

CONGRESSI REGIONALI

CONGRESSO REGIONALE SEZIONE LAZIO ROMA - 26 SETTEMBRE 2025

A cura di DANIELE PASTORI

Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

SINDROME CARDIO RENO METABOLICA

CONGRESSO REGIONALE
S.I.S.A. SEZIONE LAZIO
ROMA - 26 Settembre 2025
BEST WESTERN PLUS HOTEL UNIVERSO

RESPONSABILE SCIENTIFICO: Daniele Pastori

8 CREDITI

Indirizzo per la corrispondenza

Daniele Pastori
daniele.pastori@uniroma1.it

TARGET TERAPEUTICI. LI STIAMO RAGGIUNGENDO?

ARTURO CESARO

Università della Campania «Luigi Vanvitelli»; AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Le evidenze disponibili dimostrano in modo concorde che solo una minoranza dei pazienti trattati con terapia ipolipemizzante raggiunge i livelli di LDL-C raccomandati dalle linee guida europee. Dati provenienti da ampi registri, tra cui lo studio SANTORINI, confermano che la maggior parte dei soggetti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare permane al di sopra dei valori soglia, anche a causa di una prescrizione ancora insufficiente di terapie di combinazione. Questa condizione espone i pazienti a un rischio persistente e significativamente aumentato di eventi cardiovascolari maggiori.

È pertanto necessario un approccio terapeutico personalizzato, guidato da principi chiari:

- 1) la stratificazione accurata del rischio;
- 2) la definizione del target terapeutico;
- 3) la valutazione della distanza dal target;
- 4) la scelta del farmaco o della combinazione più efficace, secondo il principio “trattare meglio e più precocemente”.

L'analisi di un caso clinico ha permesso di evi-

denziare come la sola monoterapia con statina a basso dosaggio risulti spesso inadeguata per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, rendendo necessario il ricorso precoce a terapie di combinazione. Le recenti opzioni farmacologiche – ezetimibe, inibitori di PCSK9, inclisiran e acido bempedoico – consentono una riduzione incrementale dei livelli di LDL-C e un impatto clinico misurabile sugli outcome cardiovascolari.

Infine, pur osservandosi un aumento quasi triplo nella prescrizione delle combinazioni terapeutiche tra il 2018 e il 2022, la gestione dei pazienti dopo sindrome coronarica acuta rimane subottimale, con meno del 40% dei pazienti a target alla terza visita. In conclusione, raggiungere e mantenere i target di LDL-C rappresenta oggi una priorità clinica assoluta. Per farlo, è indispensabile adottare un approccio proattivo, intensivo e personalizzato, capace di ridurre in modo concreto il rischio cardiovascolare residuo nella popolazione ad alto rischio.

LDL-C Treatment Gap



• Most high-risk patients remain persistently above guideline-recommended LDL-C thresholds

• Patients with LDL-C below thresholds remained there for only brief time periods

• Insufficient prescribing of combination LLTs by clinicians elevates the risk for ASCVD events

• High-risk patients whose LDL-C remains persistently above recommended thresholds have a significantly increased risk of major CV events

Family Heart Database™.
LLT, lipid lowering therapy; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease

TERAPIA DI ASSOCIAZIONE, ACIDO BEMPEDOICO, INIBITORI DEL PCSK9: QUANDO, COME E A CHI

MATTEO PIRRO

*Università degli Studi di Perugia, Sezione di Medicina Interna,
Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi*

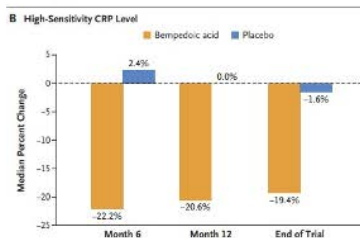
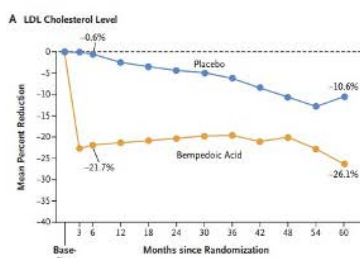
La crescente prevalenza delle malattie cardiovascolari e la loro proiezione verso il 2050 rendono imprescindibile un approccio di prevenzione basato su una gestione integrata e personalizzata dei fattori di rischio, tra cui l'ipercolesterolemia rappresenta uno dei principali determinanti. Le recenti proiezioni epidemiologiche mostrano come, nonostante i progressi terapeutici, il carico globale di mortalità cardiovascolare rimarrà elevato, richiedendo strategie farmacologiche più efficaci e meglio tollerate.

In quest'ottica, il piano di prevenzione cardiovascolare deve fondarsi su tre pilastri fondamentali: identificazione precoce dei fattori di rischio, stratificazione accurata del rischio glo-

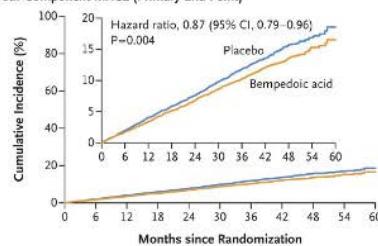
bale e raggiungimento intensivo dei target terapeutici di LDL-C. Le linee guida ESC 2025 ribadiscono la necessità di adottare approcci sinergici che combinino più classi farmacologiche, al fine di massimizzare la riduzione del rischio residuo nei pazienti ad alto e altissimo rischio cardiovascolare.

L'associazione tra statine, ezetimibe, acido bempedoico e inibitori di PCSK9 rappresenta oggi la strategia più efficace per ottenere riduzioni additive del colesterolo LDL, fino e oltre il 70%. In particolare, l'acido bempedoico, grazie al suo meccanismo d'azione epato-selettivo, offre un profilo di tollerabilità favorevole, risultando particolarmente indicato nei pazienti con intolleranza alle statine o con necessità di ulte-

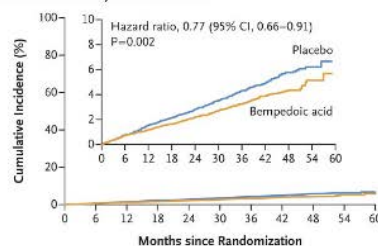
Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients



Four-Component MACE (Primary End Point)



Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction



Nissen SE, et al. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364

riori riduzioni lipidiche. I dati provenienti dagli studi CLEAR Outcomes e dalle meta-analisi più recenti hanno dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) nei soggetti trattati, senza incremento degli eventi avversi gravi.

Parallelamente, gli inibitori di PCSK9 – inclusi alirocumab, evolocumab e più recentemente inclisiran – si confermano sicuri ed efficaci nel lungo periodo, con effetti consistenti sulla riduzione di mortalità e incidenza di MACE, sia nei pazienti in prevenzione secondaria sia in quelli con sindrome coronarica acuta. L'introduzione precoce di questi farmaci, in associazione alla terapia di base, ha mostrato benefici sia sul profilo lipidico sia sull'infiammazione residua, contribuendo a una migliore prognosi cardiovascolare.

Un aspetto cruciale rimane la sostenibilità economica e la scelta appropriata del paziente: le terapie devono essere non solo efficaci, ma anche accessibili, combinabili e mirate ai soggetti più complessi, come quelli con diabete, insufficienza renale cronica o ipercolesterolemia familiare.

In conclusione, la disponibilità di un arsenale terapeutico ampio e sicuro rappresenta un privilegio che impone un uso razionale e precoce delle combinazioni ipolipemizzanti. Solo attraverso un approccio integrato, basato su personalizzazione, sinergia farmacologica e aderenza alle linee guida, sarà possibile raggiungere e mantenere i target di LDL-C, riducendo in modo significativo il rischio cardiovascolare residuo e migliorando la prognosi dei pazienti più fragili.

IPERTRIGLICERIDEMIA: NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

LAURA D'ERASMO

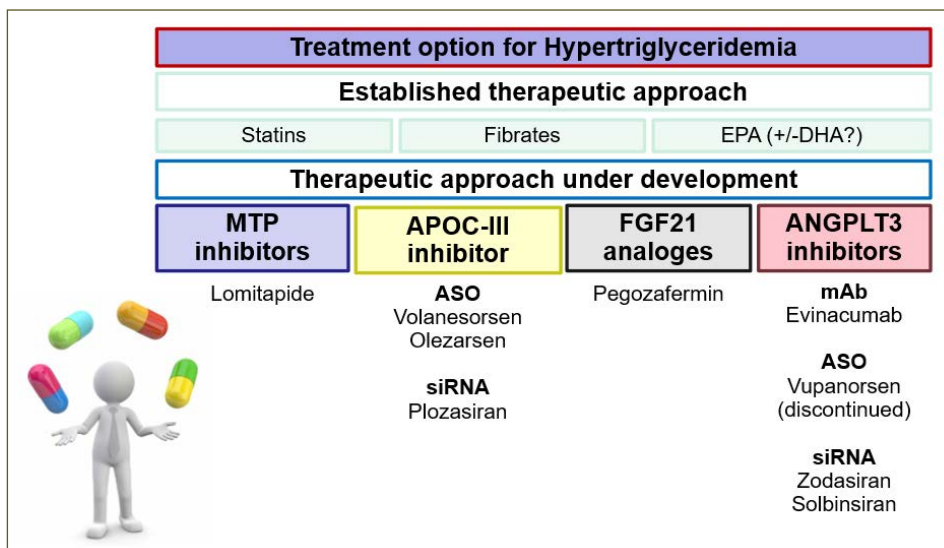
Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione

Negli ultimi anni, l'ipertrigliceridemia è passata dall'essere considerata un semplice marker di rischio cardiovascolare a un vero e proprio fattore causale di aterosclerosi. Le evidenze genetiche e cliniche hanno infatti dimostrato che le lipoproteine ricche in trigliceridi, in particolare i loro remnant contenenti apolipoproteina B, contribuiscono alla formazione e alla progressione della placca ateromasica attraverso meccanismi di ritenzione lipidica, infiammazione e disfunzione endoteliale. Questo ha portato a riconsiderare i trigliceridi non solo come parametro metabolico da monitorare, ma come target terapeutico fondamentale nella prevenzione cardiovascolare.

La terapia tradizionale dell'ipertrigliceridemia si basa su statine, fibrati e acidi grassi omega-3. Le statine rappresentano la prima linea, poiché riducono sia il colesterolo LDL sia i trigliceridi,

con una diminuzione media compresa tra il 15 e il 30%. I fibrati, agonisti dei recettori PPAR- α , abbassano in modo efficace i trigliceridi e aumentano l'HDL-colesterolo, ma i loro benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori risultano limitati. Anche gli omega-3, in particolare le combinazioni di EPA e DHA, hanno mostrato una riduzione dei trigliceridi a dosi elevate, ma i risultati dei principali studi clinici sono stati eterogenei ed hanno fornito risultati contrastanti.

