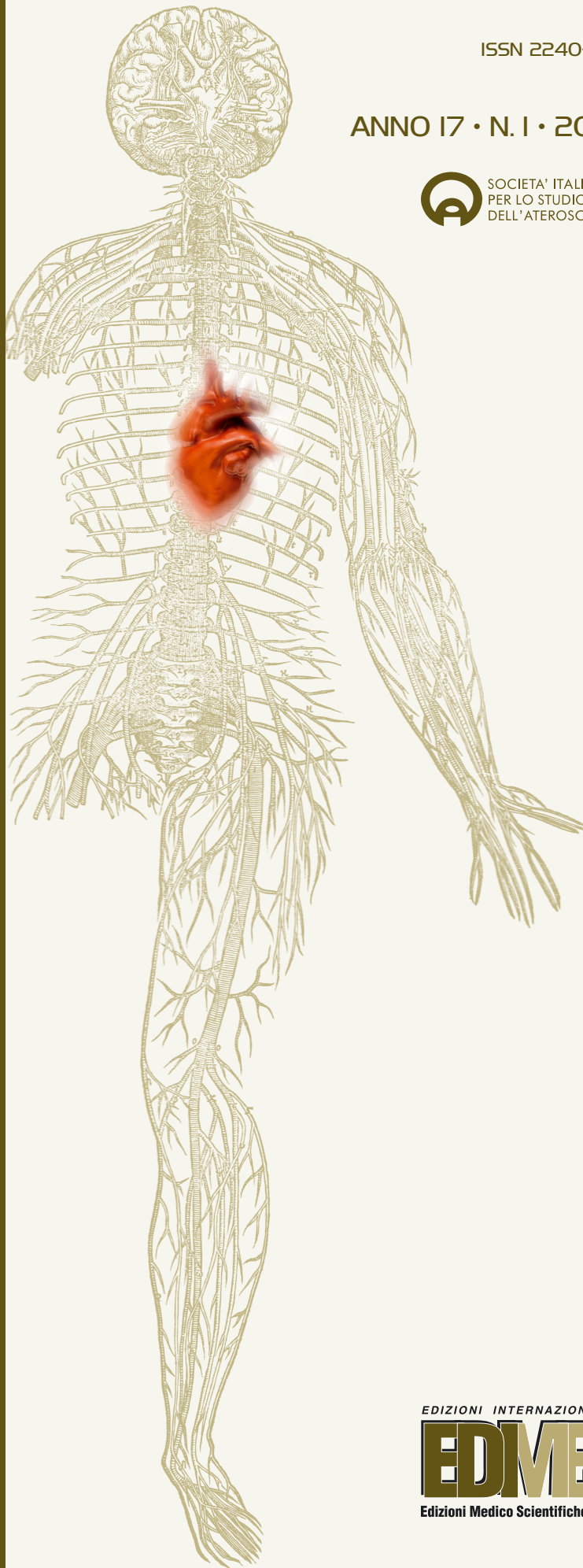


# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

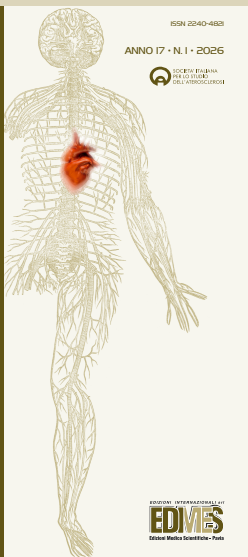
ANNO 17 • N. 1 • 2026

 SOCIETA' ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'ARTERIOSCLEROSI

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



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

**Direttore scientifico**  
A.L. Catapano (Milano)

**Editore**  
F. Angelico (Roma)

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

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

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

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

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

**Segreteria editoriale**  
E. Loggia  
R. Zecca

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

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

## SOMMARIO

### ■ TERAPIA

**Obesità nella malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica: clinica e nuove opzioni terapeutiche** ..... 7  
**Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease: clinical implications and novel therapeutic opportunities**  
*Renata Risi, Andrea Carafa, Dario Notarnicola, Ernesto Maddaloni*

### ■ PREVENZIONE

**Prevenzione cardiovascolare nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti** ..... 16  
**Cardiovascular Prevention in Children, Adolescents, and Young Adults**  
*Simonetta Genovesi, Roberto Volpe, Davide Agnoletti, Simonetta Bellone, Gianni Bona, Manuela Casula, Luigi Gentile, Francesca Saladini, Rino Agostiniani, Agostino Virdis, Alberico L. Catapano, Massimo Volpe, Marco Giussani*

### ■ EPIDEMIOLOGIA

**Rischio cardiovascolare in italia: la prevenzione in prima linea** ..... 40  
**Cardiovascular risk in Italy: prevention at the forefront**  
*Anna Belfiore, Fabio Lopopolo, Massimiliano Gervasio, Martina Addolorata Curci*

### ■ TERAPIA

**Le nuove frontiere della modulazione della risposta immuno-infiammatoria per il trattamento della malattia cardiovascolare** ..... 51  
**Immunomodulation: The Next Frontier in Cardiovascular Disease Management**  
*Arianna Moretti, Miryam Busnelli, Fabrizia Bonacina*

### ■ DIAGNOSTICA

**Dalla stratificazione del rischio alla medicina di precisione: il contributo delle scienze omiche nelle malattie cardiovascolari** .... 63  
**From risk stratification to precision medicine: the contribution of omics sciences in cardiovascular diseases**  
*Gruppo Omigen (Omics Ai Young Generation)*

### ■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

**American Heart Association 2025** ..... 79  
*Manuela Casula*

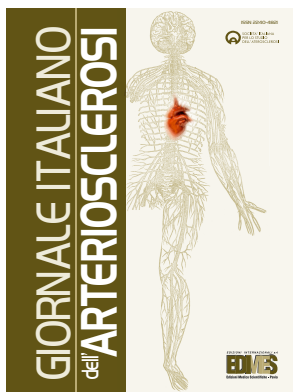
EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

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



## Consiglio Direttivo SISA

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

## Presidenti

### Sezioni Regionali SISA

Riccardo Sarzani (Adriatica)  
 Agostino Di Ciaula  
 (Appulo-Lucana)  
 Gabriella Iannuzzo (Campania)  
 Daniele Pastori (Lazio)  
 Alberto Corsini (Lombardia)  
 Katia Bonomo (Piemonte-  
 Liguria-Valle d'Aosta)  
 Antonio Manca (Sardegna)  
 Giuseppe Mandraffino  
 (Siculo-Calabra)  
 Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)  
 Marcello Rattazzi (Triveneto)  
 Massimo R. Mannarino (Umbria)



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

## Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118  
 00197 Roma

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

*Direttore Responsabile:* P. E. Zoncada

## Norme editoriali

### Pubblicità/Abbonamenti

Redazione GIA  
 Via Balzaretto, 7  
 20133 Milano  
 Tel. 0249636373  
 Fax0249633384  
 E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

### Condizioni di abbonamento

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

### Periodicità

Trimestrale

### Scopi

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

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

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

### TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

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

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

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

### Lavori originali

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

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

Il frontespizio dovrà contenere:

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

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

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

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

### Bibliografia

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

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

### Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

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

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

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

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

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

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

**Glossario:** È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

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

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

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

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

### Casi clinici

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

### Forum su Medicina, Scienza e Società

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

### NOTE PER GLI AUTORI

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

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

# PRESENTAZIONE DEL NUMERO

## ■ TERAPIA

### **Obesità nella malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica: clinica e nuove opzioni terapeutiche**

L'epidemia di obesità costituisce uno dei più importanti problemi di sanità pubblica sia nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. In particolare, l'obesità viscerale si associa allo sviluppo di eventi cardiovascolari e al rischio cardio-renale. Per tale motivo, sono stati proposti dapprima il termine di sindrome cardio-renale-metabolica e successivamente quello di "malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica" per indicare una condizione caratterizzata da interconnessioni fisiopatologiche tra fattori di rischio metabolici, cardiovascolari e renali che coesistono e si influenzano a vicenda. La rassegna descrive il ruolo dell'obesità nei principali meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome (insulino-resistenza, dislipidemia, infiammazione, stress ossidativo, disfunzione endoteliale). Infine, la rassegna prende in considerazione le attuali terapie dell'obesità basate sull'impiego degli agonisti del recettore del GLP-1 e dei doppi agonisti GLP-1/GIP e quelle in via di sviluppo che si ritiene potranno garantire una maggiore personalizzazione del trattamento dell'obesità.

### **Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease: clinical implications and novel therapeutic opportunities**

The obesity epidemic is a major public health problem in both developed and developing countries. Visceral obesity is associated with the development of cardiovascular events and cardiorenal risk. For this reason, the terms cardiorenal-metabolic syndrome and subsequently "cardiorenal disease associated with metabolic dysfunction" were proposed to indicate a condition characterized by pathophysiological interconnections between metabolic, cardiovascular, and renal risk factors that coexist and influence each other. The review describes the role of obesity in the main pathophysiological mechanisms underlying the syndrome (insulin resistance, dyslipidaemia, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction). Finally, the review examines current obesity therapies based on the use of GLP-1 receptor agonists and GLP-1/GIP dual agonists, as well as those under development that are believed to enable greater personalized obesity treatment.

## ■ PREVENZIONE

### **Prevenzione cardiovascolare nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti**

Questo documento è stato redatto da un gruppo di lavoro intersocietario, la “Consulta Intersocietaria di Cardio Prevenzione Pediatrica e Adolescenziale” (CIKAPPA), che coinvolge la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa (SIIA), la Società Italiana per lo Studio dell’Aterosclerosi (SISA) e la Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) con l’obiettivo di sensibilizzare tutti i medici e il personale sanitario coinvolti nella prevenzione cardiovascolare in età infantile ed adolescenziale. Il documento sottolinea l’importanza della promozione a livello di popolazione di diete sane, stili di vita e ambienti favorevoli e dell’identificazione precoce e gestione dei fattori di rischio cardiovascolare. Inoltre, esso descrive gli interventi raccomandati per i diversi protagonisti coinvolti nella prevenzione – famiglie, pediatri, scuole, operatori sanitari, responsabili politici, associazioni di pazienti e media. Infine, viene proposta una sintesi delle azioni per affrontare i diversi fattori di rischio cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti.

### **Cardiovascular prevention in children, adolescents and young adults**

This document was drafted by an inter-society working group, the “Inter-Society Consultation on Pediatric and Adolescent Cardioprevention” (CIKAPPA), involving the Italian Society of Pediatrics (SIP), the Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA), the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA), and the Italian Society for Cardiovascular Prevention (SIPREC). The document aims to raise awareness among all physicians and healthcare professionals involved in cardiovascular prevention in childhood and adolescence. The document emphasizes the importance of promoting healthy diets, lifestyles, and supportive environments at the population level, and of early identification and management of cardiovascular risk factors. Furthermore, it describes recommended interventions for the various stakeholders involved in prevention – families, paediatricians, schools, healthcare professionals, policymakers, patient associations, and the media. Finally, it provides a summary of actions to address the various cardiovascular risk factors in children and adolescents.

## ■ EPIDEMIOLOGIA

### **Rischio cardiovascolare in Italia: la prevenzione in prima linea**

La raccolta di informazioni sulla prevalenza e sulle tendenze temporali dei fattori di rischio costituisce una base importante per la programmazione di interventi di prevenzione sulla popolazione. Il sistema PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie in Italia), è un apparato di sorveglianza coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità, che fornisce una fotografia della diffusione e della distribuzione geografica dei fattori di rischio in Italia. A partire dal 2008 il sistema PASSI ha monitorato la prevalenza dei principali fattori di rischio delle malattie croniche non trasmissibili nella popolazione adulta (18-69 anni). PASSI d’Argento è il sistema di sorveglianza dedicato alla popolazione anziana con più di 65 anni. I dati sono raccolti da operatori sanitari delle ASL (Aziende Sanitarie Locali) con appositi questionari effettuati per via telefonica a campioni rappresentativi della popolazione. Dal 2008 al 2023 sono stati intervistati 532.115 soggetti, stratificati per età e sesso, con una rappresentanza omogenea fra le varie aree del paese.

La maggior parte dei soggetti intervistati ha almeno 1 fattore di rischio e più di un terzo presenta almeno 3 fattori di rischio. Inoltre, il 45,1% della popolazione è in eccesso ponderale; solo il 19 % raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati dall’OMS di almeno 150 minuti di attività moderata a settimana; il 24% ha abitudini tabagiche con una crescita dell’uso delle sigarette elettroniche soprattutto fra i soggetti giovani; l’ipertensione interessa il 33% della popolazione adulta e il 24% ha problemi di ipercolesterolemia. Le abitudini di vita non salutari e i fattori di rischio mostrano un gradiente Nord-Sud e sono più diffusi nelle fasce di popolazione socialmente e culturalmente svantaggiate.

### **Cardiovascular risk in Italy: prevention at the forefront**

Collecting information on the prevalence and temporal trends of risk factors is an important basis for planning population-based prevention interventions. The PASSI system (Progressi delle Aziende Sanitarie in Italia) is a surveillance system coordinated by the National Institute of Health, which provides a snapshot of the prevalence and geographic distribution of risk factors in Italy. Since 2008, the PASSI system has monitored the prevalence of the main risk factors for chronic non-communicable diseases in the adult population (18-69 years). PASSI d'Argento is the surveillance system dedicated to the elderly population over 65. The data is collected by healthcare workers from the ASL (Local Health Authorities) using specific telephone questionnaires administered to representative samples of the population. From 2008 to 2023, 532,115 subjects were interviewed, stratified by age and sex, with homogeneous representation across the various areas of the country.

Most of the subjects interviewed have at least one risk factor, and more than a third have at least three risk factors. Furthermore, 45.1% of the population is overweight; only 19% achieve the WHO-recommended levels of physical activity of at least 150 minutes of moderate activity per week; 24% smoke, with e-cigarette use increasing, especially among young people; hypertension affects 33% of the adult population, and 24% have high cholesterol. Unhealthy lifestyle habits and risk factors show a North-South gradient and are more prevalent in socially and culturally disadvantaged population groups.

## **■ TERAPIA**

### **Le nuove frontiere della modulazione della risposta immuno-infiammatoria per il trattamento della malattia cardiovascolare**

La rassegna descrive le potenzialità delle nuove terapie immunomodulatorie nell'ambito della progressione della placca e della prevenzione cardiovascolare. In particolare, vengono descritti i meccanismi immunomodulatori ed antinfiammatori vascolari ottenibili attraverso l'espansione dei linfociti Treg, i meccanismi di risoluzione dell'infiammazione tramite l'inibizione di CD47, l'inibizione dei meccanismi di citotossicità nella lesione vascolare tramite la deplezione dei linfociti CD8 e dei linfociti B, e le strategie per inibire la risposta infiammatoria a monte dell'IL-1 tramite gli inibitori delle LDL ossidate e dell'inflammasoma NLRP3. Per ciascuno di questi meccanismi, vengono descritti in dettaglio gli aspetti fisiopatologici ed i risultati dei primi studi clinici effettuati. Infine, vengono descritte le potenzialità dell'immunizzazione attiva attraverso la somministrazione di vaccini anti apo B-100, LDL e PCSK9 in grado di indurre una risposta immunitaria adattativa anti-aterogenica duratura ed altamente specifica.

### **New frontiers in immunomodulation for cardiovascular diseases**

The review describes the potential of new immunomodulatory therapies in the context of plaque progression and cardiovascular prevention. Specifically, it describes the immunomodulatory and anti-inflammatory vascular mechanisms achieved through the expansion of Treg lymphocytes, the mechanisms of inflammation resolution through CD47 inhibition, the inhibition of cytotoxicity mechanisms in vascular injury through the depletion of CD8 lymphocytes and B lymphocytes, and strategies to inhibit the inflammatory response upstream of IL-1 through inhibitors of oxidized LDL and the NLRP3 inflammasome. For each of these mechanisms, the pathophysiological aspects and the results of the initial clinical studies are described in detail. Finally, the potential of active immunization through the administration of vaccines against apo B-100, LDL, and PCSK9, capable of inducing a long-lasting and highly specific anti-atherogenic adaptive immune response, is described.

## ■ DIAGNOSTICA

### **Dalla stratificazione del rischio alla medicina di precisione: il contributo delle scienze omiche nelle malattie cardiovascolari**

La rassegna descrive le potenzialità delle scienze omiche nella valutazione del rischio cardiovascolare e la comprensione dei meccanismi molecolari per la realizzazione di una medicina cardiovascolare di precisione. L'integrazione delle differenti scienze omiche – genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica – consente di collegare la predisposizione genetica al fenotipo cardiovascolare attraverso l'acquisizione di una quantità massiva di informazioni non filtrate offrendo così una rappresentazione più completa dello stato biologico dell'individuo. Vengono descritte le potenzialità e i possibili limiti delle principali tecnologie omiche – next generation sequencing, spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare e piattaforme proteiche ad alta dimensionalità. L'approccio multi-omico consente di costruire modelli biologicamente coerenti in grado di collegare predisposizione genetica, regolazione molecolare e manifestazioni fenotipiche della malattia. La grande complessità dei data-set multi-omici si avvale del ruolo centrale dell'Intelligenza artificiale e del Machine learning nell'analisi dei dati omici applicati alle malattie cardiovascolari. Infine, viene discusso il ruolo potenziale del network multi-omico nella stratificazione del rischio cardiovascolare e nell'identificazione di nuovi fenotipi molecolari e futuri target terapeutici.

### ***From Risk Stratification to Precision Medicine: The Contribution of Omics to Cardiovascular Disease***

*The review describes the potential of omics in cardiovascular risk assessment and the understanding of molecular mechanisms for the implementation of precision cardiovascular medicine. The integration of different omics sciences – genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics – allows us to link genetic predisposition to cardiovascular phenotype through the acquisition of a massive amount of unfiltered information, thus offering a more complete representation of an individual's biological state. The potential and potential limitations of the main omics technologies – next-generation sequencing, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance, and high-dimensional protein platforms – are described. The multi-omics approach allows us to build biologically coherent models capable of linking genetic predisposition, molecular regulation, and phenotypic manifestations of disease. The great complexity of multi-omics datasets leverages the central role of artificial intelligence and machine learning in the analysis of omics data applied to cardiovascular diseases. Finally, the potential role of the multi-omics network in cardiovascular risk stratification and in the identification of novel molecular phenotypes and future therapeutic targets is discussed.*

## ■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

### ***American Heart Association 2025***

TERAPIA

# OBESITÀ NELLA MALATTIA CARDIO-RENALE ASSOCIATA A DISFUNZIONE METABOLICA: CLINICA E NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

## Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease: clinical implications and novel therapeutic opportunities

RENATA RISI, ANDREA CARAFA, DARIO NOTARNICOLA, ERNESTO MADDALONI

*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza di Roma*

### SUMMARY

Obesity is a chronic and progressive disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue, associated with a significant increase in cardiovascular and renal risk, whose prevalence is rising exponentially worldwide. Traditionally, the diagnosis of obesity has been based on body mass index (BMI), a tool that is useful in population studies but limited in its ability to distinguish between fat mass and lean mass and to assess the distribution of adipose tissue. In particular, the accumulation of visceral adipose tissue represents a key determinant of cardiometabolic risk, independently of BMI.

Recent evidence has led to the introduction of the concept of the cardiovascular–kidney–metabolic (CKM) syndrome, defined as a systemic condition characterized by pathophysiological interactions among metabolic dysfunction, cardiovascular disease, and kidney damage. Considering the central role of metabolic dysfunction, we propose referring to this syndrome as “Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease” (MACARD). Obesity, especially visceral and ectopic obesity, contributes both directly and indirectly to the progression of MACARD through mechanisms such as chronic inflammation, insulin resistance, oxidative stress, and endothelial dysfunction.

The introduction of GLP-1 receptor agonists and dual GLP-1/GIP agonists has revolutionized the treatment of obesity, demonstrating significant benefits not only in weight loss but also in cardiovascular and renal outcomes. Moreover, new next-generation molecules promise to further expand therapeutic options, promoting an increasingly personalized approach to the prevention and treatment of MACARD.

**Keywords:** *Obesity, Visceral obesity, Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome, Cardio-renal disease associated with metabolic dysfunction, GLP-1, GLP-1/GIP.*

*Indirizzo per la corrispondenza*

Ernesto Maddaloni

E-mail: [ernesto.maddaloni@uniroma1.it](mailto:ernesto.maddaloni@uniroma1.it)

## Introduzione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'obesità è una malattia cronica e progressiva, definita da accumulo di massa grassa anomalo o eccessivo che comporta un rischio per la salute (1). Dal 1980 la prevalenza mondiale dell'obesità è raddoppiata in più di 70 paesi nel mondo e il trend futuro è allarmante (2). Infatti, nel 2025 il 50% della popolazione mondiale è affetta da sovrappeso e il 18% da obesità. Anche in Italia i numeri sono altrettanto drammatici: nel 2030 si stima che circa 10 milioni di donne e 14 milioni di uomini saranno affette da sovrappeso o obesità (3).

Classicamente la diagnosi di obesità si effettua con l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI, ossia il rapporto tra peso corporeo in kg e quadrato dell'altezza in metri).

Nella popolazione caucasica, i cut-off per la definizione di sovrappeso ed obesità sono, rispettivamente, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Il BMI rappresenta uno strumento estremamente utile per una prima valutazione e per gli studi di popolazione, data la sua semplicità in termini di costi e tempi. Nonostante ciò, è bene precisare che nella sua semplicità e immediatezza rappresenta anche dei limiti, e individui con stesso BMI mostrano grande eterogeneità dal punto di vista della salute metabolica e cardiovascolare (4). Nello specifico, il BMI:

- non distingue tra massa grassa e massa magra (muscolare), rischiando così di non fare differenza tra soggetti a rischio obesità e soggetti molto muscolosi, come atleti;
- non fornisce indicazioni sulla distribuzione del tessuto adiposo, che rappresenta un fattore essenziale nella valutazione del rischio cardiovascolare, soprattutto nel rapporto tra grasso viscerale (*Visceral Adipose Tissue*, VAT), che è maggiormente associato al rischio cardiovascolare, e sottocutaneo;
- può non essere accurato in soggetti in particolari condizioni, come donne in gravidanza, anziani e atleti.

### Elenco degli argomenti trattati

- Obesità: definizione, diagnosi e classificazione.
- Malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica (MACARD).
- Principali trial clinici circa l'utilizzo di semaglutide e tirzepatide nel trattamento dell'obesità, nel contesto della MACARD.
- Farmaci di prossima generazione per il trattamento dell'obesità.

Viste le limitazioni, il BMI non può rimanere l'unico strumento di valutazione.

Per una valutazione più precisa, è possibile ricorrere a strumenti alternativi come la plicometria, che misura lo spessore delle pliche cutanee in diversi punti del corpo, la bioimpedenziometria (BIA), la densitometria corporea (DXA), la misurazione della circonferenza vita, e il rapporto circonferenza vita-altezza (WHR, *Waist-to-Height Ratio*). Valori di WHR superiori a 0,5 indicano un accumulo di VAT, rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo (SAT), a prescindere dal valore assoluto del BMI (5). È proprio l'accumulo di VAT che si associa alla patogenesi della sindrome metabolica, ossia di quell'insieme di disfunzioni metaboliche associate all'obesità quali diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa e aumentato rischio cardiovascolare.

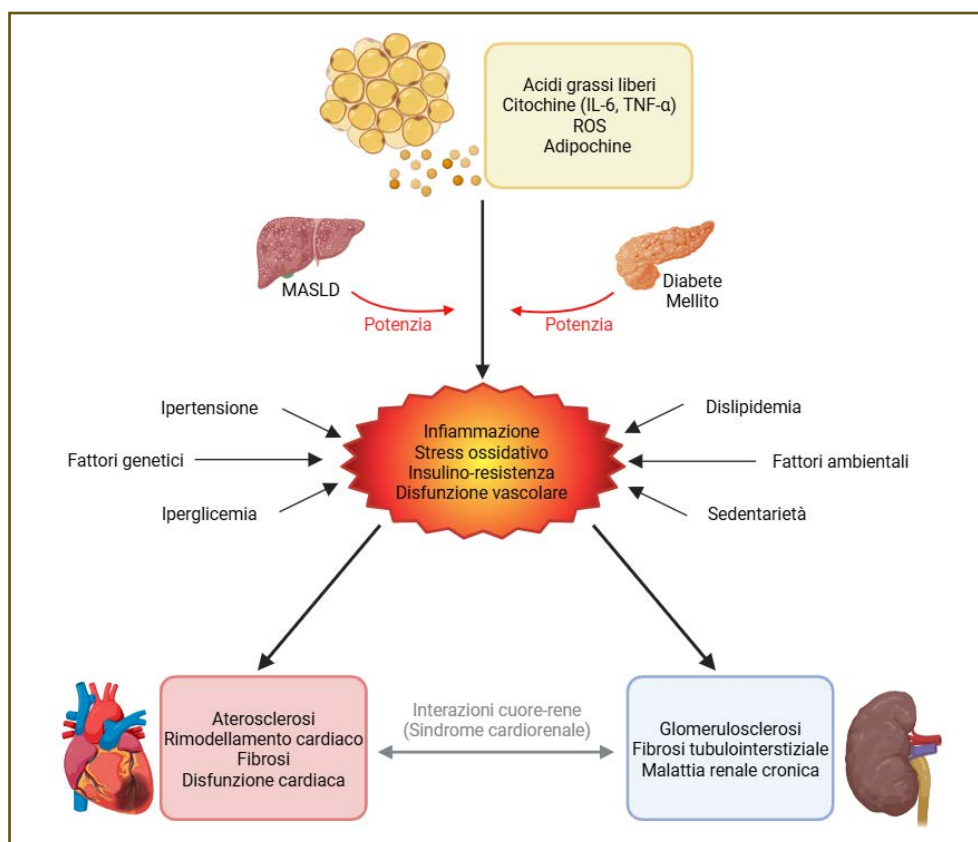
### Malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica (MACARD): quale ruolo per l'obesità

Nel corso degli ultimi decenni numerose evidenze hanno ampiamente dimostrato come l'obesità, soprattutto quella viscerale, non solo accelera i primi stadi di formazione della placca aterosclerotica ma si associa anche ad un generale aumento del rischio cardio-renale. Queste evidenze, nel 2023, hanno portato l'*American Heart Association* (AHA) ad introdurre una

nuova entità nosologica per la quale è stata conosciuta l'espressione di *Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome*. La sindrome cardio-renale-metabolica è una malattia sistemica caratterizzata da interconnessioni fisiopatologiche tra fattori di rischio metabolici, cardiovascolari e renali che coesistono e si influenzano a vicenda. Più precisamente, questa sindrome è una condizione nella quale meccanismi fisiopatologici comuni quali l'infiammazione cronica, lo stress ossidativo, l'iperglicemia, l'insulino-resistenza, l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e le disfunzioni neuro-ormonali interagiscono strettamente tra loro dando origine ad un circolo vizioso nel quale il peggioramento di un organo o apparato determina un progressivo deterioramento di tutti gli altri (6). Considerando il ruolo eziologico precoce della disfunzione me-

tabolica nella genesi delle patologie cardiorenali della CKM, tale sindrome potrebbe essere più propriamente definita come “*malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica*”, (*Metabolic dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease – MACARD*), al pari di altre patologie organiche associate all'obesità, come la *Metabolic Dysfunction-Associated Liver Disease (MASLD)*.

I meccanismi attraverso i quali l'obesità altera la funzionalità dei sistemi cardiovascolare e renale sono complessi e coinvolgono *pathways* molecolari strettamente interconnessi fra loro (*Figura 1*). L'aumento ponderale favorisce la formazione dell'aterosclerosi e della glomerulosclerosi sia indirettamente, tramite l'associazione con fattori di rischio tradizionali quali l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa e l'iperglicemia, sia direttamente mediante la se-



**Figura 1**  
Rappresentazione schematica del meccanismo patogenetico che sta alla base della MACARD.

creazione di prodotti pro-infiammatori e pro-ossidativi che contribuiscono all'instaurarsi e al perpetuarsi di meccanismi patogenetici quali l'insulino-resistenza, l'infiammazione cronica e la disfunzione endoteliale (7). Tra le varie sostanze secrete dal tessuto adiposo disfunzionale, particolarmente importante risulta essere il ruolo svolto dagli acidi grassi liberi, dalle specie reattive all'ossigeno (ROS - *Reactive Oxygen Species*), dalle citochine pro-infiammatorie IL-6 (interleuchina-6) e TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) e dalle adipochine resistina e leptina. Contestualmente l'eventuale sviluppo di comorbidità dell'obesità, quali la MASLD e il diabete mellito, può contribuire ad amplificare ulteriormente i meccanismi patogenetici responsabili del danno cardio-renale. Infine, va ricordato che, oltre al tessuto adiposo viscerale, anche il tessuto adiposo ectopico può essere una fonte locale di mediatori e può produrre danni compressivi agli organi. In questo senso, è stato osservato che l'eventuale deposizione di tessuto adiposo a livello pericardico ed epicardico può promuovere l'aritmogenesi, la disfunzione miocardica e l'aterosclerosi coronarica, mentre l'eventuale deposizione di tessuto adiposo all'interno e all'esterno del rene può contribuire all'ipertensione arteriosa e alla variabilità anomala della pressione sanguigna.

Al fine di consentire una maggiore stratificazione del rischio nonché la possibilità di intervenire con strategie terapeutiche mirate, l'AHA ha proposto anche una stadiazione in 5 stadi della MACARD (6):

- **Stadio 0:** assenza di fattori di rischio cardionefro-metabolici;
- **Stadio 1:** presenza di tessuto adiposo in eccesso e/o disfunzionale;
- **Stadio 2:** presenza di fattori di rischio metabolici e/o di malattia renale cronica (CKD - *Chronic Kidney Disease*);
- **Stadio 3:** presenza di malattia cardiovascolare subclinica in soggetti con fattori di rischio per la sindrome CKM o di condizioni

di rischio equivalenti come: CKD a rischio molto alto o rischio cardiovascolare a 10 anni molto alto;

- **Stadio 4:** presenza di malattia cardiovascolare clinica in soggetti con fattori di rischio per la sindrome CKM. Lo stadio 4 è ulteriormente diviso in stadio 4a (senza insufficienza renale) e 4b (con insufficienza renale).

Ogni stadio rappresenta un diverso livello di progressione e gravità della malattia e richiede strategie di gestione personalizzate. Lo stadio 0 ad esempio è orientato alla prevenzione primaria e al mantenimento della salute cardiovascolare, in linea con le "*Life's Essential 8*" dell'AHA: dieta sana ed equilibrata, attività fisica, cessazione del fumo, sonno adeguato, controllo del peso, gestione di colesterolo, glicemia e pressione arteriosa (8).

Ulteriori fattori che possono aumentare il rischio di progressione della MACARD (*risk-enhancing factors*) sono: etnia (es. popolazioni dell'Asia meridionale), basso status socioeconomico, familiarità per diabete o insufficienza renale, disturbi del sonno, condizioni di alterata salute mentale, malattie infiammatorie croniche, fattori di rischio specifici per sesso (menopausa precoce, complicanze della gravidanza, sindrome dell'ovaio policistico) e determinanti sociali sfavorevoli della salute.

Le differenze etniche nel rischio di MACARD sono in parte attribuibili a variazioni genetiche. Alcuni polimorfismi genetici associati al metabolismo glucidico e lipidico sono stati collegati ad un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari nei soggetti asiatici con DM2. Molto probabilmente anche le interazioni gene-ambiente giocano un ruolo rilevante nel determinare il fenotipo della MACARD. Sebbene siano necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi molecolari coinvolti e individuare nuovi bersagli terapeutici, l'identificazione del rischio genetico, tramite punteggi poligenici (PRS - *Poligenic Risk Score*), rappresenta una promettente prospettiva per la medicina personalizzata.

## Evidenze dai trial clinici per GLP-IRA e doppi agonisti nella MACARD

*Semaglutide e tirzepatide: cosa possiamo aspettarci dalle molecole già in uso*

L'introduzione degli incretino-mimetici, ossia di molecole che "mimano" gli effetti anoressizzanti e insulino-sensibilizzanti degli ormoni incretinici, ha rivoluzionato la terapia dell'obesità e della sindrome metabolica. Gli agonisti del recettore del *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP1 receptor agonists, GLP1-RA) e i doppi agonisti per il recettore del GLP1 e del *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide* (GLP1/GIP RA) rappresentano un cardine terapeutico nel trattamento dell'obesità, con efficacia consolidata sulla riduzione ponderale (*Tabella 1*) e sul rischio cardiovascolare. Nello specifico, semaglutide (GLP1-RA) e tirzepatide (doppio agonista GLP1 and GIP) sono oggi le due molecole approvate in Italia per il trattamento dell'obesità con le maggiori evidenze di efficacia cardiovascolare. Nel trial SELECT, l'uso di semaglutide 2,4 mg settimanale sottocute ha portato a riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) rispetto al placebo in soggetti con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> e storia di malattia cardiovascolare, in assenza di diabete (HR 0,80; IC 95% 0,72-0,90; P<0,001) (9). Tra gli endpoint secondari è stato riportato un effetto favorevole sull'endpoint composito renale (definito come endpoint dato da decesso per cause renali, ne-

cessità di terapia renale sostitutiva, riduzione permanente del filtrato <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, macroalbuminuria con UACR stabilmente superiore a 300 mg/g o riduzione stabile del filtrato renale <50% rispetto allo stato basale) con *hazard ratio* 0,78 (IC 95% 0,66-0,92), oltre che una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0,81, IC 95% 0.71 - 0.93), mentre per mortalità cardiovascolare non è stata raggiunta una significatività statistica (HR 0,85, IC 95% 0.71 - 1.1). I risultati sono comunque coerenti con un profilo di beneficio complessivo nella popolazione ad alto rischio arruolata (9). Questi risultati confermano i benefici cardio-renali della molecola già osservati nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (10).

