37. Vaziri ND, Liang KH. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. Kidney Int. 1996; 50(3): 887-893. doi:10.1038/ki.1996.388.
38. Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. Kidney Int. 1984; 25(5): 812-818. doi:10.1038/ki.1984.94.
39. Goldberg A, Sherrard DJ, Brunzell JD. Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic hemodialysis: role in plasma triglyceride metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1978; 47(6): 1173-1182. doi:10.1210/jcem-47-6-1173.
40. Ooi EM, Chan DT, Watts GF, Chan DC, Ng TW, Dogra GK, Irish AB, Barrett PH. Plasma apolipoprotein C-III metabolism in patients with chronic kidney disease. J Lipid Res. 2011 Apr; 52(4): 794-800. doi:10.1194/jlr.M011163.
41. Averna MR, Barbagallo CM, Galione A, et al. Serum apolipoprotein profile of hypertriglyceridemic patients with chronic renal failure on hemodialysis: a comparison with type IV hyperlipoproteinemic patients. Metabolism. 1989; 38(7): 601-602. doi:10.1016/0026-0495(89)90093-0.
42. Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins. J Intern Med. 2012; 272(6): 528-540. doi:10.1111/joim.12003.
43. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, Nicholas SB, Norris KC. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIIb/IIIa expression. Clin Exp Nephrol. 2012; 16(2): 238-243. doi:10.1007/s10157-011-0549-3.
44. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(10): 2158-2164. doi:10.1681/ASN.V10102158.
45. Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(10): 1750-1754. doi:10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d.
46. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. J Clin Invest. 1996 May 15; 97(10): 2167-73. doi: 10.1172/JCI118657.
47. Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. J Clin Invest. 2001 Sep; 108(6): 779-784. doi: 10.1172/JCI13992.
48. Kim C, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic LDL receptor-related protein (LRP) in chronic renal failure. Kidney Int. 2005; 67(3): 1028-1032. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00166.x.
49. Liang K, Oveisi F, Vaziri ND. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. Kidney Int. 1998; 53(3): 626-630. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00786.x.

D. Tramontano, M. Arca, L. D'Erasmus

50. Yagyu H, Lutz EP, Kako Y, et al. Very low density lipoprotein (VLDL) receptor-deficient mice have reduced lipoprotein lipase activity. Possible causes of hypertriglyceridemia and reduced body mass with VLDL receptor deficiency. *J Biol Chem.* 2002; 277(12): 10037-10043. doi:10.1074/jbc.M109966200.
51. Sun W, Li P, Cai J, et al. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Prospectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022; 13: 860586. Published 2022 Mar 18. doi:10.3389/fimmu.2022.860586.
52. Yang Y, Li Y, Feng X, Ding C, Zhang J, Liu Z. The causal effect of triglyceride and high blood pressure on IgA nephropathy: a Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1338462. Published 2024 Feb 8. doi:10.3389/fmed.2024.1338462.
53. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jun 22; 77(24): 3031-3041. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.059.
54. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet.* 1982; 2(8311): 1309-1311. doi:10.1016/s0140-6736(82)91513-6.
55. Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ, Kelly DJ, Gilbert RE, Cooper ME. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: S31-S36. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.07109.x.
56. Wang Z, Jiang T, Li J, et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54(8): 2328-2335. doi:10.2337/diabetes.54.8.2328.
57. Ge M, Fontanesi F, Merscher S, Fornoni A. The Vicious Cycle of Renal Lipotoxicity and Mitochondrial Dysfunction. *Front Physiol.* 2020 Jul 7; 11: 732. doi: 10.3389/fphys.2020.00732.
58. Pontremoli R, Desideri G, Arca M, et al. Hypertriglyceridemia is associated with decline of estimated glomerular filtration rate and risk of end-stage kidney disease in a real-world Italian cohort: Evidence from the TG-RENAL Study. *Eur J Intern Med.* 2023; 111: 90-96. doi:10.1016/j.ejim.2023.02.019.
59. Cao Y, Sun G, Liu R, et al. Plasma triglyceride levels and central obesity predict the development of kidney injury in Chinese community older adults. *Ren Fail.* 2019 Nov; 41(1): 946-953. doi: 10.1080/0886022X.2019.1655451.
60. Soohoo M, Hashemi L, Hsiung JT, et al. Association of Serum Triglycerides and Renal Outcomes among 1.6 Million US Veterans. *Nephron.* 2022; 146(5): 457-468. doi:10.1159/000522388.
61. Rizk JG, Hsiung JT, Arif Y, et al. Triglycerides and Renal Outcomes According to Albuminuria and in Consideration of Other Metabolic Syndrome Components in Diabetic US Veterans. *Am J Nephrol.* 2023; 54(1-2): 14-24. doi:10.1159/000529414.
62. Huang F, Wang L, Zhang Q, et al. Elevated atherogenic index and higher triglyceride increase risk of kidney function decline: a 7-year cohort study in Chinese adults. *Ren Fail.* 2021; 43(1): 32-39. doi:10.1080/0886022X.2020.1853569.
63. Zhang L, Yuan Z, Chen W, Chen S, Liu X, Liang Y, Shao X, Zou H. Serum lipid profiles, lipid ratios and Chronic Kidney Disease in a Chinese population. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Jul 29; 11(8): 7622-35. doi: 10.3390/ijerph110807622.
64. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0125512. doi:10.1371/journal.pone.0125512
65. Weon B, Jang Y, Jo J, et al. Association between dyslipidemia and the risk of incident chronic kidney disease affected by genetic susceptibility: Polygenic risk score analysis. *PLoS One.* 2024; 19(4): e0299605. doi:10.1371/journal.pone.0299605
66. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T. Association of genetic variants with dyslipidemia and chronic kidney disease in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. *Int J Mol Med.* 2015; 35(5): 1290-1300. doi:10.3892/ijmm.2015.2152
67. Zanetti D, Rao A, Gustafsson S, et al. Identification of 22 novel loci associated with urinary biomarkers of albumin, sodium, and potassium excretion. *Kidney Int.* 2019; 95(5): 1197-1208. doi:10.1016/j.kint.2018.12.017
68. Tran NK, Lea RA, Holland S, et al. Multi-phenotype genome-wide association studies of the Norfolk Island isolate implicate pleiotropic loci involved in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 19425. doi:10.1038/s41598-021-98935-4.
69. Rasheed H, Zheng J, Rees J, et al. The causal effects of serum lipids and apolipoproteins on kidney function: multivariable and bidirectional Mendelian-randomization analyses. *Int J Epidemiol.* 2021; 50(5): 1569-1579. doi:10.1093/ije/dyab014.
70. Zhang YB, Sheng LT, Wei W, et al. Association of blood lipid profile with incident chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis.* 2020; 300: 19-25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.020.
71. Yang H, Cui Z, Quan Z. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on Chronic Kidney Disease and Renal Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024 Mar; 22(2): 114-122.
72. Kintu C, Soremekun O, Kamiza AB, et al. The causal effects of lipid traits on kidney function in Africans: bidirectional and multivariable Mendelian-randomization study. *EBioMedicine.* 2023; 90: 104537. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104537
73. Wang Y, Zhang L, Zhang W, et al. Understanding the

Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: chi innesca chi? Una revisione della letteratura