Un'importante novità è rappresentata dall'introduzione dell'EPA purificato nella forma di icosapent etile (IPE), una molecola stabile e ad alta biodisponibilità che ha rivoluzionato l'approccio terapeutico all'ipertrigliceridemia. Lo studio REDUCE-IT ha dimostrato che, nei pazienti in trattamento con statine e con trigliceridi compresi tra 135 e 499 mg/dL, l'aggiunta di



IPE 4 g al giorno riduce del 25% il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, indipendentemente dai livelli basali di trigliceridi o di colesterolo LDL. Lo studio EVAPORATE ha poi confermato un effetto favorevole sulla placca coronarica, con riduzione della componente lipidica e aumento della stabilità. Il meccanismo d'azione dell'IPE sembra multifattoriale: oltre alla riduzione dei trigliceridi, l'aumento del rapporto EPA/AA (acido arachidonico) modula i processi infiammatori, riduce lo stress ossidativo e stabilizza le membrane cellulari.

Secondo la determinazione AIFA del 5 dicembre 2024, l'icosapent etile è prescrivibile e rimborsabile per pazienti adulti con ipertrigliceridemia lieve-moderata (135-499 mg/dL) in terapia stabile con statine, con malattia cardiovascolare accertata o con diabete mellito associato ad almeno un ulteriore fattore di rischio, e con valori di LDL-C sotto controllo. La posologia approvata è di 4 grammi al giorno, suddivisi in due somministrazioni ai pasti.

Il profilo di sicurezza dell'IPE è complessivamente buono. È stato osservato un aumento del rischio di fibrillazione atriale, soprattutto nei soggetti con anamnesi positiva per aritmie o fattori predisponenti, come età avanzata, ipertensione o cardiopatia strutturale. Tale effetto

appare dose-dipendente e richiede un monitoraggio clinico attento nei pazienti più a rischio. È stato inoltre segnalato un incremento marginale del rischio di sanguinamento ma senza un aumento significativo degli eventi emorragici maggiori.

Parallelamente, la ricerca sta esplorando nuovi orizzonti terapeutici con farmaci innovativi che agiscono su specifici target metabolici dei trigliceridi, come gli inibitori di APOC-III (volanesorsen, olezarsen, plozasiran), gli analoghi del FGF21, gli inibitori di ANGPTL3 e la lomitapide. Queste molecole, alcune già in uso sperimentale nelle forme genetiche severe come la sindrome da chilomicronemia familiare, promettono un approccio sempre più personalizzato nella gestione delle dislipidemie complesse.

In conclusione, l'ipertrigliceridemia rappresenta oggi un obiettivo terapeutico centrale per la riduzione del rischio cardiovascolare residuo. L'icosapent etile, grazie alla solidità delle evidenze cliniche e alla recente approvazione regolatoria, costituisce una nuova e importante opzione nella pratica clinica, mentre le terapie emergenti lasciano intravedere ulteriori sviluppi verso una medicina sempre più mirata e meccanicisticamente fondata.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO NEL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

ILARIA BARCHETTA

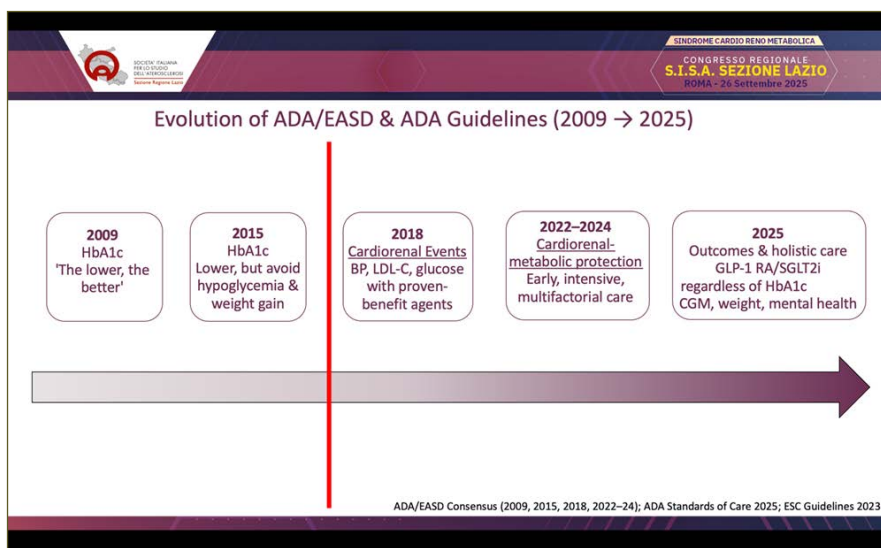
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Il diabete mellito di tipo 2 (T2D) è una patologia cronica a elevato rischio cardiovascolare e renale, caratterizzata da una complessa interazione tra disfunzione metabolica, infiammazione cronica e danno d'organo progressivo. La maggior parte dei pazienti con T2D presenta almeno un fattore di rischio cardiovascolare maggiore, e un approccio terapeutico focalizzato esclusivamente sul controllo glicemico si è dimostrato insufficiente nel ridurre la morbilità e la mortalità correlate alla malattia. Le evidenze emerse dai principali trial di outcome cardiovascolare (CVOTs) hanno ridefinito i paradigmi terapeutici, dimostrando che gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) e gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) conferiscono benefici cardiovascolari e renali significativi, indipendenti dalla riduzione dell'HbA1c. Tali risultati hanno spostato l'obiettivo del trattamento dal semplice controllo metabolico alla protezione d'organo, con particolare attenzione al cuore e al rene come principali bersagli della malattia

diabetica. Le linee guida internazionali più recenti (ADA/EASD 2025; ESC/EASD 2023) sottolineano la necessità di un approccio precoce e multifattoriale, in cui il paziente sia al centro di una strategia terapeutica integrata. Tale approccio include la correzione simultanea dei fattori di rischio cardiovascolare – ipertensione, dislipidemia, obesità e disfunzione renale – unitamente alla promozione di comportamenti salutari e alla personalizzazione del trattamento farmacologico. Il concetto emergente di “cardiorenal-metabolic protection” rappresenta quindi il nuovo paradigma della cura del diabete: una medicina di precisione orientata alla prevenzione delle complicanze, alla salvaguardia funzionale degli organi bersaglio e al miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita del paziente.

Key Points

- Il diabete tipo 2 è una condizione cardio-reno-metabolica che richiede un approccio terapeutico olistico e multifattoriale.



- GLP-1 RA e SGLT2i offrono protezione cardiovascolare e renale indipendente dal controllo glicemico.
- L'obiettivo terapeutico si evolve dalla riduzione dell'HbA1c alla prevenzione del danno d'organo e alla protezione integrata del paziente.

Bibliografia

- American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes - 2025. *Diabetes Care*. 2025; 48 (Suppl. 1): S1-S150.
- Marassi A., Fadini G.P. *Cardiovascular Diabetology* 2023; 22: 155.
- Chaiyakunapruk N, et al. Real-world effectiveness of adding newer generation GLP-1RA to SGLT2i in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2025; 24: 177.

TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ NEL PAZIENTE CON E SENZA DIABETE

ERNESTO MADDALONI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

La relazione analizza in dettaglio il trattamento dell'obesità, sia nei pazienti con diabete che in quelli senza, evidenziando l'impatto significativo di questa condizione sulla salute cardiovascolare. L'obesità è definita come un eccesso di grasso corporeo che comporta rischi per la salute, con il body mass index - BMI come parametro diagnostico, sebbene con importanti limitazioni: non distingue tra massa grassa e magra, non considera la distribuzione del grasso e non fornisce informazioni sullo stato metabolico.

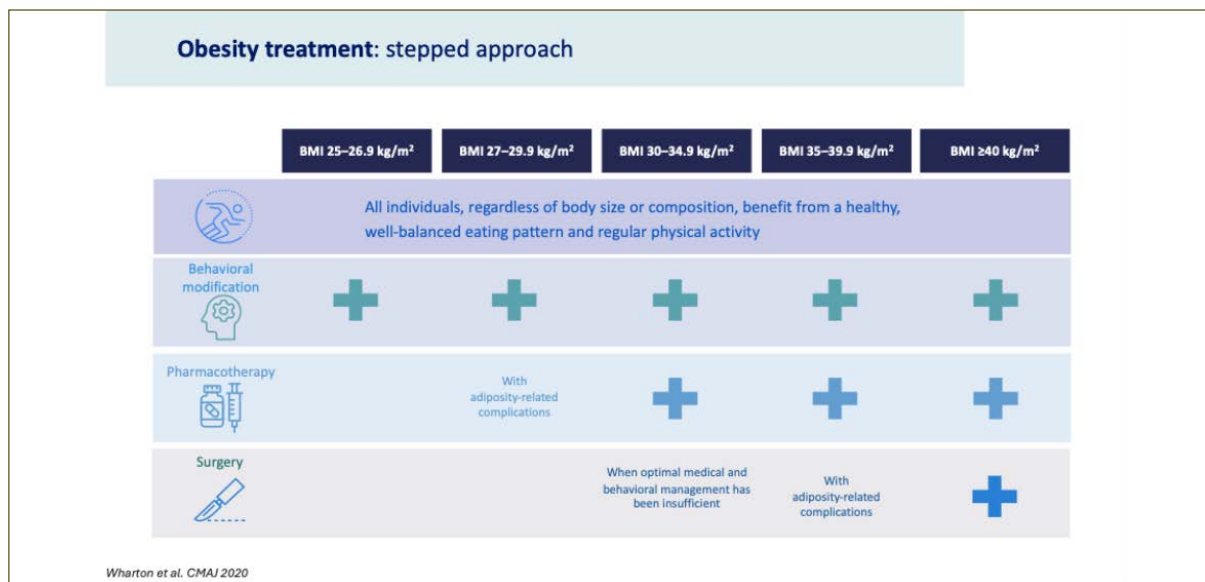
L'obesità è strettamente correlata a un aumento del rischio di malattie cardiovascolari, come dimostrato da numerosi studi preclinici e clinici. Anche in assenza di diabete, ipertensione o dislipidemia, il sovrappeso e l'obesità aumentano il rischio di eventi cardiovascolari. Inoltre, è stato introdotto il concetto di sindrome cardiorenale-metabolica (CKM, Cardiovascular-Kidney-Metabolic), che evidenzia il ruolo dell'obesità come prima alterazione patologica determinante per l'insorgenza e la progressione della malattia renale cronica e delle malattie cardiovascolari.