Sebbene il trial che fornirà evidenze circa l'effetto di tirzepatide sulla mortalità e la morbilità delle persone con obesità senza diabete sia ancora in corso (trial SURMOUNT-MMO, ClinicalTrials.gov ID: NCT05556512), nello studio SUMMIT, tirzepatide ha già dimostrato benefici cardiovascolari in pazienti affetti da obesità e scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, riducendo il rischio di un endpoint primario composito di morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso cardiaco del 38% (IC 95%: 5%-59%) rispetto al placebo (11). Inoltre, lo studio SURPASS-CVOT ha di recente dimostrato la non inferiorità di tirzepatide rispetto a dulaglutide in termini di riduzione del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), nelle per-

**Tabella 1** - Efficacia di semaglutide e tirzepatide sulla riduzione del peso corporeo. La tabella riporta una riduzione percentuale media del peso corporeo che potrebbe essere attesa dopo trattamento per 12-18 mesi con Semaglutide o Tirzepatide nelle persone con e senza diabete mellito tipo 2 (T2D). Le percentuali riportate si basano sui dati di alcuni dei principali trial clinici randomizzati ad oggi disponibili in letteratura (18-23).

Semaglutide			Tirzepatide		
Dose settimanale	Senza T2D	Con T2D	Dose settimanale	Senza T2D	Con T2D
1.0 mg	N/A	-7.0%	5 mg	-15.0%	-7.0%, -8.1%
2.4 mg	-15.6%	-9.6%	10 mg	-19.5%	-9.5%, -10.7%
7.2 mg	-18.7%	N/A	15 mg	-20.9%	-11.7%, -13%

sone con diabete mellito di tipo 2 (12). A questo proposito è bene notare come lo studio SURPASS-CVOT sia il primo trial di efficacia e sicurezza cardiovascolare nel diabete mellito con un comparatore attivo, avendo confrontato testa a testa tirzepatide con dulaglutide, un GLP1-RA con già comprovati benefici cardiovascolari nelle persone con diabete mellito di tipo 2 (13).

Di nota, non esistono trial cardiovascolari che invece abbiano effettuato un confronto diretto tra semaglutide e tirzepatide in termine di efficacia cardio-renale. Ad oggi, il trial SURMOUNT-5 è l'unico trial di confronto testa a testa tra le due molecole, dove sono state valutate differenze di efficacia in termini di perdita di peso. Nel trial, condotto in adulti con obesità senza diabete, tirzepatide a dose massima tollerata (10 o 15 mg una volta/settimana) ha portato alla riduzione del 20,2% (IC 95% -19,1 - -21,4%) del peso corporeo, rispetto alla riduzione del 13,7% (IC 95% -12,6 - -14,9%) ottenuta con semaglutide a massimo dosaggio (differenza stimata -6,5%;  $P < 0,001$ , "modified treatment-regimen estimand"). In conclusione, sulla base dei dati sopra discussi, entrambe le molecole, semaglutide e tirzepatide, sono ad oggi la terapia farmacologica di prima linea per il trattamento dell'obesità e della MACARD associata ad essa.

#### *Farmaci di prossima generazione per il trattamento dell'obesità*

Al momento sono in studio numerose molecole in grado di agire anche su altri recettori peptidici, con l'obiettivo di massimizzare il calo ponderale, i benefici cardiorenali ed epatici, e allo stesso tempo di minimizzare gli effetti collaterali. In particolar modo, tra le molecole in più avanzata fase di sviluppo, troviamo:

La cagrilintide, ossia un analogo dell'amilina ad azione prolungata, capace di legarsi ai recettori della calcitonina e a tutti e tre i recettori noti dell'amilina. Agisce riducendo l'introito alimentare e provocando un calo ponderale. Nel trial REDEFINE 1, la combinazione a dose fissa cagrilintide-semaglutide (2,4 mg + 2,4 mg) una

volta/settimana per 68 settimane ha dimostrato di indurre una variazione media del peso di circa -20,4% in persone con BMI  $\geq 30 \text{Kg/m}^2$  o con BMI  $\geq 27 \text{Kg/m}^2$  + almeno una complicanza dell'obesità, rispetto a -3,0% ottenuta con placebo (differenza stimata -17,3%, IC 95% -16,6 - -18,1;  $P < 0,001$ ) (14).

Maridebart carfaglutide, nota anche come MariTide, è una molecola ad azione prolungata con agonismo per il recettore del GLP1 e del GIP. Essendo composta da due peptidi analoghi del GLP1 coniugati da un anticorpo monoclonale che antagonizza il recettore del GIP, possiede un'emivita di circa 21 giorni. Nel trial di fase 2, maridebart cafraglutide è stato valutato in coorti comprendenti soggetti con obesità e obesità e diagnosi di diabete mellito tipo 2. Nella coorte con obesità e diabete tipo 2, la riduzione percentuale del peso a 52 settimane varia tra -8,4% (IC 95% -5,7 - -11,0) e -12,3% (IC 95% -9,2 - -15,3) rispetto a -1,7% (IC 95% -0,6 - -1,9) con placebo.

Orforglipron, un agonista parziale selettivo ad alta affinità per il recettore del GLP1, capace di indurre l'attivazione delle proteine G che favoriscono il reclutamento della  $\beta$ -arrestina a livello del recettore stesso. La formulazione *small-molecule* viene proposta come potenziale via per una somministrazione orale con maggiore semplicità d'uso, includendo l'assenza di restrizioni rilevanti su acqua/cibo in quanto lo stato prandiale non avrebbe un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica; inoltre, viene riportata una biodisponibilità orale fino al 40% e un'emivita compresa tra 25 e 68 ore, caratteristiche coerenti con la somministrazione giornaliera. Il trial ACHIEVE-1, studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, ha valutato orforglipron (3, 12 o 36 mg/die) per 40 settimane in adulti con diabete tipo 2 trattati con sola dieta/esercizio e HbA1c 7,0-9,5%. Oltre alla riduzione dell'HbA1c (endpoint primario), lo studio documenta un segnale consistente sulla perdita di peso (endpoint secondario chia-

ve), con riduzioni dose-dipendenti del peso corporeo a 40 settimane pari a -4,5% (IC 95% -3,6 - -5,4) nei pazienti in terapia con 3 mg/die, -5,8% (IC 95% -4,7 - -6,8) nei pazienti in terapia con 12 mg/die e -7,6% (IC 95% -6,4 - -8,8) nei pazienti in terapia con 36 mg/die, rispetto alla riduzione di -1,7% del peso corporeo (IC 95% -0,8 - -2,6) con placebo. Sul piano della sicurezza, gli eventi avversi più frequenti risultano gastrointestinali, prevalentemente di intensità lieve-moderata e concentrati nella fase di titolazione della dose.

Survodutide è agonista doppio del glucagone endogeno e del GLP1, con potenza maggiore sul recettore GLP1 rispetto al recettore del glucagone, in sviluppo clinico per obesità e trattamento della steatoepatite metabolico-correlata (15). In uno studio di fase 2 in soggetti con sovrappeso/obesità senza diabete tipo 2, con schema di titolazione rapida e mantenimento fino a 46 settimane, l'endpoint primario (variazione percentuale del peso corporeo a 46 settimane) ha mostrato un effetto dose-dipendente, con riduzioni fino a -18,7% (IC 95% -16,6 - -20,8) rispetto a -2,3% (IC 95% -0,4 - -4,2%) nel gruppo

placebo; nella stessa sperimentazione è stata osservata una riduzione della circonferenza vita fino a -16,6 cm (IC 95% -14,2 - -19,1) (16). Survodutide è inoltre in studio di fase 3 sull'efficacia del trattamento della disfunzione metabolica associata a steatoepatite (MASH) con fibrosi, dove ha mostrato un miglioramento istologico della MASH senza peggioramento della fibrosi in una proporzione fino al 83% dei pazienti trattati (17).

### Conclusioni

L'obesità rappresenta una patologia drammaticamente diffusa ed eterogenea, che si associa ad aumentato rischio di malattia renale e cardiovascolare. Le terapie farmacologiche che mimano il sistema incretinico hanno portato nell'ultimo decennio a significativi cambiamenti nella gestione dell'obesità e delle comorbidità cardio-renali ad essa associata (MACARD). Le nuove molecole in via di sviluppo aiuteranno ancora di più la personalizzazione della terapia e dunque la prevenzione della MACARD.

#### RIASSUNTO

L'obesità è una malattia cronica e progressiva caratterizzata da un accumulo eccessivo di tessuto adiposo, associata a un significativo aumento del rischio cardiovascolare e renale, la cui prevalenza sta crescendo in modo esponenziale a livello globale. Tradizionalmente, la diagnosi di obesità si basa sull'indice di massa corporea (BMI), strumento utile negli studi di popolazione ma limitato nella capacità di distinguere tra massa grassa e magra e di valutare la distribuzione del tessuto adiposo. In particolare, l'accumulo di tessuto adiposo viscerale rappresenta un determinante chiave del rischio cardio-metabolico, indipendentemente dal BMI.

Recenti evidenze hanno portato all'introduzione del concetto di sindrome cardio-renale-metabolica (*Cardiovascular-Kidney-Metabolic*, CKM), definita come una condizione sistemica caratterizzata da interazioni fisiopatologiche tra disfunzione metabolica, malattia cardiovascolare e danno renale. Considerando il ruolo centrale della disfunzione metabolica, tale sindrome viene da noi proposta come "malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica" (*Metabolic Dysfunction-Associated Cardio-Renal Disease*, MACARD). L'obesità, soprattutto viscerale ed ectopica, contribuisce in modo diretto e indiretto alla progressione della MACARD attraverso meccanismi quali infiammazione cronica, insulino-resistenza, stress ossidativo e disfunzione endoteliale.

L'introduzione degli agonisti del recettore del GLP-1 e dei doppi agonisti GLP-1/GIP ha rivoluzionato il trattamento dell'obesità, dimostrando benefici significativi non solo sulla perdita di peso, ma anche sugli esiti cardiovascolari e renali. Inoltre, nuove molecole di prossima generazione promettono di ampliare ulteriormente le opzioni terapeutiche, favorendo un approccio sempre più personalizzato alla prevenzione e al trattamento della MACARD.

**Parole chiave:** *Obesità, obesità viscerale, Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome, malattia cardio-renale associata a disfunzione metabolica, GLP-1, GLP-1/GIP.*

## Questionario di autovalutazione

### 1. La MACARD (Metabolic dysfunction Associated Cardio-Renal Disease)

- a) È la coesistenza tra insufficienza renale cronica e diabete mellito tipo 2.
- b) È una condizione di recente definizione data dall'interazione di diverse condizioni patologiche che portano a un aumento del rischio cardiovascolare.
- c) È una patologia di esclusiva pertinenza internistica.
- d) È una condizione non influenzata dalla genetica che non presenta nessuna differenza etnica.
- e) Nessuna delle precedenti.

### 2. Quali di questi fattori NON è determinante degli stadi della MACARD?

- a) Presenza di rischio cardiovascolare a 10 anni molto elevato.
- b) Presenza di tessuto adiposo in eccesso.
- c) Presenza di microalbuminuria.
- d) Utilizzo di anticoagulanti.
- e) Dialisi.

### 3. Quale tra questi fattori non è indicato dalla American Heart Association come fattore di rischio della MACARD?

- a) Sonno di scarsa qualità.
- b) Basso status socioeconomico.
- c) Menopausa precoce.
- d) Etnie specifiche.
- e) Tutti i precedenti sono fattori di rischio noti e considerati.

### 4. Indicare la affermazione falsa in merito al trial SELECT su semaglutide

- a) Ha confrontato l'uso di semaglutide sottocutanea settimanale a dosaggio intermedio di 1 mg con placebo.
- b) Ha messo in evidenza una protezione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori di circa il 20%.
- c) È stato condotto su soggetti in assenza di storia di diabete mellito.
- d) Ha dimostrato una prevenzione dell'insorgenza di insufficienza renale cronica.

- e) Ha arruolato anche soggetti con BMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ .

### 5. Indicare la affermazione corretta in merito a Tirzepatide

- a) Il trial SURMOUNT-MMO, ad oggi già terminato, ha fornito forti evidenze sulla mortalità e morbilità delle persone con obesità e senza diabete.
- b) Non è inferiore alla Dulaglutide nella riduzione del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori nelle persone che hanno diabete mellito tipo 2.
- c) È sempre stata confrontata con placebo e mai con altri GLP-1 RA.
- d) Nonostante l'efficacia sul rischio cardiovascolare, al momento non ha indicazione nel trattamento della malattia renale cronica.
- e) Tutte le precedenti sono errate.

### 6. Indicare la affermazione falsa sui farmaci di prossima generazione per il trattamento dell'obesità

- a) L'associazione tra Cagrilintide e semaglutide settimanale ha portato a una perdita di oltre il 20% di peso rispetto al placebo
- b) Maridebart carfaglutide (MariTide) è un nuovo farmaco per l'obesità in fase di studio con emivita molto lunga e possibilità di somministrazione mensile.
- c) L'orforglipron è una molecola molto simile alla semaglutide orale, con simili interferenze con cibo e alimenti e che possiede gli stessi dosaggi della semaglutide orale.
- d) Survodutide è un farmaco in fase di studio che sta ricevendo particolare attenzione per la sua efficacia nel trattamento della disfunzione metabolica associata a steatoepatite.

*Risposte corrette:  
1-B, 2-D, 3-E, 4-A, 5-E, 6-C*

## Bibliografia

- World Health Organization [Internet]. [citato 3 gennaio 2026]. Obesity and overweight. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 6 luglio 2017; 377(1): 13-27.
- World Obesity Federation [Internet]. [citato 3 gennaio 2026]. World Obesity Atlas 2025. Disponibile su: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025>
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo 2025; 13(3): 221-262.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* settembre 2019; 7(9): 715-725.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 14 novembre 2023; 148(20): 1636-1664.
- Powell-Wiley TM, Poirier CP, Burke VCLE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 25 maggio 2021; 143(21): e984-1010.
- Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2 agosto 2022; 146(5): e18-43.
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 14 dicembre 2023; 389(24): 2221-32.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 11 luglio 2024; 391(2): 109-121.
- Rubin EJ, Leopold J, Morrissey S. NEJM at AHA - Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 30 gennaio 2025; 392(5): e16.
- Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, et al. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 18 dicembre 2025; 393(24): 2409-2420.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 13 luglio 2019; 394(10193): 121-130.
- Garvey WT, Blüher M, Osorto Contreras CK, Davies MJ, Winning Lehmann E, Pietiläinen KH, et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 14 agosto 2025; 393(7): 635-647.
- Zimmermann T, Thomas L, Baader-Pagler T, Haebel P, Simon E, Reindl W, et al. BI 456906: Discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. *Mol Metab.* dicembre 2022; 66: 101633.
- le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, Startseva E, Unsel A, Hennige AM. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* marzo 2024; 12(3): 162-173.
- Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med.* 25 luglio 2024; 391(4): 311-319.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 13 marzo 2021; 397(10278): 971-984.
- Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J, Kabisch M, Kandler K, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* novembre 2025; 13(11): 949-963.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 21 luglio 2022; 387(3): 205-216.
- Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 14 agosto 2021; 398(10300): 583-598.
- Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 13 novembre 2021; 398(10313): 1811-1824.
- Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 7 novembre 2023; 330(17): 1631-1640.

**PREVENZIONE**

# **PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEI BAMBINI, NEGLI ADOLESCENTI E NEI GIOVANI ADULTI**

**Documento della Consulta Intersocietaria Cardio  
Prevenzione Pediatrica e Adolescenziale (CIKAPPA)  
A Call-to-Action di SIP, SIIA, SISA e SIPREC**

## **Cardiovascular Prevention in Children, Adolescents, and Young Adults**

**Document of the Inter-Society Council for Pediatric  
and Adolescent Cardiovascular Prevention (CIKAPPA)  
A Call-to-Action of SIP, SIIA, SISA, and SIPREC**

**SIMONETTA GENOVESI<sup>1,2</sup>, ROBERTO VOLPE<sup>3</sup>, DAVIDE AGNOLETTI<sup>4</sup>,  
SIMONETTA BELLONE<sup>5</sup>, GIANNI BONA<sup>5</sup>, MANUELA CASULA<sup>6,7</sup>, LUIGI GENTILE<sup>8</sup>,  
FRANCESCA SALADINI<sup>9</sup>, RINO AGOSTINIANI<sup>10</sup>, AGOSTINO VIRDIS<sup>11</sup>,  
ALBERICO L. CATAPANO<sup>6,7</sup>, MASSIMO VOLPE<sup>12,13</sup>, MARCO GIUSSANI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan; <sup>2</sup>Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milan; <sup>3</sup>Health and Safety Unit (SPP), National Research Council (CNR), Roma;

<sup>4</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna;

<sup>5</sup>Division of Pediatrics, Department of Health Sciences, Università del Piemonte Orientale, Novara;

<sup>6</sup>IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milan; <sup>7</sup>Epidemiology and Preventive Pharmacology Service (SEFAP), Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan;

<sup>8</sup>Diabetic Clinic, Hospital of Asti; <sup>9</sup>Cardiology Unit, Città della Town Hospital, Padova;

<sup>10</sup>Department of Pediatrics, San Jacopo Hospital, Pistoia; <sup>11</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; <sup>12</sup>Clinical and Molecular Medicine Department, Sapienza University of Rome; <sup>13</sup>IRCCS San Raffaele, Rome



*Indirizzo per la corrispondenza*

Simonetta Genovesi

E-mail: [simonetta.genovesi@unimib.it](mailto:simonetta.genovesi@unimib.it)

**SUMMARY**

Cardiovascular and cerebrovascular diseases (CVDs), primarily driven by atherosclerosis, remain the leading cause of mortality worldwide and represent a major healthcare burden. Mounting evidence demonstrates that atherosclerotic processes begin in childhood, with lipid streaks detectable as early as the first decade of life. The increasing prevalence of obesity, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, and other modifiable cardiovascular risk factors (CVRFs) in children and adolescents highlights the urgent need for prevention strategies starting early in life.

This document, jointly produced by the Italian Society of Pediatrics (SIP), the Italian Society of Hypertension (SIIA), the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA), and the Italian Society for Cardiovascular Prevention (SIPREC), all associated within the Inter-Society Council for Pediatric and Adolescent Cardiovascular Prevention (CIKAPPA), emphasizes that atherosclerosis should be considered a disease with its roots in childhood and that true primary prevention must begin from pregnancy and birth. Two possible and complementary levels of intervention should be considered:

- 1) population-wide promotion of healthy diets, lifestyles, and supportive environments; and
- 2) early identification and management of specific CVRFs in children and adolescents. The involvement of multiple stakeholders – families, pediatricians, schools, healthcare professionals, policymakers, patient associations, and the media – is crucial to ensure the effectiveness of prevention interventions. Particular attention must be given to obesity, as both an independent risk factor and a driver of additional metabolic and vascular risks.

Fighting CVDs requires a paradigm shift: preventive action must start early, be comprehensive, and mobilize all sectors of society. Only by addressing cardiovascular risk during childhood can the future burden of CVDs be effectively reduced.

**Keywords:** *Atherosclerosis, cardiovascular prevention, cardiovascular risk factors, pediatric health.*

**Introduzione**

Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD) sono le principali cause di morte in tutto il mondo e hanno come denominatore comune l'aterosclerosi (1). È quindi evidente che la prevenzione dell'aterosclerosi dovrebbe essere la principale azione per ridurre mortalità, disabilità e spesa sanitaria nel nostro Paese (2, 3). Le prime alterazioni vascolari aterosclerotiche possono essere presenti già nel primo decennio di vita. La velocità con cui l'aterosclerosi si sviluppa è proporzionale alla presenza di fattori di rischio, spesso già riscontrabili nell'infanzia e nell'adolescenza. In questo contesto, il prevedibile futuro aumento delle CVD diventerà un grave problema sanitario e sociale, soprattutto in considerazione dell'epidemia di obesità che interessa i giovani.

Sovrappeso (OW) e obesità (OB) che aumentano a livello globale costituiscono una minaccia la salute cardiovascolare (CV) e l'a-

spettativa di vita delle generazioni più giovani (4). Diete e stili di vita malsani favoriscono l'OB e lo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolare (*cardiovascular risk factors*, CVRF). Controllarli durante l'infanzia e l'adolescenza significa prevenire le CVD in età adulta (5). È quindi indispensabile garantire scelte alimentari e stili di vita più sani nei bambini e adolescenti. È perciò fondamentale sensibilizzare i medici e il personale sanitario che si occupano di giovani. Una vera prevenzione primaria dovrebbe iniziare dalla gravidanza (6) e dalla nascita, per contrastare le diverse influenze epigenetiche che, nel corso della vita, favoriscono lo sviluppo di CVD. Questo approccio dovrebbe rivolgersi all'intera popolazione, promuovendo per tutti diete e stili di vita sani sin dalla nascita. Nel contempo, è fondamentale l'identificazione precoce e la gestione dei CVRF modificabili nei bambini e negli adolescenti. Per una maggior efficacia, i due approcci preventivi andrebbero implementati insieme.

Questo documento è redatto da un gruppo di lavoro intersocietario, la “Consulta Intersocietaria di Cardio Prevenzione Pediatrica e Adolescenziale” (CIKAPPA), che coinvolge la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa (SIIA), la Società Italiana per lo Studio dell’Aterosclerosi (SISA) e la Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC). I suoi obiettivi sono sensibilizzare tutti i medici e il personale sanitario coinvolti nella prevenzione cardiovascolare. Una prevenzione efficace richiede azioni sull’ambiente in cui vivono i ragazzi. È quindi essenziale coinvolgere i decisori politici a tutti i livelli, le istituzioni educative, i mass media e le associazioni dei pazienti. Infine, decisiva e ineludibile è la partecipazione delle famiglie. Il documento vuole essere uno stimolo per l’intera società per sostenere anche piccoli ma progressivi cambiamenti. A tal fine, il documento propone una serie di azioni per affrontare ogni aspetto del problema.

### **Fattori di rischio cardiovascolare e comportamenti a rischio in bambini, adolescenti e giovani adulti**

#### *Primi mille giorni*

L’avvento dell’epigenetica, ovvero la nozione che l’ambiente può modificare l’espressione fenotipica senza alterare la sequenza del DNA e che le prime fasi della vita sono le più sensibili alle modificazioni epigenetiche, ha profonde implicazioni per la prevenzione delle malattie non trasmissibili. Questi concetti attribuiscono nuove responsabilità ai pediatri: se da un lato forniscono le basi teoriche per efficaci azioni di prevenzione, dall’altro devono anche farli riflettere sulle future implicazioni dei loro trattamenti in termini di costi/benefici. La maggiore sensibilità ai cambiamenti epigenetici si verifica durante i primi mille giorni, dal concepimento alla fine del secondo anno di vita. In generale, avere genitori sani, giovani, non in sovrappeso, non fumatori, che

fanno sport e non consumano alcol o droghe è sicuramente benefico per la salute del nascituro (7, 8). Dopo la nascita, fattori nutrizionali, metabolici e ambientali contribuiscono alla programmazione della salute cardiovascolare per tutta la vita (9). I bambini di basso peso alla nascita spesso sviluppano un “fenotipo parsimonioso”, caratterizzato da insulino-resistenza (*insulin-resistance*, IR) (10). In questi neonati, dopo la nascita, un apporto calorico mirato a favorire un rapido recupero di peso, crea le condizioni per lo sviluppo di sovrappeso, ipertensione, dislipidemia e intolleranza al glucosio. Il rapido recupero di peso è essenziale nei bambini di peso molto basso, ma per quelli che non hanno un peso molto basso alla nascita la preoccupazione per futuri problemi metabolici suggerirebbe un recupero ponderale più graduale. Il parto vaginale e il precoce contatto con la pelle della mamma favoriscono la formazione di un appropriato microbiota intestinale (11, 12). La composizione del microbiota può essere negativamente influenzata dall’uso di antibiotici, aumentando il rischio di obesità e disturbi metabolici (13). Si raccomanda l’allattamento al seno esclusivo almeno fino a sei mesi (14). Il latte materno fornisce adeguati nutrienti, le naturali difese immunitarie, altri importanti fattori bioattivi e la corretta formazione del microbiota (14, 15). Continuare l’allattamento al seno durante lo svezzamento (16) e allattare più a lungo sono stati associati a un più corretto incremento dell’indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) (15). Lo svezzamento dovrebbe iniziare a 6 mesi, poiché un inizio precoce aumenta il rischio di sviluppare obesità (17). L’introduzione di una varietà di alimenti, tra cui frutta e verdura, favorisce la diversificazione della dieta e sostiene una crescita adeguata (18). L’eccessiva assunzione di proteine e zuccheri semplici è associata allo sviluppo di un BMI più elevato (19). La Dieta Mediterranea è il modello che i genitori dovrebbero proporre ai figli fin dalla più tenera età.

### Obesità

OW e OB sono gravi problemi sanitari per la loro grande prevalenza. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2022 nel mondo oltre 390 milioni di soggetti tra i 5 e i 19 anni erano OW e circa 160 milioni OB. Tra i bambini di meno di 5 anni, 37 milioni erano OW, con un marcato incremento nei paesi a reddito medio/basso (20). In Europa, l'Italia è ai primi posti per eccesso ponderale infantile: il 19% dei bambini è OW e il 9,8% OB, con gradiente crescente dal settentrione al meridione (21). Il BMI è lo standard per identificare OW e OB nella popolazione pediatrica. Per la classificazione le tabelle più utilizzate sono quelle dell'OMS, dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) o dell'International Obesity Task Force (IOTF) (22). Si definisce OW se il BMI è pari o superiore all'85° percentile ma inferiore al 95° per età e sesso, e OB se pari o superiore al 95° percentile. Il BMI, tuttavia, presenta alcune limitazioni: non stima il grasso corporeo e non tiene conto delle differenze tra i gruppi etnici (5). Per superare queste limitazioni, è stato proposto l'Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics (EOSS-P) per classificare i bambini con obesità in base alle comorbidità correlate e ai fattori che possono influenzare la gestione del peso (23). L'OB infantile aumenta di circa cinque volte la probabilità di OB nell'età adulta ed è strettamente correlata allo sviluppo di CVD (24). In particolare, un rapido e precoce aumento di peso durante l'infanzia è un forte indicatore di successive disfunzioni metaboliche (25). Ma anche la distribuzione del grasso corporeo gioca un ruolo fondamentale. Tra i vari fenotipi dell'obesità, l'accumulo di grasso viscerale è più fortemente correlato alle complicanze metaboliche. Tradizionalmente, il BMI è stato l'indicatore antropometrico più comune per definire il sovrappeso e l'obesità nei bambini. Tuttavia, il BMI non distingue tra massa grassa e massa magra e non indica la distribuzione del tessuto adiposo. Pertanto, la circonferenza della vita ha attirato l'attenzione

come indicatore più affidabile dell'adiposità centrale e del rischio cardiometabolico (26). In alternativa, il rapporto vita-altezza (*waist-to-height ratio*, WtHR) sembra un marker superiore per il futuro rischio cardiovascolare, in quanto indipendente dalla età (27). A differenza del BMI, il WtHR rimane costante indipendentemente dall'età e dal sesso e ha dimostrato associazioni più forti con marcatori quali insulino-resistenza, pressione sanguigna elevata e dislipidemia. È stato proposto un valore soglia di WtHR pari a 0,5 come limite semplice e pratico, suggerendo che avere la circonferenza della vita superiore alla metà dell'altezza potrebbe identificare i bambini a più alto rischio cardiometabolico, indipendentemente dall'età o dallo stadio puberale (27, 28). L'eccesso di peso nell'infanzia è connesso a diverse anomalie metaboliche, tra cui l'insulino-resistenza (IR), l'alterata regolazione del glucosio, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa (26, 29). Ciascuna complicanza sarà discussa in capitoli dedicati.

### Iipertensione

L'ipertensione è un importante CVRF sia nell'infanzia che nell'adolescenza. Per ottenere misurazioni affidabili della pressione arteriosa (PA), la misurazione deve essere effettuata sia in ambulatorio che al di fuori dell'ambulatorio, con un dispositivo validato e un bracciale adeguato. I bambini sono ipertesi se i valori di PA sistolica e/o diastolica superano il 95° percentile per sesso, statura ed età. Tuttavia, non vi è accordo su quali tabelle di riferimento utilizzare, a che età introdurre valori soglia fissi e quali valori adottare per diagnosticare l'ipertensione (*Tabella 1*) (30-32).

Una meta-analisi di 271 studi ha rivelato che la prevalenza dell'ipertensione essenziale nei bambini è di circa il 4%, il che la rende una delle principali malattie non trasmissibili in età pediatrica (33). Diverse osservazioni hanno anche sfatato l'idea che l'ipertensione nei bambini sia essenzialmente secondaria (34). In particolare, negli ultimi decenni, l'OB è di-

**Tabella 1** - Criteri per la definizione di ipertensione secondo l'American Academy of Pediatrics (AAP), la European Society of Hypertension (ESH) e la European Society of Cardiology (ESC).

Definizione di ipertensione	Età <13 anni	Età ≥13 anni e <16 anni	Età ≥16 anni
AAP	Pressione sistolica e/o diastolica ≥95° percentile*	Pressione sistolica ≥ 130 mmHg e/o diastolica ≥ 80 mmHg	Pressione sistolica ≥130 mmHg e/o diastolica ≥80 mmHg
ESH	Pressione sistolica e/o diastolica ≥95° percentile**	Pressione sistolica e/o diastolica ≥95° percentile**	Pressione sistolica ≥140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg
ESC	Pressione sistolica e/o diastolica ≥95° percentile*	Pressione sistolica e/o diastolica ≥95° percentile*	Pressione sistolica ≥130 mmHg e/o diastolica ≥85 mmHg

\*I nomogrammi di riferimento sono ottenuti da una popolazione di soggetti normopeso.

\*\*I nomogrammi di riferimento sono ottenuti da una popolazione che include soggetti in eccesso ponderale.

ventata sempre più diffusa tra i bambini. Questa epidemia è stata accompagnata da un aumento della prevalenza dell'ipertensione infantile sia nei paesi a basso reddito che in quelli a reddito medio (35). Queste nuove evidenze suggeriscono che l'ipertensione primaria dovrebbe essere considerata la causa principale dell'ipertensione nei bambini, al contrario di altre potenziali cause come l'ipertensione secondaria. Valori precocemente elevati della PA implicano l'insorgenza di alterazioni metaboliche, emodinamiche ed endoteliali, predisponenti all'ipertensione nell'età adulta (36). L'ipertensione pediatrica è associata a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, morte prematura (37) e danni precoci a cuore e vasi sanguigni (38). Vi è una forte correlazione tra eccesso di peso e PA elevata: un bambino OW ha probabilità più che doppia di essere iperteso rispetto a un coetaneo di peso normale (6,8% vs 2,6%). Questo rapporto aumenta fino a oltre sei volte negli OB (33). La prevalenza di ipertensione pediatrica è aumentata negli ultimi decenni parallelamente all'aumento dell'eccesso di peso (4). Questa tendenza è evidente anche nei paesi sottosviluppati (39). Diversi meccanismi collegano l'OB pediatrica all'ipertensione. La circonferenza della vita si è dimostrata superiore al BMI nell'identificare l'ipertensione nei bambini OB ed è correlata ai valori di PA in tutte le classi ponderali (40). L'eccesso di tessuto adiposo comporta un au-

mento dell'attività del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, nonché l'IR. L'OB innesca una infiammazione cronica di basso grado e aumenta lo stress ossidativo, causando disfunzione endoteliale e aumento della rigidità arteriosa. Inoltre, l'aumento dei livelli di leptina, promuovendo anch'essi l'attivazione simpatica, e la riduzione dell'adiponectina compromettono le proprietà vasodilatatorie (41, 42). L'ipertensione sistolica isolata è una condizione peculiare che interessa i giovani, soprattutto se praticano sport. Potrebbe essere causata da una maggiore elasticità delle arterie, con onde incidenti e riflesse che si sovrappongono, comportando una falsa PA sistolica periferica elevata, mentre la PA centrale rimane bassa. Per distinguere questa condizione dalla vera ipertensione, si dovrebbero valutare la PA fuori dall'ambulatorio, i profili di rischio CV, i danni d'organi e la PA centrale (43).

#### *Dislipidemie*

Tra i CVRF, la dislipidemia svolge un ruolo cruciale (44). Livelli lipidici elevati durante l'infanzia e l'adolescenza sono fortemente associati allo sviluppo e alla progressione dell'aterosclerosi, predisponendo gli individui a eventi CV maggiori in età adulta (45, 46). Queste evidenze sottolineano l'importanza di riconoscere e trattare precocemente questo fattore di rischio.

La dislipidemia in età pediatrica può avere diverse cause. Le forme primarie derivano da alterazioni genetiche che influenzano il metabolismo lipidico, come l'ipercolesterolemia familiare (*familial hypercholesterolemia*, FH). La FH è una malattia autosomica a trasmissione codominante, caratterizzata da un marcato aumento del colesterolo LDL fin dalla nascita e da un rischio elevato di aterosclerosi precoce. La forma eterozigote colpisce circa 1 persona su 250, mentre quella omozigote è più rara e clinicamente più grave (47, 48). Le dislipidemie secondarie, invece, derivano da patologie come diabete, ipotiroidismo, insufficienza epatica o renale e obesità, oltre che dall'uso di alcuni farmaci o da abitudini di vita non salutari, come dieta scorretta, consumo eccessivo di alcol e scarsa attività fisica (49).

Le linee guida attuali considerano anomali i seguenti valori riportati in *Tabella 2* (50). I dati epidemiologici mostrano che circa il 15% dei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni e il 25% degli adolescenti tra 12 e 19 anni presentano almeno un parametro lipidico alterato, con una prevalenza che sale fino al 40% tra i soggetti obesi (51-54).