- relationship between circulating lipids and risk of chronic kidney disease: a prospective cohort study and large-scale genetic analyses. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 671. doi:10.1186/s12967-023-04509-5
74. Lanktree MB, Thériault S, Walsh M, Paré G. HDL Cholesterol, LDL Cholesterol, and Triglycerides as Risk Factors for CKD: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(2): 166-172. doi:10.1053/j.ajkd.2017.06.011.
 75. Miao L, Min Y, Qi B, et al. Causal effect between total cholesterol and HDL cholesterol as risk factors for chronic kidney disease: a mendelian randomization study. *BMC Nephrol.* 2021; 22(1): 35. doi:10.1186/s12882-020-02228-3.
 76. Liu HM, Hu Q, Zhang Q, et al. Causal Effects of Genetically Predicted Cardiovascular Risk Factors on Chronic Kidney Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet.* 2019; 10: 415. doi:10.3389/fgene.2019.00415.
 77. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(20): 2061-2071. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.049.
 78. Hyun YY, Kim KS, Hong S, et al. Fenofibrate and risk of end-stage renal disease: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26(10): 4583-4590. doi:10.1111/dom.15815.
 79. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial (published correction appears in *Lancet.* 2006 Oct 21;368(9545):1420) (published correction appears in *Lancet.* 2006 Oct 21; 368(9545): 1415). *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
 80. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus (published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1748). *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1563-1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
 81. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3): 485-493. doi:10.1053/j.ajkd.2004.11.004.
 82. Sun X, Liu J, Wang G. Fenofibrate decreased microalbuminuria in the type 2 diabetes patients with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 103. doi:10.1186/s12944-020-01254-2.
 83. Hadjivasilis A, Kouis P, Kousios A, Panayiotou A. The Effect of Fibrates on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Studies. *J Clin Med.* 2022 Jan 31; 11(3): 768. doi: 10.3390/jcm11030768.
 84. Delanaye P, Scheen AJ. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes. *Lancet.* 2010; 376(9746): 1051-1052. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61481-X.
 85. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9729): 1875-1884. doi:10.1016/S0140-6736(10)60656-3.
 86. Hu J, Liu Z, Zhang H. Omega-3 fatty acid supplementation as an adjunctive therapy in the treatment of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2017 Jan 1; 72(1): 58-64. doi: 10.6061/clinics/2017(01)10.
 87. De Caterina R, Caprioli R, Giannessi D, et al. n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int.* 1993; 44(4): 843-850. doi:10.1038/ki.1993.320.
 88. Pluta A, Stródecki P, Ksy J, et al. Beneficial Effects of 6-Month Supplementation with Omega-3 Acids on Selected Inflammatory Markers in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 1-3. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1680985. doi:10.1155/2017/1680985.
 89. Chou HH, Chiou YY, Hung PH, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate proteinuria but not renal function in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2012; 121(1-2): c30-c35. doi:10.1159/000341929.
 90. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial (published correction appears in *JAMA.* 2020 Jul 7;324(1):103. doi: 10.1001/jama.2020.10205). *JAMA.* 2019;322(19):1899-1909. doi:10.1001/jama.2019.17380.
 91. Ong, K. L., Marklund, M., Huang, L. et al. Association of omega 3 polyunsaturated fatty acids with incident chronic kidney disease: pooled analysis of 19 cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*, 380, Article e072909. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072909>.
 92. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
 93. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021; 144(22): 1750-1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560>.
 94. Cervantes J, Koska J, Kramer F, et al. Elevated apolipoprotein C3 augments diabetic kidney disease and associated atherosclerosis in type 2 diabetes. *JCI Insight.* 2024; 9(12): e177268. doi:10.1172/jci.insight.177268.
 95. Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2020; 21(1): 30-41. doi:10.1038/s41590-019-0548-1.

96. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med*. Published online September 2, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2409368.
97. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2200-2206. doi:10.1056/NEJMoa1400284.
98. Chebli J, Larouche M, Gaudet D. APOC3 siRNA and ASO therapy for dyslipidemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024; 31(2): 70-77. doi:10.1097/MED.0000000000000857
99. Tramontano D, Bini S, D'Erasmus L, Arca M. Recent Apolipoprotein CIII trials. *Curr Opin Lipidol*. 2022; 33(6): 309-318. doi:10.1097/MOL.0000000000000849.
100. Strokes ESG, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2024; 390(19): 1781-1792. doi:10.1056/NEJMoa2400201.
101. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AK-CEA-APOCIII-LRX) Administered to Adults With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated With Volanesorsen; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185843>.
102. Gaudet D, et al. Transition of patients with familial chylomicronemia syndrome from volanesorsen to olezarsen: Safety and pharmacokinetic results. European Society of Cardiology meeting, London UK; <https://esc365.escardio.org/presentation/288005>; sept. 2024.
103. Saito T, Sato H, Kudo K, et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis*. 1989; 13(2): 148-153. doi:10.1016/s0272-6386(89)80134-9.
104. Li MS, Li Y, Liu Y, Zhou XJ, Zhang H. An Updated Review and Meta Analysis of Lipoprotein Glomerulopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 905007. doi:10.3389/fmed.2022.905007.
105. Saito T, Matsunaga A, Ito K, Nakashima H. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):214-217. doi:10.1007/s10157-013-0887-4.
106. Oikawa S, Suzuki N, Sakuma E, et al. Abnormal lipoprotein and apolipoprotein pattern in lipoprotein glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18(5): 553-558. doi:10.1016/s0272-6386(12)80649-4.
107. Oikawa S, Matsunaga A, Saito T, et al. Apolipoprotein E Sendai (arginine 145->proline): a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8(5):820-823. doi:10.1681/ASN.V85820.
108. Saito T, Matsunaga A, Fukunaga M, Nagahama K, Hara S, Muso E. Apolipoprotein E-related glomerular disorders. *Kidney Int*. 2020; 97(2): 279-288. doi:10.1016/j.kint.2019.10.031.
109. Soran H, Charlton-Menys V, Hegele R, et al. Proteinuria and severe mixed dyslipidemia associated with a novel APOAV gene mutation. *J Clin Lipidol*. 2010; 4(4): 310-313. doi:10.1016/j.jacl.2010.06.004.
110. Pan X. The Roles of Fatty Acids and Apolipoproteins in the Kidneys. *Metabolites*. 2022;12(5):462. doi:10.3390/metabo12050462
111. Arai T, Yamashita S, Yamane M, et al. Disappearance of intraglomerular lipoprotein thrombi and marked improvement of nephrotic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Atherosclerosis*. 2003; 169(2): 293-299. doi:10.1016/s0021-9150(03)00194-1.
112. Matsunaga A, Furuyama M, Hashimoto T, et al. Improvement of nephrotic syndrome by intensive lipid-lowering therapy in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2009; 13(6): 659-662. doi:10.1007/s10157-009-0207-1.
113. Koderia H, Mizutani Y, Sugiyama S, et al. A Case of Lipoprotein Glomerulopathy with apoE Chicago and apoE (Glu3Lys) Treated with Fenofibrate. *Case Rep Nephrol Dial*. 2017 Jul 27; 7(2): 112-120. doi: 10.1159/000478902.
114. Russi G, Furci L, Leonelli M, Magistroni R, et al. Lipoprotein glomerulopathy treated with LDL-apheresis (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation system): a case report. *J Med Case Rep*. 2009 Dec 2; 3: 9311. doi: 10.1186/1752-1947-3-9311.
115. Brunton C, Varghese Z, Moorhead JF. Lipopheresis in the nephrotic syndrome. *Kidney Int (Suppl.)* 1999; 71: S6-S9. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.07102.x.
116. Pavanello C, Calabresi L. Genetic, biochemical, and clinical features of LCAT deficiency: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020; 31(4): 232-237. doi:10.1097/MOL.0000000000000697.
117. Hirashio S, Ueno T, Naito T, Masaki T. Characteristic kidney pathology, gene abnormality and treatments in LCAT deficiency. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(2): 189-193. doi:10.1007/s10157-013-0895-4.
118. Calabresi L, Pisciotto L, Costantin A, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9): 1972-1978. doi:10.1161/01.ATV.0000175751.30616.13.
119. Vitali C, Bajaj A, Nguyen C, et al. A systematic review of the natural history and biomarkers of primary lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *J Lipid Res*. 2022; 63(3): 100169. doi:10.1016/j.jlr.2022.100169.
120. Pavanello C, Ossoli A, Arca M, et al. Progression of chronic kidney disease in familial LCAT deficiency: a follow-up of the Italian cohort. *J Lipid Res*. 2020; 61(12): 1784-1788. doi:10.1194/jlr.P120000976.
121. Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PLoS*

Ipertrigliceridemia e danno renale cronico: chi innesca chi? Una revisione della letteratura