Il trattamento dell'obesità segue un approccio graduale: modifiche dello stile di vita, farmacoterapia e chirurgia bariatrica. La dieta equilibra-

ta e l'attività fisica regolare sono fondamentali, ma spesso insufficienti nel lungo termine a causa di adattamenti metabolici che favoriscono il recupero del peso. L'obiettivo iniziale è una riduzione del 10% del peso corporeo in 4-6 mesi.

Tra i farmaci disponibili, semaglutide 2,4 mg (agonista del recettore per il GLP-1) ha mostrato nei trial STEP una riduzione del peso corporeo fino al 15% in 68 settimane, con benefici aggiuntivi nella prevenzione cardiovascolare, come dimostrato dallo studio SELECT. Tirzepatide, doppio agonista dei recettori per il GIP e per il GLP-1, ha mostrato, negli studi SURMOUNT, di indurre una perdita di peso fino al 22.5% circa in 72 settimane. Nel confronto diretto dello studio SURMOUNT-5, tirzepatide (10 mg o 15 mg a settimana) ha superato semaglutide (1.7 mg o 2.4 mg a settimana) in efficacia, con una maggiore riduzione del peso corporeo.

La chirurgia bariatrica rimane un'opzione efficace nei casi di obesità grave, con procedure come il bypass gastrico e la sleeve gastrectomy. Infine, la ricerca sta esplorando nuove molecole come CagriSema (combinazione di cagrilintide e semaglutide), MariTide (Maridebart cagrilintide) e Bimagrumab (anticorpo contro il



recettore dell'activina), che promettono ulteriori progressi nella lotta contro l'obesità. In sintesi, l'obesità è una pandemia cardiometabolica e la disponibilità di terapie farmacologi-

che sempre più efficaci rappresenta una svolta nella sua gestione. Il percorso terapeutico deve essere personalizzato e continuo, evitando interruzioni che favoriscono il recupero ponderale.

LIPIDI E TROMBOSI: QUALE RELAZIONE?

CRISTINA NOCELLA

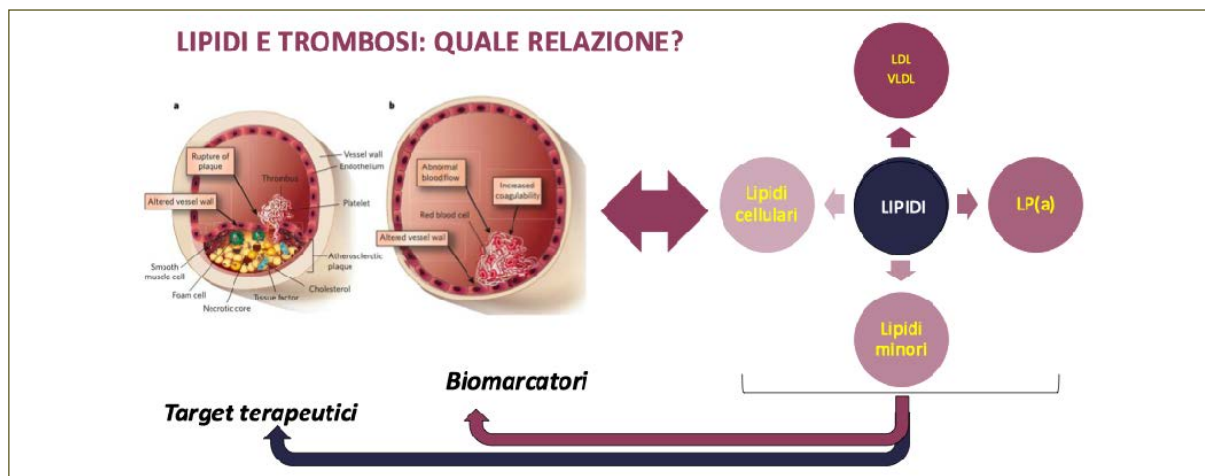
Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

I lipidi costituiscono una classe eterogenea di composti con molteplici funzioni biologiche: sono componenti fondamentali delle membrane cellulari, riserve energetiche e molecole coinvolte nei meccanismi di segnalazione intracellulare. Lipidi e lipoproteine giocano un ruolo diretto nei processi trombotici, poiché influenzano l'attivazione piastrinica e modulano sia le vie procoagulanti che anticoagulanti.

In particolare, il ruolo delle lipoproteine nella regolazione della trombosi è ben documentato. Le LDL e le VLDL favoriscono la generazione di trombina e inibiscono i meccanismi di fibrinolisi. Le LDL, inoltre, promuovono l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, stimolando la secrezione dei granuli. Alcune sottopopolazioni

di LDL, come le LDL desialilate, sono state associate indipendentemente a un aumentato rischio sia di ictus trombotico che emorragico. Un possibile meccanismo coinvolge la loro maggiore suscettibilità all'ossidazione, che si traduce in una significativa potenza procoagulante e in un'elevata produzione di trombina, superiore a quella indotta dalle LDL native.

Particolare attenzione merita la Lipoproteina(a) [Lp(a)], il cui ruolo protrombotico è supportato da numerose evidenze. Lp(a) possiede proprietà antifibrinolitiche e può aumentare la sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), favorire la formazione di reti di fibrina più dense e resistenti alla lisi, attivare le piastrine, stimolare l'ossidazione dei fosfolipidi,



incrementare l'espressione del fattore tissutale e inibire l'attività dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI). Tuttavia, nonostante questi effetti, il ruolo trombogenico di Lp(a) è ancora oggetto di dibattito.

Anche alcuni lipidi minori presenti nel plasma in concentrazioni ridotte influenzano in modo significativo la coagulazione. Le acilcarnitine a catena lunga, ad esempio, circolano a livelli compresi tra 1 e 4 $\mu\text{mol/L}$ e aumentano in particolari condizioni metaboliche. Studi in vitro hanno evidenziato che molte di queste molecole esercitano un'attività anticoagulante, e i loro livelli risultano significativamente ridotti nei soggetti con trombosi venosa profonda.

Un altro lipide coinvolto nei meccanismi trombotici è l'acido lisofosfatidico (LPA), prodotto dall'idrolisi della lisofosfatidilcolina (LPC). LPA,

rilasciato dalle piastrine attivate, stimola l'aggregazione piastrinica e promuove il rilascio di trappole extracellulari neutrofiliche (NETs), contribuendo alla stabilizzazione del trombo.

In conclusione, le alterazioni qualitative e quantitative del profilo lipidico plasmatico contribuiscono in maniera significativa all'aumento del rischio trombotico. Pertanto, il monitoraggio e la modulazione dei lipidi circolanti rappresentano un aspetto cruciale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Bibliografia

- Zhang Z, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024; 44: 533-544.
 Omlastroni E et al. *European Journal of Internal medicine.* 2025; 135: 47-54.
 Deguchi H et al. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017; 1: 93-102.

COMORBIDITÀ CARDIO-METABOLICHE NEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

DANILO MENICHELLI

Dottorato in Fisiopatologia ed Imaging Cardio-Toraco-Vascolare, Sapienza Università di Roma

I pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) presentano un'elevata prevalenza di comorbidità come l'ipertensione arteriosa sistemica, il

diabete mellito, l'abitudine tabagica o la broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO), e la presenza di pregressi eventi cardio- e cere-

brovascolari (1). Tali comorbidità sono strettamente associate alla FA con un rapporto bidirezionale: da un lato, i suddetti fattori clinici rappresentano un fattore di rischio per la nuova insorgenza di FA, con un rischio progressivo in base al numero delle comorbidità presenti e non trattate. D'altro canto, la presenza di comorbidità aumenta il rischio di eventi cardiovascolari di natura ischemica, oltre ai ben noti rischi tromboembolici. In particolare, circa il 44% delle ospedalizzazioni nei pazienti affetti da FA è associato a cause cardiovascolari (2), di cui una delle cause è l'infarto del miocardio (3). Tale associazione è dovuta essenzialmente alle caratteristiche dei pazienti con FA come il rischio di embolizzazione sistemica che può coinvolgere anche le arterie coronarie e il rischio di episodi ad elevata risposta ventricolare che aumentano il fabbisogno di ossigeno e il rischio di sviluppare infarto del miocardio di tipo 2 e da numerosi fattori di rischio e comorbidità cardiovascolari (3). Alla luce della complessità terapeutica necessaria ad un'ottimale gestione clinica di questi pazienti, sono stati sviluppati diversi strumenti clinici (ABC pathway, AF-CARE e SOS) (4) che permettono di attuare una presa in carico olistica di tali pazienti, con un approccio disciplinare e integrato. Tali strumenti (4) sono stati sviluppati per ridurre il rischio di ictus tromboembolico attraverso un ottimale controllo della terapia anticoagulante orale, il rischio di riacutizzazione dei sintomi associati alla FA attraverso una strategia di controllo del ritmo o della frequenza cardiaca, e infine il rischio cardiovascolare residuo e gli eventi di natura cardiovascolare per mezzo di un attento controllo delle comorbidità cardiovascolari. Sebbene gli studi clinici abbiano dimostrato l'efficacia di questi strumenti nella gestione dei pazienti con FA, la loro applicazione nella pratica clinica quotidiana risulta scarsa con un'adesione a un ottimale regime terapeutico in solo il 20% dei pazienti trattati. In conclusione, la FA presenta numerose comorbidità car-

diovascolari che aumentano il rischio di eventi cardiovascolari e mortalità, tuttavia una gestione integrata e multidisciplinare per la gestione di questi pazienti volta a ridurre mortalità e morbidità è scarsamente applicata nella comune pratica clinica.

Key Points

- La fibrillazione atriale (FA) è gravata da multiple comorbidità cardiovascolari che espongono non solo ad un aumentato rischio tromboembolico, ma anche ad un aumentato rischio di eventi ischemici come l'infarto del miocardio ed a frequenti ospedalizzazioni.
- Numerose strategie pluridisciplinari (ABC pathway, AF-CARE, SOS) sono state sviluppate per un'ottimizzazione della gestione clinica, delle comorbidità e della terapia.
- Nonostante l'approccio multidisciplinare raccomandato, i pazienti con FA risultano attualmente sotto-trattati con circa il 20% dei pazienti con ottimale gestione della patologia stessa, della sintomatologia e delle comorbidità.