Considerato l'esordio precoce e la natura progressiva dell'aterosclerosi, esiste un ampio consenso sull'importanza dello screening precoce dei disturbi lipidici. Le linee guida statunitensi raccomandano lo screening universale tra i 9 e gli 11 anni e nuovamente tra i 17 e i 21 anni, con controlli anticipati nei bambini con familiarità per malattie cardiovascolari ateroscleroti-

che precoci o patologie genetiche note (50). In Italia non esistono al momento raccomandazioni analoghe. Gli interventi non farmacologici, come la correzione dello stile alimentare e l'ottimizzazione dell'attività fisica, insieme alle terapie farmacologiche quando necessarie, costituiscono i pilastri delle strategie di gestione finalizzate a migliorare il profilo lipidico e a ridurre il rischio CV a lungo termine.

#### *Insulino-resistenza, prediabete e diabete mellito di tipo 2*

OW e OB sono fortemente associati a un cluster di fattori di rischio metabolico, tra cui IR, prediabete (preDM) e diabete mellito di tipo 2 (DM2) (29, 55). L'IR riflette una ridotta sensibilità dei tessuti periferici all'insulina, con conseguente alterazione dell'assorbimento e dell'utilizzo del glucosio. È frequente nei soggetti in sovrappeso, principalmente a causa dell'accumulo di tessuto adiposo viscerale, metabolicamente attivo e capace di indurre infiammazione cronica di basso grado e ulteriore IR (56, 57). La valutazione dell'IR in età pediatrica è complessa, poiché durante la pubertà può manifestarsi una forma fisiologica transitoria e i valori variano in base ad età, sesso ed etnia (29). Diversi indici basati su glicemia e insulinemia a digiuno sono stati proposti in letteratura (57).

La prevalenza media di preDM nei bambini e adolescenti obesi è stimata intorno al 17%, con un rischio circa triplo rispetto ai coetanei normopeso e una forte eterogeneità tra studi (3-56%) (58). In Italia, uno studio recente ha ri-

**Tabella 2** - Valori di riferimento per i lipidi plasmatici (50).

	Accettabile mg/dL	Borderline mg/dL	Alto mg/dL	Basso mg/dL
Colesterolo totale	<170	170-199	>200	
Colesterolo LDL	<110	110-129	>130	
Trigliceridi <9 anni	<75	75-99	>100	
Trigliceridi ≥10 anni	<90	90-129	>130	
Colesterolo HDL	>45	35-45		<35
Lipoproteina(a)	<30	30-50	>50	

levato una prevalenza del 22,8% nei bambini in sovrappeso o obesi di età inferiore ai 10 anni (59). Il DM2 rappresenta oggi il 20-33% delle nuove diagnosi di diabete in età pediatrica, con una prevalenza complessiva di circa l'1,3%, e una maggiore incidenza tra alcune etnie non caucasiche (60).

Poiché le condizioni prediabetiche aumentano il rischio CV e la progressione verso DM2 (55, 61, 62), il loro riconoscimento precoce e l'intervento tempestivo sono essenziali per preservare la funzione beta-cellulare (56). Tutte le linee guida raccomandano nei bambini e adolescenti con preDM uno stile di vita sano come primo approccio. Il DM2 richiede l'associazione di modifiche comportamentali e terapia farmacologica: nella maggior parte dei casi i pazienti trattati con metformina e insulina possono sospendere quest'ultima entro 2-6 settimane; se l'insulina glicata (HbA1c) rimane  $\geq 7\%$ , si può aggiungere un agonista del GLP-1 approvato per l'età pediatrica (60). Nei casi refrattari (HbA1c  $> 9\%$ ) è necessaria terapia insulinica continuativa (62, 63). Il monitoraggio deve includere HbA1c ogni tre mesi e screening annuale per retinopatia e albuminuria (63, 64).

### *Iperuricemia*

L'acido urico (*uric acid*, UA) sierico può alzarsi per aumento di sintesi o diminuita escrezione di acido urico. Inoltre, il consumo eccessivo di zuccheri semplici, soprattutto fruttosio, stimola la produzione di UA. L'eccessiva assunzione di fruttosio si verifica nei bambini attraverso le bevande zuccherate e comporta altri disturbi metabolici, come l'aumento di trigliceridi, di VLDL-colesterolo e fegato grasso (65). Negli adulti, livelli elevati di UA costituiscono un fattore di rischio indipendente per mortalità e ipertensione arteriosa (66) e sono associati al rischio di CVD e mortalità per tutte le cause nei pazienti coronaropatici (67). Nei bambini, diversi studi hanno dimostrato una relazione tra UA e PA (68, 69). Due studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la riduzione far-

macologica dell'UA ha normalizzato i livelli pressori in adolescenti con PA elevata. Questo conferma il ruolo causale dell'UA nell'ipertensione pediatrica (70, 71). Inoltre, l'intervento dietetico-comportamentale è meno efficace nel ridurre la PA nei bambini ipertesi con UA elevato (72).

### *Fumo di tabacco*

L'esposizione al tabacco, sia attiva sia passiva, aumenta in modo significativo il rischio di CVD, come cardiopatia ischemica e ictus, attraverso l'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, oltre a favorire l'aterosclerosi (73). Evidenze epidemiologiche, osservazionali e sperimentali dimostrano le conseguenze CV dannose dell'esposizione al fumo passivo nei bambini. Esistono numerosi meccanismi attraverso i quali il fumo passivo esercita i suoi effetti nocivi, tra cui l'attivazione di processi infiammatori, la disfunzione endoteliale, l'aumento della rigidità vascolare e l'alterazione della funzione autonoma. Inoltre, l'esposizione al fumo passivo durante l'infanzia è associata alla presenza concomitante di più fattori di rischio cardiometabolici, come OB, dislipidemia e IR (74). Lo studio *Cardiovascular Risk in Young Finns* ha inoltre evidenziato che i figli di fumatori presentano un rischio aumentato di sviluppare placche aterosclerotiche carotidee in età adulta (75).

Una tassazione elevata sui prodotti del tabacco e una regolamentazione rigorosa delle sigarette elettroniche sono elementi importanti e ben documentati nella riduzione del consumo di tabacco (76). Tuttavia, è essenziale aumentare la consapevolezza tra gli studenti delle scuole medie e superiori riguardo ai rischi per la salute legati al fumo, ai benefici della cessazione e ai metodi disponibili per raggiungere questo obiettivo (come il counselling e i trattamenti farmacologici) (77-79). Le motivazioni per smettere di fumare sono molteplici e includono ragioni di salute, economiche e legate all'aspetto estetico (come l'alito cattivo, l'odore sgrade-

vole, l'ingiallimento delle dita e i cambiamenti nel colorito della pelle), oltre a fattori psicologici come l'autostima e la dipendenza.

Smettere di fumare è difficile ma non impossibile, e numerosi strumenti possono supportare il processo di cessazione, tra cui il counselling da parte di amici o del proprio medico di base, così come i trattamenti farmacologici (78). I coetanei svolgono un ruolo cruciale durante l'adolescenza, esercitando influenze sia positive sia negative. Comunicare messaggi preventivi – centrati su stili di vita sani e sul valore sociale della prevenzione – in modo interattivo e con un linguaggio vicino agli studenti può incrementare significativamente il coinvolgimento e migliorare gli esiti delle strategie preventive.

### *Alcol*

L'alcol può causare danni cerebrali irreversibili in bambini e adolescenti. Il precoce consumo di alcol correla con una maggiore probabilità di incidenti, comportamenti sessuali rischiosi, gravidanze indesiderate e risultati scolastici e sociali scarsi (80, 81). Il consumo precoce di alcol è associato a disturbi legati all'uso di alcol in età adulta (82). In età adulta, l'alcol è associato a demenza, malattie epatiche, pancreatite, vari tipi di cancro, CVD e DM2. Alcuni studi hanno suggerito che la relazione tra alcol e queste patologie segue una curva a J, con un consumo moderato associato a effetti protettivi (83). Tuttavia, una meta-analisi di 56 studi di randomizzazione mendeliana (84) ha dimostrato che anche bevitori moderati trarrebbero un beneficio CV eliminando l'alcol. Va ricordato che l'enzima alcol-deidrogenasi, principale responsabile della detossificazione dall'alcol, è carente fino ai 18-20 anni. Pertanto, gli effetti dell'alcol sono maggiori nei bambini e durano più a lungo.

### *Dieta, cibo spazzatura, alimenti ultra-processati*

Una dieta corretta è essenziale per una buona salute. Ciò è ancora più vero nei bambini, che possono essere esposti a errori alimentari

precoci per lungo tempo, con cattive abitudini più difficili da modificare. I genitori che seguono una dieta varia ed equilibrata proteggono i figli dallo sviluppo di atteggiamenti sbagliati sul cibo, come ripetitività, selettività, schizzinosità o eccessiva golosità. La Dieta Mediterranea è il paradigma di un'alimentazione sana (85). Purtroppo, le attuali abitudini alimentari dei giovani sono molto lontane da questo modello, non solo perché gli alimenti tradizionali vengono consumati in proporzioni e quantità sbagliate, ma anche per la massiccia introduzione di cibo spazzatura (JF) e alimenti ultra-processati (UPF). Questi termini non sono sinonimi, anche se un cibo può essere contemporaneamente JF e UPF. Il JF è prodotto con ingredienti di bassa qualità, nutrizionalmente squilibrati, ad alto contenuto di calorie, sale, zuccheri, grassi saturi o idrogenati. Gli UPF non sono necessariamente di bassa qualità, ma subiscono molteplici processi chimici e fisici (86), e sono prodotti esclusivamente a livello industriale. L'industria alimentare può modificare il gusto, l'aroma, la consistenza, in una parola, l'appetibilità di un alimento. Lo scopo dell'ultra-processazione è di creare alimenti con gusto e consistenza elementari, che si possono consumare in grandi quantità in breve tempo, fino a rendere il consumatore quasi dipendente. Queste caratteristiche di per sé favoriscono l'OB. Inoltre, il consumo ripetuto di UPF e JF comporta un'assunzione eccessiva di sale, zucchero e grassi saturi e a carenze di fibre, vitamine e altri micronutrienti. Oltre all'OB, molti studi collegano il consumo di JF a gravi malattie non trasmissibili (87, 88). Questi dati suggeriscono di ridurre l'esposizione a UPF e JF. molta attenzione si deve prestare ai bambini, poiché più esposti ad effetti tossici per la ridotta massa corporea e perché il tempo di esposizione può diventare molto lungo. Oggi il 60% delle calorie consumate dai bambini statunitensi proviene da UPF o JF (89), in Italia questa percentuale è di circa il 25% (90). Parallelamente all'introduzione di questi prodotti, si

verifica un progressivo cambiamento in tempi e modalità di consumo degli alimenti: si tende a consumare il cibo rapidamente, in qualsiasi momento della giornata, senza uno spazio dedicato al pasto, utilizzando alimenti pronti o minimamente preparati. Soprattutto i bambini hanno invece bisogno di spazio e tempo adeguati per imparare le buone abitudini alimentari e apprezzare il gusto di cibi sani. Questo processo deve iniziare in famiglia, ma deve continuare nel piacere di condividere i pasti con i coetanei.

### *Televisione e videogiochi*

Bambini e adolescenti trascorrono molte ore davanti a uno schermo, tramite vari dispositivi quali televisori, PC, console, tablet e smartphone. Le conseguenze possono essere molteplici, da problemi visivi a disturbi comportamentali e psicosociali (91, 92). Limitando il campo al rischio CV, due meccanismi medierebbero il legame tra visione della televisione e OB: la televisione sottrae tempo ad altre attività meno sedentarie e i programmi per bambini mostrano molta pubblicità di JF, che spesso viene consumato proprio guardando la televisione. I bambini vanno protetti dalla pubblicità televisiva, soprattutto i piccoli che non ne comprendono lo scopo commerciale. Tuttavia, mentre alcuni studi (93) hanno riscontrato una relazione tra il tempo davanti alla televisione e OW/OB, altri (94) non l'hanno confermata. La correlazione tra televisione e OB è probabilmente vera per un'esposizione di molte ore, ben oltre le due al giorno considerate accettabili (95). Il tempo trascorso davanti a uno schermo è associato al rischio cardiometabolico e CV, soprattutto nei ragazzi con più breve durata del sonno (96). I videogiochi sono di introduzione più recente. Il primo è di circa sessant'anni fa. Da allora, sono diventati più complessi e realistici e attualmente sono più popolari della televisione tra i giovani. Il mercato dei videogiochi è enorme e la tecnologia avanza molto rapidamente. Diversi studi hanno valutato insieme il tempo speso davanti alla televisione e ai videogiochi, ma non sono

emersi dati chiari (97). Sebbene le due attività siano simili, non sono intercambiabili. Per esempio, durante un videogioco non è escluso il consumo di JF, ma l'impegno richiesto dal gioco lo rende difficoltoso. È stato dimostrato che alcuni videogiochi aumentano la frequenza cardiaca, la PA, l'attività simpatica, lo stress mentale e, probabilmente, il consumo calorico (98). Gli effetti stimolanti dei videogiochi sollevano interrogativi sul potenziale impatto sulla salute CV di chi li utilizza per molto tempo. Se gli studi limitati ai videogiochi non hanno confermato definitivamente un'associazione con OW/OB (99), d'altra parte, i videogiochi potrebbero essere utili per la prevenzione CV. Ad esempio, negli exergame si fa esercizio fisico davanti allo schermo simulando attività sportive (100). Inoltre, i videogiochi potrebbero essere progettati per offrire contenuti educativi. In conclusione sia l'American Academy of Pediatrics che la Società italiana di Pediatria forniscono indicazioni precise ai genitori sulla esposizione dei bambini a televisione, videogiochi, smartphone. Nei bambini più piccoli sono completamente sconsigliati, mentre nei più grandi l'uso è concesso per un massimo di due ore al giorno (101, 102).

### *Disturbi del sonno*

La durata e la qualità del sonno sono aspetti fondamentali per bambini e adolescenti. Inoltre, i disturbi respiratori del sonno, la cui forma più comune è la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), sono frequenti in questa fascia d'età (103, 104). L'eziologia dell'OSAS in età pediatrica è multifattoriale e coinvolge numerosi fattori di rischio. Questi fattori possono aumentare il restringimento e la collassabilità delle vie aeree superiori, contribuendo così alla patogenesi dell'OSAS attraverso meccanismi sia anatomici sia neuromuscolari. Sebbene il fattore di rischio più comune sia l'ipertrofia adenotonsillare, anche l'OB è stata identificata come un elemento che contribuisce allo sviluppo dell'OSAS (105).

È stata descritta un'associazione inversa tra

la durata del sonno e la PA. Una meta-analisi di Jiang et al. (106) ha riportato che una durata ridotta del sonno è significativamente associata a un rischio aumentato di ipertensione. In una popolazione pediatrica statunitense è stato osservato un incremento significativo della PA sistolica, associato ai disturbi respiratori del sonno (107), e uno studio recente ha mostrato che la presenza di OSAS nell'infanzia è associata a un rischio di ipertensione in adolescenza aumentato di circa tre volte (108).

La relazione tra durata del sonno e OB è ben documentata. Due meta-analisi hanno evidenziato una correlazione significativa tra durata del sonno e OB nei bambini (109, 110). Inoltre, è stata descritta un'associazione longitudinale tra sonno breve in età pediatrica e OB (111). Se numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra OB e aumento del rischio di OSAS nei bambini e negli adolescenti (112, 113), l'associazione tra disturbi del sonno e alterazioni metaboliche è invece meno chiara. Sono necessarie ulteriori prove per confermare la relazione tra durata e qualità del sonno, profilo lipidico e assetto glicemico (114, 115). Nei bambini con OSAS sono stati descritti un aumento dello stress ossidativo, disfunzione endoteliale e infiammazione sistemica (116).

Il trattamento di prima linea per l'OSAS in età pediatrica è la rimozione chirurgica di adenoidi e tonsille quando è presente ipertrofia adeno-tonsillare, oppure la ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) nei bambini con anomalie craniofacciali o disturbi neuromuscolari (105). Nei bambini con OB e OSAS, l'obiettivo terapeutico primario dovrebbe essere la riduzione del peso, poiché questa ha dimostrato di ridurre in modo significativo il numero degli episodi di apnea (117).

#### *Inquinamento e cambiamenti climatici*

Negli ultimi decenni, numerosi fattori hanno modificato l'ambiente in cui viviamo. È quindi diventato sempre più importante comprendere, oltre agli aspetti positivi, quali possano

essere le influenze negative dell'ambiente sullo stato di salute, secondo il concetto di "One Health". I cambiamenti climatici e la diffusione ambientale di sostanze tossiche alterano l'ambiente e gli organismi viventi, interagendo tra loro e potenziandosi reciprocamente (118). Le attuali linee di ricerca si basano su dati prospettici e mirano a valutare il cosiddetto 'exposoma', che comprende anche componenti psicosociali e condizioni socioeconomiche (119).

Vi è un ampio consenso sul fatto che i soggetti in età di sviluppo mostrino, rispetto agli adulti, una maggiore sensibilità agli effetti tossici e siano particolarmente a rischio durante la vita fetale e i primi anni di vita post-natale. Durante la vita fetale, gli agenti tossici attraversano la barriera placentare e interferiscono sia con la morfogenesi del feto sia con i meccanismi di "programmazione" che lo rendono più incline a sviluppare patologie nelle fasi successive della vita. Per questi motivi, la maggior parte degli studi sull'età evolutiva si è concentrata sul periodo iniziale della vita; tuttavia, anche nelle fasi successive, fino all'adolescenza, esiste una sensibilità maggiore agli effetti tossici rispetto agli adulti.

Come noto, OW e OB sono condizioni multifattoriali dovute all'interazione di fattori genetici, nutrizionali e legati allo stile di vita. Negli ultimi anni si è iniziato a considerare l'ambiente come un ulteriore elemento coinvolto nella patogenesi dell'accumulo di peso. Particolare attenzione è stata rivolta al potenziale legame tra inquinamento atmosferico e incremento ponderale in bambini e adolescenti. Negli ultimi quattro anni sono state pubblicate numerose revisioni sistematiche e meta-analisi su questo tema (120-122). In particolare, sono stati valutati i livelli di polveri sottili e di inquinanti come NO<sub>x</sub> e NO<sub>2</sub>, componenti significative dell'inquinamento urbano, e confrontati con il peso di bambini e adolescenti residenti in quelle aree. Tutti gli studi (121-123) hanno evidenziato che elevati livelli di polveri sottili sono associati a un incremento significativo del rischio di OB

infantile, con una relazione tempo-dipendente.

Numerosi meccanismi patogenetici spiegano la relazione tra inquinamento e ipertensione. È stato dimostrato che la flogosi respiratoria indotta da inquinamento atmosferico porta il sangue a veicolare mediatori infiammatori che causano stress ossidativo e disfunzione endoteliale; che le particelle inalate provocano uno squilibrio del sistema nervoso autonomo con attivazione del sistema simpatico e riduzione del tono parasimpatico; e che meccanismi epigenetici legati a sostanze chimiche esogene favoriscono l'insorgenza dell'ipertensione. Gli studi clinici che valutano la relazione tra ambiente e ipertensione in età evolutiva sono ancora pochi, ma una recente meta-analisi conferma l'esistenza di questa associazione nell'età adolescenziale (124).

### **I protagonisti dell'intervento e i loro ruoli**

#### *Medici e pediatri di famiglia*

Il sistema sanitario italiano prevede che i bambini fino ai 14/16 anni siano seguiti da un pediatra di famiglia PdF (125), che, non solo cura le patologie intercorrenti, ma segue anche lo sviluppo auxologico e psicologico. Conosce inoltre la storia clinica della famiglia spesso fino ai nonni. Il PdF avrebbe, quindi, importanti risorse per la prevenzione CV, non sempre sfruttate appieno. Il PdF dovrebbe promuovere la salute attraverso interventi adeguati all'età, incoraggiando l'allattamento al seno, lo svezzamento corretto e l'introduzione della Dieta Mediterranea, stimolando l'attività fisica e scoraggiando la sedentarietà. Dovrebbe contrastare i comportamenti a rischio dell'adolescenza, come fumo e consumo di alcol. Infine, il PdF monitora il BMI per prevenire l'OB (126, 127). Queste attività sono importanti per la salute CV, ma potrebbero essere insufficienti per i soggetti a maggior rischio, caratterizzati da una storia familiare di CVD o diabete, o per la presenza di CVRF quali ipertensione, dislipide-

mia, IR o iperuricemia. Queste condizioni sono spesso, ma non esclusivamente, presenti negli OB. Il PdF può trattare i soggetti a rischio con un approccio quasi esclusivamente dietetico/comportamentale o indirizzarli a centri di secondo livello (128). Dopo i 14 anni, i giovani passano al medico di famiglia, che generalmente non effettua controlli regolari, ma li visita solo in caso di malattia, cosa non frequente a questa età. Di conseguenza, i giovani che erano stati identificati come aventi un profilo di rischio cardiovascolare potrebbero perdere la continuità delle cure fornite dal loro precedente pediatra curante. Per superare questa difficoltà, sarebbe opportuno sviluppare una scheda anamnestica di accompagnamento per il trasferimento di tutti gli adolescenti dal pediatra al medico di famiglia. Ciò sarebbe particolarmente necessario nel caso di giovani a maggior rischio CV.

#### *Centri di secondo livello*

I centri di secondo livello svolgono un ruolo fondamentale nell'identificazione precoce, nella valutazione e nella gestione dei CVRF nei bambini e negli adolescenti. La loro competenza specialistica consente una diagnosi tempestiva di condizioni complesse come la dislipidemia, l'ipertensione, la sindrome metabolica correlata all'OB e il DM2 a esordio precoce. Oltre a garantire un'elevata accuratezza diagnostica, questi centri assicurano l'elaborazione di piani di cura personalizzati e favoriscono l'accesso a interventi multidisciplinari, tra cui consulenza nutrizionale, modifiche dello stile di vita e, se necessario, terapia farmacologica (129–131). Un aspetto essenziale del loro ruolo è inoltre quello di mantenere un collegamento costante e coordinato con i medici di medicina generale e i pediatri, assicurando così la continuità assistenziale.

Un esempio emblematico di modello efficace è rappresentato dal progetto LIPIGEN, promosso dalla Società Italiana per lo Studio dell'Atterosclerosi (SISA) (<https://lipigen.sisa.it/in>

dex.php) (132), una rete nazionale che collega centri clinici e laboratori molecolari per la diagnosi e la gestione delle dislipidemie genetiche. Grazie all'adozione di protocolli diagnostici condivisi, LIPIGEN ha notevolmente migliorato l'identificazione e la presa in carico delle dislipidemie ereditarie, anche in età pediatrica e adolescenziale.

### *La famiglia*

Secondo la Convenzione delle Nazioni Unite sui Diritti dell'Infanzia, ogni bambino ha diritto a crescere in un ambiente sano (131). Tuttavia, molti bambini crescono in contesti familiari poco salutari, soprattutto all'interno di famiglie con svantaggi socio-economici ed educativi, che favoriscono lo sviluppo dell'OB, principalmente attraverso l'adozione di diete obesogene (acquisto di alimenti economici, ad alta densità calorica, poveri di nutrienti e iper-palatabili) (134, 135). Le scelte alimentari delle famiglie dipendono infatti non solo dalle preferenze personali, ma anche dal livello economico, socio-culturale ed educativo. Inoltre, anche nei paesi mediterranei, la globalizzazione sta portando all'adozione di modelli dietetici "occidentalizzati", ricchi di UPF, mentre l'adesione alla Dieta Mediterranea è in declino (136, 137). È quindi indispensabile, anche nell'Europa meridionale, recuperare e promuovere le abitudini alimentari tradizionali dei paesi mediterranei, insieme a una maggiore consapevolezza sull'alimentazione sana (138).

Se la strategia parte dall'educare i genitori a scegliere e acquistare alimenti salutari, un ruolo importante è svolto dall'etichettatura nutrizionale frontale, che dovrebbe favorire scelte informate, consapevoli e più sane. Per raggiungere questo obiettivo, l'etichetta dovrebbe essere facilmente leggibile e comprensibile, indipendentemente dal livello culturale del consumatore (139). Queste azioni, accompagnate da campagne educative mirate, possono rappresentare una misura cruciale per promuovere scelte alimentari più sane all'interno delle famiglie.

I genitori dovrebbero incoraggiare i figli a svolgere attività fisica, offrendo sostegno emotivo e valorizzandone gli aspetti ludici e di benessere, e limitando i riferimenti a competizione, fatica o performance. I genitori possono inoltre partecipare direttamente, ad esempio accompagnando i figli a scuola a piedi o in bicicletta, o svolgendo attività fisica insieme, con ulteriori benefici per tutta la famiglia.

### *La scuola*

L'aumento di OW e OB non è semplicemente riconducibile a "cattive scelte" da parte dei bambini o delle loro famiglie, ma rappresenta un fenomeno molto più complesso, che può dipendere anche dal livello di educazione e formazione ricevuto da ciascun bambino o adolescente (133). Anche l'ambiente scolastico può contribuire a creare contesti poco salutari che favoriscono lo sviluppo dell'OB, spesso attraverso diete obesogene basate su alimenti economici, ad alta densità calorica, poveri di nutrienti e iper-palatabili, nonché attraverso stili di vita poco sani, come il fumo di sigaretta (140). In tale contesto, i giovani appartenenti a comunità svantaggiate sono maggiormente esposti a disuguaglianze sanitarie ed educative.

Poiché la health literacy rappresenta un determinante fondamentale di salute, la scuola costituisce il luogo ideale per promuovere interventi di educazione e alfabetizzazione sanitaria, riducendo al contempo le disuguaglianze tra gli studenti. Un'alleanza tra dirigenti scolastici, insegnanti e responsabili della ristorazione scolastica può infatti generare strategie semplici ma efficaci (141). Ad esempio, è possibile affiancare ai tradizionali distributori automatici altri dotati di porzioni medio-piccole e di opzioni "salutari", a basso contenuto di grassi, zuccheri, sale e calorie. Quando invece i distributori non sono presenti, l'obiettivo dovrebbe essere quello di migliorare la qualità nutrizionale dei pasti e delle bevande offerti nelle mense scolastiche, anche attraverso una riformulazione dell'offerta (142).

Le scuole possono contribuire in modo significativo ad aumentare i livelli di attività fisica degli studenti. L'inclusione dello sport nella routine quotidiana può infatti favorire l'acquisizione di un'abitudine che, se appresa durante gli anni scolastici, tende a mantenersi anche in età adulta. Le iniziative scolastiche dovrebbero essere rafforzate mediante seminari e sessioni formative condotte da esperti di nutrizione, stili di vita sani e prevenzione CV, rivolte sia agli studenti sia agli insegnanti, con l'obiettivo di migliorare le competenze educative e comunicative su questi temi. Educare i bambini e sensibilizzarli rappresenta inoltre un mezzo indiretto per raggiungere le famiglie e, nel lungo termine, per favorire stili di vita più sani anche nell'età adulta.

Il Parlamento può svolgere un ruolo fondamentale, emanando normative che regolino la qualità nutrizionale degli alimenti e delle bevande offerte nei servizi di ristorazione collettiva, inclusi i distributori automatici situati in luoghi pubblici accessibili non solo a bambini e adolescenti, ma anche agli adulti (143).

### *Marketing e mass media*

Un ulteriore elemento che contribuisce alla creazione dell'ambiente obesogenico è rappresentato dall'influenza esercitata dal marketing alimentare e dai mass media, che condizionano in modo significativo le scelte e le abitudini alimentari dei bambini e degli adolescenti. I bambini e gli adolescenti hanno una grande importanza per i pubblicitari perché spesso comperano prodotti direttamente oppure influenzano le decisioni di acquisto delle famiglie (144). In Italia, ma anche in Europa, non esiste una regolamentazione del marketing rivolto ai bambini, sia attraverso i media tradizionali che le piattaforme digitali (145). Negli ultimi anni il numero di adolescenti sul web è aumentato moltissimo e le aziende commerciali hanno agito di conseguenza: i messaggi pubblicitari sfruttano principalmente i canali digitali che sono meno regolati di quelli tradizionali. Tra le strategie utilizzate vi sono: il consumo "on to go", le offerte

multi-acquisto, le offerte a tempo limitato, i giocattoli e i gadget, i giochi online, la sponsorizzazione di eventi e concerti, le campagne con product placement su canali social pubblicati da coetanei o da influencer con milioni di follower (146). Tutte queste strategie sfuggono alle attuali normative. Pertanto, vi è un'urgente necessità di adeguate misure legislative per proteggere la salute dei bambini, limitando la commercializzazione di alimenti malsani, ma anche promuovendo abitudini alimentari sostenibili e sane. Per raggiungere questi obiettivi, è necessario un piano nazionale ed europeo, e la cooperazione delle aziende alimentari e delle bevande, nel quadro della responsabilità sociale delle imprese.

### *Palestre e impianti sportivi*

I programmi nutrizionali e di attività fisica dovrebbero essere integrati nei piani nazionali di prevenzione CV, prevedendo raccomandazioni specifiche adattate alle diverse fasce di età (147). Tuttavia, sebbene sia noto che l'attività fisica svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento dei CVRF, l'adesione dei bambini a programmi specifici rimane difficile da ottenere e mantenere, in particolare tra coloro che hanno carichi di studio elevati o appartengono a famiglie in difficoltà economiche (148).

I genitori dovrebbero incoraggiare i propri figli offrendo supporto emotivo e sottolineando gli aspetti ludici e di benessere dell'attività fisica, oltre a poterla praticare insieme a loro. Le palestre dovrebbero contribuire concretamente, organizzando corsi dedicati o predisponendo spazi come aree gioco, biblioteche o sale per i compiti destinati ai figli dei genitori che fanno sport. Le figure testimonial dovrebbero rappresentare modelli di riferimento reali, capaci di motivare i bambini a sentirsi sicuri di sé, piuttosto che immagini stereotipate di forma fisica o bellezza che possono alimentare sentimenti di inadeguatezza. Le scuole dovrebbero includere lo sport nella routine quotidiana degli studenti.

La tecnologia può essere sfruttata per favorire l'allenamento a distanza e per personalizzare la comunicazione motivazionale.

Poiché l'attività fisica e lo sport rappresentano un investimento per la società, i parlamenti nazionali dovrebbero introdurre politiche fiscali adeguate, comprese agevolazioni per i centri sportivi che promuovono iniziative inclusive, bonus o sgravi per le famiglie che iscrivono i figli a corsi sportivi, interventi di riqualificazione urbana e normative che favoriscano una maggiore flessibilità dell'orario di lavoro.

### *Politica*

La prevenzione CV è un problema da affrontare in tutti gli aspetti, poiché non è solo dovuto alla responsabilità personale, ma dipende anche dalla scarsa protezione legislativa. Tale protezione dovrebbe salvaguardare la salute delle persone, soprattutto le più vulnerabili come bambini e adolescenti. Si dovrebbe inoltre combattere le disuguaglianze socioeconomiche, proteggendo la popolazione con redditi e/o livelli di istruzione più bassi, che ricorrono ai JF perché più economici (135). L'OB e le CVD comportano gravi oneri economici e sociali, impattano su milioni di persone e mettono a dura prova i sistemi sanitari e i bilanci. Al contrario, la prevenzione delle CVD è un investimento per la società (149). Il ruolo dei decisori politici è cruciale. Devono essere stanziati fondi per programmi, progetti e iniziative a sostegno della prevenzione nei bambini (150). La politica dovrebbe attuare una serie di iniziative:

- 1) stanziare fondi per campagne di informazione sulla prevenzione CV, attraverso piattaforme mediatiche accessibili con linguaggi adatti a diversi contesti, scuole comprese;
- 2) aumentare considerevolmente la tassazione sulle bevande zuccherate e ridurre quella su frutta e verdura e/o fornire incentivi per incoraggiarne l'acquisto;
- 3) ridurre i fast food vicino alle scuole;
- 4) migliorare la qualità degli alimenti dei distributori automatici nelle scuole;

- 5) regolare il marketing di alimenti ad alto contenuto di grassi, zuccheri e sale attraverso i media tradizionali e quelli digitali;
- 6) applicare sulle confezioni un'etichettatura nutrizionale evidente, semplice e comprensibile.

La rimozione degli acidi grassi trans dagli alimenti voluto dall'Unione Europea è stato un esempio di un efficace intervento di sanità pubblica. Anche incoraggiare l'attività fisica tramite opportuni interventi fiscali è un investimento per la società. Le città dovrebbero essere rese più a misura di bambino attraverso, per esempio, l'implementazione di piste ciclabili, di percorsi sicuri per andare a scuola, di aree protette per giocare all'aria aperta. Si potrebbe migliorare la flessibilità degli orari di lavoro per favorire l'attività fisica con i figli. I medici dovrebbero diventare ambasciatori politici della prevenzione delle CVD. Si dovrebbero, inoltre, creare centri medici specializzati nella prevenzione e nel trattamento dei CVRF in bambini, adolescenti e giovani adulti. I centri dovrebbero avere un personale sanitario con competenze multidisciplinari, per adattare gli interventi alle esigenze individuali, garantendo a tutti un'assistenza completa, accessibile e personalizzata. Il raggiungimento di tutti questi obiettivi dovrebbe coinvolgere tutte le parti politiche interessate alla salute degli adulti di domani curando i bambini di oggi.