- One. 2016;11(2):e0150083. Published 2016 Feb 26. doi:10.1371/journal.pone.0150083.
122. Gomaraschi M, Turri M, Strazzella A, et al. Abnormal Lipoproteins Trigger Oxidative Stress-Mediated Apoptosis of Renal Cells in LCAT Deficiency. *Antioxidants* (Basel). 2023; 12(8): 1498. Published 2023 Jul 27. doi:10.3390/antiox12081498.
123. Lamiquiz-Moneo I, Civeira F, Gómez-Coronado D, et al. Lipid Profile Rather Than the LCAT Mutation Explains Renal Disease in Familial LCAT Deficiency. *J Clin Med*. 2019; 8(11): 1860. Published 2019 Nov 3. doi:10.3390/jcm8111860.
124. Wu H, Xu H, Lei S, Yang Z, Yang S, Du J, Zhou Y, Liu Y, Yang Y, Hu Z. Loss-of-Function Homozygous Variant in LPL Causes Type I Hyperlipoproteinemia and Renal Lipidosis. *Kidney Int Rep*. 2023 Aug 25; 8(11): 2428-2438. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.027.
125. Tramontano D. et al. Thrombocytopenia and Kidney disease, two possible hallmark of FCS phenotype: preliminary evidence from a cohort study. Selected Abstract - Spring Meeting 2023. <https://doi.org/10.56095/eaj.v2i1.42>.
126. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. (1860).
127. Kamanna VS, Roh DD, Kirschenbaum MA. Hyperlipidemia and kidney disease: concepts derived from histopathology and cell biology of the glomerulus. *Histol Histopathol*. 1998;13(1):169-179. doi:10.14670/HH-13.169.
128. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG. Lipids and the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1990; 1(5 Suppl 2): S69-S74.
129. Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J Lipid Res*. 2014 Mar; 55(3): 561-72. doi: 10.1194/jlr.P040501.
130. Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11(4): 722. doi:10.3390/nu11040722.
131. Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1664. doi:10.3390/nu11071664.
132. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2632. doi:10.3390/ijms21072632.
133. Sugisaki K, Uchida T, Iwama S, et al. Glomerular lipidosis as a feature of renal-limited macrophage activation syndrome in a transplanted kidney: a case report. *BMC Nephrol*. 2023; 24(1): 329. Published 2023 Nov 7. doi:10.1186/s12882-023-03380-2.
134. Kaur A, Sethi S. Histiocytic and Nonhistiocytic Glomerular Lesions: Foam Cells and Their Mimickers. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(2): 329-336. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.040.
135. Garg P. A Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol*. 2018; 47 (Suppl. 1): 3-13. doi:10.1159/000481633.
136. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte - cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2014 Oct 14; 5: 169. doi: 10.3389/fendo.2014.00169.
137. Kawachi H, Fukusumi Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Mar; 24(3): 193-204. doi: 10.1007/s10157-020-01854-3.
138. Yu SM, Nissaisorakarn P, Husain I, Jim B. Proteinuric Kidney Diseases: A Podocyte's Slit Diaphragm and Cytoskeleton Approach. *Front Med* (Lausanne). 2018 Sep 11; 5: 221. doi: 10.3389/fmed.2018.00221.
139. Sun Y, Cui S, Hou Y, Yi F. The Updates of Podocyte Lipid Metabolism in Proteinuric Kidney Disease. *Kidney Dis* (Basel). 2021 Sep 1; 7(6): 438-451. doi: 10.1159/000518132.
140. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006; 70(9): 1560-1566. doi:10.1038/sj.ki.5001834.
141. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte - cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2014 Oct 14; 5: 169. doi: 10.3389/fendo.2014.00169.
142. Kim JJ, Wilbon SS, Fornoni A. Podocyte Lipotoxicity in CKD. *Kidney360*. 2021 Feb 26; 2(4): 755-762. doi: 10.34067/KID.0006152020.
143. Castro BBA, Foresto-Neto O, Saraiva-Camara NO, Sanders-Pinheiro H. Renal lipotoxicity: Insights from experimental models. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48(12): 1579-1588. doi:10.1111/1440-1681.13556.
144. Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic Acid: Physiological Role, Metabolism and Nutritional Implications. *Front Physiol*. 2017; 8: 902. doi:10.3389/fphys.2017.00902.
145. Lee HS. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Histol Histopathol*. 2011; 26(12): 1599-1610. doi:10.14670/HH-26.1599.
146. Martínez-García C, Izquierdo-Lahuerta A, Vivas Y, et al. Renal Lipotoxicity-Associated Inflammation and Insulin Resistance Affects Actin Cytoskeleton Organization in Podocytes. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142291. doi:10.1371/journal.pone.0142291.
147. Sun L, Halaihel N, Zhang W, Rogers T, Levi M. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus. *J Biol Chem*. 2002; 277(21): 18919-18927. doi:10.1074/jbc.M110650200.
148. Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab*. 2005; 1(2): 121-131. doi:10.1016/j.cmet.2005.01.002.

TERAPIA

RUOLO DEGLI INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 (SGLT2i) NELLO SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA E PRESERVATA

Role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in heart failure with reduced and preserved ejection fraction

DANILO MENICHELLI^{1*}, ARIANNA PANNUNZIO^{1*}, ILARIA MARIA PALUMBO^{1*},
PASQUALE PIGNATELLI², DANIELE PASTORI^{2,3}

¹Department of General Surgery and Surgical Specialty Paride Stefanini, Sapienza University of Rome;

²Department of Clinical Internal, Anaesthesiologic and Cardiovascular Sciences,
Sapienza University of Rome; ³IRCCS Neuromed, Località Camerelle, Pozzilli, Isernia;

*equal contribution

SUMMARY

Heart failure (HF) is a disease with a constantly increasing prevalence, associated with a high risk of comorbidity and cardiovascular and all-cause mortality. Recent scientific evidence has allowed us to identify 3 phenotypes of HF associated with different etiology, cardiovascular (CV) risk and clinical characteristics of the patient. A consolidated therapy for HF with reduced ejection fraction has consolidated over the years, while the evidence associated with HF with moderately reduced and preserved ejection fraction is still uncertain. However, recent studies have shown a reduction in the risk of CV mortality and hospitalization for HF in patients treated with sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. The aim of the review is to characterize the different clinical phenotypes of patients affected by HF and to summarize the scientific evidence underlying the use of SGLT2 in clinical practice and the current international recommendations for the use of these drugs.

Keywords: Heart failure, ejection fraction, HFpEF, HFrEF, SGLT2 inhibitors, glifozines.

Indirizzo per la corrispondenza

Daniele Pastori

daniele.pastori@uniroma1.it

Definizione ed epidemiologia

Lo scompenso cardiaco (heart failure - HF) rappresenta una sindrome clinica complessa e multifattoriale, caratterizzata da un'incapacità del cuore di garantire un'adeguata perfusione tissutale in relazione alle esigenze metaboliche, oppure di farlo solo a prezzo di un aumento delle pressioni di riempimento intracardiaco (1).

La prevalenza dello HF è in continuo aumento a livello globale, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione e del miglioramento nella gestione delle malattie cardiovascolari acute, che ha condotto a un incremento della sopravvivenza. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2021, la prevalenza di HF nella popolazione generale adulta in Europa si attesta intorno all'1-2%, con un'incidenza annuale stimata di 3-5 casi per 1.000 abitanti (1). Negli Stati Uniti, l'American Heart Association (AHA) stima che oltre 6 milioni di adulti siano affetti da SC, un numero destinato a crescere fino a circa 8 milioni entro il 2030 (2).

La distribuzione dello HF varia significativamente con l'età: mentre la prevalenza è inferiore all'1% nei soggetti di età inferiore ai 55 anni, essa raggiunge valori del 10% o superiori nei pazienti con età maggiore di 70 anni (3). Questo dato sottolinea l'importanza dello HF come principale causa di ospedalizzazione nella popolazione anziana (3).

L'onere dello HF in termini di salute pubblica è estremamente elevato, rappresentando una delle principali cause di mortalità e morbidità. Nonostante i progressi nei trattamenti farmacologici e non farmacologici, il tasso di mortalità a 5 anni dalla diagnosi si attesta tra il 45 e il 75% (4). Inoltre, lo HF rappresenta una delle maggiori voci di spesa sanitaria a causa delle frequenti ospedalizzazioni e della gestione delle comorbidità, con un costo stimato per i sistemi sanitari di 108 miliardi di dollari (4).