Bibliografia

1. Shantsila E, Choi EK, Lane DA, Joung B, Lip GYH. Atrial fibrillation: comorbidities, lifestyle, and patient factors. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 37: 100784. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100784.
2. Menichelli D, Pignatelli P, Brogi T, Pannunzio A, Violi F, Lip GYH, et al. Incidence of All-Cause, Cardiovascular, and Atrial Fibrillation-Related Hospitalizations: Focus on Antiarrhythmic Drugs. *JACC Adv.* 2024; 3 (8): 101117. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101117.
3. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (5). doi: 10.1161/JAHA.116.003347.
4. Potpara T, Romiti GF, Sohns C. The 2024 European Society of Cardiology Guidelines for Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Viewpoint from a Practicing Clinician's Perspective. *Thromb Haemost.* 2024; 124 (12): 1087-1094. doi: 10.1055/a-2434-9244.

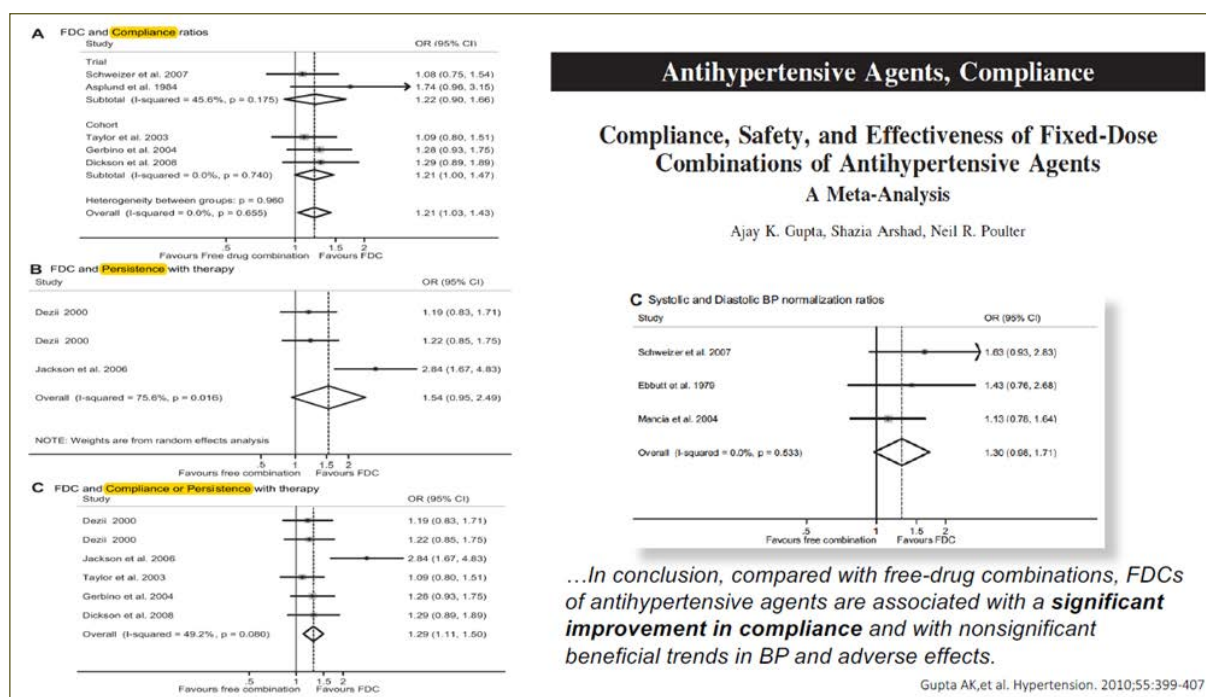
TERAPIA DI ASSOCIAZIONE PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA: SI PUÒ MIGLIORARE L'ADERENZA?

GIOVAMBATTISTA DESIDERI

Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

L'aderenza alla terapia rappresenta un elemento cardine nella gestione dell'ipertensione arteriosa e nella prevenzione cardiovascolare. Tuttavia, in Italia, analogamente a quanto osservato in ambito lipidologico, solo circa il 50% dei pazienti affetti da ipertensione e scompenso cardiaco aderisce correttamente al trattamento. In un contesto scientifico sempre più orientato verso lo sviluppo di nuove strategie di prevenzione, l'inerzia terapeutica e la scarsa aderenza emergono come fattori determinanti nell'aumentare il rischio di eventi cardiovascolari maggiori. La complessità terapeutica, spesso inevitabile nei pazienti con polipatologie, costituisce una delle principali cause di ridotta aderenza: la necessità di assumere numerosi farmaci in momenti diversi della giornata favorisce la discontinuità terapeutica e può simula-

re forme di apparente ipertensione resistente. Le linee guida internazionali, pur con alcune differenze tra le diverse società scientifiche, raccomandano per la maggior parte dei pazienti l'impiego di terapie di combinazione in associazione precostituita, al fine di semplificare lo schema terapeutico e migliorare l'aderenza. Tale approccio consente di agire contemporaneamente su diversi meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa, riducendo i fenomeni di compensazione che spesso limitano l'efficacia delle monoterapie. Come ricordava Everett Koop, "nessuna terapia è efficace nei pazienti che non la assumono": ridurre la complessità, migliorare la tollerabilità e rendere più comoda la somministrazione rappresentano strategie essenziali per aumentare la persistenza nel tempo. Le combinazioni a dose fissa



(Fixed-Dose Combination, FDC) hanno dimostrato di migliorare significativamente l'aderenza, la persistenza e il controllo pressorio. Ulteriore evoluzione di questo concetto è la polipillola, che consente di integrare in un'unica formulazione più principi attivi rivolti a diversi aspetti della prevenzione cardiovascolare. Lo studio SECURE ha dimostrato la superiorità della polipillola rispetto alla sommini-

strazione separata dei singoli farmaci, in termini di aderenza terapeutica e outcome cardiovascolari. In conclusione, le combinazioni a dose fissa e la polipillola rappresentano strumenti fondamentali per migliorare l'aderenza, semplificando il trattamento, aumentando la tollerabilità e contribuendo a una strategia di prevenzione cardiovascolare più completa ed efficace.

2025 FOCUSED UPDATE OF THE 2019 ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS

ALBERICO L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano

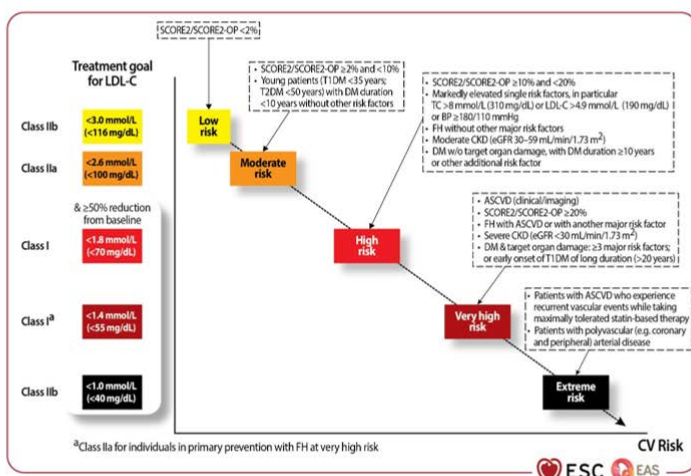
L'aggiornamento 2025 delle Linee Guida ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie conferma, sulla base di solide evidenze genetiche, epidemiologiche e cliniche, il ruolo causale del colesterolo LDL (LDL-C) nell'aterogenesi. Il beneficio cardiovascolare è direttamente proporzionale alla riduzione assoluta e alla durata dell'esposizione a livelli più bassi di LDL-C, se-

condo il principio "the lower, the better". Tutti i farmaci ipolipemizzanti – statine, ezetimibe e inibitori di PCSK9 – mostrano un'efficacia comparabile in rapporto all'entità della riduzione del LDL-C, con un profilo di sicurezza favorevole anche a valori inferiori a 1.0 mmol/L (40 mg/dL).

La valutazione del rischio cardiovascolare glo-

Figure 1

Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol across categories of total cardiovascular risk.



2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (European Heart Journal, doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190)

bale si basa sui sistemi SCORE2 (per soggetti di età <70 anni) e SCORE2-OP (≥70 anni), che stimano il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali a 10 anni. In base al rischio stimato, i pazienti vengono classificati in:

- **Rischio moderato:** rischio <5%; target LDL-C <2.6 mmol/L (<100 mg/dL);
- **Rischio alto:** rischio 5-10%; target <1,8 mmol/L (<70 mg/dL);
- **Rischio molto alto:** rischio >10% o presenza di malattia cardiovascolare documentata, diabete con danno d'organo, o insufficienza renale cronica grave; target <1,4 mmol/L (<55 mg/dL);
- **Rischio estremo:** pazienti con evento cardiovascolare recidivante (non più necessariamente entro due anni come indicato nelle linee guida 2019) nonostante trattamento otti-

male; target <1.0 mmol/L (<40 mg/dL).

Le nuove raccomandazioni incoraggiano un approccio terapeutico intensivo e precoce, orientato al rischio complessivo piuttosto che all'eziologia, con l'obiettivo di ottenere la massima riduzione del LDL-C precoce e sostenuta nel tempo. Sono inoltre introdotti fattori modificatori del rischio, tra cui i livelli di lipoproteina(a) e la durata dell'esposizione cumulativa a LDL-C elevato, da considerare in fase di stratificazione e personalizzazione del trattamento.

Infine, le Linee Guida 2025 promuovono l'utilizzo di strumenti digitali, come l'app ESC Pocket Guidelines, che integra algoritmi, calcolatori e schemi terapeutici aggiornati, a supporto di una gestione clinica basata sull'evidenza e finalizzata alla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione europea.

DISLIPIDEMIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO: LA CERCHIAMO?

MASSIMILIANO CAMILLI

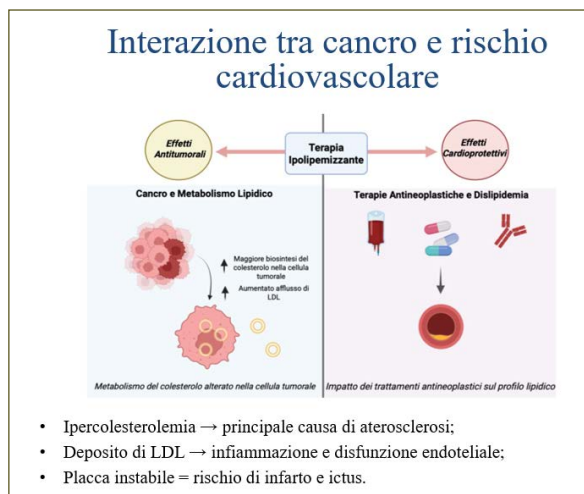
Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il tema affrontato riguarda il ruolo del colesterolo nel paziente oncologico, con particolare attenzione alla sua duplice valenza: da un lato fattore di rischio cardiovascolare, dall'altro possibile elemento coinvolto nei processi di tumorigenesi e progressione neoplastica.