### *Associazioni di pazienti*

Le associazioni di pazienti svolgono un ruolo fondamentale nella prevenzione e nella gestione dei CVRF nei bambini e negli adolescenti (151). La loro azione va ben oltre il semplice supporto ai pazienti: contribuiscono attivamente ad aumentare la consapevolezza, promuovere l'educazione sanitaria, sostenere lo screening precoce e facilitare l'accesso a cure multidisciplinari. Nel contesto della prevenzione CV, le associazioni di pazienti favoriscono l'identificazione precoce delle popolazioni a rischio attraverso campagne di salute pubblica e collabo-

razioni con scuole e studi pediatrici. Promuovono scelte di vita salutari, sostenendo programmi di educazione alimentare, iniziative di attività fisica e interventi centrati sulla famiglia. Inoltre, queste organizzazioni si fanno portavoce di politiche sanitarie più efficaci, promuovendo programmi strutturati di screening dei CVRF e sollecitando finanziamenti dedicati alla ricerca pediatrica (152). Spesso collaborano con i professionisti sanitari per elaborare linee guida pratiche, adattate alle esigenze specifiche della popolazione pediatrica, con l'obiettivo di sviluppare modelli di cura integrati, proattivi e preventivi (153).

### Implicazioni per la ricerca scientifica

Riteniamo che la ricerca scientifica sui temi affrontati in questo documento debba svilupparsi in diverse direzioni:

Svolgere studi volti a comprendere la fisiopatologia delle CVD e i meccanismi attraverso i quali i diversi fattori di rischio conducono a danno CV e malattia conclamata in bambini e adolescenti. Una popolazione libera da fattori confondenti quali comorbidità, interazioni farmacologiche, effetti dell'invecchiamento, fumo e consumo di alcol può risultare estremamente utile nel fornire informazioni rilevanti su questo tema.

Condurre studi clinici prospettici per verificare l'esistenza di un'associazione tra i fattori di rischio CV presenti nell'infanzia e nell'adolescenza e l'incidenza di eventi CV nelle fasi successive della vita.

Progettare studi farmacologici nei bambini con patologie CV che richiedono trattamento (ad es. ipertensione o dislipidemia). I trial clinici randomizzati sui nuovi farmaci CV escludono spesso bambini e adolescenti, e le terapie validate negli adulti vengono utilizzate "off label" nei casi di CVD a esordio precoce in questa popolazione. Anche gli studi farmacologici osservazionali risultano limitati in questa fascia d'età.

### Conclusioni

Le CVD su base aterosclerotica sono la principale causa di morte nel mondo. Costituiscono inoltre una parte rilevante della spesa sanitaria. Dovrebbero, quindi, essere la priorità nelle politiche di prevenzione sanitaria. È probabile che gran parte dei bambini di oggi svilupperanno malattie cardiovascolari durante la loro vita. I processi aterosclerotici possono iniziare nel primo decennio di vita, pertanto la loro prevenzione dovrebbe iniziare dall'infanzia. Nei bambini e negli adolescenti, i CVRF possono essere presenti in forma potenziale (es. storia familiare) o attuale. OB, ipertensione arteriosa, dislipidemia, IR, iperuricemia non sono rare in età pediatrica. L'effetto di un fattore di rischio dipende da intensità e tempo di esposizione. Un CVRF che insorge durante l'infanzia determina una prolungata esposizione. La prevenzione dell'OB è importante, perché oltre ad essere un CVRF in sé, favorisce l'insorgenza di altri CVRF. L'attuale epidemia di sovrappeso tra i giovani fa temere che, una volta diventati adulti, l'incidenza degli eventi cardiovascolari sovraccaricherà gli attuali sistemi di welfare. La prevenzione precoce è l'unica possibilità di invertire questa tendenza. Anche i bambini normopeso possono presentare CVRF e dovrebbero essere sottoposti a controlli. La prevenzione CV dovrebbe essere attuata su due livelli:

- 1) tutti i giovani dovrebbero poter adottare stili di vita e abitudini alimentari sani in un ambiente che promuova la salute;
- 2) dovrebbero essere identificati gli individui con specifici CVRF da seguire presso centri medici di secondo livello.




Per raggiungere questi obiettivi è essenziale una stretta collaborazione tra famiglie, scuola, operatori sanitari e politici.

Le *tabelle 3 e 4* forniscono raccomandazioni pratiche per ciascuno dei punti discussi, delineando le misure da adottare per garantire la stessa efficacia delle misure di prevenzione.

Tabella 3 - Sintesi delle azioni per affrontare i diversi fattori di rischio cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti.






	<p><b>Primi 1000 giorni</b> I primi mille giorni di vita rappresentano il periodo in cui è più probabile che si verifichino cambiamenti epigenetici, creando le condizioni per lo sviluppo di un fenotipo più o meno suscettibile alle future malattie cardiovascolari. Ciò offre numerose opportunità per attività di prevenzione efficaci e attribuisce una grande responsabilità a chi si occupa di donne in gravidanza, neonati e bambini piccoli. Tra i fattori essenziali per programmare la salute in età adulta vi sono lo stato di salute e la forma fisica dei genitori, l'igiene durante la gravidanza, la prevenzione delle malattie, la modalità del parto, il contatto precoce con la madre, l'allattamento prolungato, uno svezzamento adeguato e, successivamente, l'adozione di una Dieta Mediterranea.</p>
	<p><b>Obesità</b> Sulla base delle raccomandazioni internazionali, è opportuno valutare annualmente il BMI e fornire consulenza nutrizionale e sull'attività fisica per bambini e adolescenti sin dai primi anni di vita.</p>
	<p><b>Iperensione</b> La pressione arteriosa deve essere misurata fin dall'infanzia, soprattutto nei soggetti giovani che presentano altri fattori di rischio cardiovascolare, come eccesso ponderale, alterazioni metaboliche, nascita dopo una gravidanza complicata (es. ipertensione, diabete, obesità), o familiarità per ipertensione. Si raccomanda di misurare la pressione con dispositivi validati e bracciale adeguato almeno una volta l'anno o in ogni occasione di visita medica.</p>
	<p><b>Dislipidemia</b> Lo screening lipidico di routine dovrebbe essere eseguito in tutti i bambini tra 9 e 11 anni, e anticipato in presenza di una storia familiare di CVD prematura o disturbi genetici del metabolismo lipidico. È necessario fornire una precoce consulenza sullo stile di vita e, quando indicato, trattamento farmacologico per correggere le alterazioni lipidiche prima che persistano fino all'età adulta.</p>
	<p><b>Insulino-resistenza, prediabete e diabete mellito tipo 2</b> Le linee guida pediatriche raccomandano nei bambini con sovrappeso/obesità la misurazione della glicemia a digiuno e dell'HbA1c a partire dai 6 anni. Un test da carico orale di glucosio e la misurazione dell'emoglobina glicata devono essere effettuati nei bambini con sovrappeso/obesità dai 10 anni o all'inizio della pubertà se presenti ulteriori fattori di rischio. Nei soggetti con risultati normali, lo screening deve essere ripetuto dopo 3 anni, o prima in caso di peggioramento del BMI o forte familiarità per diabete di tipo 2.</p>
	<p><b>Iperuricemia</b> La misurazione dell'uricemia deve far parte della valutazione del rischio cardiovascolare anche nei bambini. Le bevande zuccherate e i succhi di frutta devono essere eliminati dalla dieta dei più piccoli.</p>
	<p><b>Fumo di tabacco</b> È importante aumentare la consapevolezza tra studenti di scuole medie e superiori sul fatto che il fumo rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, sui numerosi benefici sanitari ed economici dello smettere di fumare e sui metodi disponibili per riuscirci. I governi dovrebbero introdurre una tassazione elevata sui prodotti del tabacco e regolamentare rigorosamente le sigarette elettroniche.</p>
	<p><b>Alcol</b> Sebbene l'effetto dell'alcol sul rischio cardiovascolare sia dibattuto, bambini e adolescenti non devono essere esposti a questa sostanza tossica.</p>
	<p><b>Dieta, cibo spazzatura, alimenti ultraprocessati</b> Bambini e adolescenti devono essere protetti dalla diffusione di nuove abitudini alimentari non salutari, come "cibo spazzatura" e alimenti ultraprocessati, attraverso iniziative educative e pratiche. Il modello di riferimento per un'alimentazione sana è la Dieta Mediterranea.</p>

Continua &gt;&gt;





	<b>Televisione e videogiochi</b> Sebbene non siano stati definiti limiti precisi, è probabile che passare troppo tempo davanti agli schermi sia associato a eccesso ponderale e ad altri fattori di rischio cardiovascolare. Per salvaguardare la salute dei bambini, in particolare la loro salute mentale, le Società Scientifiche Pediatriche raccomandano ai genitori di monitorare attivamente il tempo trascorso davanti agli schermi, sia in termini di quantità che di qualità.
	<b>Disturbi del sonno</b> Una scarsa qualità o durata del sonno nei bambini e negli adolescenti può essere associata a CVD, in particolare ipertensione. Ciò è particolarmente evidente nei disturbi respiratori del sonno, soprattutto nei soggetti con obesità. Indagare questo aspetto è quindi importante, poiché i disturbi del sonno possono rappresentare un significativo fattore di rischio cardiovascolare.
	<b>Inquinamento e cambiamenti climatici</b> Le conoscenze attuali sottolineano, come ribadito da tutti i ricercatori, la necessità di approfondire gli studi sull'impatto che l'ambiente può avere sulla salute cardiovascolare in età pediatrica e adolescenziale. Ne deriva che il pediatra, come figura di riferimento per le famiglie, deve essere adeguatamente formato sulle questioni ambientali e sostenuto nel lavoro di sensibilizzazione ed educazione, mentre le società scientifiche devono farsi portavoce delle esigenze di contrasto all'inquinamento.

Abbreviazioni: BMI, body mass index; CVD, malattia cardiovascolare.

**Tabella 4** - Sintesi degli interventi raccomandati per i diversi protagonisti coinvolti nella salute cardiovascolare di bambini e adolescenti.

	<b>Medici di medicina generale e pediatri</b> Pediatri e medici di medicina generale svolgono un ruolo importante nella prevenzione delle malattie e nella promozione della salute tra i più giovani. Pertanto, è fondamentale ampliare le loro attività al fine di identificare bambini e adolescenti con fattori di rischio cardiovascolare.
	<b>Centri di secondo livello</b> Per migliorare la presa in carico di bambini e adolescenti a rischio cardiovascolare, è cruciale aumentare il numero di centri specialistici di secondo livello dedicati ai casi più complessi.
	<b>La famiglia</b> Ogni bambino ha il diritto di crescere in un ambiente sano. Tuttavia, per motivi sociali, economici e culturali, le famiglie non sempre riescono a garantire questo diritto. Ad esempio, alimenti non salutarci possono essere scelti perché meno costosi o per scarsa conoscenza nutrizionale da parte dei genitori. Possono inoltre esistere barriere economiche che limitano la partecipazione all'attività fisica. Per sostenere le famiglie più svantaggiate, dovrebbero essere previsti incentivi economici e programmi educativi volti a sensibilizzare i genitori sull'importanza di garantire ai propri figli un'alimentazione sana e di incoraggiarli alla attività fisica.
	<b>La scuola</b> Per regolamentare e migliorare la qualità nutrizionale di alimenti e bevande serviti nelle mense scolastiche, è opportuno instaurare un'alleanza con dirigenti scolastici, insegnanti e responsabili dei servizi di ristorazione. Per introdurre normative che regolino la qualità nutrizionale degli alimenti nelle mense e nei distributori automatici, è essenziale collaborare con le istituzioni governative.
	<b>Marketing e mass media</b> Alleanze con decisori politici e aziende del settore alimentare e delle bevande sono necessarie per regolamentare il marketing rivolto ai bambini tramite media tradizionali e piattaforme digitali, promuovendo abitudini alimentari salutari e sostenibili.

Continua >>

	<p><b>Palestre e impianti sportivi</b> Sono auspicabili collaborazioni con le scuole per includere lo sport nella routine quotidiana degli studenti, così come con i centri sportivi che potrebbero organizzare corsi paralleli per genitori e figli. Ludoteche, biblioteche e spazi per i compiti dovrebbero essere predisposti e dedicati ai figli dei genitori che praticano attività sportiva. È inoltre necessaria un'alleanza con i governi per promuovere politiche fiscali adeguate e interventi di riqualificazione urbana.</p>
	<p><b>Politica</b> I dipartimenti politici che si occupano di salute dovrebbero migliorare la salute cardiovascolare dei bambini attraverso varie azioni: creare centri specialistici per obesità e prevenzione cardiovascolare; finanziare campagne informative pubbliche; aumentare le tasse sulle bevande zuccherate e ridurre quelle su frutta e verdura; limitare il numero di fast-food vicino alle scuole; migliorare la qualità degli alimenti venduti nei distributori automatici e nelle mense scolastiche; regolamentare il marketing di cibi non salutari; introdurre sistemi di etichettatura in etichetta chiari e facilmente comprensibili.</p>
	<p><b>Associazioni di pazienti</b> Rafforzare le collaborazioni con le associazioni di pazienti è essenziale per trasformare la consapevolezza in azioni concrete e garantire un futuro più sano ai bambini a rischio cardiovascolare.</p>
	<p><b>Implicazioni per la ricerca scientifica</b> Le società scientifiche dovrebbero incrementare e sostenere gli studi clinici volti a chiarire gli aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici delle malattie cardiovascolari nei bambini e negli adolescenti.</p>

### Approvazione etica

Non è stata presentata alcuna richiesta al Comitato Etico locale, data la natura descrittiva del manoscritto.

### Conformità agli standard etici

Tutte le procedure eseguite negli studi clinici discussi in questo manoscritto e che hanno coinvolto partecipanti umani erano conformi agli standard etici del comitato di ricerca istituzionale e/o nazionale e alla Dichiarazione di Helsinki del 1964 e ai suoi successivi emendamenti o standard etici comparabili. È stato otte-

nuto il consenso informato da tutti i singoli partecipanti coinvolti negli studi clinici, in conformità con i protocolli di studio.

### Conflitto di interessi

Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interessi o relazioni/attività che potrebbero aver influenzato il lavoro presentato.

### Contributi degli autori

Tutti gli autori hanno contribuito allo sviluppo del manoscritto e ne hanno approvato la versione finale.

### RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, su base aterosclerotica, sono la principale causa di morte nel mondo e rappresentano un grave onere sanitario. L'aterosclerosi inizia nell'infanzia, con strie lipidiche rilevabili già nel primo decennio di vita. Questa evidenza, insieme alla crescente prevalenza di obesità, ipertensione, dislipidemia, insulino-resistenza e altri fattori di rischio cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti, sottolinea la necessità di avviare strategie di prevenzione sin dalle età più precoci.

Questo documento, redatto congiuntamente dalla Società Italiana di Pediatria (SIP), dalla Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa (SIIA), dalla Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e dalla Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) associate nella Consulta Intersocietaria di Cardio Prevenzione Pediatrica e Adolescenziale (CIKAPPA), sottolinea che la prevenzione primaria dell'aterosclerosi deve iniziare dalla gravidanza e dalla nascita. Due sono i livelli di intervento possibili e complementari:

- 1) promozione a livello di popolazione di diete sane, stili di vita e ambienti favorevoli;
- 2) identificazione precoce e gestione di specifici fattori di rischio cardiovascolare. Il coinvolgimento di molteplici parti interessate – famiglie, pediatri, scuole, operatori sanitari, responsabili politici, associazioni di pazienti e media – è fondamentale per l'efficacia degli interventi. Particolare attenzione deve essere prestata all'obesità, che è un fattore di rischio indipendente ma anche causa di ulteriori rischi metabolici. La lotta alle malattie cardiovascolari richiede un cambiamento di paradigma: l'azione preventiva deve essere avviata precocemente e interessare tutti i settori della società. Solo iniziando dall'infanzia è possibile ridurre il carico futuro delle malattie cardiovascolari.

**Parole chiave:** *Aterosclerosi, prevenzione cardiovascolare, fattori di rischio cardiovascolare, salute pediatrica.*

## Bibliografia

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2024.
2. Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter SM, Nicklas TA, Freedman DS, Shear CL, et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci.* 1989; 298(3): 141-151.
3. Jacobs DR Jr., Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022; 386(20): 1877-1888.
4. Hu K, Staiano AE. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents Aged 2 to 19 Years in the US From 2011 to 2020. *JAMA Pediatr.* 2022; 176(10): 1037-1039.
5. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents with Obesity. *Pediatrics.* 2023; 151(2).
6. Niu Z, Ako AA, Geiger SD, Howe CG, Perng W, Singh R, et al. Maternal Cardiometabolic Risk Factors in Pregnancy and Offspring Blood Pressure at Age 2 to 18 Years. *JAMA Netw Open.* 2025; 8(5): e259205.
7. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker D, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 2018; 391(10132): 1830-18341.
8. Singh H, Nair MKC, Kariya P, Bhatt S, Janardhanan D, Shanthi BL, et al. Indian Academy of Pediatrics Consensus Guidelines on Preconception Care. *Indian Pediatr.* 2024; 61(4): 305-320.
9. Koletzko B, Brands B, Chourdakis M, Cramer S, Grote V, Hellmuth C, et al. The Power of Programming and the EarlyNutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. *Ann Nutr Metab.* 2014; 64(3-4): 187-196.
10. Nemoto T, Sagawa N. Prevention of transgenerational transmission of disease susceptibility through perinatal intervention. *Endocr J.* 2024; 71(3): 209-222.
11. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24): 2369-2379.
12. Mueller NT, Hourigan SK, Hoffmann DE, Levy L, von Rosenvinge EC, Chou B, et al. Bacterial Baptism: Scientific, Medical, and Regulatory Issues Raised by Vaginal Seeding of C-Section-Born Babies. *J Law Med Ethics.* 2019; 47(4): 568-578.
13. Aghaali M, Hashemi-Nazari SS. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(5): 439-445.
14. World Health Organization. Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. 2017; 136.
15. Woo JG, Martin LJ. Does Breastfeeding Protect Against Childhood Obesity? Moving Beyond Observational Evidence. *Curr Obes Rep.* 2015; 4(2): 207-216.
16. Kramer MS. "Breast is best": the evidence. 2010; 86(11): 729-732.
17. De Onis M, World Health Organization J World Health Organization G, Switzerland. the ECOG'S eBook on child and Adolescent obesity. 2015.
18. Blake-Lamb TL, Locks LM, Perkins ME, Woo Baidal JA, Cheng ER, Taveras EM. Interventions for Childhood Obesity in the First 1,000 Days A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2016; 50(6): 780-789.
19. Ficagna CR, Magalhaes E, Chacon AB, Moreira PR, Neves RO, Nunes LM, et al. Impact of complementary feeding methods on infant nutritional status: A randomized clinical trial. *Nutrition.* 2025; 140: 112908.
20. World Health Organization. Obesity and overweight. 2024.
21. Istituto Superiore di Sanità. OKkio alla SALUTE, Indagine 2023. 2024.
22. Chambers M, Reddy SP, Olaiya MT, Dunnigan DL, Wasak D, Hoskin MA, et al. Provider Preference for Growth Charts in Tracking Children with Obesity. *J Pediatr.* 2020; 219: 259-262.

23. Hadjiyannakis S, Ibrahim Q, Li J, Ball GDC, Buchholz A, Hamilton JK, et al. Obesity class versus the Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics to define health risk in childhood obesity: results from the CANPWR cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3(6): 398-407.
24. Gregory JW. Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 669.
25. Chen Y, Cai C, Tan J, Lei X, Chen Q, Zhang J, et al. High-risk Growth Trajectory Related to Childhood Overweight/Obesity and Its Predictive Model at Birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(10): e4015-e26.
26. Wasniewska M, Pepe G, Aversa T, Bellone S, de Sanctis L, Di Bonito P, et al. Skeptical Look at the Clinical Implication of Metabolic Syndrome in Childhood Obesity. *Children (Basel)*. 2023; 10(4).
27. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr*. 2005; 146(4): 482-488.
28. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Pannagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(11): 1453-1458.
29. Quinn RC, Campisi SC, McCrindle BW, Korczak DJ. Adolescent cardiometabolic risk scores: A scoping review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32(12): 2669-2676.
30. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3).
31. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 201 Oct; 34(10): 1887-1920.
32. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022; 43(35): 3290-3301.
33. Ruan X, Zhu A, Wang T, Sun M, Chen K, Luo M, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children and Adolescents Younger Than 19 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2025; 179(9): 987-999.
34. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(7): 1059-1066.
35. Forcina G, Luciano M, Frattolillo V, Mori S, Monaco N, Guarino S, et al. Kidney Damage in Pediatric Obesity: Insights from an Emerging Perspective. *J Clin Med*. 2024; 13(23).
36. Yang L, Sun J, Zhao M, Liang Y, Bovet P, Xi B. Elevated blood pressure in childhood and hypertension risk in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020; 38(12): 2346-2355.
37. Robinson CH, Hussain J, Jeyakumar N, Smith G, Birken CS, Dart A, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Children and Adolescents with Hypertension. *JAMA Pediatr*. 2024; 178(7): 688-698.
38. Chung J, Robinson CH, Yu A, Bamhras AA, Ewusie JE, Sanger S, et al. Risk of Target Organ Damage in Children with Primary Ambulatory Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2023; 80(6): 1183-1196.
39. Vispute S, Mandlik R, Patwardhan V, Gondhalekar K, Khadilkar V, Khadilkar A. Prevalence and determinants of primary hypertension in urban and rural children from six Indian states: A multicenter study. *Nutrition*. 2022; 103-104: 111759.
40. Genovesi S, Antolini L, Giussani M, Pieruzzi F, Galbiati S, Valsecchi MG, et al. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26(8): 1563-1570.
41. Brady TM. Obesity-Related Hypertension in Children. *Front Pediatr*. 2017; 5: 197.
42. Ding W, Cheng H, Chen F, Yan Y, Zhang M, Zhao X, et al. Adipokines are Associated with Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Epidemiol*. 2018; 28(1): 19-26.
43. Saladini F. Isolated systolic hypertension in the young: a heterogeneous condition. *Minerva Med*. 2022; 113(5): 769-778.
44. Mainieri F, La Bella S, Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2023; 11(3).
45. Wazir M, Olanrewaju OA, Yahya M, Kumari J, Kumar N, Singh J, et al. Lipid Disorders and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Analysis of Current Perspectives. *Cureus*. 2023; 15(12): e51395.
46. Jacobs DR, Jr., Sinaiko AR, Woo JG. Childhood Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. Reply. *N Engl J Med*. 2022; 387(5): 473-474.
47. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. Familial Hypercholesterolemia: Genes and Beyond. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA); 2000.
48. Tarugi P, Bertolini S, Calandra S, Arca M, Angelico F, Casula M, et al. Consensus document on diagnosis and management of familial hypercholesterolemia from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024 Aug; 34(8): 1819-1836.
49. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med*. 2021; 3(1): 15-23.

50. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl. 5): S213-56.
51. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Bojsøe C, Pedersen L, Bratholm PS, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2017; 17(1): 116.
52. Perak AM, Ning H, Kit BK, de Ferranti SD, Van Horn LV, Wilkins JT, et al. Trends in Levels of Lipids and Apolipoprotein B in US Youths Aged 6 to 19 Years, 1999-2016. *JAMA*. 2019; 321(19): 1895-1905.
53. Elmaogullari S, Tepe D, Ucakturk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7(3): 228-234.
54. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Coppola EL, Redmond N, Perdue LA. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023; 330(3): 261-274.
55. Norris T, Cole TJ, Bann D, Hamer M, Hardy R, Li L, et al. Duration of obesity exposure between ages 10 and 40 years and its relationship with cardiometabolic disease risk factors: A cohort study. *PLoS Med*. 2020; 17(12): e1003387.
56. Luo Y, Luo D, Li M, Tang B. Insulin Resistance in Pediatric Obesity: From Mechanisms to Treatment Strategies. *Pediatr Diabetes*. 2024; 2024: 2298306.
57. Tantari G, Bassi M, Pistorio A, Minuto N, Napoli F, Piccolo G, et al. SPISE INDEX (Single point insulin sensitivity estimator): indicator of insulin resistance in children and adolescents with overweight and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1439901.
58. He QX, Zhao L, Tong JS, Liang XY, Li RN, Zhang P, et al. The impact of obesity epidemic on type 2 diabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2022; 16(6): 736-744.
59. Pedicelli S, Fintini D, Rava L, Inzaghi E, Deodati A, Spreghini MR, et al. Prevalence of prediabetes in children and adolescents by class of obesity. *Pediatr Obes*. 2022; 17(7): e12900.
60. American Diabetes Association Professional Practice C. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48 (Suppl. 1): S283-S305.
61. Valerio G, Maffei C, Saggese G, Ambruzzi MA, Balsamo A, Bellone S, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(1): 88.
62. Lim CYS, Foo YW, Tok CLX, Lim YY, Loke KY, Lee YS, et al. Screening for metabolic complications of childhood and adolescent obesity: A scoping review of national and international guidelines. *Obes Rev*. 2022; 23(12): e13513.
63. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(7): 872-902.
64. Maffei C, Olivieri F, Valerio G, Verduci E, Licenziati MR, Calcaterra V, et al. The treatment of obesity in children and adolescents: consensus position statement of the Italian society of pediatric endocrinology and diabetology, Italian Society of Pediatrics and Italian Society of Pediatric Surgery. *Ital J Pediatr*. 2023; 49(1):69.
65. Orlando A, Cazzaniga E, Giussani M, Palestini P, Genovesi S. Hypertension in Children: Role of Obesity, Simple Carbohydrates, and Uric Acid. *Front Public Health*. 2018; 6: 129.
66. Alper AB, Jr., Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005; 45(1): 34-38.
67. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 193-199.
68. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3): 247-252.
69. Viazzi F, Antolini L, Giussani M, Brambilla P, Galbiati S, Mastroianni S, et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. *Pediatrics*. 2013; 132(1): e93-99.
70. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(8): 924-932.
71. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012; 60(5): 1148-1156.
72. Viazzi F, Reborja P, Giussani M, Orlando A, Stella A, Antolini L, et al. Increased Serum Uric Acid Levels Blunt the Antihypertensive Efficacy of Lifestyle Modifications in Children at Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2016; 67(5): 934-940.
73. Alhindal M, Janahi J, D'Angelo EC, Lisignoli V, Palmieri R, Cutri A, et al. Impact of smoking on cardiovascular health: Mechanisms, epidemiology and specific concerns regarding congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 2025; 20: 100581.
74. Raghuvveer G, White DA, Hayman LL, Woo JG, Vilafane J, Celermajer D, et al. Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(16): e336-e359.

75. West HW, Juonala M, Gall SL, Kahonen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2015; 131(14): 1239-1246.
76. European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease – an update from the European Heart Network. 2019.
77. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(7): 1050-1052.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Protecting youth from the harms of vaping. 2024.
79. Onwuzo CN, Olukorode J, Sange W, Orimoloye DA, Udojike C, Omoragbon L, et al. A Review of Smoking Cessation Interventions: Efficacy, Strategies for Implementation, and Future Directions. *Cureus*. 2024; 16(1): e52102.
80. Calvert WJ, Keenan Bucholz K, Steger-May K. Early drinking and its association with adolescents' participation in risky behaviors. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2010; 16(4): 239-251.
81. Mason WA, Hitch JE, Kosterman R, McCarty CA, Herrenkohl TI, Hawkins JD. Growth in adolescent delinquency and alcohol use in relation to young adult crime, alcohol use disorders, and risky sex: a comparison of youth from low- versus middle-income backgrounds. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010; 51(12): 1377-1385.
82. Jones SC, Gordon CS. A systematic review of children's alcohol-related knowledge, attitudes and expectancies. *Prev Med*. 2017; 105: 19-31.
83. Hendriks HFJ. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence? *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020; 11: 1-21.
84. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014; 349: g4164.
85. Unesco. Mediterranean diet. 2023.
86. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, McGuinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. *BMJ*. 2024; 384: e077310.
87. Cordova R, Viallon V, Fontvieille E, Peruchet-Noray L, Jansana A, Wagner KH, et al. Consumption of ultra-processed foods and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 35: 100771.
88. Lane MM, Davis JA, Beattie S, Gomez-Donoso C, Loughman A, O'Neil A, et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obes Rev*. 2021; 22(3): e13146.
89. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*. 2018; 21(1): 5-17.
90. Ruggiero E, Esposito S, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Cerletti C, Donati MB, et al. Ultra-processed food consumption and its correlates among Italian children, adolescents and adults from the Italian Nutrition & Health Survey (INHES) cohort study. *Public Health Nutr*. 2021; 24(18): 6258-6271.
91. Muppalla SK, Vuppapapati S, Reddy Pulliahgaru A, Sreenivasulu H. Effects of Excessive Screen Time on Child Development: An Updated Review and Strategies for Management. *Cureus*. 2023; 15(6): e40608.
92. Ponti M. Screen time and preschool children: Promoting health and development in a digital world. *Paediatr Child Health*. 2023; 28(3): 184-202.
93. Ghobadi S, Hassanzadeh-Rostami Z, Salehi-Marzjafari M, Bellissimo N, Brett NR, Totosy de Zepetnek JO, et al. Association of eating while television viewing and overweight/obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*. 2018; 19(3): 313-320.
94. Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG. Linking obesity and activity level with children's television and video game use. *J Adolesc*. 2004; 27(1): 71-85.
95. Fakhouri TH, Hughes JP, Brody DJ, Kit BK, Ogden CL. Physical activity and screen-time viewing among elementary school-aged children in the United States from 2009 to 2010. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(3): 223-229.
96. Horner D, Jahn M, Bonnelykke K, Chawes B, Flensburg-Madsen T, Schoos AM, et al. Screen Time Is Associated With Cardiometabolic and Cardiovascular Disease Risk in Childhood and Adolescence. *J Am Heart Assoc*. 2025; 14(16): e041486.
97. Ghasemirad M, Ketabi L, Fayyazishishavan E, Hojati A, Maleki ZH, Gerami MH, et al. The association between screen use and central obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Health Popul Nutr*. 2023; 42(1): 51.
98. Chaput JP, Visby T, Nyby S, Klingenberg L, Gregersen NT, Tremblay A, et al. Video game playing increases food intake in adolescents: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(6): 1196-203.
99. Marker C, Gnambis T, Appel M. Exploring the myth of the chubby gamer: A meta-analysis on sedentary video gaming and body mass. *Soc Sci Med*. 2022; 301: 112325.
100. Gribbon A, McNeil J, Jay O, Tremblay MS, Chaput JP. Active video games and energy balance in male adolescents: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(6): 1126-1134.