Bullet Points

- Lo scompenso cardiaco è una patologia ad elevata prevalenza e gravata da morbidità e comorbidità.
- Lo scompenso cardiaco è classificato utilizzando parametri clinici, laboratoristici e ecografici in scompenso a frazione di eiezione ridotta, modicamente ridotta e preservata.
- La terapia attuale dello scompenso cardiaco è costituita da una combinazione di farmaci quali inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, beta bloccanti, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), e diuretici.
- In particolare, gli SGLT2i hanno dimostrato di ridurre la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per riacutizzazione di scompenso cardiaco.

Diagnosi e Classificazione dello HF

La diagnosi dello HF viene effettuata basandosi su segni e/o sintomi clinici (dispnea, edemi declivi, astenia, turgore giugulare, rantoli polmonari), esami ematochimici quali il dosaggio del peptide natriuretico atriale (NT-ProBNP o BNP) e parametri ecocardiografici (Figura 1).

Lo HF, secondo le attuali linee guida (1, 5), viene comunemente classificato in base alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE) e sono identificate tre categorie principali (Figura 1):

1. *Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Ridotta (HFrEF)*: questa forma è definita da segni±sintomi clinici ed una FE ≤40%. Lo HFrEF è caratterizzato da una compromissione della funzione contrattile del miocardio, spesso associata a rimodellamento ventricolare e dilatazione cavitaria. Le principali cause includono cardiopatia ischemica, miocardite, cardiomiopatia dilatativa e cardiotoxicità indotta da farmaci.

D. Menichelli, A. Pannunzio, I.M. Palumbo, et al.

Abbreviazioni

ACEi: inibitori del recettore ACE
ARNi: inibitore della neprilisina/recettore dell'angiotensina
CI: intervallo di confidenza
DM2: diabete mellito di tipo 2
eGFR: filtrato glomerulare stimato
ESC: società europea di cardiologia
FE: frazione di eiezione
HF: scompenso cardiaco
HFpEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata
HFrEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
HR: Hazard Ratio
KCCQ-CS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score
MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi
RCT: trial clinici randomizzati
SGLT2-i: inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2

2. *Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Lievemente Ridotta (HFmrEF):* comprende i pazienti con segni±sintomi clinici ed una FE compresa tra il 41% e il 49%. Questa categoria rappresenta un'area intermedia tra HFrEF e HFpEF, sia in termini di fisiopatologia che di risposte terapeutiche.
3. *Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Preservata (HFpEF):* è definito dalla presenza di segni±sintomi clinici e da una FE $\geq 50\%$ associata a anomalie cardiache strutturali e/o funzionali coerenti con la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/pressioni di riempimento del ventricolo sinistro elevate, inclusi peptidi natriuretici elevati. Lo HFpEF è caratterizzato da disfunzione diastolica, rigidità ventricolare e alterazioni nella capacità di rilassamento del miocardio. Questo tipo di scompenso è frequentemente associato a comorbidità quali ipertensione, obesità, diabete e fibrillazione

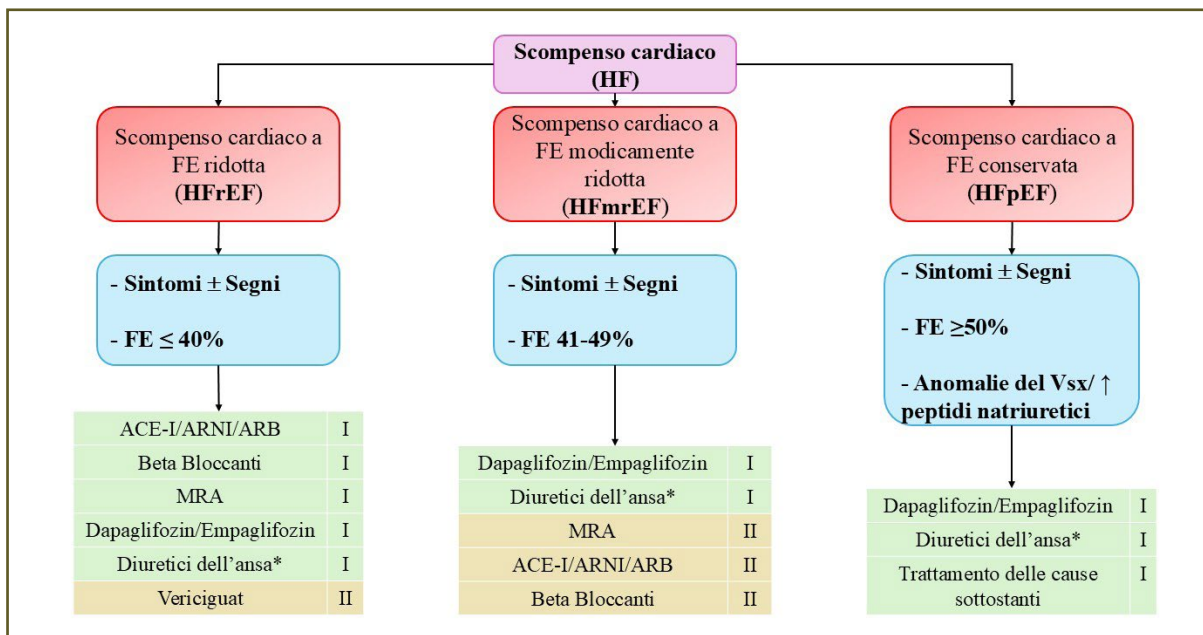


Figura I - Classificazione dello scompenso cardiaco.

ACE-I: ACE inibitori; ARNI: inibitori del recettore angiotensina-neprilisina; FE: frazione di eiezione; HF: scompenso cardiaco; MRA: antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; Vsx: ventricolo sx.

*Se sovraccarico volêmico – I: Classe di evidenza I, II: Classe di evidenza II (in accordo alle attuali linee guida1).

atriale. Dal momento che la definizione e l'individuazione di pazienti con HFpEF è difficile, le linee guida americane suggeriscono l'utilizzo di alcuni score, ad esempio H2FPEF e HFA-PEFF, per facilitarne la diagnosi (6).

Questa classificazione riflette la complessità dello HF e sottolinea l'importanza di un approccio personalizzato al trattamento.

Ruolo degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nello HFpEF

Attualmente non esiste una strategia di trattamento ben codificata che abbia dimostrato di ridurre la mortalità in pazienti con HFpEF; tuttavia, promettenti evidenze scientifiche sono emerse dallo studio degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i o glifozine). Le glifozine (empaglifozin e dapaglifozin, al dosaggio di 10mg/die), infatti, hanno dimostrato di ridurre significativamente il rischio di ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare in tutti i tipi di HF, motivo per cui sono raccomandate dalle attuali linee guida (1, 5) nel trattamento di tutti i tipi di HF.

In particolare, i trial clinici di fase III "Dapaglifozin Evaluation to Improve the LIVES of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure" (DELIVER) (7) ed "Empaglifozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with preserved Ejection Fraction" (EMPEROR-Preserved) (8) hanno valutato nello specifico rispettivamente gli effetti di dapaglifozin ed empaglifozin su outcome clinici in pazienti con HF con FE \geq 40%.

Nel DELIVER (7), un trial di fase III randomizzato in doppio cieco contro placebo event-based, 6263 pazienti sono stati randomizzati a dapaglifozin versus placebo per il trattamento dello HF con FE \geq 40% (con o senza diabete mellito tipo 2). L'endpoint primario era tempo al primo verificarsi tra morte cardiovascolare, ospedalizzazione per HF o visita urgente per

HF. Dapaglifozin riduceva l'outcome primario rispetto a placebo (HR 0.82, 95%CI 0.73-0.92, $p<0.001$), con un effetto principalmente trainato dalla riduzione nelle ospedalizzazioni per HF che dalla riduzione nelle morti cardiovascolari.

L'EMPEROR-Preserved (8), un trial randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, ha incluso 5988 pazienti per un follow-up mediano di 26.2 mesi, e ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per HF) (HR 0.79, 95%CI 0.69-0.90, $p<0.001$), anche in questo caso risultato trainato principalmente dalla riduzione nelle ospedalizzazioni per HF, dal momento che le morti cardiovascolari non erano significativamente ridotte nell'analisi per sottogruppi.

Entrambi i trial hanno mostrato un miglioramento nello stato di salute nei pazienti trattati con glifozine, con beneficio maggiore osservato tra coloro che avevano un miglioramento dei sintomi al baseline (9). Il trial PRESERVED-HF ha confermato un miglioramento nello stato di salute e della qualità di vita nei pazienti trattati con glifozine (10).