Il colesterolo rappresenta una molecola essenziale per la fisiologia cellulare, in quanto componente strutturale delle membrane, precursore di ormoni steroidei, vitamina D e acidi biliari. Tuttavia, l'alterazione del metabolismo del colesterolo — in particolare la sovraregolazione della via del mevalonato e del recettore per le LDL — è stata associata a un incremento della proliferazione cellulare, all'attivazione di vie di segnalazione pro-oncogene (PI3K/AKT e Wnt/β-catenina) e a una maggiore aggressività e resistenza terapeutica dei tumori.

Parallelamente, è noto come la dislipidemia rappresenti un determinante primario di aterosclerosi e disfunzione endoteliale, configurandosi dunque come fattore di rischio condiviso fra patologie cardiovascolari e neoplastiche. Inoltre, numerosi farmaci antineoplastici inducono alterazioni del profilo lipidico e danno vascolare, accentuando la necessità di una valutazione integrata del rischio cardiovascolare nei pazienti oncologici.

Le statine assumono in questo contesto un ruolo di particolare rilievo: oltre alla riduzione dei livelli di LDL-C, esse esercitano effetti pleiotropici di tipo anti-infiammatorio, anti-angiogenetico e stabilizzante di placca. I risultati del trial STOP-CA e di successive meta-analisi hanno evidenziato un potenziale beneficio nella prevenzione della cardiotossicità da antracicline.



Un ulteriore ambito di interesse riguarda gli inibitori di PCSK9, che mostrano promettenti effetti antitumorali e di potenziamento dell'im-

munoterapia, grazie alla modulazione dell'espressione di MHC-I e alla riduzione dell'immuno-evasione tumorale. Le prospettive future includono inoltre l'acido bempedoico, che presenta un profilo farmacologico favorevole e un possibile ruolo antinfiammatorio, pur richiedendo conferme cliniche dedicate nella popolazione oncologica.

In conclusione, il colesterolo si conferma come un nodo biologico e clinico centrale nell'intersezione tra cancro e malattie cardiovascolari. La dislipidemia rimane tuttavia sottodiagnosticata e sottotrattata nei pazienti oncologici. È quindi fondamentale promuovere un approccio multidisciplinare alla cardio-oncologia, integrando strategie di prevenzione e trattamento mirate a ottimizzare contemporaneamente la prognosi cardiovascolare e quella oncologica.

TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO: QUALI OPZIONI?

PAOLO SANTINI

Dottorato in Fisiopatologia ed Imaging Cardio-Toraco-Vascolare, Sapienza Università di Roma

Il tromboembolismo venoso (TEV) associato a cancro (Cancer-Associated Thrombosis, CAT) è una complicanza frequente e clinicamente rilevante nei pazienti con patologia oncologica: è associata a morbidità, ritardi o modifiche della terapia oncologica e a un aumento della mortalità. La sua incidenza è aumentata in questi anni, per effetto della maggiore sopravvivenza dei pazienti oncologici, dell'uso crescente di nuovi trattamenti antineoplastici, della diagnosi più frequente di TEV incidentale e della diffusione degli accessi venosi centrali. Tutto ciò rende cruciale un approccio terapeutico basato su evidenze e personalizzato per il singolo paziente. La patogenesi della CAT è multifattoriale: produzione tumorale di fattori protrombotici, infiammazione sistemica, danno endoteliale, immobilità, interventi chirurgici, cateteri venosi

centrali ed effetto procoagulante di alcuni trattamenti antitumorali. Inoltre, la contemporanea presenza di trombocitopenia o alterazioni della coagulazione – indotte dalle terapie e dalla neoplasia stessa – rende il bilancio rischio/beneficio dell'anticoagulazione più complesso.

Prima dell'avvento degli Anticoagulanti Orali Diretti (AOD), le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono divenute lo standard per la terapia del TEV in pazienti oncologici, grazie a trial clinici randomizzati che mostrarono una riduzione statisticamente significativa delle recidive tromboemboliche e di sanguinamento maggiore. I trial che portarono a questa modifica di paradigma terapeutico furono principalmente il trial CLOT1 (dalteparina vs warfarin) del 2003 ed il trial CATCH2 (tinzaparina vs warfarin) del 2015 (1-3).

Trombocitopenia	Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV)
Grado 1-2 Piastrine < 100 to 50 x10 ⁹ /L	- Continuare la anticoagulazione a dose terapeutica - Se la conta piastrinica è instabile, preferire l'utilizzo di Eparina a Basso Peso Molecolare (EBPM)
Grado 3 Piastrine < 50 to 25 x10 ⁹ /L	- Non utilizzare gli Anticoagulanti Orali Diretti (AOD) - In caso di alto rischio tromboembolico e piastrinopenia stabile, considerare EBPM a dose ridotta del 50% e stretto monitoraggio delle piastrine - In caso di TEV acuto (<1 mese), considerare la trasfusione di <i>pool</i> piastrinico a utilizzo di EBPM a dose terapeutica una volta raggiunta una conta piastrinica >40-50x10⁹/L.
Grade 4 Piastrine < 25 x10 ⁹ /L	Interrompere la terapia anticoagulante - In caso di TEV acuto (<1 mese), considerare la trasfusione di <i>pool</i> piastrinico a utilizzo di EBPM a dose terapeutica una volta raggiunta una conta piastrinica >40-50x10⁹/L; se il <i>target</i> di conta piastrinica non è raggiunto, ma la conta piastrinica è 25-40 x10⁹/L, una dose ridotta di EBPM potrebbe essere considerata. - In caso di trombosi venosa profonda catetere-relata acuta (<1 mese), il catetere dovrebbe essere rimosso (valutando la fattibilità di posizionare un catetere venoso centrale a livello di un'altra sede, se essenziale) - Se l'anticoagulazione non risulta possibile, in caso di trombosi venosa profonda prossimale degli arti inferiori acuta (<1 mese), considerare il posizionamento di un filtro cavale.

Nell'ultimo decennio le strategie di trattamento del TEV si sono ampliate, con il progressivo studio dell'utilizzo di AOD (rivaroxaban, edoxaban, apixaban), anche nella popolazione oncologica. Il Trial Clinico Randomizzato SELECT-D3 (rivaroxaban vs dalteparina) pubblicato nel 2018 ha infatti mostrato una riduzione delle recidive tromboemboliche nel braccio di trattamento con rivaroxaban, sebbene accompagnato con un aumento dei sanguinamenti clinicamente rilevanti. Da questo punto di vista, è interessante notare come venne notato un eccesso di sanguinamenti maggiori nei pazienti con neoplasie esofago-gastriche, tale da indurre negli sperimentatori la necessità di sospendere l'arruolamento di questo sottogruppo a rischio (4).

Successivamente, il Trial Hokusai VTE Cancer4 (edoxaban vs dalteparina) pubblicato nel 2018 ha mostrato una non-inferiorità di edoxaban rispetto a dalteparina per quanto riguardava l'endpoint composito di ricorrenza di trom-

boembolismo venoso o sanguinamento maggiore. In maniera analoga a rivaroxaban, edoxaban mostrò un tasso inferiore di recidiva tromboembolica, ma in presenza di un aumento del rischio di sanguinamento maggiore, in particolar modo nei pazienti con neoplasia gastrointestinale secondo una successiva sotto-analisi (5).

Infine, il Trial Caravaggio (6) (apixaban vs dalteparina) pubblicato nel 2020 ha documentato la non-inferiorità in termini di ricorrenza trombotica di apixaban rispetto a dalteparina, in assenza di un significativo aumento di

sanguinamenti maggiore. Questo venne confermato anche nella sottopopolazione con tumori gastrointestinali, fornendo una evidenza favorevole per apixaban come opzione terapeutica in questo contesto.

Nel trattamento del tromboembolismo venoso associato a cancro è mandatoria la valutazione del bilancio tra rischio tromboembolico e rischio emorragico, individualizzando la scelta nel singolo paziente. Gli AOD presentano una buona efficacia e sicurezza in questa popolazione, sebbene debba essere prestata una particolare cautela nei pazienti affetti da neoplasia gastrointestinale o genito-urinaria non resecata. In questi sottogruppi di pazienti, le EBPM rappresentano una opzione terapeutica più sicura a parità di efficacia.

Altri aspetti rilevanti e di comune riscontro nella pratica clinica sono i temi delle interazioni farmacologiche e della gestione della terapia anticoagulante durante piastrinopenia.

Gli AOD sono soggetti al metabolismo epatico

tramite il citocromo CYP3A4 e sono substrati della glicoproteina P (P-gp). Numerosi trattamenti antineoplastici sono inibitori/induttori di CYP3A4 o modulanti della P-gp e possono quindi alterare i livelli plasmatici degli anticoagulanti orali diretti, aumentando in maniera variabile il rischio trombotico o emorragico.

Nella scelta della terapia anticoagulante, è opportuno tenere conto delle possibili interazioni farmacologiche presenti tra terapia oncologica e terapia antitrombotica. Per la gestione di questa problematica sono disponibili numerosi strumenti online, che consentono una rapida verifica della presenza di interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche. Un'ulteriore difficoltà può essere incontrata nel paziente che sviluppa nel corso della patologia oncologica un quadro di piastrinopenia. Una proposta operativa di gestione della terapia antitrombotica nel paziente oncologico piastrinopenico è riportata in tabella, in accordo con le Linee Guida della European Hematology Association (7). Infine, nel paziente oncologico, il bilancio dei rischi tromboembolico ed emorragico deve essere necessariamente rivalutato periodicamente, con una cadenza di 3-6 mesi, al fine di determinare la persistenza di malattia oncologica attiva, la tolleranza alla terapia anticoagulante e/o la possibilità di utilizzare una terapia anticoagulante orale diretta a dose ridotta in prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso.

Key Points

- Il trattamento del tromboembolismo venoso associato a cancro richiede una valutazione individualizzata del rischio trombotico ed emorragico.
- Gli Anticoagulanti Orali Diretti sono una strategia terapeutica sicura ed efficace in questa popolazione, con necessità di cautela nei pazienti con neoplasia gastrointestinale o genito-urinaria non resecata.