101. American Academy of Pediatrics. Media and Children. 06/04/2021 (cited 10 november 2025); Available from: [https://www.aap.org/en/patient-care/media-and-children/?srsltid=AfmBOoqktImp\\_d2BCurUJDW-yiwe6ApPeNVRSTxdRuwPznisBa\\_vE8W](https://www.aap.org/en/patient-care/media-and-children/?srsltid=AfmBOoqktImp_d2BCurUJDW-yiwe6ApPeNVRSTxdRuwPznisBa_vE8W)
102. Società Italiana di Pediatria. Smartphone e tablet già nel primo anno di vita: no al telefonino “pacificatore”. Arrivano le Raccomandazioni della Società Italiana di Pediatria. 14 June 2018 (cited 10 November 2025); Available from: <https://sip.it/2018/06/18/smartphone-tablet-gia-nel-primo-anno-vita-no-al-telefonino-pacificatore-arrivano-le-raccomandazioni-della-societa-italiana-pediatria/>
103. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130(3): 576-584.
104. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*. 2004; 27(5): 997-1019.
105. Solano-Perez E, Coso C, Castillo-Garcia M, Romero-Peralta S, Lopez-Monzoni S, Lavina E, et al. Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea in Children: A Future Perspective Is Needed. *Biomedicines*. 2023; 11(6).
106. Jiang W, Hu C, Li F, Hua X, Zhang X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2018; 45(6-8): 457-462.
107. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension*. 2008; 52(5): 841-846.
108. Fernandez-Mendoza J, He F, Calhoun SL, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Association of Pediatric Obstructive Sleep Apnea With Elevated Blood Pressure and Orthostatic Hypertension in Adolescence. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(10): 1144-1151.
109. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(2): 265-274.
110. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008; 31(5): 619-626.
111. Magee L, Hale L. Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2012; 16(3): 231-241.
112. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(5 Pt 1): 1527-1532.
113. Alonso-Alvarez ML, Cordero-Guevara JA, Teran-Santos J, Gonzalez-Martinez M, Jurado-Luque MJ, Corral-Penafiel J, et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: the NANOS study. *Sleep*. 2014; 37(5): 943-949.
114. Fobian AD, Elliott L, Louie T. A Systematic Review of Sleep, Hypertension, and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(5): 42.
115. Quist JS, Sjodin A, Chaput JP, Hjorth MF. Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2016; 29: 76-100.
116. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozaal L, Pillar G, Gozal D. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; 51(5): 416-433.
117. Verhulst SL, Franckx H, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing in obese teenagers. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(6): 1178-1183.
118. Perera F, Nadeau K. Climate Change, Fossil-Fuel Pollution, and Children’s Health. *N Engl J Med*. 2022; 386(24): 2303-2314.
119. Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, Dehghan A, Mudway I, Dagnino S. What is new in the exposome? *Environ Int*. 2020; 143: 105887.
120. Luo C, Wei T, Jiang W, Yang YP, Zhang MX, Xiong CL, et al. The association between air pollution and obesity: an umbrella review of meta-analyses and systematic reviews. *BMC Public Health*. 2024; 24(1): 1856.
121. Huang C, Li C, Zhao F, Zhu J, Wang S, Sun G. The Association between Childhood Exposure to Ambient Air Pollution and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8).
122. Zheng J, Zhang H, Shi J, Li X, Zhang J, Zhang K, et al. Association of air pollution exposure with overweight or obesity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2024; 910: 168589.
123. Parasin N, Amnuaylojaroen T, Saokaew S. Effect of Air Pollution on Obesity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children (Basel)*. 2021; 8(5).
124. Tandon S, Grande AJ, Karamanos A, Cruickshank JK, Roever L, Mudway IS, et al. Association of Ambient Air Pollution with Blood Pressure in Adolescence: A Systematic-review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 48(2): 101460.
125. Corsello G, Ferrara P, Chiamenti G, Nigri L, Campanozzi A, Pettoello-Mantovani M. The Child Health Care System in Italy. *J Pediatr*. 2016; 177S: S116-S26.
126. Valerio G, Di Bonito P, Calcaterra V, Cherubini V, Corica D, De Sanctis L, et al. Cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity: a position paper of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Ital J Pediatr*. 2024; 50(1): 2 05.
127. Martino F, Bassareo PP, Martino E, Romeo F, Cal-

- caterra G, Perrone Filardi P, et al. Cardiovascular prevention in childhood: a consensus document of the Italian Society of Cardiology Working Group on Congenital Heart Disease and Cardiovascular Prevention in Paediatric Age. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2023; 24(8): 492-505.
128. Schipper HS, de Ferranti S. Cardiovascular Risk Assessment and Management for Pediatricians. *Pediatrics*. 2022; 150(6).
  129. Dreyer Gillette ML, Killian HJ, Fernandez C, Sweeney BR. Treating Obesity in Children and Adolescents with Special Healthcare Needs. *Curr Obes Rep*. 2022; 11(4): 227-235.
  130. Anand SG, Adams WG, Zuckerman BS. Specialized care of overweight children in community health centers. *Health Aff (Millwood)*. 2010; 29(4): 712-717.
  131. Giorgetti C, Ferrito L, Zallocco F, Iannilli A, Cherubini V, Study Group for Diabetes of I. Organization and regional distribution of centers for the management of children and adolescents with diabetes in Italy. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 74.
  132. Averna M, Cefalu AB, Casula M, Noto D, Arca M, Bertolini S, et al. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl*. 2017; 29: 11-16.
  133. Organization WH, Fund UNCs. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2020 edition. UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: World Health Organization; 2020.
  134. Europe WHOJWCWof. WHO European childhood obesity surveillance initiative (COSI) report on the fifth round of data collection, 2018-2020. 2022.
  135. Volpe RM, S. Nutrition labelling: we need a new European algorithm. *ES J Nutr Health* 2020; 1(2): 1010.
  136. Cardamone E, Iacoponi F, Di Benedetto R, Lorenzoni G, Di Nucci A, Zobec F, et al. Adherence to Mediterranean Diet and its main determinants in a sample of Italian adults: results from the ARIANNA cross-sectional survey. *Front Nutr*. 2024; 11: 1346455.
  137. Kyriacou A, Evans JM, Economides N, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet by the Greek and Cypriot population: a systematic review. *Eur J Public Health*. 2015; 25(6): 1012-1018.
  138. Maggi SV, Zanetti M. La Dieta Mediterranea 2025.
  139. Volpe R. Critical questions in cardiovascular risk: What nutrition labels should be used on food? *Journal of Cardiology Hypertension*. 2021; 9: 100095.
  140. Volpe MJ, Volpe R, Bellotti P, Cevc M, Bugliosi, R. Doctors, Teachers, Students, Film-Makers, and Journalists Allied in Cardiovascular Prevention. *Ann Public Health Res*. 2021; 8(1): 1105.
  141. Volpe R, Marchant S. Vending Machines and Cardiovascular Prevention: How to Implement Healthy Dietary Habits at School. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(5): 417-419.
  142. Volpe RG, Sotis G, Kersnauskaite D, Sulskute K, Polevoda V, Dudoniene I, Volpe M. Results of European Heart Network Pilot Project "A Vending Machine for a Friend.". *Journal of Food Nutrition Sciences*. 2023; 11(3): 63-69.
  143. D'Ottavio UF, M.; Mongiello, C. Proposta di legge 2016, No. 3883. Disposizioni per garantire l'adeguatezza dell'apporto nutrizionale degli alimenti e delle bevande somministrati mediante distributori automatici situati in luoghi pubblici frequentati da minori. 2016.
  144. Abrams KM, Evans C, Duff BR. Ignorance is bliss. How parents of preschool children make sense of front-of-package visuals and claims on food. *Appetite*. 2015; 87: 20-29.
  145. Potvin Kent M, Pauze E, Roy EA, de Billy N, Czoli C. Children and adolescents' exposure to food and beverage marketing in social media apps. *Pediatr Obes*. 2019; 14(6): e12508.
  146. Pollack CC, Kim J, Emond JA, Brand J, Gilbert-Diamond D, Masterson TD. Prevalence and strategies of energy drink, soda, processed snack, candy and restaurant product marketing on the online streaming platform Twitch. *Public Health Nutr*. 2020; 23(15): 2793-2803.
  147. Volpe M, Gallo G, Modena MG, Ferri C, Desideri G, Tocci G, et al. Updated Recommendations on Cardiovascular Prevention in 2022: An Executive Document of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022; 29(2): 91-102.
  148. Mitchell J. Physical Inactivity in Childhood from Preschool to Adolescence. *ACSMs Health Fit J*. 2019; 23(5): 21-25.
  149. Volpe RB, P. Nutrition, Cardiovascular Prevention and Sustainability for the National Health Systems. *J Food Sci Nutr The*. 2024; 10(1): 69-71.
  150. European Commission. Breaking the childhood obesity vicious cycle: Commission launches EU Health Award for cities, NGOs and schools. 2019.
  151. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC, Jr., Graham MM, Ho PM, Masoudi FA, et al. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(22): 2233-2249.
  152. Lobban TC, Camm AJ. Patient associations as stakeholders: a valuable partner for facilitating access to therapy. *Europace*. 2011; 13 (Suppl. 2): ii21-24.
  153. Barnason S, White-Williams C, Rossi LP, Centeno M, Crabbe DL, Lee KS, et al. Evidence for Therapeutic Patient Education Interventions to Promote Cardiovascular Patient Self-Management: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10(6).

EPIDEMIOLOGIA

# RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN ITALIA: LA PREVENZIONE IN PRIMA LINEA

## Cardiovascular risk in Italy: prevention at the forefront

**ANNA BELFIORE, FABIO LOPOPOLO, MASSIMILIANO GERVASIO,  
MARTINA ADDOLORATA CURCI**

*Clinica Medica Universitaria "A. Murri", Policlinico Bari*

### SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVD) continue to contribute significantly to morbidity and mortality in Italy and are related to the high prevalence of risk factors in the general population. This substantial disease burden is primarily fueled by a demographic shift toward an aging population, coupled with high rates of hypertension, hypercholesterolemia, and suboptimal lifestyle choices. Since 2008, the PASSI system (Progressi delle Aziende Sanitarie in Italia) has monitored the prevalence of the main risk factors for chronic diseases in the general population. It has been demonstrated that risk factors and unhealthy lifestyles are more widespread among the elderly population, among economically and socially disadvantaged groups, and in the southern regions. Current epidemiological evidence indicates that 45.1% of the population is overweight. Physical activity levels remain concerningly low, with only 19% of individuals meeting the WHO-recommended threshold of 150 minutes of moderate exercise per week. Smoking remains prevalent (24%), with a notable uptick in e-cigarette use, particularly among younger cohorts. Clinical risk factors are equally prominent: hypertension affects one-third of the population (33%), while 24% suffer from hypercholesterolemia. While most of subjects interviewed within the PASSI system reported at least one risk factor, upwards of 33% presented a multi-risk profile ( $\geq 3$  factors). Notably, data concerning sex-specific risk factors in women remain sparse. Addressing the CVD burden necessitates a dual-track approach, prioritizing robust prevention strategies at both the individual and population levels.

**Keywords:** *Cardiovascular risk, risk factors, lifestyle, prevention, surveillance system PASSI.*

### Introduzione

Le patologie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità in Italia, con una prevalenza che risulta due volte più elevata rispetto a quella globale (1). Circa il 30 % delle

morti sono infatti da attribuire a tali patologie e fra queste la cardiopatia ischemica è la causa principale di morte (2). Il burden delle malattie cardiovascolari si associa ad una elevata spesa farmaceutica come riportato dall'Istituto Superiore di Sanità che attribuisce circa il 23,5% della

*Indirizzo per la corrispondenza*

Anna Belfiore

E-mail: belfiore.murri@gmail.com

spesa farmaceutica per i farmaci cardiovascolari. A tale situazione si contrappone l'attesa di vita alla nascita che è una delle più lunghe del globo (81.4 anni per gli uomini e 85.5 anni per le donne nel 2024) e fa dell'Italia la regione che si contraddistingue per l'invecchiamento della popolazione. Secondo i dati ISTAT il 24 % della popolazione ha più di 65 anni, la quota più alta dell'Europa; ma questa fascia di popolazione convive con un alto carico di patologie croniche e con una serie di problemi correlati all'isolamento sociale e alla trasformazione dell'assetto familiare. In realtà nel 2024 i nuclei formati da una sola persona erano già un terzo del totale. Si stima che in Italia ci siano oltre 9,6 milioni di soggetti affetti da patologie cardio-cerebro-vascolari con una maggiore rappresentanza del sesso femminile (54%) e quasi l'80% ha più di 60 anni. Ogni anno vengono diagnosticati circa 880.000 nuovi casi e il 70% delle nuove diagnosi si ha nella fascia di età compresa fra i 55 e gli 85 anni (3). In realtà, grazie all'adozione di terapie e procedure efficaci, si è osservato a partire dal 1990 una progressiva riduzione delle patologie cardiovascolari e della mortalità ad esse correlata, ma nondimeno il burden delle malattie cardiovascolari resta elevato ed è in aumento negli ultimi anni (4). Le Linee Guida ESC 2021, sulla base del tasso di mortalità per malattie cardiovascolari, pongono l'Italia fra i paesi a rischio cardiovascolare moderato e quindi più elevato rispetto alla condizione registrata in Francia e Spagna (5). Come ben noto l'età rappresenta il primo fattore di rischio cardiovascolare, ma nella popolazione italiana è dimostrata una elevata prevalenza di diversi fattori di rischio. L'ipertensione, l'ipercolesterolemia, stili di vita non corretti (fumo, sedentarietà, sovrappeso) sono tutti fattori di rischio ben rappresentati nella popolazione italiana. Questi fattori impattano maggiormente sulle fasce della popolazione con uno status socioeconomico disagiato e facilitano in tali contesti l'insorgenza di diverse patologie cardiovascolari.

La diffusione delle patologie cardiovascolari può essere controllata con misure di prevenzio-

ne per il controllo dei fattori di rischio e con interventi di promozione a livello della popolazione per favorire abitudini di vita salutari. A tale scopo è importante conoscere la distribuzione dei fattori di rischio e dei comportamenti non salutari nella popolazione generale per disporre di una mappa che offra strategie di intervento.

Il sistema PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie in Italia), un apparato di sorveglianza coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, fornisce una fotografia della diffusione e della distribuzione geografica dei fattori di rischio in Italia. A partire dal 2008 il sistema PASSI ha monitorato la prevalenza dei principali fattori di rischio delle malattie croniche non trasmissibili nella popolazione adulta (18-69 anni). PASSI d'Argento è il sistema di sorveglianza dedicato alla popolazione anziana, di 65 anni e più, e completa il quadro offerto dalla sorveglianza PASSI dedicata agli adulti (6). I dati sono raccolti da operatori sanitari delle ASL (Aziende Sanitarie Locali) con appositi questionari effettuati per via telefonica a campioni rappresentativi della popolazione. Dal 2008 al 2023 sono stati intervistati 532.115 soggetti, stratificati per età e sesso, con una rappresentanza omogenea fra le varie aree del paese.

Cause non trascurabili di eventi cardiovascolari sono la scarsa aderenza alle terapie con mancato raggiungimento dei target terapeutici per i fattori di rischio modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete), ma anche la scarsa percezione del rischio e quindi la prescrizione di terapie non adeguate da parte dei curanti. Lo studio Santorini che ha voluto descrivere la modalità di trattamento dell'ipercolesterolemia in pazienti a rischio elevato e molto elevato nella vita reale in 14 paesi europei ha evidenziato che solo il 20% dei pazienti a rischio era a target secondo le linee guida ESC 2019 e il 54% dei pazienti riceveva una monoterapia. Stessa situazione era registrata nel sottogruppo di pazienti italiano (7, 8).

Il problema esiste anche per il trattamento

dell'ipertensione. Una recente review e meta-analisi che ha preso in considerazione database sanitari e studi clinici che riportavano la prevalenza della non aderenza alla terapia antipertensiva (27 milioni di soggetti inclusi), ha evidenziato che la non aderenza a livello globale era dell'ordine del 27-40%. Come atteso la non aderenza si associava ad un mancato controllo dell'ipertensione, complicanze correlate all'ipertensione, ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause. La non aderenza era maggiore nei paesi a basso reddito (9).

### **Fattori socio-demografici e rischio cardiovascolare**

Il sistema di sorveglianza PASSI ha evidenziato una maggiore prevalenza delle malattie cardiovascolari negli anziani, nei soggetti di sesso maschile e nell'ambito delle fasce socio-economiche svantaggiate. Tale situazione è simile a quella registrata in Europa, dove il rapporto delle morti uomo-donna per malattia coronarica è di circa 2:1 (10). Non vanno comunque trascurate le morti premature dovute a tali patologie; in Europa si stima infatti che il 22% di tutte le morti in soggetti di età inferiore a 65 anni siano dovute a patologie cardiocircolatorie.

Lo stato socio-economico ha un impatto notevole sulla salute cardiovascolare. Lo studio ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) ha dimostrato che condizioni psico-sociali quali l'isolamento sociale, la mancanza di supporti, sintomi depressivi, alti livelli di rabbia, possono condizionare comportamenti (fumo, sedentarietà, dieta errata, abuso di alcolici, mancata aderenza alla terapia) che amplificano il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari (11).

È noto che esistono disparità relative alla salute cardiovascolare fra le regioni europee, con una mortalità più elevata nei paesi dell'est (Bulgaria), mentre è stato osservato un declino della mortalità per patologie cardiovascolari

nei paesi occidentali e meridionali. Diversi fattori possono contribuire a tali disparità, abitudini di vita, livelli di protezione sociale, stato socio-economico, attuazione di misure di prevenzione (12). L'esposizione ai fattori di rischio è abbastanza omogenea fra i paesi europei, fatta eccezione per l'attività fisica, maggiormente seguita nei paesi occidentali, e per la dieta, più salubre nei paesi meridionali.

Un ruolo cruciale nella prevenzione delle patologie cardiovascolari è la possibilità di accesso ai sistemi di cura che risulta spesso problematica per gli anziani. Il sistema Passi d'Argento ha documentato che distanza geografica, isolamento familiare e sociale, burocrazia, costi elevati, mancanza di servizi geriatrici sul territorio, disturbi cognitivi, sono tutti fattori che rendono difficile il monitoraggio e il trattamento dei fattori di rischio negli anziani e incidono sul numero dei ricoveri (13).

Sempre maggiore importanza viene dato all'ambiente come fattore di rischio cardiovascolare che si estrinseca attraverso l'inquinamento atmosferico, i cambiamenti climatici, la possibilità di effettuare attività fisica all'aria aperta, la sicurezza delle abitazioni, la rapida urbanizzazione; queste condizioni impattano su ampie fasce della popolazione dei paesi a basso e medio reddito e sono responsabili di effetti negativi sulla salute (14). Il "Global Burden of Disease" della Lancet Commission ha posto l'inquinamento atmosferico da particolato al quinto posto tra i fattori di rischio sanitario a livello globale, con un livello di rischio superiore rispetto a quello di fattori "tradizionali" come obesità, dieta insalubre e basso livello di attività fisica (15). Un recente e ampio studio epidemiologico condotto in Italia ha dimostrato una correlazione fra inquinamento da particolato e ricoveri per malattie cardiovascolari. Lo studio ha preso in considerazione oltre 2 milioni di ospedalizzazioni acute nel periodo 2013-2015 e un ampio range di patologie cardiovascolari (malattie cerebrovascolari, ischemia cardiaca, scompenso cardiaco, aritmie) (16).

Uno studio multicentrico effettuato in 5 città metropolitane italiane (Torino, Genova, Bologna, Roma, Taranto, Brindisi) nel periodo 2011-2018 ha evidenziato un incremento del rischio di mortalità per tutte le cause, compresa la mortalità cardiovascolare, correlato ai livelli di particolato atmosferico (17).

Una condizione particolare è quella dei migranti nei quali si registra un elevato burden di fattori di rischio e di patologie cardiovascolari. Diversi elementi possono favorire tali condizioni: fattori genetici, modificazioni dello stile di vita nei paesi di accoglienza, età, sesso, stress correlato alla migrazione, condizioni socio-economiche svantaggiate (18). Fra le popolazioni asiatiche sono prevalenti il diabete e la cardiopatia ischemica, mentre fra gli africani delle regioni sub-saariane sono frequenti l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca (19).

### Fattori di rischio comportamentali

È noto che le abitudini di vita influenzano fortemente il rischio cardiovascolare ed impattano sullo stato di salute. Si calcola in realtà che un decesso su quattro possa essere attribuito a fattori di rischio comportamentali. Nell'ultimo decennio, i dati di sorveglianza registrano nella popolazione italiana abitudini e stili di vita ad elevato rischio cardiovascolare quali sedentarietà, aumento ponderale, abitudine al fumo di sigaretta, consumo di alcolici; tali indicatori hanno un gradiente Nord-Sud a sfavore per le regioni meridionali. Il divario si riflette anche in attesa e qualità di vita a vantaggio delle regioni settentrionali.

Nel 2024, il 45,1% della popolazione è risultata in eccesso di peso, con una maggiore prevalenza per il sesso maschile (M:F=54,3% versus 36,4%). Il fenomeno aumenta con l'età; fra i 45 e i 54 anni quasi un soggetto su due è in sovrappeso e nella fascia di età compresa fra 65 e 74 raggiunge il 58%. Il sovrappeso è più rappresentato nel meridione (49,8% della popolazione) e fra i soggetti con più basso livello di istruzione

(20). L'eccesso ponderale è stabile da circa 10 anni, risulta invece in aumento la percentuale di soggetti obesi (dal 10% nel 2014 al 11,3% nel 2024). Il sovrappeso e l'obesità si associano a diverse condizioni patologiche (diabete, ipertensione, aumento del rischio di neoplasie) e incremento del rischio cardiovascolare. Lo studio IMPACT-0 effettuato su database sanitari ha descritto le caratteristiche di pazienti in sovrappeso e/o obesi identificati in Italia nel periodo 2018-2022, ed ha evidenziato una elevata frequenza di complicanze correlate all'eccesso ponderale qual ipertensione (48%), dislipidemia (26,2%) e diabete (14%) (21).

L'aumento ponderale è fortemente condizionato dalla ridotta attività fisica che il Global Burden of Cardiovascular Diseases considera fra i principali fattori di rischio per la mortalità globale (22). In linea con le raccomandazioni OMS, il sistema PASSI identifica come fisicamente inattivi i soggetti che non effettuano attività fisica aerobica nel tempo libero (camminare, correre, usare la bicicletta) e non svolgono un lavoro che richiede attività fisica (23). Diversi studi prospettici hanno evidenziato una correlazione fra le ore di vita sedentaria e le patologie cardiovascolari fatali e non fatali; il rischio sembra maggiore per le ore trascorse davanti ad uno schermo (guardare la televisione, video-giochi, usare il computer) (24). Le interviste del sistema PASSI effettuate nel triennio 2015-2018 hanno evidenziato che il 28,8% della popolazione ha uno stile di vita sedentario, con una percentuale maggiore per il sesso femminile (34%). Tale condizione è più frequente fra i soggetti economicamente e culturalmente svantaggiati. Anche per tale abitudine di vita si registra un gradiente geografico Nord-Sud con maggiore prevalenza nelle regioni meridionali (40,6%) (25). Nell'ultimo biennio 2023-2024, il 42% dei soggetti adulti (18-69 anni) riferisce di praticare mobilità attiva (spostamenti a piedi o in bicicletta), ma solo il 19 % raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati dall'OMS di almeno 150 minuti/settimana di attività moderata (20).

Il fumo di tabacco è una delle cause maggiori di morbilità e mortalità cardiovascolare a livello mondiale e la sua relazione con le patologie cardiovascolari è stata ben documentata. Lo studio INTERHEART aveva dimostrato, più di due decenni fa, che i fumatori hanno un rischio di infarto miocardico raddoppiato rispetto ai non fumatori (26). Più recentemente, un ampio studio condotto in Australia ha nuovamente dimostrato che i fumatori, rispetto ai non fumatori, hanno un rischio elevato di sviluppare diverse patologie cardiovascolari. Il rischio è correlato con il numero di sigarette/die e con la durata dell'esposizione al fumo. Lo studio ha evidenziato un rischio di mortalità cardiovascolare di tre volte maggiore rispetto ai non fumatori nella fascia di età 45-66 anni e significativamente maggiore nel sesso femminile (27). In Italia si stima che nel 2021 il 9% di tutti i decessi sia stato riconducibile al consumo di tabacco. Secondo l'analisi PASSI il fumo è diffuso in circa 1/5 dei soggetti in cui è diagnosticata una patologia cardiovascolare (28). Nel biennio 2023-24 è stata registrata una prevalenza di fumatori del 24% fra i soggetti di età 18-64 anni. L'abitudine al fumo è maggiore fra gli uomini (28%) rispetto alle donne (21%). Anche per il fumo si osserva una correlazione con le condizioni socio-economiche svantaggiate e con il livello culturale (20). Negli ultimi due decenni è stata osservata una tendenza in riduzione dell'abitudine al fumo, soprattutto nelle fasce di popolazione più vantaggiose. Fra i giovanissimi è emergente l'abitudine all'uso delle sigarette elettroniche o dei prodotti a tabacco riscaldato, il cui uso si è raddoppiato dal 2014 al 2021 e interessa l'8% della popolazione di 18-34 anni (29). Non è noto quale potrà essere il rischio per la salute dei prodotti contenuti nelle sigarette elettroniche che a causa della presenza di nicotina non hanno ridotto il fenomeno della dipendenza. Un recente documento di consensus pubblicato sull'European Heart Journal sottolinea il ruolo della tossicità della nicotina, che non è un soltanto un fattore di dipendenza

ma viene considerata una vera e propria tossina capace di danneggiare cuore e vasi, attraverso l'attivazione del sistema simpatico, l'aumento della pressione arteriosa e la disfunzione endoteliale. Il documento sottolinea che tutte le forme di nicotina sono associate ad elevato rischio cardiovascolare (sigarette, sigarette elettroniche, tabacco riscaldato) ed auspica regolamentazioni che possano limitare l'uso di tali prodotti (30).

Relativamente al consumo di alcol, il sistema PASSI riporta nel 2024 nel 18% degli intervistati un consumo a rischio per la salute per episodi eccessivi (binge drinking) e per abitudine alcolica fuori pasto. Il consumo a maggior rischio è più frequente nei residenti del Nord-Est Italia e in Molise. Si registra un maggior consumo nei giovanissimi (18-24 anni) e una tendenza all'aumento nel sesso femminile soprattutto per il binge drinking (20).

### Rischio cardiovascolare

La maggior parte dei soggetti intervistati (98%) nel biennio 2022-2024 con il sistema PASSI, ha dichiarato la presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Il 40% presenta tre fattori di rischio cardiovascolari maggiori (ipertensione, ipercolesterolemia, eccesso ponderale, fumo di sigaretta, ridotta attività fisica) (20). La valutazione di tali fattori è cruciale per individuare il livello di rischio individuale come indicato da studi quali INTERHEART and INTERSTROKE che hanno evidenziato il peso dei fattori di rischio individuali come responsabili dell'infarto non fatale e dell'ictus (26; 31).

Fra i fattori di rischio maggiori, l'ipertensione arteriosa è ben rappresentata nella popolazione generale, in particolare nella fascia di età 50-69 anni dove interessa il 33% dei soggetti (20). L'ipertensione si associa al sovrappeso, è più frequente nel sesso maschile e nelle fasce socialmente svantaggiate. Non si osserva un chiaro gradiente geografico. La prevalenza dimostrata nel sistema PASSI è sovrapponibile a

quella evidenziata in altri studi. Nel 2023 una survey condotta nell'ambito del progetto CUORE, su un campione di residenti di età 35-74 anni, in 7 regioni italiane, ha mostrato una prevalenza dell'ipertensione (valori pressori registrati in posizione seduta  $>140/90$  mmHG) del 37% negli uomini e del 23% nelle donne. Lo studio ha registrato una riduzione della prevalenza dell'ipertensione rispetto ai decenni precedenti (32). Diversi studi hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari ottenuti con il maggior controllo dei valori pressori (33). Una recente metanalisi che ha incluso 115 studi clinici (440.026 pazienti) ha confermato l'effetto favorevole della riduzione dei valori pressori (10 mmHg di sistolica e 5 mmHg di diastolica) sugli eventi cardiovascolari, sia in prevenzione primaria che secondaria (34).

L'ipercolesterolemia rappresenta il fattore di rischio causale dell'aterosclerosi ed è strettamente correlato alle patologie cardiovascolari. È ben noto che livelli elevati di LDL colesterolo si accumulano nella parete delle arterie e favoriscono la formazione della placca aterosclerotica. Il processo è favorito dalla disfunzione endoteliale innescata da altri fattori di rischio (ipertensione, fumo, diabete), mentre il deposito di lipidi nella parete delle arterie attiva una cascata infiammatoria che protrae il processo degenerativo (35). Disordini del metabolismo lipidico sono molto diffusi nella popolazione italiana. Secondo i dati del progetto CUORE, il 24% della popolazione è affetta da ipercolesterolemia. La percentuale è maggiore nel sesso femminile ed aumenta con l'età (32). Secondo i dati PASSI l'ipercolesterolemia è di più frequente riscontro nella popolazione adulta (30% nella fascia di età 50-69 anni) e si associa al sovrappeso e alle condizioni di svantaggio socioeconomico. È registrato un gradiente geografico a sfavore delle regioni settentrionali (20). Il problema è comunque sottostimato anche perché i valori target sono aggiornati continuamente e variano in rapporto al livello di rischio del soggetto. Si deve anche considerare che

gran parte della popolazione non ha cognizione del rischio correlato all'aumento dei valori del colesterolo LDL. Un problema emergente è la sottostima delle forme primitive di dislipidemia che sono correlate alle patologie cardiovascolari in età giovanile. L'ipercolesterolemia familiare è la forma più comune fra tali disordini e si stima una prevalenza delle forme eterozigoti di 1:250. La Società Italiana di Aterosclerosi (SISA) dal 2012 ha istituito il network LIPIGEN, Llipid TransPort Disorders Italian GENetic Network, per la diagnosi clinica e genetica di queste forme di dislipidemia e il conseguente trattamento (36) e ad oggi il registro ha raccolto i dati di circa 11.000 soggetti. L'ipercolesterolemia familiare rappresenta un potente fattore di rischio per l'infarto miocardico in età prematura come dimostrato dal recente studio osservazionale POSTER (Prevalence Of familial hypercholesterolaemia (FH) in Italian Patients with coronary artery disease) che ha identificato una prevalenza del 5,1% di soggetti con tale forma di dislipidemia fra i pazienti con sindrome coronarica acuta (37).

### Rischio cardiovascolare nel sesso femminile

È noto che le malattie cardiovascolari sono una delle cause più importanti di morbilità e mortalità nel sesso femminile (38). Per lungo tempo il rischio cardiovascolare è stato associato al sesso maschile ed ancora poche informazioni si hanno relativamente alla prevalenza dei fattori di rischio che impattano il sesso femminile. La medicina di genere ha evidenziato che nelle donne, ai fattori di rischio tradizionali si sovrappongono i cosiddetti fattori "sesso specifici" correlati allo stato ormonale (età del menarca e della menopausa, disordini correlati alla gravidanza, ovaio policistico) o a patologie autoimmuni più frequenti nel sesso femminile. La prevalenza di tali fattori non è ben nota e solo recentemente sono stati condotti, in Italia, studi che indagano tali condizioni. Lo studio

CARIN WOMEN (the CARDiovascular Risk awareness of ItaliaN WOMEN) ha indagato sulla consapevolezza delle donne (5590 intervistate) circa i fattori di rischio tradizionali e non, attraverso un apposito questionario. Lo studio ha evidenziato che le donne che hanno partecipato alle interviste avevano una bassa consapevolezza del rischio cardiovascolare, considerato ancora di pertinenza del sesso maschile, e sottostimavano il rischio correlato ai fattori non tradizionali. Venivano inoltre evidenziati stili di vita non salutari: il 21% delle donne fumava; il 46% era in sovrappeso; solo il 13% svolgeva regolare attività fisica e il 45% dichiarava una vita sedentaria (39). Stesse conclusioni erano state ottenute con un altro studio osservazionale, I-GENDA study (Italian GENder Differences in Awareness of Cardiovascular risk), che aveva valutato la percezione del rischio cardiovascolare in un campione della popolazione femminile italiana, attraverso un questionario anonimo. Più della metà delle donne intervistate considerava il cancro come problema principale di salute e non aveva la percezione del rischio cardiovascolare (40).

### Andamento del rischio cardiovascolare nel tempo

Il profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana si è modificato negli anni a causa dei cambiamenti socio-demografici, dell'invecchiamento della popolazione, della multimorbilità che interessa una gran parte dei soggetti anziani, e degli effetti della recente pandemia.

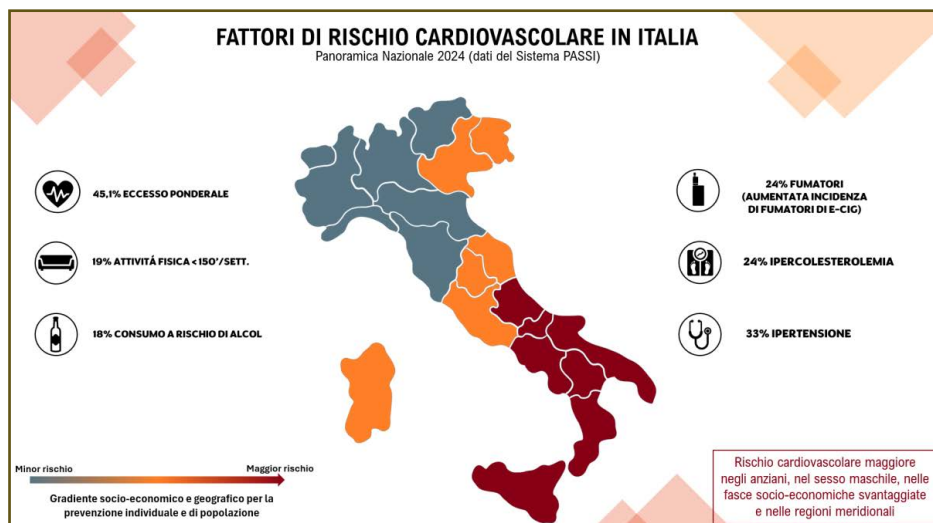
Lo studio osservazionale, tutt'ora in corso, Longevity Check-up Project, iniziato nel 2015, monitora la salute cardiovascolare in un campione della popolazione considerando 7 fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ridotta attività fisica, dieta non sana, ipercolesterolemia, diabete, ipertensione, aumento del BMI). Lo studio ha evidenziato un miglioramento dei parametri considerati nella popolazione giovanile

negli anni 2015-2024, mentre nella popolazione anziana (>65 anni) la proporzione di soggetti con elevato rischio cardiovascolare è rimasto stabile nel tempo. Complessivamente si è osservato un lieve miglioramento dei parametri di rischio cardiovascolare nella popolazione osservata. Nel periodo post-pandemia si è ottenuto un miglioramento dei vari parametri nella popolazione giovanile, probabilmente dovuta – come commentano gli autori dello studio – ad una maggiore consapevolezza dello stato di salute e dei fattori di rischio. Tale miglioramento non si è osservato nella fascia di popolazione più svantaggiata e nei soggetti anziani (41).

La *figura 1* offre una panoramica della diffusione dei fattori di rischio in Italia nel 2024, secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI.

### Conclusioni

L'ampia diffusione dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana spiega il burden delle patologie cardiovascolari che impattano notevolmente sulla qualità di vita e rappresentano la prima causa di morte. Il sistema PASSI ha documentato abitudini di vita e fattori di rischio diffusi nella popolazione ed ha evidenziato indirettamente quanto sia indispensabile mettere in atto procedure di prevenzione primaria che possano promuovere comportamenti salutari. Le abitudini di vita non salutari e i fattori di rischio mostrano un gradiente Nord-Sud e sono più diffusi nelle fasce di popolazione socialmente e culturalmente svantaggiate. Anche il controllo dei fattori di rischio classici (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete) con terapia farmacologica ha evidenziato risultati insoddisfacenti per quanto concerne l'aderenza e la prescrizione di terapie congrue con l'entità del rischio. La percezione del rischio è spesso sottostimata o non percepita e questo rende più difficile l'adozione di cambiamenti nello stile di vita. È necessario intervenire sulla consapevolezza del rischio cardiovascolare in particolare fra i soggetti più giovani



**Figura I**  
Rappresentazione schematica della prevalenza dei principali fattori di rischio in Italia, nel 2024, secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI.

e le donne esposti ad un maggior rischio. La prevenzione resta un pilastro fondamentale della politica sanitaria ed ha maggiore significato se attuata precocemente prima che si innesci un processo patologico. L'efficacia delle strategie di prevenzione richiede un approccio personalizzato che tenga conto del livello sociale e culturale del singolo soggetto nonché delle differenze di genere. È importante che ci sia una corrispondenza fra la terapia prescritta e il

controllo del fattore di rischio che si vuole raggiungere, considerando quanto indicato dalle linee guida. Infine, la valutazione del rischio deve essere sempre globale e deve mirare al controllo di tutti i fattori di rischio contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita. L'integrazione dei fattori ambientali con i classici fattori di rischio rappresenta infine un obiettivo e una opportunità di politica sanitaria per ridurre il burden delle patologie cardiovascolari.