Tali dati sono stati confermati da una meta-analisi, che ha mostrato una riduzione nelle morti cardiovascolari nei pazienti con scompenso a frazione di eiezione moderatamente ridotta o preservata trattati con SGLT2i (HR: 0.88; 95% CI: 0.77-1.00) e nell'outcome composito di ospedalizzazioni per HF e morti cardiovascolari (HR: 0.80; 95%CI 0.73-0.87) (11).

Tale evidenza è confermata anche nei pazienti con HFpEF ospedalizzati e con HF acuto: infatti, nel trial Effect of Sotaglifozin on cardiovascular events in Participants With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF) individui con diabete mellito tipo 2 e diversi livelli di disfunzione ventricolare sinistra arruolati prima o immediatamente dopo la dimissione, ha riscontrato che il sotaglifozin, inibitore sia del SGLT1 che del SGLT2, era associato a un numero totale significativamente inferiore di morte per cause cardiovascolari e

D. Menichelli, A. Pannunzio, I.M. Palumbo, et al.

ospedalizzazioni e visite urgenti per HF rispetto al placebo (12). Il trial Empaglifozin in patients Hospitalized With Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized (EMPULSE) ha valutato gli effetti di empaglifozin versus placebo in pazienti ospedalizzati con HF acuto, e tra questi circa un terzo aveva una frazione di eiezione maggiore del 40%. I risultati hanno mo-

strato che empaglifozin era ben tollerato e determinava una decongestione più rapida e duratura, ed era associato a un miglioramento significativo di un endpoint composito primario che includeva outcome clinici (morte, HF) e stato di salute, con beneficio simile nelle ospedalizzazioni per scompenso per varie frazioni di eiezione (13).

Tabella 1 - Trial clinici che hanno valutato le glifozine nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) a frazione di eiezione preservata (HFpEF).

Trial	Anno	Totale coorte	Pazienti in glifozine	Setting	Outcome	Risultati	Follow-up
DELIVER (7)	2022	6263	3131 Dapaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE ≥40%	Obiettivo composito: ospedalizzazione/ visita medica per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito rispetto a placebo (HR 0.82, 95%CI 0.73-0.92, p<0.001)	2.3 anni
EMPEROR-Preserved (8)	2021	5988	2997 Empaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE ≥40%	Obiettivo composito: ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito rispetto a placebo (HR 0.79, 95%CI 0.69-0.90, p<0.001)	26.2 mesi
PRESERVED-HF (10)	2021	324	162 Dapaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE ≥45%	Endpoint primario: Miglioramento dei sintomi riportati dai pazienti secondo il KCCQ-CS Endpoint secondario: miglioramento al 6MWT	Miglioramento clinico al KCCQ-CS (effect size, 5.8 punti, 95%CI 2.3-9.2, P=0.001) Miglioramento clinico al 6MWT (mean effect size of 20.1 m, 95%CI 5.6-34.7, P=0.007)	12 settimane
SOLOIST-WHF (12)	2021	1222	608 Sotaglifozin	Pazienti con DM2 recentemente ospedalizzati per HF	Obiettivo composito: morti per cause cardiovascolari e ospedalizzazioni/ visite urgenti per HF	Riduzione dell'obiettivo composito nel sottogruppo HFpEF (HR 0.48, 95%CI 0.27-0.86)	9.0 mesi
EMPULSE (13)	2022	530	265 Empaglifozin	Pazienti ospedalizzati per HF acuto, (riacutizzazione/ evento de novo)	Obiettivo composito a 90 giorni: morte per qualsiasi causa/ eventi HF e tempo al primo evento scompenso, o miglioramento di almeno 5 punti nel KCCQ-CS.	Non beneficio clinico significativo a 90 giorni (Win ratio 1.39, 95%CI 0.95-2.03) nel sottogruppo di pazienti con HFpEF	90 giorni

6MWT: six minutes walking test, CI: intervallo di confidenza, DM2: diabete mellito di tipo 2, FE: frazione di eiezione, HF: scompenso cardiaco, HR: Hazard Ratio, KCCQ-CS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score.

In conclusione, lo HFpEF è una entità relativamente nuova e ancora oggetto di dibattito, soprattutto in merito alle sue implicazioni terapeutiche. Le glifozine hanno dimostrato di ridurre le ospedalizzazioni per HF e la morte cardiovascolare nei pazienti con HFpEF e costituiscono la terapia cardine raccomandata dalle attuali linee guida internazionali (1, 2). La *tabella 1* riassume le caratteristiche cliniche degli studi inerenti gli SGLT2i nello HFpEF.

Ruolo degli SGLT2 inibitori nella HFrEF

Le glifozine, empaglifozin e dapaglifozin, sono state studiate anche nello HFrEF. Il trial Dapaglifozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) ha valutato gli effetti a lungo termine del dapaglifozin a confronto con placebo in aggiunta alla terapia medica ottimale su morbilità e mortalità nei pazienti ambulatoriali con HFrEF. L'endpoint primario era un composito di peggioramento dello scompenso (ospedalizzazione o visita urgente con necessità di somministrazione endovenosa di farmaci per lo HF) e morte per causa cardiovascolare. Lo studio ha mostrato una riduzione del 26% dell'endpoint primario composito nel gruppo di pazienti trattati con dapaglifozin. Entrambi gli endpoint presi singolarmente risultavano significativamente ridotti. Inoltre, il dapaglifozin riduceva la mortalità per tutte le cause, la sintomatologia relata allo HF e migliorava la funzione fisica con un miglioramento complessivo della qualità di vita. I benefici si evidenziano precocemente e in termini di sopravvivenza si dimostravano nella stessa misura nei pazienti indipendentemente dalla presenza di diabete mellito (14).

D'altro canto, lo studio EMPaglifozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-reduced) valutava l'empaglifozin a confronto con placebo nei pazienti con HFrEF in aggiunta alla terapia medica ottimale. L'endpoint primario era la morte per causa cardiovascolare e l'o-

spedalizzazione per HF di cui si verificava una riduzione del 35% nei pazienti trattati con empaglifozin. Si è inoltre verificata una riduzione del declino del eGFR e un miglioramento della qualità di vita nei pazienti che ricevevano empaglifozin (15). Tuttavia, nell'EMPEROR-Reduced non veniva evidenziata una riduzione significativa della mortalità per causa cardiovascolare.

Una metanalisi ha rafforzato tali evidenze includendo i due suddetti trial (16). La popolazione totale inclusa era di 8.474 pazienti, con un'efficacia del trattamento del 13% nella riduzione di morte per tutte le cause (HR 0.87 95%CI 0.77-0.98, $P=0.018$) e del 14% nella riduzione di morte per causa cardiovascolare (0.86, 0.76-0.98, $p=0.027$). I due SGLT2i sono accompagnati dalla riduzione relativa del 26% di rischio combinato di morte cardiovascolare o prima ospedalizzazione per HF (0.74, 0.68-0.82, $p<0.0001$). La metanalisi ha inoltre dimostrato che il beneficio rimaneva consistente per sottogruppi basati su età, sesso, diabete, trattamento con ARNI e eGFR basale.

Infine, nel trial SOLOIST-WHF è stato valutato l'effetto del sotaglifozin, un inibitore duale del recettore 1 e 2 di SGLT. Sono stati arruolati pazienti con diabete mellito e ospedalizzazione per HF prima o entro 3 giorni dalla dimissione (12). Il sotaglifozin ha dimostrato di ridurre l'endpoint combinato di morte per causa cardiovascolare, ospedalizzazione per HF o necessità di visita urgente per HF del 33%, ma non è stato ancora approvato dagli enti regolatori americani e europei.

Sulla scorta delle evidenze dei benefici cardiovascolari del trattamento con dapaglifozin ed empaglifozin nei pazienti con HFrEF cronico, entrambi i farmaci sono stati testati nel contesto del ricovero per HF acuto.