- La trombocitopenia e le interazioni farmacologiche con la terapia oncologica richiedono una costante attenzione al fine di minimizzare il rischio trombotico ed emorragico nel paziente che presenta queste condizioni.
- Il bilancio rischi-benefici della terapia anticoagulante deve essere rivalutato periodicamente, con una cadenza di 3-6 mesi.

Bibliografia

1. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349 (2): 146-153. DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
2. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 18; 314 (7): 677-686. Doi: 10.1001/jama.2015.9243.
3. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018; 36 (20): 2017-2023. Doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
4. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018; 378 (7): 615-624. Doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
5. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018; 118 (8): 1439-1449. Doi: 10.1055/s-0038-1667001.
6. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.
7. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere.* 2022; 6 (8): e750. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000750. eCollection 2022 Aug.

LE EPARINE NEL TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI ASSOCIATA A CANCRO: QUALI EVIDENZE

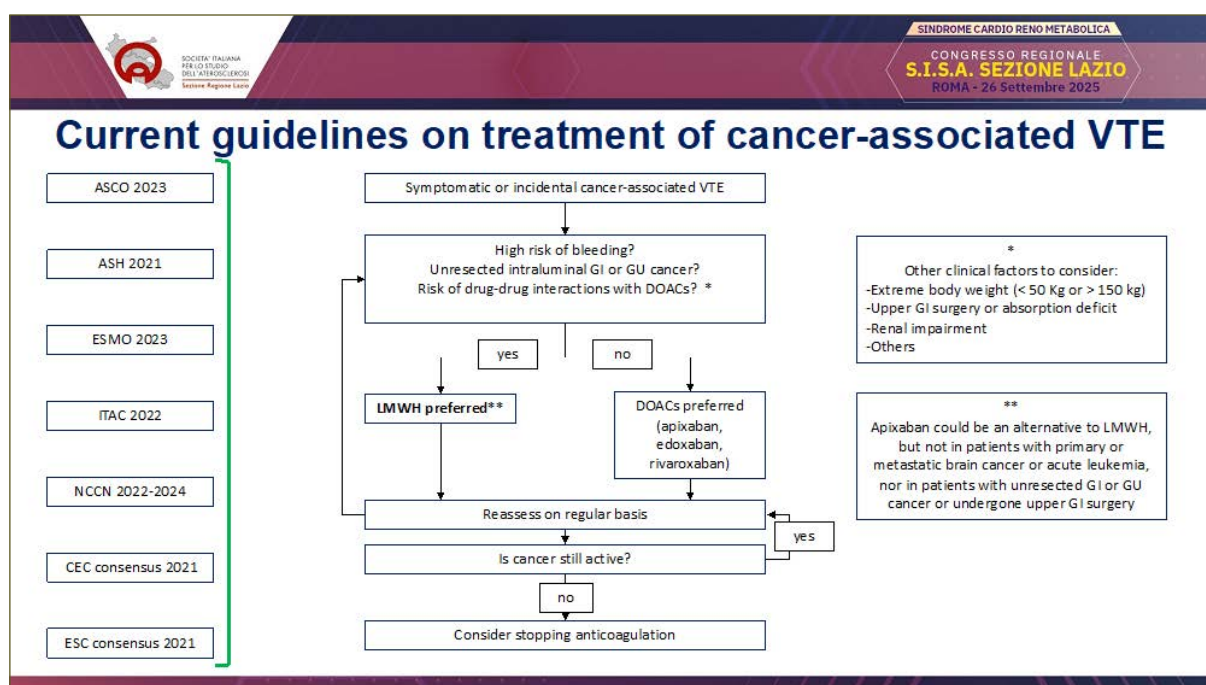
VANESSA BIANCONI

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia

La trombosi associata a cancro (CAT) è un insieme di entità cliniche tra loro anche molto distinte accomunate dal punto di vista fisiopatologico da una disregolazione dei pathways emostatici in corso di malattia neoplastica. Non si tratta soltanto di tromboembolismo venoso, l'entità clinica più comune e per la quale esiste il maggior numero di evidenze scientifiche, ma anche di condizioni meno comuni per quanto potenzialmente catastrofiche come il tromboembolismo arterioso e alcune sindromi sistemiche complesse come la coagulazione intravascolare disseminata, la trombosi microangiopatica, la malattia venocclusiva, l'endocardite trombotica non batterica, e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Le eparine costituiscono da oltre un secolo un cardine indiscusso della terapia anticoagulante. Nella sua accezione più

ampia il termine eparine, indica distinte classi di polisaccaridi a diverso peso molecolare e conseguentemente diversa farmacocinetica, accomunati dalla capacità di inibire la cascata coagulativa principalmente a livello del fattore X e del fattore II. La classe più utilizzata è indiscussamente quella delle eparine a basso peso molecolare, commercializzate per lo più in preparazioni farmaceutiche ottenute dalla depolimerizzazione di forme non frazionate di estrazione animale.

Le eparine trovano di diritto un proprio spazio nella gestione della CAT per una serie di ragioni. In primis, perchè le evidenze scientifiche attuali (trials clinici randomizzati controllati, metanalisi di trials clinici randomizzati controllati e studi real world) dimostrano che le eparine sono superiori ai dicumarolici e almeno tan-



to efficaci quanto i DOACs nel trattamento del tromboembolismo venoso associato a cancro, ma al tempo stesso più sicure rispetto ai DOACs in termini di rischio di sanguinamenti minori. In secondo luogo, perché esistono diverse situazioni cliniche nelle quali l'impiego delle eparine è consolidato come standard of care sebbene non sempre sulla base dei risultati di grandi trials clinici randomizzati controllati (es. il trattamento del tromboembolismo venoso associato a dispositivi intravascolari, il trattamento di casi selezionati di trombosi venosa splanchnica, il trattamento e la profilassi del tromboembolismo venoso associato a cancro nel paziente pediatrico, alcuni casi di profilassi del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione

atriale associata a cancro, la profilassi e il trattamento di alcune sindromi sistemiche, come la coagulazione intravascolare disseminata in casi selezionati, l'endocardite trombotica non batterica e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi in casi selezionati). In terzo luogo, perché le eparine offrono, nel trattamento della CAT, potenziali opportunità terapeutiche aggiuntive legate ai loro possibili effetti antineoplastici, riconducibili principalmente a meccanismi antiproliferativi, immunomodulatori, e anti-angiogenetici.

Bibliografia

Falanga A, et al. J Thromb Haemost. 2023 Jun; 21 (6): 1397-1408.

DALLA SINDROME METABOLICA ALLA SINDROME CRM: COSA CAMBIA

DANIELE PASTORI

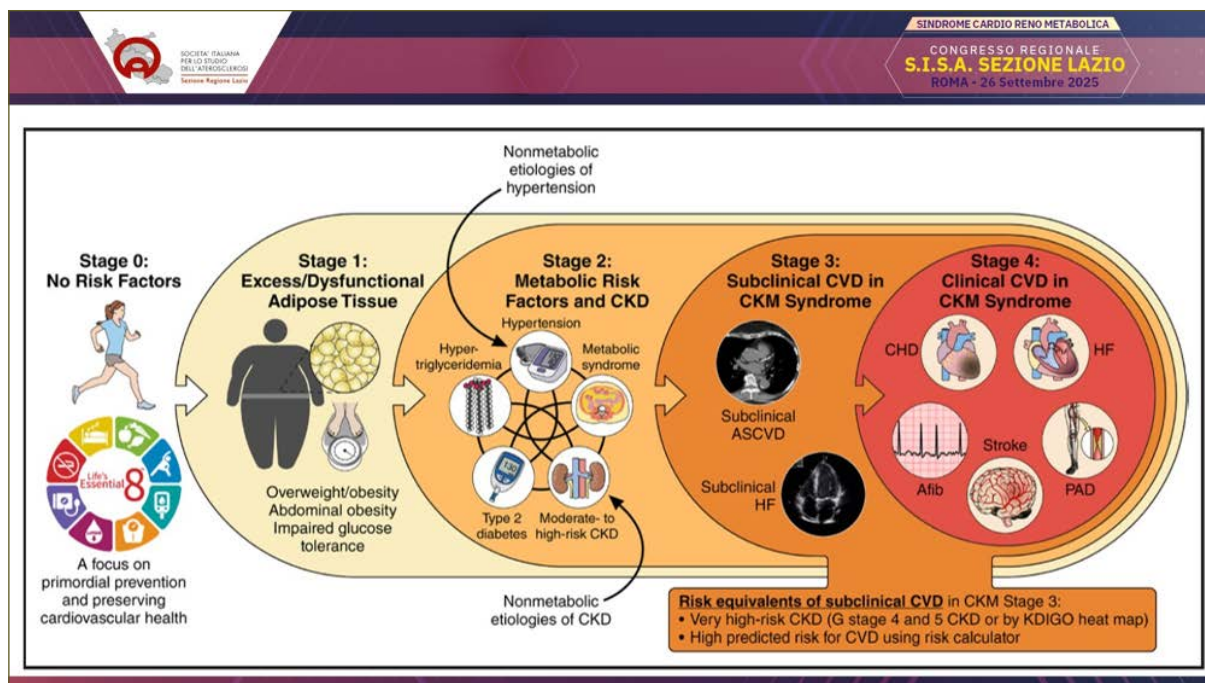
Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

La relazione affronta in modo approfondito il concetto di sindrome cardio-renale-metabolica (CRM), una condizione sistemica che rappresenta l'evoluzione concettuale della precedente sindrome cardio-renale. Essa descrive un continuum fisiopatologico nel quale le alterazioni metaboliche, la malattia renale cronica (MRC) e le disfunzioni cardiovascolari interagiscono in maniera bidirezionale, amplificando reciprocamente il rischio di eventi avversi e la progressione del danno d'organo. La CRM include sia i soggetti con fattori di rischio metabolici o renali che predispongono a malattie cardiovascolari, sia coloro che presentano già una patologia cardiovascolare la cui evoluzione è complicata da disturbi metabolici o renali.