## RIASSUNTO

In Italia, le malattie cardiovascolari sono una causa importante di morbilità e mortalità e sono correlate all'ampia diffusione dei fattori di rischio nella popolazione generale. L'invecchiamento della popolazione insieme alla elevata prevalenza dell'ipertensione, dell'ipercolesterolemia e degli stili di vita non corretti, rappresentano elementi chiave per comprendere l'elevato burden delle patologie cardiovascolari. Il sistema PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie in Italia) a partire dal 2008 ha monitorato la prevalenza dei principali fattori di rischio delle malattie croniche nella popolazione generale. È dimostrato che i fattori di rischio e gli stili di vita non salutari sono più diffusi nella popolazione anziana, nell'ambito delle fasce economicamente e socialmente svantaggiate e nelle regioni meridionali. Le indagini epidemiologiche hanno mostrato che il 45,1% della popolazione è in eccesso ponderale; solo il 19 % raggiunge i livelli di attività fisica raccomandati dall'OMS di almeno 150 minuti di attività moderata a settimana; il 24% ha abitudini tabagiche con una crescita dell'uso delle sigarette elettroniche soprattutto fra i soggetti giovani; l'ipertensione interessa il 33% della popolazione adulta e il 24% ha problemi di ipercolesterolemia. La maggior parte dei soggetti intervistati nell'ambito del sistema PASSI ha almeno 1 fattore di rischio e più di un terzo presenta almeno 3 fattori di rischio. Non è nota la prevalenza dei fattori di rischio specifici per il sesso femminile. Le strategie di prevenzione a livello del singolo e a livello di popolazione restano i pilastri fondamentali per ridurre il burden delle malattie cardiovascolari.

**Parole chiave:** *Rischio cardiovascolare, fattori di rischio, stile di vita, prevenzione, sistema di sorveglianza PASSI.*

## Questionario di auto-apprendimento

1. Secondo i dati riportati nel testo, qual è l'impatto delle patologie cardiovascolari sulla mortalità totale in Italia?
  - a) Circa il 15%
  - b) Circa il 30%
  - c) Oltre il 50%
  - d) Meno del 10% grazie alle nuove terapie
  - e) Circa il 15%
2. Qual è lo scopo principale del sistema di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento?
  - a) Fornire una fotografia della diffusione dei fattori di rischio e degli stili di vita.
  - b) Effettuare screening diagnostici tramite esami del sangue
  - c) Distribuire farmaci antipertensivi gratuitamente nelle ASL
  - d) Monitorare esclusivamente la spesa farmaceutica ospedaliera
3. Quali elementi psicosociali evidenziati dallo studio ARIC possono amplificare il rischio cardiovascolare influenzando i comportamenti individuali?
  - a) Partecipazione attiva a gruppi di supporto sociale
  - b) Isolamento sociale, sintomi depressivi e alti livelli di rabbia
  - c) Esclusivamente l'abuso di sostanze stupefacenti
  - d) Elevata scolarizzazione e accesso alle informazioni
4. Quale evidenza emerge dal documento di consensus dell'European Heart Journal riguardo alla nicotina?
  - a) La nicotina agisce esclusivamente come fattore di dipendenza psicologica
  - b) È una tossina che danneggia cuore e vasi attivando il sistema simpatico e aumentando la pressione
  - c) La nicotina è dannosa solo se assunta tramite sigarette tradizionali
  - d) Le sigarette elettroniche hanno azzerato il rischio cardiovascolare da fumo
5. Qual è l'impatto dell'ipertensione nella fascia di età 50-69 anni secondo i dati PASSI?
  - a) È un fattore di rischio che non correla con il peso corporeo
  - b) Colpisce quasi esclusivamente le donne in post-menopausa
  - c) È presente in meno del 10% della popolazione grazie alle terapie
  - d) Interessa circa un terzo dei soggetti (33%)
6. Che cosa ha evidenziato lo studio POSTER riguardo all'ipercolesterolemia familiare (FH) in Italia?
  - a) La FH è presente nel 5,1% dei pazienti italiani con sindrome coronarica acuta
  - b) Il network LIPIGEN ha dimostrato che la FH non è diagnosticabile geneticamente
  - c) La FH è una condizione estremamente rara (1:1.000.000)
  - d) L'ipercolesterolemia familiare non causa mai infarti prima dei 70 anni
7. Quali sono le principali evidenze emerse dallo studio Longevity Check-up Project nel periodo 2015-2024?
  - a) La scomparsa totale della multimorbilità nei soggetti anziani
  - b) Un miglioramento nei giovani e una sostanziale stabilità dell'alto rischio negli over 65
  - c) Un peggioramento drastico di tutti i parametri di rischio nella popolazione giovanile
  - d) L'eliminazione del diabete e dell'ipertensione come fattori di rischio rilevanti
8. Quale approccio viene indicato nelle conclusioni come fondamentale per aumentare l'efficacia delle strategie di prevenzione cardiovascolare?
  - a) L'attesa dell'evento acuto prima di iniziare la terapia farmacologica
  - b) Un approccio personalizzato che consideri livello socio-culturale, genere e integrazione dei fattori ambientali
  - c) Un approccio standardizzato uguale per tutte le fasce di popolazione
  - d) Il trattamento esclusivo dei fattori di rischio classici trascurando lo stile di vita

IB; 2A; 3B; 4B; 5D; 6A; 7B; 8B  
Risposte corrette.

## Bibliografia

- Saglietto A, Manfredi R, Elia E, et al. Cardiovascular disease burden: Italian and global perspectives. *Minerva Cardiol Angiol.* 2021; 69: 231-240. doi: 10.23736/S2724-5683.21.05538-9.
- Istituto Superiore di Sanità. Malattie cardiovascolari. Accessed March 5, 2021. <https://www.epicentro.iss.it/cardiavascolare/>
- The European House – Ambrosetti su dati Global Burden of Disease. 2022.
- Cortesi PA, Fornari C, Madotto F, et al. GBD 2017 Italy Cardiovascular Diseases Collaborators. Trends in cardiovascular diseases burden and vascular risk factors in Italy: The Global Burden of Disease study 1990-2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28: 385-396. doi: 10.1177/2047487320949414. PMID: 33966080.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Santoro V, Minardi V, Contoli B, Gallo R, Possenti V. PASSI and PASSI d'Argento National Coordinating Group and Masocco M. Monitoring cardiovascular diseases and associated risk factors in the adult population to better orient prevention strategies in Italy. *Ann Ist Super Sanità.* 2022; 58: 109-117.
- Ray KK, Kausik K, Bilitou A et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *The Lancet Regional Health – Europe;* 29, 100624.
- Arca M, Calabrò P, Solini A, et al. Lipid-lowering treatment and LDL-C goal attainment in high and very high cardiovascular risk patients: Evidence from the SANTORINI study-The Italian experience The SANTORINI Italian subgroup study. *EAJ* 2023; 1: 1-13. [https://doi.org/10.56095/eaj.v2i1.26\(1,2\)](https://doi.org/10.56095/eaj.v2i1.26(1,2)).
- Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11, e026582.
- Eurostat. Causes of death statistics in EU. Standardised death rate for deaths from circulatory diseases, cancer and respiratory diseases, 2022. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostatnews/DDN-20190716-1>
- Peter-Marske KM, Kucharska-Newton A, Wong E, et al. Associations of psychosocial factors and cardiovascular health measured by Life's Essential 8: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS ONE.* 2024; 19: e0305709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305709>
- Bugiardini R. Tackling cardiovascular health inequalities in European countries. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 33: 100730. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100730. PMID: 37954003; PMCID: PMC10636278.
- Contoli B, Possenti V, Gallo R, Minardi V, Masocco M. Data from the PASSI d'Argento Surveillance System on Difficulties Met by Older Adults in Accessing Health Services in Italy as Major Risk Factor to Health Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(16): 10340. doi: 10.3390/ijerph191610340. PMID: 36011973; PMCID: PMC9408778.
- Lear SA, McKee M, Hystad P, et al. Social factors, health policy, and environment: implications for cardiovascular disease across the globe. *Eur Heart J.* 2025; 46: 2959-2973. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf212. PMID: 40259769; PMCID: PMC12342468.
- Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396: 1223-1249
- Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 1202-1211
- Nobile F, Caranci N, Strippoli E, et al. on the behalf of the BIGEPI Collaborative Group. Association between long-term exposure to air pollution and cause-specific mortality within five Italian longitudinal metropolitan studies. *Atmospheric Environment.* 2024; 339: 120873.
- Meeks KA, Agyemang C. Cardiovascular Disease Burden among African Migrants. *Curr Atheroscler Rep.* 2025; 27: 59. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01307-w>
- Fedeli U, Avossa F, Ferroni E, et al. Diverging patterns of cardiovascular diseases across immigrant groups in Northern Italy. *Int J Cardiol.* 2018; 254: 362-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.014>
- Istituto Superiore di Sanità EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica (Accessed at: [https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/rischio\\_cardiovascolare](https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/rischio_cardiovascolare) (Accessed on 27/4/2024).
- Tuccinardi D, Conte C, Lampropoulou A, et al. The overweight and obesity landscape in Italy: data from the Italy cohort of the multi-country IMPACT-O study. *J Endocrinol Invest.* 2025; 48: 2957-2966. doi: 10.1007/s40618-025-02693-3.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020. 22; 76: 2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 Guidelines on physical activity and

- sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020; 54: 1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955. PMID: 33239350; PMCID: PMC7719906.
24. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2012; 41: 1338-1353. <https://doi.org/10.1093/ije/dys078>
  25. Minardi V, Possenti V, Gallo R, et al. P06-08 Socio-demographic profile of physically inactive adults living in Italy according to the PASSI data. *Eur J Public Health* 32. (Suppl.\_2) 2022: ckac095-093
  26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-952. 10.1016/s0140-6736(04)17018-9.
  27. Banks E, Joshy G, Korda RJ et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med.* 2019; 17: 128. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4>
  28. Santoro V, Minardi V, Contoli B, PASSI e PASSI d'Argento National Coordinating Group and Masocco M. Monitoring cardiovascular diseases and associated risk factors in the adult population to better orient prevention strategies in Italy. *Ann Ist Super Sanità.* 2022; 58: 109-117.
  29. Gorini G, Gallus S, Carreras G, et al. Prevalence of tobacco smoking and electronic cigarette use among adolescents in Italy: Global Youth Tobacco Surveys (GYTS), 2010, 2014, 2018, *Preventive Medicine.* 2020; 131, 2020, 105903, ISSN 0091-7435, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105903>.
  30. Münzel T, Crea F, Rajagopalan S, Lüscher T. Nicotine and the cardiovascular system: unmasking a global public health threat. *Eur Heart Journal.* 2025; ehaf1010, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf1010>
  31. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016; 388: 761-775. 10.1016/s0140-6736(16)30506-2.
  32. Marcozzi B, Lo Noce C, Di Lonardo A, et al. Blood pressure and its control in adults: the Italian Health Examination Survey 2023-CUORE Project, *Eur J Public Health.* 2024; 34, (Suppl.). ckae144. 1275, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckae144.1275>
  33. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015; epub ahead of print.
  34. Manta E, Thomopoulos C, Kariori M, et al. Revisiting Cardiovascular Benefits of Blood Pressure Reduction in Primary and Secondary Prevention: Focus on Targets and Residual Risk-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2024; 81: 1076-1086. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22610
  35. Jebari-Benslaiman S, Galicia-Garcia U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3346. doi: 10.3390/ijms23063346. PMID: 35328769; PMCID: PMC8954705.
  36. Aversa M, Cefalù AB, Casula M, et al. LIPIGEN Group. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl.* 2017; 29: 11-16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001. PMID: 28965615.
  37. Gulizia MM, Maggioni AP, Abrignani MG et al. Prevalence of familial hypercholesterolaemia (FH) in Italian patients with coronary artery disease: The poster study. *Atherosclerosis.* 2020; 308: 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.007>
  38. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y et al. The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission: Reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021; 39, 2385-2438.
  39. Lillo A, Antoncetti E, Antoncetti V, Zito GB, on behalf of the A.R.C.A. CARIN WOMEN Survey Investigators. The Cardiovascular Risk Awareness and Health Lifestyle of Italian Women. *J Clin Med.* 2024; 13: 3253. <https://doi.org/10.3390/jcm13113253>.
  40. Maffei S, Meloni A, Deidda M, et al. Igenda Study Group. Cardiovascular Risk Perception and Knowledge among Italian Women: Lessons from IGENDA Protocol. *J Clin Med.* 2022; 18; 11: 1695. doi: 10.3390/jcm11061695.
  41. Cacciatore S, Levati E, Calvani R, et al. on behalf of The Lookup 8+ Study Group. Temporal Trends in Cardiovascular Health Metrics in Italy, 2015-2024: A Ten-Year Report from the Longevity Check-Up (Lookup) 8+ Study. *Med Sci* 2025; 13: 251. <https://doi.org/10.3390/medsci13040251>

TERAPIA

# LE NUOVE FRONTIERE DELLA MODULAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNO-INFIAMMATORIA PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

## Immunomodulation: The Next Frontier in Cardiovascular Disease Management

**ARIANNA MORETTI, MIRYAM BUSNELLI, FABRIZIA BONACINA**

*Dipartimento di scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",  
Università degli Studi di Milano*

### SUMMARY

Atherosclerosis is increasingly recognized as a chronic immune-mediated disease, in which the intersection between dyslipidemia and immuno-inflammation drives plaque progression and cardiovascular events. Despite the efficacy of lipid-lowering therapies, the persistence of residual cardiovascular risk calls for complementary therapeutic strategies aimed at modulating vascular inflammation. In this context, immunomodulatory therapies are emerging as a novel therapeutic approach, aimed not only to promote suppression of inflammation, but also to modulate innate and adaptive immune responses. Among the most promising approaches, the increase of regulatory T cells (Tregs) through low-dose interleukin-2 reduces vascular inflammation. In parallel, innovative strategies such as cellular therapy with oxidized LDL-specific CAR-Tregs and nanocarriers for CD47 inhibition are designed to enhance pro-resolving inflammatory mechanisms and efferocytosis. Other immunomodulatory strategies include depletion of pro-atherogenic lymphocyte subsets (CD8<sup>+</sup> and B2 cells) and the inhibition of the NLRP3 inflammasome, a crucial target of innate immunity upstream to IL-1 $\beta$ . Finally, active immunization through vaccination demonstrates high target specificity and offers long-term prevention.

Although these therapies show a promising efficacy profile, the future challenge lies in modulating pathological inflammation without compromising immune surveillance, thereby enabling the development of personalized and precision-based treatment strategies.

**Keywords:** *Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD); vascular inflammation; immunoinflammatory response; immunomodulatory therapies.*

*Indirizzo per la corrispondenza*

Arianna Moretti

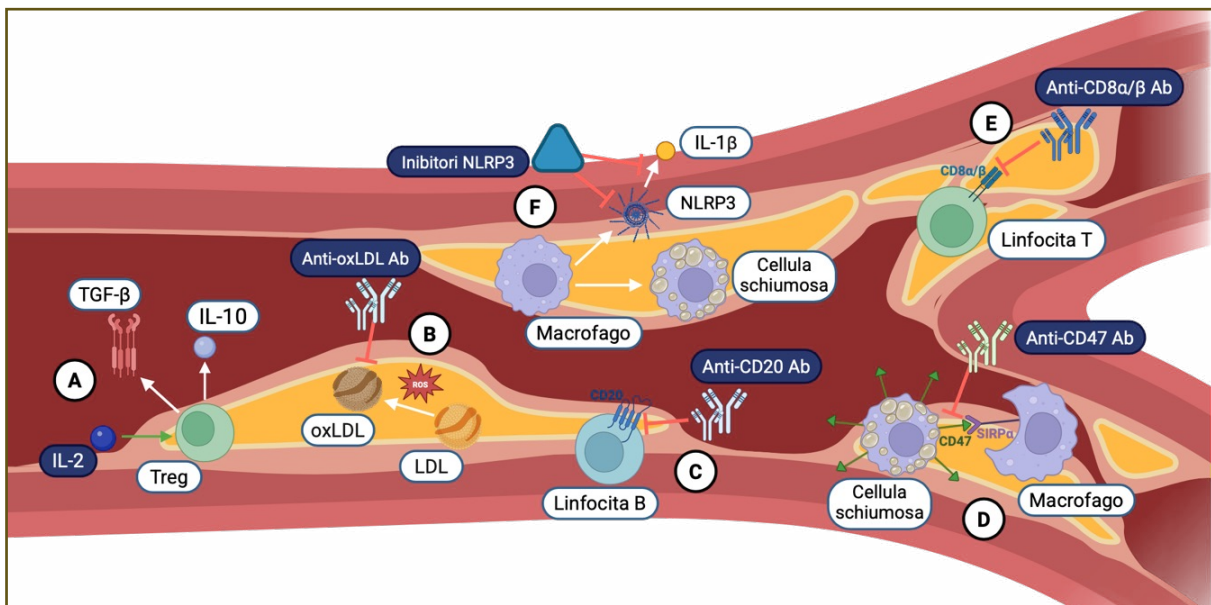
E-mail: [arianna.moretti@unimi.it](mailto:arianna.moretti@unimi.it)

L'associazione causale tra l'esposizione nel tempo ad alti livelli di colesterolo e il rischio di eventi cardiovascolari aterosclerotici è dimostrata da solide evidenze sperimentali, cliniche, epidemiologiche e, di randomizzazione mendeliana (1). Tuttavia, la persistenza di un rischio cardiovascolare residuo, nonostante gli efficienti farmaci ipolipidemizzanti ad oggi a disposizione, suggerisce un'eziopatogenesi della malattia aterosclerotica più complessa. Altri fattori causali oltre gli alti livelli di colesterolo concorrono, infatti, a delineare un profilo di rischio, che risulta specifico per ciascun paziente. Tra questi fattori di rischio rientra la risposta immuno-infiammatoria. Difatti, negli ultimi decenni studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'*ipotesi infiammatoria* della malattia cardiovascolare aterosclerotica, suggerendo come l'interazione tra dislipidemia ed immuno-infiammazione rappresenti un evento patologico causale (2). Ciò è testimoniato dalle prime evidenze di un'associazione tra eventi cardiova-

scolari e livelli plasmatici di marcatori dell'infiammazione come la proteina C reattiva (CRP) e l'interleuchina 6 (IL-6), dalla presenza, attraverso tecnologie di ultima generazione, di cellule immunitarie nelle placche umane (3, 4), e dalle evidenze cliniche di beneficio cardiovascolare, aggiuntivo rispetto alla terapia ipolipidemizzante standard, di farmaci ad attività anti-infiammatoria specifica, come Anakinra, Canakinumab, Ziltivekimab e Colchicina (5-8).

Sebbene promettenti, tali terapie anti-infiammatorie sono associate al rischio di infezioni per una aspecifica soppressione dei meccanismi infiammatori; queste considerazioni aprono la strada a nuovi approcci terapeutici di tipo immunomodulatorio, che hanno l'obiettivo di contrastare in modo specifico l'immuno-infiammazione cardiovascolare (9).

Tali approcci, che vanno oltre la semplice soppressione infiammatoria, puntano a modulare selettivamente meccanismi immunitari, quali l'interleuchina 2 (IL-2), l'attività dei linfo-



**Figura 1** - Alcuni dei nuovi approcci terapeutici (rappresentati nei riquadri blu) che modulano la risposta immunitaria per il trattamento della malattia cardiovascolare. A, basse dosi di IL-2 per promuovere l'attivazione delle cellule T regolatorie. B, anticorpi monoclonali anti-oxLDL. C, anticorpi monoclonali anti-CD20. D, anticorpi monoclonali anti-CD47. E, anticorpi monoclonali anti-CD8α/β. F, Inibitori dell'inflammasoma NLRP3.

citi T regolatori (Treg) e dei linfociti T CD8+, le Lipoproteine ossidate a bassa densità (ox-LDL) e la proteina CD47. Questo razionale si basa sull'evidenza che l'aterosclerosi non sia solo un processo infiammatorio aspecifico, ma una malattia cronica immunomediata in cui il bilanciamento delle risposte adattative e innate determina la progressione della placca e, di conseguenza, il rischio di eventi clinici (*Figura 1*).

### **Potenziare la risposta tolerogenica nell'infiammazione cardiovascolare tramite l'espansione dei linfociti Treg**

Le cellule T regolatorie (Treg) sono cellule immunosoppressive che originano principalmente dal timo; attraverso il rilascio di citochine anti-infiammatorie come IL-10, TGF- $\beta$  e IL-35, queste cellule controllano le risposte autoimmuni e prevengono l'iperattivazione del sistema immunitario, mitigando potenzialmente la progressione di patologie croniche infiammatorie, inclusa l'aterosclerosi. Infatti, nel contesto vascolare, le cellule Treg esercitano un ruolo protettivo sopprimendo l'attivazione dei linfociti T effettori, promuovendo il fenotipo macrofagico anti-infiammatorio/pro-risolutivo e inibendo la formazione di cellule schiumose all'interno della lesione, come dimostrato in modelli murini di displipidemia (10, 11). Inoltre, pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (ACS) presentano ridotti livelli circolanti di Treg, suggerendo che un loro aumento potesse rappresentare una strategia immunomodulatoria promettente per ridurre l'infiammazione cardiovascolare (12). Nella recente pubblicazione dello studio clinico IVORY è stato infatti dimostrato come l'espansione delle cellule Treg riduca l'infiammazione vascolare. L'espansione delle Treg è stata ottenuta utilizzando basse dosi di IL-2, che erano già state viste promuovere in modo selettivo la proliferazione delle Treg nello studio di fase I/II LILACS (13). Il trial ha coinvolto 60 pazienti, 31 dei quali hanno ricevuto  $1,5 \times 10^6$  IU di Alde-

sleuchina, una forma ricombinante di IL-2, mentre 29 hanno ricevuto il placebo. Il trattamento si è articolato in due fasi, per una durata complessiva di 8 settimane: la fase di induzione ha previsto un'iniezione sottocutanea giornaliera di Aldesleuchina o placebo per 5 giorni consecutivi, seguita dalla fase di mantenimento con una sola iniezione settimanale per 7 settimane. L'infiammazione vascolare è stata valutata prima e dopo il trattamento mediante imaging con tomografia a emissione di positroni (PET)/TC con il radiofarmaco 2-deossi-2-[fluoro-18]fluoro-D-glucosio (18F-FDG) (14). L'endpoint primario dello studio ha valutato il rapporto massimo (TBR max, *Target-To-Background Ratio maximum*) tra il segnale della lesione, cioè la placca aterosclerotica infiammata, e quello di fondo, dimostrando come il trattamento con IL-2 porti ad una riduzione significativa del TBR max rispetto al placebo (-0,171, pari al 7,7%) (15).

L'endpoint secondario ha analizzato, invece, la variazione nelle diverse sottopopolazioni di linfociti T presenti in circolo, dimostrando come il trattamento con IL-2 porti ad un aumento significativo delle cellule Treg rispetto al placebo, senza differenze significative riguardo la variazione di linfociti T effettori. Il farmaco è stato ben tollerato: le reazioni avverse più comuni sono state quelle al sito di iniezione, di natura temporanea; altre hanno incluso sintomi simil-influenzali e mialgie (13, 14). Infine, la coorte che ha ultimato lo studio IVORY è stata seguita nell'ambito di IVORY-FINALE, un'indagine prospettica e osservazionale focalizzata sulla valutazione degli *outcome* cardiovascolari. La differenza negli eventi cardiovascolari maggiori a 2 anni dal follow-up è stata dell'11% nel gruppo placebo contro nessun evento nel gruppo trattato. Pur con i limiti della natura preliminare dei dati, questi risultati indicano una correlazione positiva tra l'espansione dei Treg e il beneficio cardiovascolare nel lungo periodo, ponendo le basi per ulteriori indagini mediante trial clinici su più vasta scala.

Un approccio per potenziare i meccanismi anti-infiammatori ancora più innovativo è rappresentato dalle cellule CAR-Treg, le quali combinano l'effetto cardioprotettivo delle cellule Treg con la specificità antigenica del recettore CAR (*chimeric antigen receptor*) verso le LDL ossidate. Si tratta di un'immunoterapia cellulare che, partendo dai linfociti prelevati dal sangue periferico, prevede l'introduzione nelle cellule di un recettore modificato (CAR) per riconoscere in modo specifico antigeni associati alla malattia, garantendo una risposta immunitaria antigene-specifica. Tale strategia ha dimostrato un notevole successo clinico in ambito oncologico per il trattamento di pazienti affetti da leucemie, linfomi a cellule B refrattari o recidivanti e mieloma multiplo (16, 17). Nell'ambito delle malattie cardiovascolari si è quindi ipotizzato che la combinazione della specificità antigenica dei recettori CAR verso antigeni associati all'infiammazione cardiovascolare, con i benefici cardioprotettivi delle cellule T regolatorie, potesse rivelarsi una strategia efficiente per contrastare lo sviluppo dell'aterosclerosi. Due CAR sono stati sviluppati a partire da anticorpi anti-oxLDL precedentemente caratterizzati, 2D03 e IEI-E3. Entrambi hanno dimostrato quali sono in grado di ridurre la formazione di placche aterosclerotiche rispettivamente fino al 50% e al 36% quando somministrati in topi ApoE<sup>-/-</sup>. Questi anticorpi riconoscono oxLDL e ApoB-100 modificata con malondialdeide (MDA), epitopo presente sulle oxLDL in vivo e comunemente riscontrato nelle placche aterosclerotiche umane, ma solo CAR-2D03 è stato selezionato per studi in vivo. Per generare le CAR-Treg oxLDL-specifiche, cellule T CD4 sono prelevate dal sangue periferico umano e trasdotte con un vettore lentivirale bicistronico, co-esprimente Foxp3, fattore trascrizionale caratteristico delle cellule T regolatorie, e 2D03-CAR. In vitro, tali cellule hanno dimostrato una riduzione della risposta infiammatoria, riducendo la formazione di cellule schiumose. A partire da queste considerazioni sono state create e

caratterizzate versioni murine delle 2D03-CAR Tregs, in cui Foxp3 umano e il dominio di segnalazione CD28 umano sono stati sostituiti con sequenze omologhe murine. Modelli murini geneticamente modificati, in cui ApoB murina viene inattivata nel fegato per esprimere una ApoB umana transgenica (topi LA-DKO/hApoB-Tg), aventi un'età compresa tra 8 e 12 settimane e condizionati 24 ore prima con ciclofosfamida, sono stati trattati con cellule T CD4 murine non trasdotte, Tregs CAR di controllo oppure Tregs 2D03-CAR. Rispetto alle Tregs CAR di controllo, le 2D03-CAR Tregs hanno portato ad una riduzione media del carico di placca di quasi dell'80%. L'analisi dei lipidi sierici non ha mostrato variazioni significative nei livelli di LDL tra i diversi gruppi di trattamento indicando che la riduzione dell'aterosclerosi non è dovuta a una diminuzione sistemica del colesterolo LDL, distinguendo così il meccanismo d'azione della terapia 2D03-CAR Tregs da quello dei farmaci ipolipidemizzanti (18).

### Promozione dei meccanismi di risoluzione dell'infiammazione tramite l'inibizione di CD47

Un recente approccio immunomodulatorio è rappresentato dalla promozione di meccanismi pro-risolutivi dell'infiammazione come l'inibizione di CD47, una proteina altamente espressa in condizioni di infiammazione vascolare. Questa glicoproteina interagisce con il recettore SIRP- $\alpha$  espresso dai macrofagi attivando un segnale "*don't eat me*", che inibisce il processo di efferocitosi, processo di fagocitosi delle cellule apoptotiche e di detriti cellulari, favorendo così l'accumulo di materiale pro-infiammatorio (19, 20). Un recente studio clinico retrospettivo non randomizzato e senza gruppo controllo ha dimostrato che l'anticorpo monoclonale anti-CD47 Magrolimab sia efficace nel ridurre l'infiammazione vascolare, quantificata tramite la captazione di 18F-FDG. Questo studio ha coinvolto 9 pazienti affetti da linfoma e in

trattamento con Rituximab, presentanti fattori di rischio cardiovascolare. Il trattamento è stato protratto per 9 settimane, durante le quali i pazienti hanno ricevuto una somministrazione settimanale di Magrolimab, inizialmente con un dosaggio di circa 1 mg/kg, seguito da una fase di mantenimento con dosaggi maggiori compresi tra 20 e 45 mg/kg. A seguito del trattamento è stata osservata una riduzione significativa della captazione di 18F-FDG, misurata come valore massimo normalizzato di captazione (SUV max) e come rapporto tra il segnale della lesione e quello di fondo (TBR) nel segmento più compromesso della carotide di riferimento. Nonostante il numero esiguo di pazienti, lo studio ha dimostrato come Magrolimab sia in grado di ridurre la captazione arteriosa di 18F-FDG e sopprimere l'infiammazione vascolare (21). L'inibizione di CD47 è stata oggetto anche di un altro studio condotto nel 2024, che ha valutato un nanocarrier bifunzionale a base di Ibrutinib e di un anticorpo anti-CD47 (22). Ibrutinib è un farmaco che, legandosi in modo irreversibile al residuo di cisteina (Cys-481) situato nel sito attivo della tirosina chinasi di Bruton (BTK), inibisce l'attività di questo enzima e sopprime la proliferazione e l'attivazione delle cellule B portando alla loro deplezione (23). Inoltre, l'inibizione di BTK espressa sui macrofagi inibisce l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, bloccando l'attivazione della caspasi-1 e la maturazione di IL-1 $\beta$ , esercitando così potenti effetti anti-infiammatori (24). Rispetto ad altre terapie mirate alla deplezione delle cellule B, come gli anticorpi anti-CD20, Ibrutinib è un farmaco di piccole dimensioni che offre vantaggi quali facilità di sintesi, minor costo di produzione e maggiore stabilità. Il nanosistema oggetto di studio si compone di nanoparticelle di polidopamina contenenti Ibrutinib le quali sono coniugate ad un anticorpo anti-CD47, dando origine ad un sistema di rilascio nanofarmacologico mirato, denominato PIP-CD47. La polidopamina ha delle proprietà chimiche peculiari: in condizioni alcaline le

molecole di dopamina si uniscono formando una rete polimerica solida che permette di mantenere il farmaco incapsulato, mentre in ambienti acidi (come i tessuti infiammati o tumorali) le nanoparticelle si degradano rilasciando il farmaco laddove serve. Questo studio preclinico è stato condotto sulla linea cellulare di macrofagi murini RAW264.7: il trattamento con PIP-CD47 ha ridotto l'espressione di BTK fosforilata (pBTK) e dei componenti a valle della cascata infiammatoria, tra cui NLRP3, caspasi-1 e IL-1 $\beta$ . Per valutare gli effetti citotossici di PIP-CD47 sui linfociti B, questi ultimi sono stati prelevati dalla milza di topi C57. Dopo 12 ore di trattamento i tassi di sopravvivenza erano del 53,41% per il gruppo Ibrutinib e del 66,5% per il gruppo PIP-CD47 suggerendo come la monoterapia con Ibrutinib abbia un effetto citotossico più marcato rispetto a PIP-CD47. I saggi ELISA condotti per misurare la secrezione di citochine associate al fenotipo dei macrofagi hanno dimostrato l'efficacia della somministrazione di PIP-CD47 nel ridurre i mediatori pro-infiammatori e nell'aumentare quelli anti-infiammatori. Il sistema PIP-CD47 è stato testato in un modello di reversione dell'aterosclerosi, dove ha dimostrato una riduzione nella dimensione delle placche aterosclerotiche in topi ApoE<sup>-/-</sup> (22). In sintesi, PIP-CD47 si rivela essere un'interessante strategia terapeutica bifunzionale per il trattamento delle lesioni aterosclerotiche, meritando ulteriori indagini cliniche.

### **Inibizione dei meccanismi di citotossicità nella lesione vascolare tramite la deplezione dei linfociti CD8 e dei linfociti B**

Le lesioni aterosclerotiche avanzate contengono numerosi linfociti T CD8+ i quali presentano funzioni di memoria centrale, memoria effettrice ed attività citotossica. A differenza delle cellule Treg, che esercitano un ruolo protettivo nei confronti dell'aterosclerosi, le cellule

T CD8+ sono coinvolte nelle complicanze della patologia; la loro deplezione rappresenterebbe, pertanto, una strategia terapeutica promettente per il trattamento della malattia aterosclerotica (25). A conferma di ciò, sono stati condotti studi preclinici su topi ApoE -/- dislipidemici per valutare l'efficacia anti-aterosclerotica di una strategia di deplezione dei linfociti CD8. Sono stati valutati due anticorpi monoclonali, anti-CD8 $\alpha$  (TIB-210) e anti-CD8 $\beta$  (YTS-156.7), diretti contro le due catene  $\alpha$  e  $\beta$  del co-recettore CD8, che hanno ridotto del 97% e del 99% rispettivamente i linfociti CD8 circolanti dopo iniezione intraperitoneale. Il passo successivo è stato quello di valutare se la deplezione delle cellule T CD8+ in questi modelli animali potesse influenzare lo sviluppo dell'aterosclerosi. I topi trattati con l'anticorpo monoclonale anti-CD8 $\alpha$  hanno mostrato una riduzione del 34% nell'area totale della lesione, una riduzione del 30% nell'accumulo di lipidi valutata tramite la colorazione con Oil Red O, e una riduzione del 33% nell'accumulo di macrofagi CD68+ nelle lesioni aterosclerotiche della radice aortica. Risultati simili sono stati raggiunti dall'impiego dell'anticorpo anti-CD8 $\beta$ , il quale ha mostrato come la deplezione di questi linfociti riduca del 44% l'area totale delle lesioni aterosclerotiche, del 52% l'accumulo lipidico evidenziato dalla colorazione Oil Red O e del 47% l'accumulo di macrofagi CD68. Tali risultati sono stati ulteriormente supportati da una riduzione del 72% dell'accumulo lipidico, valutato sempre mediante colorazione con Oil Red O dell'intera aorta. Gli anticorpi depletanti anti-CD8 $\alpha$  e anti-CD8 $\beta$  non hanno indotto alcuna modifica né al peso corporeo né all'iperlipidemia dei topi alimentati con la dieta ricca in grassi, confermando che la deplezione dei linfociti T CD8+ riduce l'aterosclerosi per modulazione della risposta infiammatoria e non per un effetto metabolico (26). Nonostante questi risultati promettenti nei modelli sperimentali, il passaggio all'uomo è rallentato dalle preoccupazioni di una deplezione sistemica cronica dei linfociti CD8 che

potrebbe avere conseguenze negative considerato il loro ruolo essenziale per la difesa antivirale e antitumorale.