L'EMPULSE ha valutato in un RCT in doppio cieco il beneficio di empaglifozin vs placebo in pazienti ricoverati per HF acuto. I pazienti venivano randomizzati dopo la stabilizzazione clinica (13), nell'intervallo di tempo tra 1 e 5 giorni dall'ingresso in ospedale e ha valutato l'esito

D. Menichelli, A. Pannunzio, I.M. Palumbo, et al.

post-dimissione a 90 giorni, focalizzando l'attenzione sul periodo più vulnerabile nella storia clinica dello HF. Gli endpoint primari comprendevano il ricovero per HF, una visita urgente per

HF e una visita non programmata per HF. Su 530 pazienti totali, randomizzati a 265 con empaglifozin e 265 con placebo, il beneficio clinico è stato osservato sia per lo HF acuto de novo sia

Tabella 2 - Trial clinici che hanno valutato le glicosine nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (HF) a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).

Trial	Anno	Totale coorte	Pazienti in glicosine	Setting	Outcome	Risultati	Follow-up
DAPA-HF (14)	2019	4744	2373 Dapaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE≤ 40%	Obiettivo composito: ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito (HR 0.74; 95%CI 0.65-0.85, p<0.001)	18 mesi
EMPEROR-Reduced (15)	2020	3730	1863 Empaglifozin	Pazienti con HF cronico e FE≤ 40%	Obiettivo composito: ospedalizzazione per HF e morte cardiovascolare	Riduzione dell'obiettivo composito (HR 0.75, 95%CI 0.65-0.86; P<0.001)	16 mesi
SOLOIST-WHF (12)	2021	1222	608 Sotaglifozin	Pazienti con DM2 recentemente ospedalizzati per HF	Obiettivo composito: morti per cause cardiovascolari e ospedalizzazioni/visite urgenti per HF	Riduzione dell'obiettivo composito nel sottogruppo HFrEF (HR 0.72, 95%CI 0.56-0.94)	9.0 mesi
EMPULSE (13)	2022	530	265 Empaglifozin	Pazienti ospedalizzati per HF acuto, (riacutizzazione/ evento de novo)	Obiettivo composito a 90 giorni: morte per qualsiasi causa/eventi HF e tempo al primo evento scompenso, o miglioramento di almeno 5 punti nel KCCQ-CS	Beneficio clinico significativo a 90 giorni (Win ratio 1.35, 95%CI 1.04-1.75) nel sottogruppo di pazienti con HFrEF	90 giorni
DAPA-RESPONSE-AHF (17)	2023	87	45 Dapaglifozin	Pazienti con HF acuto con dispnea	Obiettivo primario: Differenza tra i due gruppi della scala visuale di dispnea nei primi 4 giorni Obiettivo secondario composito: sodio urinario dopo 2 ore dalla randomizzazione, modifica dell'NT-proBNP, output urinario, differenze in mortalità e in ri-ospedalizzazioni	Riduzione significativa della scala visuale di dispnea e dell'NTproBNP nel gruppo trattato con Dapaglifozin rispetto a placebo Riduzione delle ri-ospedalizzazioni a 30 giorni in assenza di significative differenze nella mortalità	30 giorni dopo la dimissione

6MWT: six minutes walking test, CI: intervallo di confidenza, DM2: diabete mellito di tipo 2, FE: frazione di eiezione, HF: scompenso cardiaco, HR: Hazard Ratio, KCCQ-CS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score.

Ruolo degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nello scompenso cardiaco

per la riacutizzazione dello HF cronico ed era indipendente dalla frazione di eiezione e dalla presenza o meno di diabete mellito.

Lo studio DAPA-RESPONSE-AHF ha invece valutato l'effetto del dapaglifozin HF acuto. Sono stati inclusi 87 pazienti con HF acuto che manifestavano dispnea e sono stati randomizzati entro 24 ore dall'ospedalizzazione a ricevere dapaglifozin o placebo per 30 giorni. I risultati hanno dimostrato che il dapaglifozin riduce significativamente la scala sintomatica della dispnea rispetto al placebo e il NT-proBNP. La modifica relativa dell'NT-proBNP rispetto al suo valore basale era maggiore in dapaglifozin ($P=0.001$). Infine, una riduzione del tasso di ri-ospedalizzazione nei primi 30 giorni dalla dimissione veniva osservata nel gruppo in trattamento con dapaglifozin (17). La *tabella 2* riassume le caratteristiche cliniche degli studi inerenti gli SGLT2i nello HFrEF.

Conclusioni

In conclusione, dapaglifozin ed empaglifozin, al dosaggio di 10 mg/die, sono raccomandati dalle attuali linee guida internazionali nello HFpEF e nello HFrEF, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito, dimostrando una riduzione delle ospedalizzazioni per HF, mortalità per tutte le cause e cardiovascolare e miglioramento della sintomatologia correlata allo HF. Le glifozine hanno mostrato risultati incoraggianti anche nello HF acuto, tuttavia, ulteriori studi sono necessari in questo specifico setting clinico.

Prospettive future

Le prospettive future sull'uso delle glifozine nei pazienti con HF appaiono quindi molto promettenti. Sebbene attualmente risultino trattamento di prima linea nei pazienti con HFpEF e HFrEF, il loro utilizzo in pazienti complessi, con pluricomorbidità, anziani e insufficienza renale avanzata deve essere ulteriormente appro-

fondito da studi clinici e il loro profilo di sicurezza ed efficacia verrà quindi ulteriormente approfondito nel prossimo futuro.

Inoltre, si stanno esplorando anche i benefici potenziali dell'inizio precoce della terapia con glifozine, subito dopo un episodio acuto di HF, con l'obiettivo di migliorare la stabilizzazione clinica e prevenire ricadute, con la possibilità che divengano farmaco di prima linea anche durante l'episodio acuto di HF.

Infine, attualmente le linee guida internazionali non hanno suggerito una impostazione progressiva della terapia dello scompenso e farmaci di diverse classi sono raccomandati in prima linea con il medesimo livello di evidenza: ciò porta a un trattamento clinico con tutti i farmaci disponibili in assenza di una terapia personalizzata sul paziente. Per questo, una sfida per il prossimo futuro sarà valutare quali farmaci per lo HF hanno maggiore efficacia sinergica in assenza di un aumento di effetti collaterali e soprattutto sarà fondamentale identificare di-

Glossario

Inibitore del Recettore dell'Angiotensina e della Neprilisina (ARNI)

Classe di farmaci utilizzati nel trattamento dello HF. Gli ARNI combinano un bloccante del recettore dell'angiotensina II e un inibitore della neprilisina.

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2)

Noti anche come glifozine, sono una classe di farmaci che agisce bloccando il cotrasportatore SGLT2 situato nel tubulo prossimale del rene, responsabile del riassorbimento del glucosio e del sodio. Inibendo questo trasportatore, le glifozine favoriscono glucosuria.

Frazione di eiezione (FE)

È un indice molto utilizzato nella comune pratica clinica per classificare uno HF, valutandone la sua evoluzione nel tempo e la sua gravità. Indica il rapporto tra la gittata sistolica e il volume telediastolico.

D. Menichelli, A. Pannunzio, I.M. Palumbo, et al.

versi pattern clinici di pazienti con HF su cui personalizzare e ottimizzare la terapia attualmente disponibile, come le glifozine.

In sintesi, il futuro delle glifozine nello HF è caratterizzato da un grande potenziale terapeutico, sostenuto da solide evidenze scientifiche.

L'integrazione precoce e sistematica di queste molecole nei percorsi di cura potrebbe rappresentare un cambio di paradigma nella gestione di questa patologia cronica ad alta mortalità, con benefici tangibili sia per i pazienti che per i sistemi sanitari.

Questionario di auto-apprendimento

1. La classificazione dello scompenso cardiaco è definita da:

- Segni/sintomi di scompenso cardiaco e frazione di eiezione all'ecocardiogramma.
- Segni/sintomi di scompenso cardiaco e valori sierici di peptide natriuretico atriale.
- Segni/sintomi di scompenso cardiaco, valori sierici di peptide natriuretico (BNP o NT-proBNP) e valutazione ecocardiografica per valutare frazione di eiezione e anomalie morfostrutturali cardiache.
- Segni/sintomi di scompenso cardiaco, valori sierici di peptide natriuretico (BNP o NT-proBNP) e valutazione ecocardiografica per valutare frazione di eiezione.