Vengono inoltre evidenziati numerosi fattori di rischio aggiuntivi che contribuiscono all'insorgenza o all'aggravamento della sindrome CRM, tra cui le condizioni infiammatorie croniche

(psoriasi, artrite reumatoide, lupus, HIV), le disuguaglianze socioeconomiche, i disturbi del sonno e della salute mentale, nonché fattori specifici legati al sesso, come la menopausa precoce o la sindrome dell'ovaio policistico. Questi elementi sottolineano la complessità del quadro clinico e la necessità di un approccio multidimensionale alla diagnosi e alla gestione. La presentazione introduce inoltre una classificazione in stadi (dallo stadio 1, caratterizzato da disordini metabolici sistemici, fino agli stadi più avanzati), utile per definire la gravità del rischio e impostare strategie di prevenzione e trattamento personalizzate. I dati provenienti da ampie coorti, come la UK Biobank, evidenziano una significativa prevalenza delle fasi iniziali della CRM nella popolazione europea e un chiaro incremento della mortalità complessiva associato alla progressione della sindrome.

In conclusione, la diagnosi di CRM richiede



una valutazione globale e integrata del paziente, che includa parametri metabolici, renali, ecocardiografici e infiammatori, secondo i criteri proposti dall'EAS. Tale approccio consente di individuare precocemente le fasi subcliniche della malattia e di intervenire in maniera mira-

ta. Nei casi di mancata risposta terapeutica o progressione non spiegata, è raccomandato il referral a specialisti di area (nefrologo, epatologo, cardiologo), in un'ottica di collaborazione interdisciplinare per la gestione ottimale del rischio cardio-metabolico e renale.

OPZIONI DI TRATTAMENTO PER LA SINDROME CARDIO-RENALE-METABOLICA

ANTONIETTA GIGANTE, FRANCESCO GIOVAGNOLI, MICHELA VARONE

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

La sindrome cardio-renale-metabolica (CRM) è una malattia sistemica caratterizzata da interazioni fisiopatologiche tra fattori di rischio metabolici (obesità, diabete mellito di tipo 2, dislipidemie), malattia renale cronica (CKD) e sistema cardiovascolare, con un severo impatto in termini di mortalità e morbidità. Un ruolo cruciale è svolto dal tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale responsabile dello stato pro-infiammato-

rio, dello stress ossidativo, dell'insulino-resistenza e della disfunzione vascolare. La classificazione in cinque stadi facilita l'identificazione precoce della malattia al fine di mettere in atto strategie terapeutiche per ridurre il rischio cardiovascolare globale. Gli aspetti principali su cui bisogna intervenire sono condivisi e raccomandati dalle principali linee guida delle comunità scientifiche (AHA, ACC, ESC) e suddivisi in:

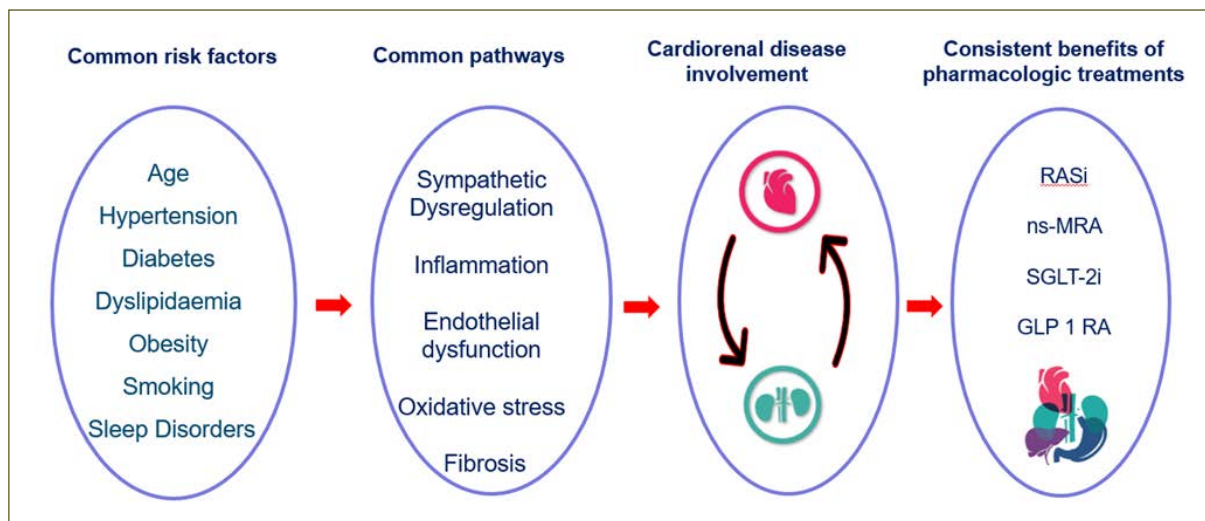


Figura 1 - Fattori di rischio, meccanismi patogenetici e terapia nella sindrome CKM.

RASi: renin-angiotensin system inhibitors; ns-MRA: non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist; SGLT-2i: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; GLP1 RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

- **Stile di vita:** attività fisica (circa 150 minuti a settimana) e riduzione dell'apporto calorico al fine di ridurre BMI e circonferenza addominale, fondamentale negli stadi precoci della sindrome CRM per rallentare la progressione di malattia e ridurre gli outcomes cardiovascolari.
- **Terapia farmacologica:** indispensabile negli stadi più avanzati (secondo e terzo) per la gestione di iperlipidemia, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica e diabete prediligendo strategie farmacologiche cardio e nefro protettive capaci di rallentare la progressione di CKD e ridurre la mortalità per eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Nello stadio ancora più avanzato fortemente raccomandato il controllo delle comorbidità tipiche dei pazienti con sindrome CRM (diabete mellito tipo II, fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco cronico, arteriopatia obliterante degli arti inferiori, anemia multifattoriale). Oltre ai benefici indiscussi di farmaci noti e ampiamente utilizzati come gli Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACEi) e i Bloccanti del Recettore dell'Angiotensina II (ARB) e

gli antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i), un ruolo importante è stato affidato anche agli agonisti recettoriali del glucagone-like peptide-1 (GLP-1) e al finerenone (Figura 1). Il finerenone è un antagonista selettivo non steroideo dei recettori dei mineralocorticoidi, indicato per il trattamento dei pazienti adulti con CKD associata a diabete di tipo 2. Grazie ai suoi effetti pleiotropici, anti-fibrotici e antinfiammatori, è in grado di ostacolare la progressione della CKD e delle malattie cardiovascolari.

- **Determinanti socio-sanitari:** rappresentati dalle condizioni sociali, economiche, ambientali e culturali) promuovono uno stile di vita sano con particolare attenzione e sensibilizzazione al tema dell'obesità, informazione ed educazione all'identificazione della sindrome CRM, gestione interdisciplinare e accesso alle terapie.

In conclusione, possiamo affermare che l'obiettivo primario nei pazienti affetti da sindrome CRM è quello di abbattere il rischio cardiovascolare globale agendo sulle varie comorbidità mediante strategie terapeutiche combinate, volte a contrastare le disfunzioni multiorgano.

Key Points

- La Sindrome CRM è un disturbo sistemico interconnesso che coinvolge Metabolismo (obesità, diabete), Malattia Renale Cronica e Sistema Cardiovascolare.
- Il management si basa sul cambiamento dello stile di vita, terapia farmacologica avanzata (con farmaci cardio/nefro protettivi come SGLT2 inibitori, antagonista non steroidei dei recettori dei mineralocorticoidi, GLP1 RA) e determinanti socio-sanitari.
- L'obiettivo primario è ridurre drasticamente il rischio cardiovascolare globale attraverso

strategie terapeutiche combinate e gestione delle comorbidità.

Bibliografia

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148 (20): 1606-1635.
2. McCullough PA, Amin A, Pantalone KM, Ronco C. Cardioresenal Nexus: A Review With Focus on Combined Chronic Heart and Kidney Failure, and Insights From Recent Clinical Trials. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (11): e024139.

SINDROME CHILOMICRONEMICA FAMILIARE: LUCI ED OMBRE DEI NUOVI FARMACI

DANIELE TRAMONTANO

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università di Roma La Sapienza

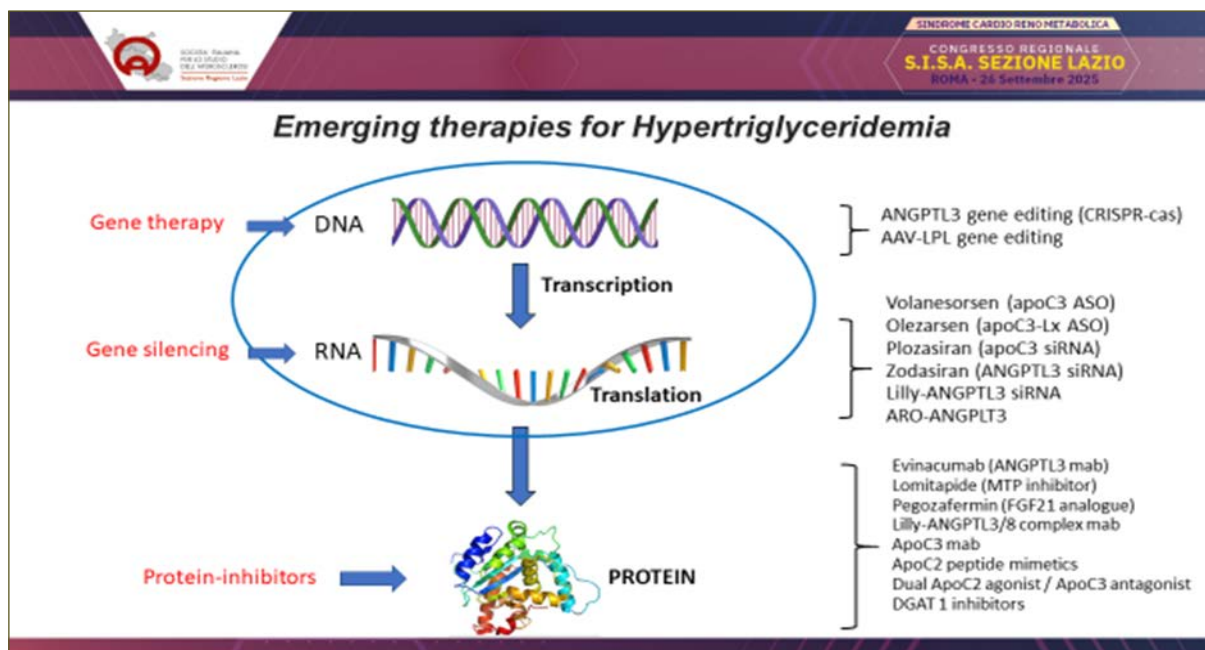
La Sindrome Chilomicronemica Familiare (FCS) è una rara malattia monogenica a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni bialleliche nei geni coinvolti nella lipolisi intravascolare (LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1). Il deficit del sistema lipolitico determina una marcata riduzione della clearance dei chilomicroni, con livelli plasmatici di trigliceridi spesso superiori a 1000-2000 mg/dL e un elevato rischio di pancreatite acuta ricorrente, la complicanza più temibile e potenzialmente letale (1).