I linfociti B giocano ruoli opposti nell'aterosclerosi a seconda della sottopopolazione analizzata: mentre i linfociti B2 sono pro-aterogeni, i B1 sono protettivi, attraverso la produzione di anticorpi naturali IgM che neutralizzano le LDL ossidate. La deplezione dei linfociti B2 in modelli ApoE-/- ha dimostrato la riduzione drastica dello sviluppo dell'aterosclerosi; questo trattamento preserva la produzione di autoanticorpi IgM anti-oxLDL naturali e potenzialmente protettivi rispetto agli anticorpi anti-oxLDL di tipo IgG e riduce notevolmente l'attivazione delle cellule T pro-infiammatorie (27). In ambito clinico, l'uso di anticorpi anti-CD20 (come Rituximab), utilizzato per le malattie autoimmuni ed ematologiche, ha permesso di osservare effetti cardiovascolari protettivi e di avviare trial specifici. Lo studio clinico RITA-MI ha dimostrato come la somministrazione in dose singola dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab sia in grado di depletare le cellule B2, considerate aterogeniche, con conseguente riduzione della conta dei linfociti T CD4+, CD8+ e dei livelli di CRP. Lo studio clinico è stato condotto su 24 pazienti con infarto miocardico acuto caratterizzato da un'elevazione del tratto ST (STEMI) sottoposti con successo ad un intervento coronarico percutaneo primario (PPCI) entro le prime 24 ore dall'esordio del dolore toracico di origine cardiaca. A 30 minuti dalla premedicazione a base di metilprednisolone, clorfenamina e paracetamolo, impiegata per ridurre gli effetti collaterali associati a Rituximab, è stata avviata l'infusione dell'anticorpo monoclonale in quattro gruppi sequenziali di 6 pazienti che hanno ricevuto, rispettivamente, 200, 500, 700 e 1000 mg di farmaco. Per tutte le dosi, Rituximab ha causato una riduzione media del 96,3% del conteggio di cellule B entro 30 minuti dall'inizio dell'infusione e anche una riduzione nella conta di linfociti T CD8+ e CD4+. I livelli di CRP hanno raggiunto il picco al giorno 1, per

poi diminuire entro il giorno 6 e a 6 mesi. Gli eventi avversi più comuni sono stati i disturbi gastrointestinali, tra cui diarrea, indigestione e dolore addominale. Le infezioni sono state riscontrate in 4 pazienti: due di essi hanno presentato raffreddori/influenze durante la stagione influenzale verificatesi diversi mesi dopo l'infusione dell'anticorpo; un soggetto ha riportato un'infezione alle vie urinarie, insorta 5 mesi dopo l'infusione e trattata con antibiotici; un'infezione, insorta a distanza di una settimana dalla dimissione ospedaliera, ha riguardato le vie respiratorie inferiori, richiedendo la somministrazione di antibiotici (28). Attualmente è in corso lo studio clinico di fase 2 RITA-MI con l'obiettivo di verificare se il Rituximab possa prevenire il rimodellamento del ventricolo sinistro e lo scompenso cardiaco a lungo termine dopo un infarto.

### **Strategie per inibire la risposta infiammatoria a monte dell'IL-1 $\beta$ tramite gli inibitori delle LDL ossidate e dell'inflammasoma NLRP3**

Le strategie terapeutiche più recenti mirano non solo ai mediatori dell'immunità adattativa, ma anche a quelli dell'immunità innata.

Quest'ultima, rappresentata dai macrofagi residenti nei tessuti, dalle cellule dendritiche, dai granulociti e dai monociti del midollo osseo e del sangue periferico, agisce come meccanismo di difesa primario, rilevando segnali di danno extra e intracellulare o la presenza di microrganismi attraverso i recettori di riconoscimento del pattern (PRR) (29, 30). A livello della lesione aterosclerotica, l'immunità innata contribuisce attivamente allo sviluppo di un microambiente pro-infiammatorio, dove le oxLDL, convertite a partire dalle LDL, vengono riconosciute dai recettori scavenger espressi sui macrofagi. Questi si trasformano in cellule schiumose rilasciando mediatori pro-infiammatori come IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18. Pertanto, la rimozione di queste lipoproteine modificate si associa ad

effetti anti-infiammatori (29, 31). A tale proposito, tra il 2021 e il 2022 è stato condotto uno studio clinico in doppio cieco e controllato con placebo sull'anticorpo monoclonale anti-oxLDL (nel dettaglio anti-MDA-ApoB-100) Orticumab. Lo studio ha coinvolto 77 pazienti in sovrappeso affetti da psoriasi, una patologia infiammatoria cronica utilizzata come modello clinico per l'aumentato rischio cardiovascolare, con l'obiettivo di valutare se Orticumab potesse ridurre sia l'infiammazione cutanea che vascolare. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 2:1) a ricevere un'infusione di 50 mL contenente Orticumab (somministrato a 52 pazienti) oppure un placebo (somministrato a 25 pazienti) per un periodo di 12 settimane. La tomografia computerizzata coronarica (CCTA), che permette di ottenere immagini dettagliate delle arterie coronarie, è stata eseguita prima della randomizzazione e a 15 settimane dalla randomizzazione in 32 pazienti del gruppo Orticumab e in 19 pazienti del gruppo placebo. Attraverso la CCTA la riduzione dell'infiammazione vascolare è stata valutata mediante il punteggio FAI (*Fat Attenuation Index*), un parametro utilizzato per quantificare le alterazioni del tessuto adiposo perivascolare indotte da segnali infiammatori provenienti dalla parete vascolare, nelle arterie coronarie discendente anteriore sinistra (LAD), coronaria destra (RCA) e circonflessa sinistra (LCX). Per stimare la possibile rilevanza clinica della risposta al trattamento con Orticumab, è stato utilizzato un algoritmo di predizione del rischio cardiaco potenziato dall'intelligenza artificiale (*CaRi-Heart Risk*), che integra il punteggio FAI con i fattori di rischio clinici e i parametri delle placche coronariche ottenuti dalla CCTA, con l'obiettivo di predire il rischio di eventi cardiaci fatali a 8 anni. I risultati di questo studio clinico mostrano come il trattamento con Orticumab per un periodo di 15 settimane abbia ridotto il punteggio FAI nei pazienti con psoriasi ed elevata infiammazione coronarica, senza alcun effetto significativo nei soggetti con un basso livello di

infiammazione coronarica. Secondo il modello *CaRi-Heart*, questo potrebbe tradursi in una riduzione del 50% del rischio previsto di eventi cardiaci fatali nel gruppo con infiammazione coronarica elevata. Non sono stati riportati eventi avversi gravi attribuibili al farmaco, né è stato registrato un incremento degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) nel gruppo Orticumab rispetto al placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati le infezioni, verificatesi nel 17,3% dei soggetti trattati con Orticumab e nel 16% di quelli nel gruppo controllo, evidenziando una sostanziale sovrapposibilità tra i due bracci dello studio. I risultati suggeriscono che la combinazione tra lo screening tramite punteggio FAI e il trattamento con Orticumab possa rappresentare una strategia di medicina di precisione per identificare e trattare il rischio cardiovascolare residuo. Lo studio dimostra infatti che l'inibizione delle oxLDL riduce efficacemente l'infiammazione coronarica, confermando la specificità vascolare di questo approccio (32).

Tra i recettori di riconoscimento del pattern PRR, mediatori chiave della risposta infiammatoria innata, il più noto e caratterizzato è l'inflammasoma, descritto dettagliatamente per la prima volta nel 2002. Nello specifico, l'inflammasoma NLRP3 ha un ruolo fondamentale nell'infiammazione vascolare causata dai lipidi e, come conseguenza, nell'iniziazione e progressione dell'aterosclerosi. I suoi componenti sono espressi prevalentemente nei macrofagi e nelle cellule schiumose presenti nella placca aterosclerotica. L'inflammasoma NLRP3 si compone di un sensore (NLRP3), un adattatore (ASC o PYCARD) ed un effettore (caspasi-1). A seguito di un segnale di attivazione, NLRP3 oligomerizza e recluta ASC e caspasi-1, che a sua volta si attiva e promuove la generazione, attraverso un taglio proteolitico, delle interleuchine 1 $\beta$  e 18 dai loro precursori, che amplificando la risposta infiammatoria sistemica tramite la stimolazione della produzione di IL-6 e, infine, di CRP dal fegato. Inoltre, l'attivazione di caspasi-1

è in grado di indurre una forma di morte cellulare denominata piroptosi. Tra i numerosi attivatori dell'inflammasoma, nel contesto dell'aterosclerosi spiccano i cristalli di colesterolo. Di conseguenza, l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 rappresenta un importante bersaglio a monte dell'IL1 $\beta$ , già target di Canakinumab, e può essere ottenuta mediante tre strategie:

- il blocco dei segnali a monte che regolano l'espressione genica di NLRP3, caspasi-1 e IL-1 $\beta$ ;
- l'inibizione dell'assemblaggio dell'inflammasoma NLRP3;
- l'inibizione della segnalazione a valle di NLRP3.

La Gliburide, nota anche come Glibenclamide, è un farmaco antidiabetico appartenente alla classe delle sulfoniluree che agisce sopprimendo i canali del K<sup>+</sup> sensibili all'ATP nelle cellule  $\beta$  pancreatiche e stimolando il rilascio di insulina nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. Nel 1997, prima della scoperta degli inflammasomi, si osservò che la Glibenclamide era in grado di prevenire il rilascio di IL-1 $\beta$  da macrofagi umani e murini attivati da LPS e ATP. Successivamente, nel 2009, fu dimostrato che questo farmaco inibisce selettivamente l'attivazione della caspasi-1 mediata da NLRP3 e la secrezione di IL-1 $\beta$ . Tuttavia, non è stato utilizzato in clinica perché le elevate dosi necessarie per l'ottenimento dell'inibizione di NLRP3 causano ipoglicemia ed alterazione del metabolismo glucidico. Partendo dalla Glibenclamide però sono stati sviluppati diversi inibitori, tra cui JC121 (16673-34-0) e i suoi analoghi metilato (JC124) e idrossilato (JC171). Questi composti sono privi del gruppo cicloesilurea, responsabile dell'attività ipoglicemizzante, ma conservano i gruppi funzionali benzammidico e sulfonilico, essenziali per l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3. Più recentemente sono stati sviluppati dei nuovi derivati bifenil-sulfonamide tra cui il composto H28, il quale si lega direttamente alla proteina NLRP3, impedendo in modo efficace l'assemblaggio e la conseguente l'attivazione.

Presso l'azienda farmaceutica Pfizer sono stati condotti degli screening di diaril-sulfoniluree, con l'obiettivo di identificare composti strutturalmente correlati alla Glibenclamide ma più potenti nel bloccare il rilascio di IL-1 $\beta$ , portando alla scoperta degli inibitori del rilascio di citochine (CRIDs, tra cui CRID3), capaci di bloccare il rilascio di IL-1 $\beta$  con potenza nanomolare. Tuttavia, lo sviluppo clinico di CRID3 è stato interrotto a causa della tossicità epatica dell'inibizione *off-target* delle anidrasi carboniche I e II. Nel 2019, utilizzando CRID3 come scaffold, sono stati sviluppati dei derivati alchenil-sulfoniluree, in cui il furano responsabile di tossicità epatica è stato sostituito con diversi anelli eterociclici, tra cui tiofene, piridina e tiazolo. Ulteriori ricerche hanno generato nuovi composti, tra cui NIC11 e NIC12, i quali sono strutturalmente correlati a CRID3 ma privi della sua attività *off-target* sulle anidrasi carboniche I e II. Oltre ai composti citati, altri numerosi inibitori sono attualmente in fase di studio, a dimostrazione del continuo interesse per molecole selettive contro NLRP3 (30).

### **Verso l'immunizzazione attiva: l'uso dei vaccini nella prevenzione cardiovascolare**

Parallelamente alle strategie di immunizzazione passiva, come le terapie cellulari o la somministrazione di anticorpi, emergono approcci di immunizzazione attiva che si basano sulla somministrazione di vaccini in grado di indurre una risposta immunitaria adattativa anti-aterogena duratura ed altamente specifica nel soggetto ricevente. L'immunizzazione verso il frammento dell'apolipoproteina B-100 p210 ha dimostrato in topi ApoE $^{-/-}$  una riduzione delle placche aterosclerotiche e un'espansione delle cellule Treg (33). Lo studio clinico AUSPICE ha valutato il potenziale cardioprotettivo di un vaccino polisaccaridico pneumococcico (PPV) (34) il quale in una metanalisi di 8 studi osservazionali era stato associato ad un

na riduzione del 17% del rischio di eventi coronarici acuti in pazienti sopra i 65 anni, grazie alla produzione di anticorpi con reattività crociata verso le LDL (35). L'endpoint primario del trial era rappresentato dall'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali in un follow-up di 6 anni, con un'analisi intermedia a 3 anni; tuttavia, lo studio è stato formalmente chiuso il 31 gennaio 2023, ma gli esiti clinici primari non sono stati ancora resi pubblici (34).

L'uso della vaccinazione può essere utilizzato anche per la produzione di anticorpi neutralizzanti, come nel caso di PCSK9. I vaccini anti-PCSK9 mirano ad indurre la produzione di anticorpi specifici tramite l'uso di peptidi che mimano l'estremità di PCSK9, coniugati a una proteina carrier. In studi preclinici, hanno dimostrato di ridurre il colesterolo LDL fino al 30% (36).

Rispetto alle attuali immunoterapie passive, la vaccinazione offrirebbe il vantaggio di un numero ridotto di somministrazioni. Grazie all'induzione di una risposta immunitaria umorale duratura, il paziente sarebbe in grado di produrre endogenamente gli anticorpi desiderati per periodi prolungati. Ciò non solo ridurrebbe i costi per i sistemi sanitari, ma garantirebbe una maggiore aderenza terapeutica, eliminando le fluttuazioni di efficacia legate alla frequenza delle somministrazioni esterne. Tuttavia, gli effetti a lungo termine della vaccinazione in ambito cardiovascolare sono ancora da chiarire.

### **Conclusione**

In conclusione, le crescenti evidenze a supporto del ruolo centrale dell'immunità innata e adattativa nella patogenesi dell'aterosclerosi hanno inaugurato una nuova fase nello sviluppo di strategie terapeutiche mirate, affiancando gli approcci consolidati di modifiche dello stile di vita e di terapie ipolipemizzanti (*Tabella 1*). L'identificazione di nuovi biomarcatori infiammatori e di bersagli immunitari specifici

**Tabella 1** - I nuovi approcci terapeutici che modulano la risposta immuno-infiammatoria per il trattamento della malattia cardiovascolare.

Approccio	Bersaglio	Risultati	Riferimento bibliografico
Basse dosi di IL-2	Cellule T regolatorie (Treg)	Aumento dei livelli di Treg e riduzione dell'infiammazione vascolare nel gruppo trattato con IL-2 rispetto al placebo	Sriranjan-Rothwell, R.S. et al. <i>Nature Medicine</i> , (2026).
CAR-Treg	LDL ossidate (oxLDL)	Riduzione nella formazione e dimensione della placca in modelli murini ApoE -/-	Schwab, R. D. et al. <i>Circulation</i> (2025).
Magrolimab	CD47	Riduzione dell'infiammazione vascolare in 9 pazienti che hanno ricevuto l'anticorpo monoclonale	Jarr, K.-U. et al. <i>New England Journal of Medicine</i> 384, 382-383 (2021).
Nanocarrier bifunzionale (Ibrutinib + anticorpo anti-CD47)	BTK	Riduzione in modelli preclinici dell'espressione di BTK fosforilata (pBTK) e dei componenti a valle della cascata infiammatoria (NLRP3, caspasi-1 e IL-1 $\beta$ )	Wang, H. et al. <i>Adv. Healthc. Mater.</i> 13, (2024).
Anticorpi anti-CD8 $\alpha$ e anti-CD8 $\beta$	Cellule T CD8+	Riduzione dell'accumulo di lipidi e macrofagi e dell'area totale della lesione aterosclerotica nei modelli murini che hanno ricevuto uno dei due anticorpi	Kyaw, T. et al. <i>Circulation</i> 127, 1028-1039 (2013).
Rituximab	Cellule B2	Riduzione dei livelli di cellule B2 e di altri mediatori dell'infiammazione nel gruppo ricevente l'anticorpo monoclonale rispetto al placebo	Zhao, T. et al. <i>Cardiavascular. Res.</i> 118, 872-882 (2022).
Oricumab	LDL ossidate (oxLDL)	Riduzione dell'infiammazione vascolare in pazienti affetti da psoriasi con elevata infiammazione al basale	Farina, C. J. et al. <i>Cardiovasc. Res.</i> 120, 678-680 (2024).
Inibitori inflammasoma NLRP3	inflammasoma NLRP3	Efficacia preclinica nel ridurre l'infiammazione vascolare mediante inibizione di NLRP3 e del rilascio di citochine pro-infiammatorie	Momen, V. <i>Preprints.org</i> (2025).
Vaccinazione	PCSK9 LDL	Potenziale cardioprotettivo di un vaccino polisaccaridico pneumococcico in grado di indurre anticorpi anti-LDL	Ren, S. et al. <i>Am. Heartj.</i> 177, 58-65 (2016).

ha permesso di delineare terapie innovative in grado di modulare selettivamente i pathway immuno-infiammatori coinvolti nella progressione e nella destabilizzazione della placca aterosclerotica. Molti di questi approcci, caratterizzati da modalità di somministrazione sottocutanea e da regimi terapeutici meno frequenti, offrono potenziali vantaggi in termini di aderenza e sostenibilità clinica. Nonostante tali strategie abbiamo dimostrato efficacia e un profilo di sicurezza favorevole nella riduzione

degli eventi cardiovascolari, principalmente grazie alla loro azione anti-infiammatoria e immunomodulatoria, gli studi clinici hanno dimostrato un possibile impatto sulla competenza immunitaria in corso di infezione. Ciò sottolinea la necessità di ulteriori studi volti a definire interventi capaci di controllare la risposta infiammatoria patologica senza compromettere l'efficienza della risposta immunitaria fisiologica. In questo contesto, la ricerca preclinica continua ad esplorare strategie innovative,

quali i nanofarmaci, la terapia cellulare con le CAR-T e la vaccinazione, che potrebbero aprire nuove prospettive per un trattamento mirato

e sempre più personalizzato al rischio cardiovascolare di ciascun paziente.

## RIASSUNTO

L'aterosclerosi è ad oggi riconosciuta come malattia cronica immunomediata, in cui l'interazione tra dislipidemia e immuno-infiammazione rappresenta un meccanismo centrale nella progressione della placca e nella genesi degli eventi cardiovascolari. Nonostante l'efficacia delle terapie ipolipemizzanti, la persistenza di un rischio cardiovascolare residuo evidenzia la necessità di strategie terapeutiche complementari mirate anche alla modulazione della risposta immunitaria. In questo contesto, le terapie immunomodulatorie emergono come un nuovo approccio terapeutico, orientato non alla semplice soppressione della risposta infiammatoria cardiovascolare, ma alla modulazione selettiva delle risposte immunitarie innate e adattative. Tra gli approcci più promettenti, la modulazione delle cellule T regolatorie (Treg) tramite basse dosi di Interleuchina-2 ha dimostrato di poter ridurre l'infiammazione vascolare. Parallelamente, strategie innovative quali la terapia cellulare con CAR-Treg specifiche per le LDL ossidate e nanocarrier per l'inibizione di CD47 puntano a potenziare i meccanismi pro-risolutivi dell'infiammazione e di efferocitosi. La ricerca si estende inoltre alla deplezione di sottopopolazioni linfocitarie pro-aterogene (CD8+ e B2) e all'inibizione dell'inflammasoma NLRP3, target cruciale dell'immunità innata a monte dell'IL-1 $\beta$ . Infine, l'immunizzazione attiva tramite vaccinazione mostra un'elevata specificità e offre prospettive di prevenzione a lungo termine più sostenibili.

Sebbene queste terapie mostrino un profilo di efficacia promettente, la sfida futura risiede nel modulare la risposta infiammatoria patologica senza compromettere la sorveglianza immunitaria, aprendo la strada ad un trattamento di prevenzione cardiovascolare personalizzato e di precisione.

**Parole chiave:** *Malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD); Infiammazione vascolare; Risposta immuno-infiammatoria; terapie immunomodulatorie.*

## Bibliografia

1. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024; 21.
2. Jukema RA, Ahmed TAN, Tardif JC. Does low-density lipoprotein cholesterol induce inflammation? if so, does it matter? Current insights and future perspectives for novel therapies. *BMC Med.* 2019; 17
3. Norata GD, Ruolo dell'infiammazione nell'aterosclerosi. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi.* 2021; 12: 136-148.
4. Fernandez DM, Giannarelli C. Immune cell profiling in atherosclerosis: role in research and precision medicine. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022; 19: 43-58.
5. Morton AC, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: The MRC-ILA Heart Study. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 377-384.
6. Ridker PM, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377: 1119-113.
7. Ridker PM, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet.* 2021; 397: 2060-2069.
8. Tardif J-C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2019; 381: 2497-2505.
9. Libby P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: The inflammasome, interleukin-1, interleukin-6 and beyond. *Cells.* 2021; 10.
10. Klingenberg R, et al. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation.* 2013; 123: 1323-1334.
11. Mor A, et al. Role of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 893-900.
12. Sriranjana-Rothwell RS, et al. Anti-inflammatory therapy with low-dose IL-2 in acute coronary syndromes: a randomized phase 2 trial. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04090-y> (2026) doi:10.1038/s41591-025-04090-y.
13. Zhao TX, et al. Regulatory T-Cell Response to Low-Dose Interleukin-2 in Ischemic Heart Disease. *NEJM Evidence.* 2021; 1.
14. Sriranjana R, et al. Low-dose interleukin 2 for the reduction of vascular inflammation in acute coronary syndromes (IVORY): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *BMJ Open.* 2022; 12.

15. Rothwell RS, et al. Abstract 4144964: Low-Dose IL-2 Lowers Arterial Inflammation and Trends Towards Lower MACE in patients with ACS: The results of the IVORY trial and IVORY FINALE study. *Circulation*. 2024; 150.
16. Garfall AL, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells against CD19 for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 1040-1047.
17. Maude SL, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371: 1507-1517.
18. Schwab RD, et al. OxLDL-Targeted Chimeric Antigen Receptor T Regulatory Cells Reduce Atherosclerotic Plaque Development. *Circulation* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.125.073987> (2025) doi:10.1161/circulationaha.125.073987.
19. Cheng Q, Gu J, Adhikari BK, Sun L, Sun J. Is CD47 a potentially promising therapeutic target in cardiovascular diseases? - Role of CD47 in cardiovascular diseases. *Life Sci*. 2020; 247.
20. Ryan JJ. CD47-Blocking Antibodies and Atherosclerosis. *JACC Basic Transl. Sci*. 2016; 1: 413.
21. Jarr K-U, et al. Effect of CD47 Blockade on Vascular Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384: 382-383.
22. Wang H, Zhao R, Peng L, Yu A, Wang Y. A Dual-Function CD47-Targeting Nano-Drug Delivery System Used to Regulate Immune and Anti-Inflammatory Activities in the Treatment of Atherosclerosis. *Adv. Healthc. Mater*. 2024; 13.
23. Byrd JC, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 32-42.
24. Liu X, et al. Human NACHT, LRR, and PYD domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activity is regulated by and potentially targetable through Bruton tyrosine kinase. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140: 1054-1067. e10.
25. Ait-Oufella H, Libby P. Inflammation and Atherosclerosis: Prospects for Clinical Trials. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2024; 44: 1899-1905.
26. Kyaw T, et al. Cytotoxic and proinflammatory CD8+ T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation*. 2013; 127: 1028-1039.
27. Ait-Oufella H, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J. Exp. Med*. 2010; 207: 1579-1587.
28. Zhao TX, et al. Rituximab in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: An experimental medicine safety study. *Cardiovasc. Res*. 2022; 118: 872-882.
29. Jebari-Benslaiman, S. et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; vol. 23 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms23063346> 0.
30. Momen YS. Targeting the NLRP3 Inflammasome: Novel Inhibitors for Cardiovascular Disease Management. 2025. <https://doi.org/10.20944/preprints202501.1297.v1> doi:10.20944/preprints202501.1297.v1.
31. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. 1997; 95: 1062-1071.
32. Farina CJ, et al. Inhibition of oxidized low-density lipoprotein with orticumab inhibits coronary inflammation and reduces residual inflammatory risk in psoriasis: a pilot randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Cardiovasc. Res*. 2024; 120: 678-680.
33. Klingenberg R, et al. Intranasal immunization with an apolipoprotein B-100 fusion protein induces antigen-specific regulatory T cells and reduces atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2010; 30: 946-952.
34. Ren S, et al. Rationale and design of a randomized controlled trial of pneumococcal polysaccharide vaccine for prevention of cardiovascular events: The Australian Study for the Prevention through Immunization of Cardiovascular Events (AUSPICE). *Am. Heart. J*. 2016; 177: 58-65.
35. Ren S, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015; 2: e000247.
36. Landlinger C, et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE\*3Leiden.CETP mice. *Eur. Heart J*. 2017; 38: 2499-2507.

**DIAGNOSTICA**

# **DALLA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ALLA MEDICINA DI PRECISIONE: IL CONTRIBUTO DELLE SCIENZE OMICHE NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI**

## **From risk stratification to precision medicine: the contribution of omics sciences in cardiovascular diseases**

**GRUPPO OMIGEN (OMICS AI YOUNG GENERATION):**

**HYGERTA BERISHA<sup>1</sup>, RICCARDO BERTI<sup>2</sup>, CHIARA COMI<sup>1</sup>, CARMINE DE LUCA<sup>3</sup>,  
MARTINA FERRANDINO<sup>4,5</sup>, CLAUDIA GIGLIONE<sup>1</sup>, REHAM HATTAB<sup>1</sup>, MARTA IAIA<sup>1</sup>,  
ELENA OLMASTRONI<sup>1</sup>, CHIARA PAVANELLO<sup>1</sup>, CAMILLA PORTINARI<sup>2</sup>,  
RICCARDO MATTIA RICCIARDI<sup>6</sup>, RICCARDO RIZZO<sup>1</sup>, STEFANO SCOTTI<sup>1</sup>,  
RICCARDO SPAGGIARI<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>Clinica Medica I, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

<sup>5</sup>CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli; <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti; <sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università degli Studi di Ferrara

### **OMIGEN – OMics AI Young GENeration**

All'interno della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) nasce OMIGEN, il gruppo dedicato ai giovani ricercatori interessati all'applicazione delle tecniche omics e dell'intelligenza artificiale nello studio delle malattie cardiovascolari. OMIGEN si propone di favorire la collaborazione interdisciplinare, promuovere la formazione scientifica avanzata e stimolare lo sviluppo di approcci innovativi per la ricerca cardiovascolare. Il gruppo rappresenta un'opportunità unica per condividere conoscenze, esperienze e progetti tra giovani scienziati impegnati nell'integrazione di metodologie all'avanguardia.

*Indirizzo per la corrispondenza*

Elena Olmastroni  
E-mail: elena.olmastroni@unimi.it

**SUMMARY**

Cardiovascular diseases (CVDs) remain the leading cause of mortality worldwide. Despite significant therapeutic advances, traditional risk stratification models, based on a limited number of clinical factors, show suboptimal predictive performance at the individual level and fail to capture the underlying biological complexity of CVDs. In this context, CVDs can be interpreted as “network diseases,” resulting from dynamic and non-linear interactions among genetic, molecular, environmental, and behavioural factors.

Omics sciences (genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) provide a systemic, high-resolution view of the different levels of biological organization, enabling the linkage between genetic predisposition, pathophysiological mechanisms, and clinical phenotype. Multi-omics integration overcomes the limitations of single-omic approaches by facilitating the identification of biological pathways, molecular disease subtypes, and potential therapeutic targets, in accordance with the network medicine paradigm.

However, the complexity and high dimensionality of multi-omics datasets require advanced analytical methodologies. In this scenario, artificial intelligence and machine learning have assumed a central role, enabling the identification of complex patterns, supporting risk stratification, molecular phenotyping, and the systemic interpretation of biological networks. Nonetheless, significant challenges remain, including sample variability, technological limitations, model interpretability, and clinical translatability.

This review critically examines the contribution of omics sciences and advanced computational methodologies to precision cardiovascular medicine, discussing their potential, limitations, and future perspectives.

**Keywords:** *Cardiovascular diseases, omics sciences, multi-omics integration, machine learning, precision cardiovascular medicine, artificial intelligence.*

### **Introduzione: limiti dei modelli tradizionali di rischio cardiovascolare e nuove esigenze predittive**

Le malattie cardiovascolari (*cardiovascular diseases*, CVD) rappresentano tuttora la principale causa di mortalità a livello globale (1). Nonostante i significativi progressi terapeutici degli ultimi decenni - in particolare nel controllo dei fattori di rischio tradizionali e nella gestione dell'evento acuto - il *burden* complessivo delle malattie cardiovascolari continua ad aumentare, soprattutto in termini di prevalenza di condizioni croniche e di disabilità a lungo termine (2).

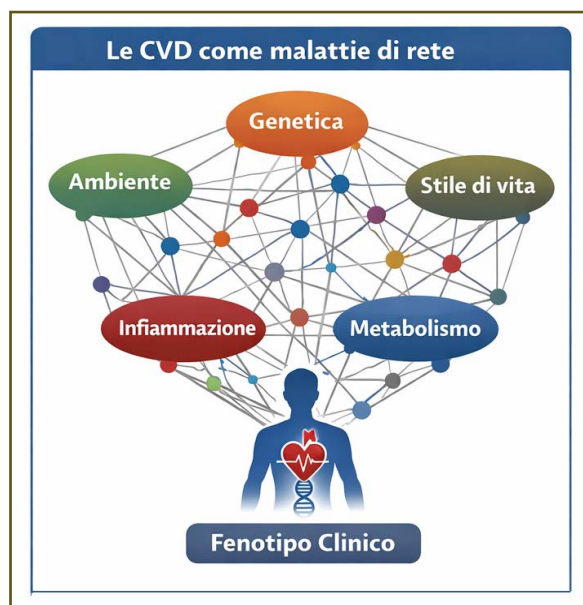
La possibilità di identificare precocemente i soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari rappresenta un passaggio chiave per ottimizzare l'allocazione delle risorse sanitarie, guidare le decisioni terapeutiche e personalizzare gli interventi preventivi. Tuttavia, gli strumenti attualmente utilizzati per la stima del rischio cardiovascolare individuale presentano limiti strutturali sempre più evidenti.

I principali modelli di rischio clinico, come SCORE2 (3), *Framingham Risk Score* (4) o *Pooled Cohort Equations* (5), si basano su un numero ristretto di variabili cliniche e biochimiche, quali età, sesso, pressione arteriosa, profilo lipidico, fumo e diabete. Sebbene questi fattori siano fortemente associati al rischio cardiovascolare a livello di popolazione, la loro capacità discriminante a livello individuale rimane subottimale. In particolare, tali modelli mostrano una limitata accuratezza nel predire eventi in soggetti classificati a rischio intermedio e non riescono a spiegare una quota significativa della variabilità individuale del rischio cardiovascolare. Un ulteriore limite concettuale di questi algoritmi riguarda le assunzioni statistiche su cui si basano. I modelli tradizionali utilizzano infatti approcci di regressione che descrivono il rischio come il risultato di relazioni semplici e indipendenti tra i singoli fattori considerati e l'esito clinico<sup>6</sup>. Tuttavia, la biologia delle malattie cardiovascolari è intrinsecamente complessa e non lineare, caratterizzata da interazioni dinamiche

tra fattori genetici, molecolari, ambientali e comportamentali.

Le CVD possono oggi essere interpretate come vere e proprie “malattie di rete” (*Figura 1*), in cui molteplici livelli biologici interagiscono in modo coordinato nel determinare la suscettibilità individuale, la progressione della patologia e la risposta agli interventi terapeutici. In questo contesto, una valutazione del rischio basata esclusivamente su pochi parametri clinici rappresenta una semplificazione eccessiva, incapace di cogliere la complessità biologica sottostante.

Queste considerazioni hanno progressivamente portato all'emergere di un nuovo paradigma nella ricerca cardiovascolare: l'integrazione delle scienze omiche nella valutazione del rischio e nella comprensione dei meccanismi patogenetici. Le tecnologie omiche offrono infatti la possibilità di analizzare in modo globale e non frammentario i diversi livelli dell'organizzazione biologica, fornendo una rappresentazione più profonda e dinamica dello stato di salute cardiovascolare (7).