2. Quale farmaco NON ha indicazione nel trattamento dello scompenso cardiaco:

- ACE-inibitori/sartani.
- Glifozine.
- Calcio antagonisti.
- Sucubitril/Valsartan.

3. La posologia degli SGLT2-inibitori con indicazione del trattamento dello scompenso cardiaco:

- Va titolata iniziando da 5mg/die e arrivando fino a 25mg/die.
- È 10 mg/die, senza titolazione.
- È di 10mg/die, da ridurre a 5 mg in caso di eGFR <30 ml/min.
- Dipende dalla frazione di eiezione: se ridotta, 25mg/die se preservata, 10 mg/die.

4. Quando va prescritto l'SGLT2-inibitore nello scompenso cardiaco:

- Nei pazienti che hanno anche diabete mellito di tipo 2.
- Nei pazienti che hanno anche diabete mellito di tipo 1.
- Nei pazienti che hanno scompenso cardiaco a frazione di eiezione (FE) ridotta.
- Nei pazienti con scompenso cardiaco a prescindere dalla presenza di diabete mellito di tipo 2 e dalla frazione di eiezione.

5. Quali sono le glifozine ad essere indicate per il trattamento dello scompenso cardiaco?

- Tutte le glifozine attualmente in commercio sono indicate.
- Dapaglifozin, empaglifozin, sotaglifozin.
- Dapaglifozin, empaglifozin.
- Dapaglifozin, canaglifozin.

6. Cosa hanno dimostrato di ottenere gli SGLT-2 inibitori in aggiunta alla terapia medica ottimale nei pazienti con scompenso cardiaco?

- Ridurre il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
- Ridurre la mortalità per tutte le cause.
- Ridurre la mortalità per causa cardiovascolare.
- Tutte le risposte precedenti.

IC, 2C, 3B, 4D, 5C, 6D
Risposte corrette:

Ruolo degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) nello scompenso cardiaco

RIASSUNTO

Lo scompenso cardiaco (heart failure - HF) rappresenta una patologia con prevalenza in costante crescita, associata ad un elevato rischio di comorbidità e mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. Recenti evidenze scientifiche hanno permesso di identificare 3 fenotipi di HF associati a differente eziologia, rischio cardiovascolare (CV) e caratteristiche cliniche del paziente. Una terapia consolidata per lo HF a frazione di eiezione ridotta si è consolidata negli anni, mentre ancora incerte sono le evidenze associate a HF a frazione di eiezione modicamente ridotta e preservata. Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato una riduzione del rischio di mortalità CV e di ospedalizzazione per HF nei pazienti in trattamento con inibitori del co-trasportatore 2 del sodio/glucosio (SGLT2). Obiettivo della revisione è caratterizzare i differenti fenotipi clinici dei pazienti affetti da HF e riassumere le evidenze scientifiche alla base dell'uso degli SGLT2 nella pratica clinica e dell'attuali raccomandazioni internazionali all'uso di tali farmaci.

Parole chiave: *Scompenso cardiaco, frazione di eiezione, HFpEF, HFREF, SGLT2 inibitori, glifozine.*

Bibliografia

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42: 3599-3726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 145: e895-e1032.
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017; 3: 7-11.
4. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global epidemiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2024; 21: 717-734.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 1757-1780.
6. Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, et al. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023; 81: 1835-1878.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022; 387: 1089-1098.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021; 385: 1451-1461.
9. Kosiborod MN, Bhatt AS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2023; 81: 460-473.
10. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. Nat Med. 2021; 27: 1954-1960.
11. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet 2022; 400: 757-767.
12. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021; 384: 117-128.
13. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nat Med. 2022; 28: 568-574.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019; 381: 1995-2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020; 383: 1413-1424.
16. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020; 396: 819-829.
17. Emara AN, Wadie M, Mansour NO, Shams MEE. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF). Eur J Pharmacol. 2023; 961: 176179.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

ESC 2025

MANUELA CASULA

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

Gli scorsi 29 agosto-1 settembre 2025, si è tenuto a Madrid il meeting annuale della European Society of Cardiology (ESC).

Aggiornamenti 2025 delle Linee Guida ESC sulla Dislipidemia

La European Society of Cardiology (ESC) e la European Atherosclerosis Society (EAS) hanno pubblicato nuove raccomandazioni per la gestione della dislipidemia. Le linee guida, presentate al Congresso ESC 2025 e pubblicate sull'European Heart Journal, sostituiscono la versione del 2019 e riflettono una maggiore attenzione alla stima del rischio cardiovascolare (CV) individuale.

Tra le novità più rilevanti, è stato rafforzato il ruolo dell'imaging nella valutazione del rischio CV, in particolare per la rilevazione dell'aterosclerosi e la misurazione del calcio coronarico nei pazienti asintomatici a rischio moderato (Classe IIa). Gli esperti hanno inoltre fissato una soglia di lipoproteina(a) [Lp(a)] pari a 50 mg/dL (105 nmol/L), oltre la quale Lp(a) deve essere considerata un fattore che aumenta il rischio CV (Classe IIa).

Sul piano terapeutico, l'acido bempedoico è ora raccomandato per la prevenzione primaria e secondaria, in particolare nei pazienti con intolleranza o controindicazione alle statine (Classe I).

Evinacumab, un anticorpo monoclonale umano ricombinante che si lega e inibisce l'angiopoietin-like 3 (ANGPTL3), deve essere preso in considerazione per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, così come volanesorsen, un farmaco antisenso, per l'ipertrigliceridemia grave associata a sindrome da chilomicronemia familiare (Classe IIa).

Questa edizione del Congresso ESC ha inoltre visto il lancio di ESC Chat, un chatbot basato su intelligenza artificiale che risponde alle domande dei clinici attingendo alle linee guida ESC di pratica clinica; lo strumento è disponibile anche in versione mobile.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
manuela.casula@unimi.it

I risultati dei trial supportano l'inizio in ospedale degli inibitori SGLT2 nello scompenso cardiaco

Gli inibitori SGLT2 possono essere aggiunti all'elenco delle terapie raccomandate dalle linee guida per lo scompenso cardiaco che è preferibile avviare prima della dimissione ospedaliera, secondo una meta-analisi di trial randomizzati.

Questa meta-analisi ha incluso i dati del DAPA ACT HF-TIMI 68, l'ultimo studio completato su dapagliflozin in pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco. Sebbene questo trial non abbia raggiunto l'endpoint composito primario (riduzione della morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso a 2 mesi), la meta-analisi pre-pianificata ha mostrato un miglioramento significativo degli outcome, inclusa una riduzione della mortalità per tutte le cause.

Nel DAPA ACT HF-TIMI 68, 2401 pazienti con scompenso cardiaco, di cui circa il 45% di nuova diagnosi, sono stati randomizzati a 10 mg di dapagliflozin o placebo per almeno 24 ore e non oltre 14 giorni dopo il ricovero. Inizialmente, lo studio richiedeva una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) < 40%, ma il protocollo è stato modificato dopo che lo studio EMPEROR con empagliflozin aveva dimostrato benefici nei pazienti ambulatoriali con scompenso e FEVS lievemente ridotta.

L'endpoint primario del DAPA ACT HF-TIMI 68, un composito di morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso durante i primi 2 mesi di follow-up, si è verificato entro 2 mesi nell'10,9% dei pazienti trattati con dapagliflozin e nel 12,7% dei pazienti trattati con placebo. La riduzione relativa del rischio non è risultata significativa (HR 0,86; IC 95% 0,68-1,08). Anche le riduzioni relative nei singoli componenti dell'endpoint primario, morte CV (HR 0,78; IC 95% 0,48-1,27) e peggioramento dello scompenso (HR 0,91; IC 95% 0,71-1,18), non sono risultate significative.

La meta-analisi pre-pianificata ha incluso anche lo studio EMPULSE con empagliflozin e lo studio SOLOIST-WHF con sotagliflozin. Tuttavia, i ricercatori hanno limitato i dati di SOLOIST-WHF (che arruolava pazienti con scompenso e diabete) al 49% dei pazienti randomizzati prima della dimissione ospedaliera. In questa popolazione complessiva di 3527 pazienti, i ricercatori hanno valutato gli esiti dei pazienti dello studio DAPA ACT HF-TIMI 68 a 60 giorni nel contesto degli outcome a 90 giorni degli altri due trial. Per la morte CV o il peggioramento dello scompenso, la riduzione del rischio del 29% legata all'avvio in ospedale dell'inibitore SGLT2 ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,71; p=0,012). La riduzione del 43% della mortalità per tutte le cause nello stesso periodo è risultata anch'essa altamente significativa (HR 0,57; p=0,001).