Le terapie convenzionali (fibrati, omega-3, niacina, statine) si dimostrano inefficaci, poiché incapaci di ridurre significativamente la trigliceridemia o di prevenire le complicanze. Per anni, la sola misura di controllo è stata una dieta rigidamente ipolipidica (<15-20 g/die di grassi), spesso insufficiente a mantenere un adeguato controllo della trigliceridemia.

Negli ultimi anni, l'introduzione di farmaci innovativi ha radicalmente modificato lo scenario terapeutico. Volanesorsen (Waylivra®), un oli-

gonucleotide antisense diretto contro l'mRNA epatico di APOC3, nello studio di fase 3 AP-PROACH2, ha determinato una riduzione media dei trigliceridi del 70-80% e una marcata diminuzione dell'incidenza di pancreatite. Tuttavia, nello studio è stata documentata una riduzione della conta piastrinica in una quota significativa di pazienti in terapia con Volanesorsen, talora fino a <100.000/μL e, raramente, <25.000/μL, evento risultato reversibile con sospensione o differimento delle somministrazioni. Pur in assenza di eventi emorragici, tale evenienza ha reso necessario un attento e regolare monitoraggio ematologico, con protocolli di controllo ravvicinati e aggiustamento posologico individualizzato.

Lomitapide, inibitore della microsomal triglyceride transfer protein (MTP), rappresenta un ulteriore approccio terapeutico per il trattamento della FCS. Riducendo la secrezione epatica di VLDL e la formazione intestinale dei chilomicroni, il farmaco consente una marcata riduzione dei trigliceridi plasmatici. Nello studio



LOCHNES3, ha determinato una riduzione mediana dei trigliceridi di circa il 70% e un significativo miglioramento del profilo lipidico, con assenza di nuovi episodi di pancreatite durante il periodo di trattamento. Tuttavia, l'inibizione cronica della MTP si associa a un rischio di accumulo di grasso intraepatico e incremento delle transaminasi, eventi generalmente reversibili ma potenzialmente evolutivi verso fibrosi in caso di esposizioni prolungate. Sebbene tali effetti riflettano il meccanismo d'azione del farmaco, la loro comparsa impone un rigoroso monitoraggio epatico, con controlli biochimici e strumentali periodici. Nonostante queste limitazioni, lomitapide si conferma una terapia efficace nel controllo dell'ipertrigliceridemia severa, rappresentando un'opzione per pazienti con FCS refrattaria o intollerante ad altre strategie farmacologiche.

Le prospettive future si orientano verso nuove terapie mirate ai principali regolatori del metabolismo dei trigliceridi, come gli inibitori di ApoC3 e ANGPTL3 o gli analoghi di FGF21, con l'obiettivo di garantire una più efficace e sicura gestione della FCS e di ri-

durre in modo duraturo il rischio di pancreatite ricorrente.

Key points

- La FCS è una forma grave e refrattaria di ipertrigliceridemia che necessita di approcci terapeutici innovativi.
- Le terapie innovative Volanesorsen e Lomitapide si confermano altamente efficaci nel controllo della severa ipertrigliceridemia nella FCS, pur richiedendo un rigoroso monitoraggio del profilo di sicurezza.

Bibliografia

1. Javed F, Hegele RA, Garg A, et al. Familial chylomicronemia syndrome: An expert clinical review from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2025; 19 (3): 382-403. doi:10.1016/j.jacl.2025.03.013.
2. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019; 381 (6): 531-542. doi:10.1056/NEJMoa1715944.
3. Cefalù AB, D'Erasmo 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.

HOW TO: L'INTERPRETAZIONE DEL REFERTO GENETICO NELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE

STELLA COVINO

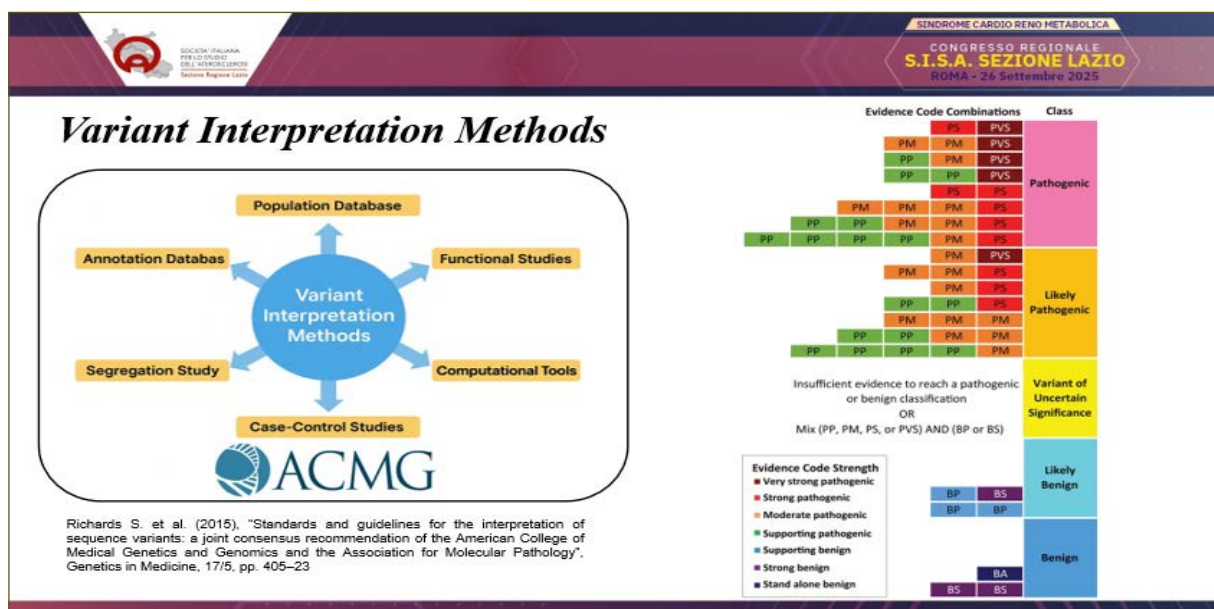
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) è il più comune disordine genetico del metabolismo lipidico, caratterizzato da elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL e da un aumentato rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica precoce (ASCVD) [1,2]. Oltre il 90% dei casi di FH è causato da varianti patogenetiche nel gene del recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR), mentre le varianti nei geni dell'apolipoproteina B (APOB) e della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) rappresentano rispettivamente il 5–10% e meno dell'1% dei casi [3,4].

Il test genetico è oggi considerato il pilastro della diagnosi di FH. Sebbene esistano quadri di classificazione standardizzati, come le linee guida ACMG/AMP e gli adattamenti del Clin-Gen FH Expert Panel [5,6], che forniscono criteri strutturati per valutare la patogenicità delle

varianti, l'interpretazione clinica rimane complessa. Tra i fattori che contribuiscono a tale difficoltà vi sono lo screening familiare a cascata incompleto e la limitata disponibilità di dati funzionali, che aumentano il numero di varianti di significato incerto (VUS).

Questa presentazione mira a fornire indicazioni sull'interpretazione dei referti genetici per la FH. Inoltre, attraverso esempi pratici, verranno discusse strategie per l'interpretazione dei risultati molecolari nella FH, in particolare quando viene identificata una VUS. Lo screening familiare a cascata dovrebbe sempre essere eseguito, poiché fornisce prove fondamentali di segregazione che possono guidare la riclassificazione delle varianti. Infine, sono in corso sforzi per integrare i dati funzionali nella pratica clinica, con l'obiettivo di migliorare ulteriormente l'accuratezza della diagnosi molecolare della FH.



PALLIATIVE CARDIOVASCULAR CARE: LA GESTIONE DEL FINE VITA NEL PAZIENTE CARDIOVASCOLARE

NICHOLAS COCOMELLO

Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma

Le cure palliative hanno come obiettivo principale il miglioramento della qualità di vita del paziente e dei suoi caregiver, intervenendo non solo sugli aspetti fisici della malattia, ma anche su quelli emotivi, psicologici e spirituali. Si tratta di un approccio globale che mira a ridurre l'impatto complessivo della malattia cronica, offrendo sostegno e accompagnamento lungo tutto il percorso assistenziale.

Questa visione integrata trova oggi un rinnovato fondamento scientifico. Nell'agosto 2025 la European Society of Cardiology (ESC) ha pubblicato nuove linee guida che mettono in luce il legame tra benessere mentale e salute cardiovascolare. Secondo il documento, la presenza di stressori psicosociali, come solitudine, difficoltà economiche o stress lavorativo, non solo aumenta il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, ma accelera anche la progressione delle malattie già presenti, fino agli stadi più avanzati.

Le patologie cardiache che possono trarre beneficio dalle cure palliative sono numerose: tra le più comuni troviamo lo scompenso cardiaco, la cardiopatia ischemica, la fibrillazione atriale e le valvulopatie. In questi contesti, l'intervento palliativo si articola attorno a quattro pilastri fondamentali: gestione dei sintomi, miglioramento della qualità di vita, supporto psicologico e spirituale, e assistenza nel percorso di lutto.

Fornire un'assistenza di questo tipo richiede al personale sanitario competenze specifiche: abilità comunicative, capacità decisionali condivise e una solida propensione al lavoro interdisciplinare. Infatti, l'approccio palliativo ottimale prevede la collaborazione di diverse figure professionali: clinici, specialisti palliativisti, farmacisti clinici, infermieri, psicologi e assistenti sociali, ciascuno con un ruolo ben definito nel prendersi cura del paziente nel suo insieme.

Tradizionalmente, le cure palliative venivano attivate in fase avanzata di malattia, quando il paziente presentava sintomi refrattari, ricoveri ricorrenti o difficoltà nella gestione domiciliare. Tuttavia, le nuove raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA) propongono un cambiamento di paradigma: l'attivazione precoce delle cure palliative, già al momento della diagnosi di una patologia cardiovascolare avanzata, anche in fase di stabilità clinica.

Questo approccio proattivo consente di educare il paziente riguardo alla propria condizione, alle possibili evoluzioni e alle decisioni cliniche che potrebbe trovarsi ad affrontare nel tempo. In tal modo, le cure palliative diventano non solo uno strumento di accompagnamento nella fragilità, ma una parte integrante della medicina moderna, orientata al benessere complessivo della persona.