Il messaggio principale della meta-analisi sull'inizio ospedaliero degli inibitori SGLT2 è che un avvio precoce, rispetto a uno ritardato, si associa a un miglioramento degli outcome già entro pochi mesi.

I risultati dei trial indeboliscono il supporto ai beta-bloccanti dopo infarto miocardico con lieve disfunzione

Nel complesso, due nuovi studi randomizzati e una meta-analisi hanno mostrato che i beta-bloccanti dopo infarto miocardico (IM) offrono un beneficio relativamente modesto nella pratica clinica contemporanea quando i pazienti hanno una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≥ 40%. I beta-bloccanti in questa popolazione sono raccomandati sia dalle linee guida statunitensi che da quelle europee, ma questi nuovi studi potrebbero indebolire, piuttosto che rafforzare, l'indicazione all'uso routinario.

Nel trial REBOOT-CNIC, open-label, randomizzato, 4243 pazienti con IM acuto e FEVS > 40% sono stati assegnati a terapia con beta-bloc-

M. Casula

cante e 4262 a nessuna terapia con beta-bloccante alla dimissione. Complessivamente hanno partecipato 109 centri in Spagna e Italia. L'endpoint primario composito era la morte per qualsiasi causa, reinfarto o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Dopo un follow-up mediano di 3,7 anni, i tassi di eventi avversi compositi (per 1000 pazienti-anno) erano 22,5 nel gruppo con beta-bloccante e 21,7 nel gruppo senza beta-bloccante. L'HR, non significativo, mostrava una tendenza a favore del gruppo senza beta-bloccante (HR 1,04; $p=0,63$). Nessuna differenza significativa è stata osservata nei singoli componenti dell'endpoint primario.

Anche i trial BETAMI e DANBLOCK erano open-label, con disegno simile, ma originariamente separati. A causa del lento reclutamento durante la pandemia COVID-19, sono stati uniti in un'analisi combinata. In totale, 5574 pazienti con IM acuto e FEVS $\geq 40\%$ in 19 centri in Norvegia e 25 in Danimarca sono stati randomizzati a ricevere o meno un beta-bloccante entro 14 giorni dall'evento indice. L'endpoint primario era un composito di morte per tutte le cause o eventi cardiovascolari maggiori (nuovo IM, rivascolarizzazione coronarica non programmata, ictus ischemico, scompenso, aritmie ventricolari maligne). Dopo 3,5 anni di follow-up mediano, un evento primario si è verificato nel 14,2% del gruppo con beta-bloccante e nel 16,3% del gruppo senza beta-bloccante, traducendosi in una riduzione del rischio del 15% (HR 0,85; $p=0,03$).

Nella meta-analisi che ha incluso 979 pazienti di REBOOT-CNIC, 422 di BETAMI, 430 di DANBLOCK e 54 di CAPITAL-RCT (Giappone, 2018) sono stati conteggiati 32,6 eventi/1000 pazienti-anno per l'endpoint primario (morte per tutte le cause, nuovo IM o scompenso) nel gruppo beta-bloccante e 43,0 eventi/1000 pazienti-anno nel gruppo senza, portando a una riduzione del rischio del 25% (HR 0,75; $p=0,031$). Non sono emerse differenze significative nei singoli componenti.

Nel complesso, i risultati sollevano dubbi

sulla generalizzabilità dei benefici dei beta-bloccanti in pazienti post-IM con FEVS lievemente ridotta. La riduzione del 25% del rischio nell'endpoint primario della meta-analisi è stata ottenuta con un valore p non particolarmente robusto. Tuttavia, i dati non scoraggiano l'uso dei beta-bloccanti in questi pazienti, che restano eleggibili per la terapia standard nella pratica clinica contemporanea.

La riduzione del colesterolo LDL non è la risposta al fallimento dei bypass venosi

L'aggiunta dell'inibitore PCSK9 evolocumab alla terapia con statine dopo intervento di bypass aortocoronarico (CABG) non ha migliorato la pervietà dei graft a 24 mesi nello studio NEWTON-CABG CardioLink-5.

Il CABG è la procedura di rivascolarizzazione chirurgica più comune, con circa un milione di interventi l'anno nel mondo, nella maggior parte dei casi con innesti venosi. Tuttavia, un graft venoso su cinque fallisce entro due anni, con prognosi sfavorevole, nonostante i progressi tecnici, la terapia ottimale con statine e il buon controllo pressorio. Il trial ha valutato se la biologia del fallimento dei graft venosi fosse simile a quella dell'aterosclerosi coronarica.

Lo studio ha arruolato 782 pazienti sottoposti a CABG in 23 centri di Canada, USA, Australia e Ungheria. Tutti ricevevano statine ad alta o moderata intensità e sono stati randomizzati a evolocumab sottocute (140 mg ogni 2 settimane) o placebo. L'endpoint primario era la proporzione di graft con stenosi $\geq 50\%$ a 24 mesi valutata con angio-TC coronarica o angiografia invasiva. Evolocumab ha ridotto il colesterolo LDL del 48,4% (rispetto a placebo), ma senza ridurre l'incidenza di malattia del graft (21,7% vs 19,7%; $p=0,44$).

Gli autori suggeriscono che il fallimento dei graft potrebbe dipendere da meccanismi diversi dall'aterosclerosi, come l'iperplasia intimale indotta dall'"arterializzazione" del vaso venoso, o da fattori tecnici e trombotici. Lo studio è fon-

damentale in quanto dimostra chiaramente che ridurre ulteriormente il colesterolo LDL con un farmaco potente dopo CABG non diminuisce il fallimento dei graft venosi.

Analisi OCT basata su AI identifica pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari

Un'analisi di tomografia a coerenza ottica (OCT) basata su intelligenza artificiale (AI) ha permesso di identificare pazienti a maggior rischio di esiti cardiovascolari avversi e ha superato in accuratezza l'analisi OCT eseguita da core lab, secondo i risultati dello studio PECTUS-AI.

Lo studio PECTUS-AI, analisi secondaria del prospettico osservazionale PECTUS-obs, ha incluso pazienti con infarto miocardico sottoposti a OCT di tutte le lesioni non culprit con FFR negativo. Le immagini sono state valutate sia da un core lab indipendente sia dall'algoritmo OCT-AID per la presenza di fibroateroma a cappuccio sottile (TCFA). L'endpoint primario era un composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale o rivascolarizzazione non programmata a 2 anni (± 30 giorni), escludendo eventi procedurali e legati allo stent.

Su 438 pazienti arruolati nello studio PECTUS-obs, 414 (488 lesioni) erano eleggibili per l'analisi; l'età media era 63 anni, l'80,9% erano uomini. L'AI-TCFA è stato rilevato nel 34,5% dei pazienti contro il 30% con analisi del core lab. L'AI-TCFA nella lesione target è risultato associato all'endpoint primario (HR 1,99; IC 95% 1,02-3,90; $p=0,04$), mentre nessuna associazione significativa è stata osservata con il TCFA identificato dal core lab (HR 1,67; IC 95% 0,84-3,30; $p=0,14$). Valutando l'intero pull-back (l'intero tratto del vaso coronarico acquisito con OCT), l'associazione con l'endpoint risultava ancora più forte per l'AI-TCFA (HR 5,50; IC 95% 1,94-15,62; $p<0,001$; valore predittivo negativo 97,6%).

Gli autori suggeriscono che la maggiore capacità prognostica dell'AI derivi dal fatto che consente di analizzare automaticamente l'intero vaso, e non solo la lesione target definita dall'angiografia. Se questi dati preliminari saranno confermati in studi adeguatamente disegnati e gli strumenti AI resi disponibili nelle emodinamiche, si potrebbero avere strumenti utilizzabili in tempo reale, in grado di velocizzare, semplificare e semiautomatizzare l'analisi coronarica, personalizzando trattamento e prognosi.