**Figura 1** - Il paradigma delle malattie cardiovascolari come sistemi biologici complessi e interconnessi.

### Elenco degli argomenti trattati

- Le malattie cardiovascolari come patologie complesse e multifattoriali, non pienamente spiegabili dai modelli di rischio clinici tradizionali.
- I limiti concettuali e predittivi degli algoritmi di stratificazione del rischio basati esclusivamente su fattori clinici e biochimici convenzionali.
- Il ruolo delle scienze omiche nel fornire una rappresentazione globale e ad alta risoluzione dei diversi livelli dell'organizzazione biologica.
- Le principali piattaforme tecnologiche alla base delle analisi omiche, inclusi Next Generation Sequencing, spettrometria di massa, risonanza magnetica nucleare e piattaforme proteiche ad alta dimensionalità.
- Il contributo dell'integrazione multi-omica e della network medicine nella comprensione sistemica della patogenesi cardiovascolare.
- L'applicazione dell'intelligenza artificiale e del machine learning per l'analisi di dataset multi-omici ad alta dimensionalità e per la costruzione di modelli predittivi avanzati.
- Le applicazioni cliniche delle scienze omiche, con particolare riferimento alla stratificazione del rischio cardiovascolare, alla fenotipizzazione molecolare dei pazienti e alla scoperta di nuovi target terapeutici.
- Le principali criticità metodologiche e tecnologiche che limitano l'attuale trasferibilità clinica delle analisi omiche.
- Le prospettive future della cardiologia di precisione, basate sull'integrazione di dati omici, clinici e computazionali per una medicina cardiovascolare personalizzata.

La presente rassegna si propone di esaminare criticamente il contributo delle principali discipline omiche, tra cui genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, alla stratificazione del rischio cardiovascolare e allo sviluppo di una medicina cardiovascolare di precisione. Particolare attenzione sarà dedicata all'integrazione multi-omica e al ruolo delle metodologie computazionali avanzate nel tradurre la complessità biomolecolare in applicazioni clinicamente rilevanti.

## Le scienze omiche nella medicina cardiovascolare: una visione integrata della complessità biologica

Negli ultimi due decenni, lo sviluppo delle scienze omiche ha profondamente modificato il modo di studiare le malattie cardiovascolari, introducendo un approccio sistemico in grado di superare la visione riduzionistica tradizionale. Con il termine “omiche” si indica l’insieme delle discipline che analizzano in modo globale e ad alta dimensionalità i diversi livelli dell’organizzazione biologica, consentendo di descrivere non singoli fattori di rischio, ma interi sistemi molecolari e le loro reciproche interazioni (8).

A differenza dell’approccio convenzionale, che si concentra su pochi biomarcatori clinici selezionati a priori, le tecnologie omiche permettono di acquisire una quantità massiva di informazioni non filtrate, offrendo una rappresentazione più completa dello stato biologico dell’individuo.

Le principali discipline omiche applicate alla ricerca cardiovascolare includono la genomica, l’epigenomica e la trascrittomica, la proteomica e la metabolomica (9, 10). Ciascuna di esse fornisce una prospettiva distinta ma complementare sul *continuum* che collega il rischio costituzionale iniziale allo stato fisiopatologico attuale, risultante dall’interazione dinamica tra predisposizione individuale e fattori ambientali nel corso della vita.

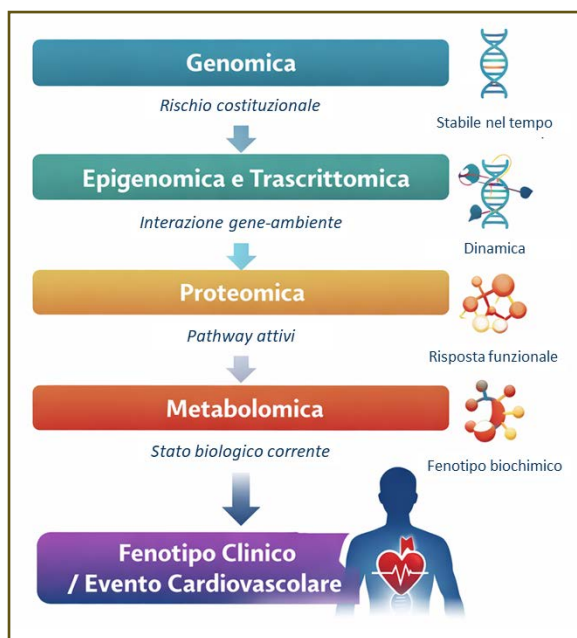
La *genomica* rappresenta il livello più “a monte” dell’informazione biologica e descrive il patrimonio genetico ereditato, fornendo una stima del rischio cardiovascolare intrinseco. Le varianti genetiche associate alle CVD identificano una predisposizione che rimane sostanzialmente stabile nel corso della vita, ma che, da sola, non è sufficiente a spiegare l’intera variabilità del rischio individuale.

L’*epigenomica* e la *trascrittomica* costituiscono il ponte funzionale tra genotipo e fenotipo. Attraverso meccanismi quali la metilazione del

DNA, le modificazioni istoniche e la regolazione mediata da microRNA, questi livelli omici riflettono l’interazione tra geni e ambiente. Essi catturano l’impatto di fattori esterni, come dieta, fumo, stress e infiammazione cronica, sulla regolazione dell’espressione genica, offrendo una visione più dinamica e modulabile del rischio cardiovascolare.

La *proteomica* e la *metabolomica* rappresentano i livelli più prossimi al fenotipo clinico. La proteomica descrive l’insieme delle proteine espresse e delle loro modificazioni post-traduzionali, mentre la metabolomica analizza i metaboliti, ovvero i prodotti finali delle vie biochimiche cellulari. Questi due domini forniscono una fotografia funzionale dello stato biologico corrente, riflettendo in modo diretto l’attività dei pathway molecolari coinvolti nella patogenesi cardiovascolare.

Considerate singolarmente, ciascuna disciplina omica cattura solo una dimensione della



**Figura 2** - Rappresentazione del continuum biologico che collega la predisposizione genetica al fenotipo cardiovascolare attraverso i diversi livelli omici, evidenziandone il contributo complementare alla stratificazione del rischio.

complessità biologica. Tuttavia, è la loro integrazione a rappresentare il vero salto concettuale. L'approccio multi-omico consente infatti di collegare il rischio genetico di base con i meccanismi regolatori intermedi e con le alterazioni molecolari, effettivamente responsabili della manifestazione clinica della malattia.

In ambito cardiovascolare, questa visione integrata permette di superare il concetto di rischio medio di popolazione e di avvicinarsi a una caratterizzazione molecolare individuale della malattia (Figura 2).

L'obiettivo di questo nuovo paradigma non è sostituire i modelli clinici esistenti, ma arricchirli con informazioni biologiche ad alta dimensionalità. Tuttavia, la traduzione di questa visione integrata in evidenze misurabili e riproducibili dipende in modo cruciale dalle tecnologie analitiche utilizzate. Comprendere i principi e i limiti delle piattaforme omiche è pertanto un passaggio essenziale per valutare il reale potenziale applicativo di questi approcci.

### **Tecnologie omiche nella ricerca cardiovascolare: sequenziamento, spettrometria di massa e piattaforme ad alta dimensionalità**

L'applicazione delle scienze omiche alla ricerca cardiovascolare è strettamente legata allo sviluppo di piattaforme tecnologiche in grado di misurare in modo accurato, riproducibile e su larga scala le diverse componenti molecolari dei sistemi biologici.

Tra le tecnologie più rilevanti in ambito cardiovascolare rientrano il *Next Generation Sequencing* (NGS), la spettrometria di massa (*mass spectrometry*, MS), la risonanza magnetica nucleare (*nuclear magnetic resonance*, NMR) e le piattaforme proteiche basate su immunodosaggi *multiplex* (11).

La scelta della tecnologia omica deve essere guidata dall'obiettivo dello studio, dal contesto clinico e dalle risorse disponibili. Ogni piattaforma presenta un compromesso tra profondità

dell'informazione, robustezza tecnica e traducibilità clinica. L'eterogeneità delle tecnologie utilizzate rappresenta oggi una delle principali sfide nell'integrazione multi-omica, richiedendo strategie di normalizzazione e analisi avanzate per garantire la comparabilità dei dati.

#### *Next Generation Sequencing (NGS)*

Il Next Generation Sequencing rappresenta la tecnologia di riferimento per le analisi genomiche ed epigenomiche. Rispetto al sequenziamento tradizionale, l'NGS consente la lettura parallela di milioni di frammenti di DNA o RNA, permettendo l'analisi dell'intero genoma (*whole genome sequencing*), dell'esoma (*whole exome sequencing*) o del trascrittoma (*RNA sequencing*).

In ambito cardiovascolare, l'NGS ha reso possibile l'identificazione di varianti genetiche associate al rischio di malattia, l'analisi dei profili di espressione genica e lo studio delle modificazioni epigenetiche in diversi contesti, sia sperimentali che clinici. Il principale vantaggio di questa tecnologia risiede nell'elevata risoluzione e nella capacità di esplorare regioni genomiche non ipotizzate a priori. Tuttavia, i costi, la complessità computazionale e la gestione dei dati rimangono attualmente fattori limitanti per un'adozione clinica estesa.

#### *Spettrometria di massa (MS)*

La spettrometria di massa costituisce la piattaforma analitica centrale per la proteomica e la metabolomica. Il principio di base consiste nella separazione e identificazione delle molecole in funzione del loro rapporto massa/carica ( $m/z$ ), consentendo una caratterizzazione dettagliata di proteine, peptidi e metaboliti presenti in un campione biologico.

Nella ricerca cardiovascolare, la MS viene tipicamente combinata con tecniche cromatografiche, come la cromatografia liquida (LC-MS) o la gascromatografia (GC-MS) per migliorare la separazione delle molecole prima dell'analisi. Sono distinguibili due approcci

principali: le analisi targeted, focalizzate su molecole note e quantificabili con elevata precisione, e le analisi untargeted, di natura esplorativa, finalizzate all'identificazione di potenziali nuovi biomarcatori o all'analisi di *pathway* patogenetici complessi.

L'elevata sensibilità e la flessibilità della MS ne fanno uno strumento estremamente potente, ma anche suscettibile a variabilità tecnica e *batch effects*, che richiedono un controllo metodologico rigoroso.

#### *Risonanza magnetica nucleare (NMR)*

La spettroscopia NMR rappresenta un'alternativa complementare alla MS, in particolare nell'ambito della metabolomica. Questa tecnologia sfrutta le proprietà magnetiche dei nuclei atomici per identificare e quantificare i metaboliti presenti in un campione biologico.

Sebbene la NMR presenti una sensibilità inferiore rispetto alla MS, essa offre vantaggi rilevanti in termini di riproducibilità inter-laboratorio, semplicità della preparazione e non-distuttività del campione. Per questi motivi, la NMR è particolarmente adatta a studi di popolazione su larga scala e a contesti in cui la standardizzazione è cruciale, come la ricerca traslazionale e l'implementazione clinica.

#### *Piattaforme proteiche ad alta dimensionalità*

Accanto alle tecniche basate su MS, negli ultimi anni si sono affermate piattaforme proteiche basate su immunodosaggi *multiplex*, come le tecnologie di tipo *proximity extension assay*. Questi sistemi consentono la quantificazione simultanea di centinaia o migliaia di proteine a partire da volumi minimi di plasma o siero.

Tali piattaforme (12) combinano una buona sensibilità analitica con un'elevata standardizzazione, rendendole particolarmente attrattive per studi clinici e coorti di grandi dimensioni. In ambito cardiovascolare, esse hanno facilitato l'identificazione di pannelli proteici associati al rischio di eventi e alla progressione della malattia, ponendosi come strumenti di potenziale

integrazione nella pratica clinica, anche a scopo predittivo. La criticità principale di queste piattaforme, spesso di natura proprietaria, è rappresentata dai costi.

### **Integrazione multi-omica e network medicine: dalla complessità biologica alla comprensione sistemica della malattia cardiovascolare**

Se da un lato l'approccio *single-omic* ha rappresentato un passaggio fondamentale per l'approfondimento della comprensione dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie cardiovascolari, dall'altro presenta inevitabili limiti interpretativi, poiché l'analisi isolata dei singoli livelli omici consente di cogliere solo una parte della complessità biologica sottostante.

L'approccio multi-omico nasce con l'obiettivo di superare tali limiti attraverso l'integrazione di dati provenienti da diversi strati biologici all'interno di un unico *framework* analitico. Più che una semplice combinazione di dataset eterogenei, esso mira alla costruzione di modelli biologicamente coerenti in grado di collegare predisposizione genetica, regolazione molecolare e manifestazioni fenotipiche della malattia (10).

Da un punto di vista concettuale, il paradigma multi-omico si colloca nell'ambito della *network medicine*, che interpreta le malattie come il risultato di perturbazioni di reti biologiche complesse (13). In questo contesto, geni, proteine e metaboliti sono considerati elementi interconnessi di sistemi funzionali, le cui interazioni contribuiscono in modo determinante allo sviluppo e alla progressione della patologia cardiovascolare.

L'analisi integrata di genoma, trascrittoma, proteoma e metaboloma consente quindi di identificare nuovi *pathway* biologici, moduli funzionali e circuiti regolatori fisiopatologici, rivelando relazioni non lineari e meccanismi emergenti che potrebbero difficilmente essere individuati mediante l'analisi dei singoli livelli omici considerati separatamente.

## Intelligenza artificiale e machine learning nell'analisi multi-omica cardiovascolare

L'integrazione multi-omica richiede la gestione di dataset estremamente complessi, caratterizzati da un numero molto elevato di variabili rispetto ai campioni disponibili e da una marcata eterogeneità strutturale. A ciò si aggiungono relazioni biologiche spesso non lineari e la presenza di rumore sperimentale, rendendo l'analisi dei dati particolarmente impegnativa. In questo contesto, gli approcci statistici tradizionali risultano frequentemente insufficienti per estrarre informazioni rilevanti e costruire modelli predittivi affidabili (14).

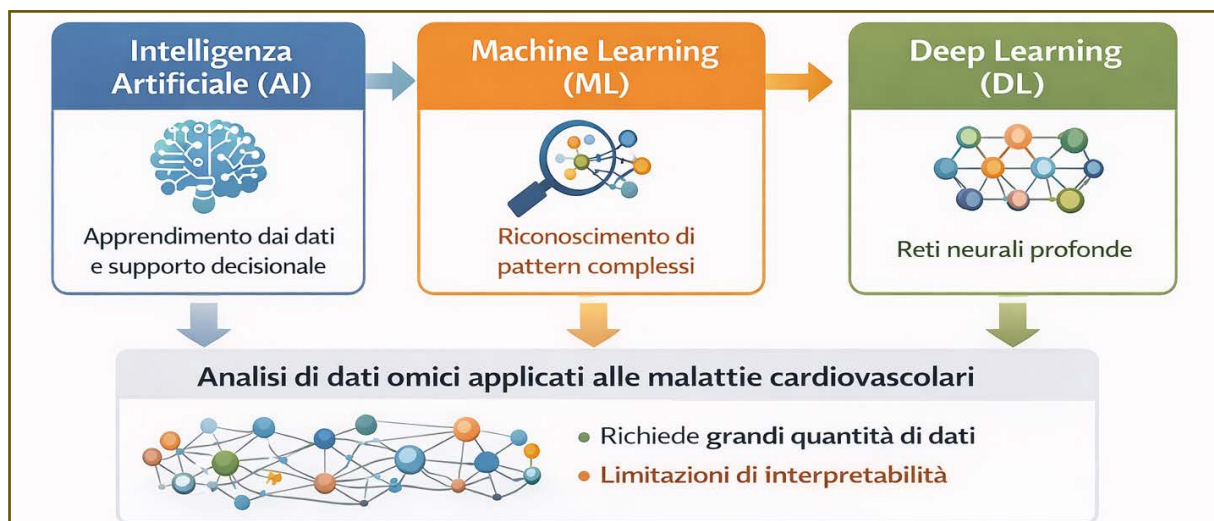
Per rispondere a queste sfide, l'intelligenza artificiale (15) (*artificial intelligence*, AI) e, in particolare, il *machine learning* (ML) hanno assunto un ruolo centrale nell'analisi dei dati omici applicati alle malattie cardiovascolari (Figura 3).

L'AI comprende un insieme di metodologie computazionali progettate per apprendere dai dati supportando così i processi decisionali. All'interno di questo ambito, il ML rappresenta

l'approccio più ampiamente utilizzato, poiché consente di riconoscere pattern complessi direttamente dai dati senza richiedere una definizione preventiva dei modelli biologici sottostanti (16).

Il *deep learning*, basato invece su reti neurali profonde, costituisce un'estensione del ML ed è particolarmente adatto all'analisi di strutture dati altamente complesse, sfruttando una logica di apprendimento che simula quella del cervello umano (17). A prescindere dalla metodologia utilizzata, l'impiego di tecniche ML richiede grandi quantità di dati e presenta limitazioni in termini di interpretabilità, un aspetto particolarmente rilevante in ambito clinico.

Nel contesto delle malattie cardiovascolari, le tecniche di ML trovano applicazione principalmente in tre ambiti: la classificazione, il *clustering* e la modellizzazione delle reti biologiche. Gli approcci di apprendimento supervisionato (14, 18), che utilizzano dati etichettati, sono ampiamente impiegati per la previsione di esiti clinici, quali la presenza di placca aterosclerotica, l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori o per la stratificazione del rischio. Algoritmi come *Random Forest*, *Support Vector*



**Figura 3** - Inquadramento dei principali approcci di intelligenza artificiale applicati ai dati omici nelle malattie cardiovascolari.

*Machines* e reti neurali artificiali consentono di integrare simultaneamente informazioni cliniche e multi-omiche per costruire modelli predittivi.

L'apprendimento non supervisionato (14, 19) è invece utilizzato per identificare sottogruppi di pazienti con profili molecolari distinti, contribuendo alla caratterizzazione dell'eterogeneità biologica non catturata dalle classificazioni cliniche tradizionali, aprendo così la strada a strategie di medicina personalizzata.

Un elemento cruciale nell'applicazione del ML ai dati multi-omici (20) è la definizione di *pipeline* analitiche robuste e riproducibili, ovvero procedure di elaborazione dei dati strutturate e sequenziali che garantiscano il pieno controllo sulle tecniche di ML implementate. Infatti, uno dei principali rischi è l'*overfitting*, ovvero la tendenza del modello ad adattarsi eccessivamente ai dati di addestramento, riducendo così la capacità di generalizzazione (21). Per limitarlo, è fondamentale adottare strategie di validazione rigorose, come la *cross-validation* e la validazione esterna su coorti indipendenti.

La qualità dei dati di input rappresenta un ulteriore fattore determinante. Le fasi di pre-processing, normalizzazione, gestione dei dati mancanti e correzione dei *batch effects* sono essenziali per garantire risultati affidabili. In assenza di un controllo metodologico adeguato, anche modelli avanzati possono produrre risultati non riproducibili o addirittura errati.

Infine, nonostante le elevate prestazioni predittive, l'adozione clinica dei modelli di AI e ML è ancora limitata da problemi di interpretabilità. Molti algoritmi, specialmente quelli più avanzati, operano come vere e proprie "*black box*", rendendo difficile comprendere il contributo delle singole variabili alla logica delle predizioni (14). Per affrontare questa criticità, stanno emergendo approcci di *explainable artificial intelligence* (XAI), finalizzati a rendere i modelli più trasparenti e a collegare le decisioni algoritmiche a meccanismi biologicamente plausibili.

## **Applicazioni cliniche delle scienze omiche: stratificazione del rischio, fenotipizzazione molecolare e scoperta di target terapeutici**

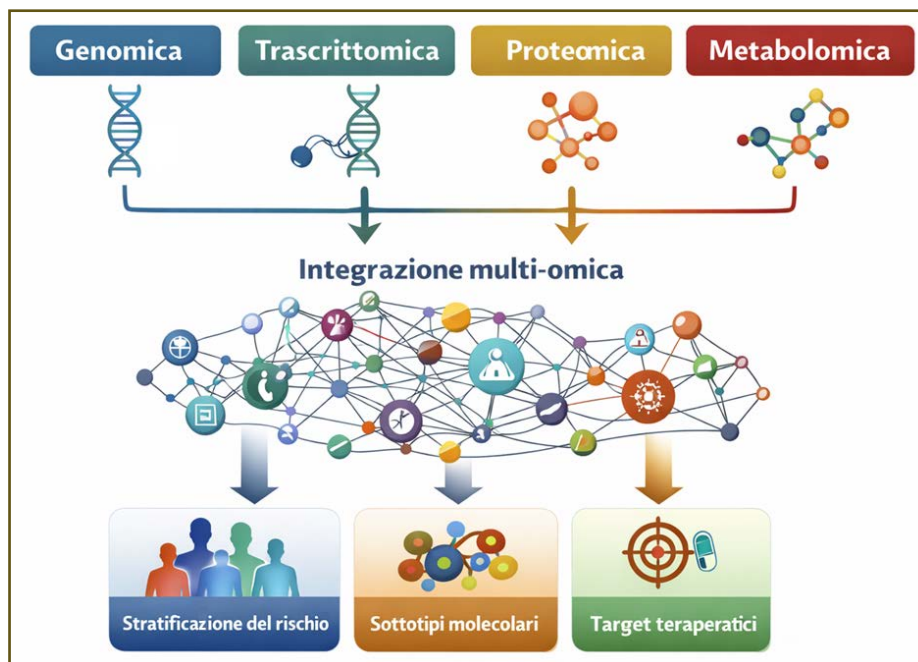
L'integrazione delle scienze omiche e delle metodologie computazionali avanzate trova la sua piena rilevanza nella traduzione in applicazioni cliniche concrete, capaci di migliorare la prevenzione, la stratificazione del rischio e il trattamento delle malattie cardiovascolari. In questo contesto, le analisi multi-omiche rappresentano strumenti funzionali a rispondere a tre domande cliniche fondamentali: chi è realmente a rischio di eventi cardiovascolari, quali meccanismi biologici guidano la malattia nei singoli pazienti e come è possibile intervenire in modo mirato ed efficace (*Figura 4*).

### *Stratificazione del rischio cardiovascolare*

La stratificazione del rischio rappresenta l'ambito applicativo più immediato e maturo delle scienze omiche in cardiologia. I modelli clinici tradizionali, pur essendo ampiamente utilizzati, mostrano una capacità discriminante limitata a livello individuale, in particolare nei soggetti classificati a rischio intermedio. L'integrazione di dati omici consente di superare questi limiti, arricchendo la valutazione del rischio con informazioni biologiche ad alta risoluzione (22).

L'uso combinato di dati genetici, proteomici e metabolomici permette di costruire modelli predittivi più accurati, in grado di identificare sottogruppi di individui con un rischio significativamente più elevato rispetto a quanto stimato dai soli fattori clinici. In particolare, le firme multi-omiche possono catturare processi patologici attivi — come infiammazione, disfunzione endoteliale o alterazioni del metabolismo lipidico — prima della comparsa di manifestazioni cliniche evidenti.

Dal punto di vista clinico, una stratificazione del rischio più precisa può tradursi in un miglioramento della prevenzione primaria e se-



**Figura 4**  
Schema concettuale dell'integrazione multi-omica secondo il paradigma della network medicine, dalla combinazione dei dati molecolari alla generazione di conoscenza clinicamente rilevante.

condaria (23), consentendo di indirizzare interventi intensivi verso i soggetti che ne traggono il massimo beneficio e di evitare trattamenti inutili o sproporzionati nei pazienti a basso rischio biologico (24).

#### *Fenotipizzazione molecolare e sottotipi di malattia*

Un secondo ambito applicativo di grande rilevanza è la fenotipizzazione molecolare dei pazienti. Le malattie cardiovascolari, e in particolare l'aterosclerosi, presentano una marcata eterogeneità biologica che non è adeguatamente riflessa dalle classificazioni cliniche convenzionali. Pazienti con caratteristiche cliniche simili possono infatti presentare meccanismi patogenetici profondamente diversi.

Attraverso l'integrazione multi-omica e l'utilizzo di algoritmi di apprendimento non supervisionato, è possibile identificare sottogruppi di pazienti caratterizzati da firme molecolari specifiche (25). Questi sottotipi biologici possono riflettere una predominanza di processi infiammatori, metabolici, immunitari o vascolari, of-

frendo una lettura più raffinata della malattia cardiovascolare.

La fenotipizzazione molecolare ha implicazioni cliniche rilevanti. Essa consente di spiegare la variabilità interindividuale nella progressione della malattia e nella risposta ai trattamenti, aprendo la strada a strategie terapeutiche più personalizzate. In prospettiva, la definizione di sottotipi molecolari potrebbe supportare la selezione dei pazienti per specifici interventi farmacologici o per l'arruolamento in studi clinici mirati (26, 27).

#### *Scoperta di target terapeutici e network medicine*

Il terzo ambito applicativo, strettamente connesso al paradigma della *network medicine*, riguarda la scoperta di nuovi target terapeutici. Le analisi multi-omiche consentono di costruire reti biologiche che integrano geni, proteine e metaboliti, permettendo di identificare nodi regolatori chiave coinvolti nella patogenesi cardiovascolare.

A differenza degli approcci tradizionali, che si concentrano su singoli biomarcatori, la *net-*

*work medicine* mira a individuare componenti molecolari che occupano posizioni strategiche all'interno delle reti biologiche (28). La modulazione di questi nodi può produrre effetti sistemici rilevanti, rendendoli candidati ideali per lo sviluppo di nuove terapie.

Questo approccio è particolarmente promettente per identificare nuovi bersagli farmacologici in *pathway* complessi, come quelli coinvolti nell'infiammazione cronica, nel rimodellamento vascolare o nel metabolismo lipidico. Inoltre, l'integrazione dei dati multi-omici con informazioni cliniche e farmacologiche può facilitare il riposizionamento di farmaci esistenti, accelerando la transizione dalla scoperta molecolare all'applicazione clinica (29).

### **Criticità metodologiche e limiti attuali delle scienze omiche in ambito cardiovascolare**

Nonostante il potenziale trasformativo delle scienze omiche e dell'integrazione multi-omica nella ricerca cardiovascolare, la loro applicazione clinica è ancora limitata da una serie di criticità metodologiche, tecnologiche e interpretative. La comprensione e la consapevolezza di questi limiti è essenziale per valutare correttamente le evidenze disponibili e per guidare lo sviluppo di studi più robusti e clinicamente traducibili.

#### *Variabilità dei campioni e definizione del fenotipo*

Una delle principali fonti di complessità negli studi omici riguarda la variabilità biologica dei campioni e la definizione del fenotipo clinico. Pazienti con la stessa diagnosi possono presentare meccanismi patogenetici differenti, generando un elevato rumore fenotipico che può mascherare segnali biologici rilevanti (30). Questa eterogeneità è particolarmente evidente nelle malattie cardiovascolari croniche, caratterizzate da una lunga storia naturale e da una progressione non lineare, ed è impattante soprattutto negli studi con una bassa numerosità campionaria

A ciò si aggiungono le variabilità introdotte dalle fasi pre-analitiche, come le modalità di raccolta, conservazione e processamento dei campioni biologici (31). Differenze apparentemente minime nei protocolli possono influenzare in modo significativo i profili omici, compromettendo la comparabilità dei risultati tra studi e la loro riproducibilità.

#### *Limiti tecnologici e batch effects*

Le piattaforme omiche, pur essendo altamente sofisticate, non sono esenti da limiti tecnici. La presenza di *batch effects*, ossia variazioni sistematiche dovute a differenze di strumentazione, reagenti, modalità di pre-trattamento del campione biologico, condizioni o tempi di analisi, rappresenta una delle principali sfide nell'analisi dei dati omici (32). Se non adeguatamente controllati, questi effetti possono essere erroneamente interpretati come segnali biologici reali.

Inoltre, le diverse tecnologie presentano sensibilità differenti, rendendo complessa l'integrazione dei dati provenienti da piattaforme eterogenee. La mancanza di standard condivisi per l'acquisizione e l'analisi dei dati rappresenta un ostacolo significativo alla creazione di dataset di riferimento utilizzabili su larga scala.

#### *Complessità della malattia e limiti spazio-temporali*

Un ulteriore limite riguarda la natura dinamica delle malattie cardiovascolari. La maggior parte degli studi omici si basa su misurazioni effettuate in un singolo momento temporale, fornendo una "istantanea" molecolare che può non riflettere l'evoluzione della patologia nel tempo. Studi longitudinali multi-omici, pur essendo più informativi, sono complessi, costosi e ancora relativamente rari (33).

Inoltre, molte analisi vengono condotte su campioni (34) ottenuti da sangue periferico, e non sempre rappresentano fedelmente i processi biologici in atto nei tessuti o nei distretti vascolari direttamente coinvolti nella malattia

(35). Questo è in parte dovuto ad una maggiore difficoltà nel reperire campioni tissutali, ed è una discrepanza che può limitare l'interpretazione dei risultati e la loro rilevanza meccanistica.

#### *Interpretabilità e trasferibilità clinica*

Infine, uno dei principali ostacoli alla traduzione clinica delle scienze omiche riguarda l'interpretabilità dei risultati. Modelli predittivi altamente complessi, pur mostrando buone prestazioni statistiche, possono risultare difficili da interpretare dal punto di vista biologico e clinico. In assenza di una chiara comprensione dei meccanismi sottostanti, l'adozione di tali strumenti nella pratica clinica rimane ad oggi dibattuta (36).

Anche la trasferibilità dei risultati tra popolazioni diverse rappresenta una criticità rilevante. Molti studi omici sono condotti in coorti selezionate, spesso di origine caucasica, limitando la generalizzabilità dei modelli predittivi e sollevando questioni di equità nell'applicazione clinica.

### **Prospettive future e implicazioni clinico-applicative delle scienze omiche in cardiologia**

L'evoluzione delle scienze omiche e delle metodologie computazionali avanzate sta progressivamente ridefinendo il paradigma della medicina cardiovascolare, aprendo la strada a un approccio realmente personalizzato alla prevenzione e al trattamento delle malattie cardiovascolari. Sebbene l'applicazione clinica su larga scala di questi strumenti non sia ancora una realtà consolidata, le evidenze attuali indicano con chiarezza le direzioni lungo cui si svilupperà la medicina cardiovascolare di precisione nei prossimi anni.

Una delle principali prospettive future riguarda l'integrazione sistematica delle informazioni omiche con i dati clinici tradizionali. Piuttosto che sostituire i modelli di rischio esi-

stenti, le firme multi-omiche sono destinate ad affiancarli, fornendo un livello aggiuntivo di stratificazione biologica. In ambito clinico, questo potrebbe tradursi in modelli ibridi, in cui parametri clinici, *imaging* e biomarcatori molecolari vengono combinati (37) per una valutazione del rischio più accurata e dinamica (38).

Un secondo aspetto chiave è rappresentato dalla transizione da studi trasversali a disegni longitudinali. Il monitoraggio nel tempo dei profili omici consentirà di cogliere le variazioni dinamiche dei *pathway* (39) biologici coinvolti nella progressione della malattia cardiovascolare e nella risposta alle terapie. Questo approccio potrebbe trasformare la prevenzione da statica a adattativa, permettendo di modulare l'intensità degli interventi in funzione dell'evoluzione biologica individuale.

Dal punto di vista terapeutico, l'integrazione multi-omica e la *network medicine* offriranno nuove opportunità per l'identificazione e la validazione di target farmacologici. L'analisi delle reti biologiche permetterà di superare l'approccio "one-target-one-drug", favorendo lo sviluppo di strategie terapeutiche capaci di modulare nodi regolatori chiave o interi moduli funzionali. In parallelo, l'integrazione di dati omici con informazioni farmacogenomiche potrà supportare una selezione più razionale dei trattamenti, riducendo il rischio di effetti avversi e migliorando l'efficacia terapeutica.

Un'ulteriore prospettiva rilevante riguarda l'evoluzione delle tecnologie analitiche. La progressiva riduzione dei costi delle piattaforme omiche, insieme al miglioramento della standardizzazione e dell'automazione, renderà queste analisi sempre più accessibili anche al di fuori dei centri di ricerca altamente specializzati. In particolare, lo sviluppo di pannelli omici mirati e di test basati su firme molecolari selezionate potrebbe facilitare l'ingresso delle omiche nella routine clinica (40).

Tuttavia, la piena implementazione clinica richiederà il superamento di alcune sfide fondamentali. La validazione prospettica dei mo-

delli multi-omici in coorti indipendenti e rappresentative è un passaggio imprescindibile per garantirne l'affidabilità e la generalizzabilità. Allo stesso tempo, sarà necessario investire nello sviluppo di strumenti di intelligenza artificiale interpretabili, in grado di fornire output comprensibili e clinicamente utilizzabili, superando il paradigma delle “black box”.

Un ruolo centrale sarà svolto anche dalla formazione. La diffusione delle scienze omiche richiederà nuove competenze, favorendo una maggiore integrazione tra clinici, biologi, bioinformatici e data scientist. Solo attraverso un approccio interdisciplinare sarà possibile tra-

durare la complessità dei dati multi-omici in decisioni cliniche informate.

In conclusione, le scienze omiche rappresentano una delle opportunità più promettenti per il futuro della medicina cardiovascolare. La loro integrazione con l'intelligenza artificiale ha il potenziale di trasformare radicalmente la gestione delle malattie cardiovascolari, spostando il focus da una medicina basata su medie di popolazione a un approccio fondato sulla biologia individuale del paziente. Il successo di questa transizione dipenderà dalla capacità di coniugare innovazione tecnologica, rigore metodologico e applicabilità clinica.

#### RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano tuttora la principale causa di mortalità globale. Nonostante i progressi terapeutici, i modelli tradizionali di stratificazione del rischio, basati su un numero limitato di fattori clinici, mostrano una capacità predittiva subottimale a livello individuale e non riescono a catturare la complessità biologica sottostante alle CVD. In questo contesto, le malattie cardiovascolari possono essere interpretate come “malattie di rete”, risultanti da interazioni dinamiche e non lineari tra fattori genetici, molecolari, ambientali e comportamentali.

Le scienze omiche (genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica) offrono una visione sistemica e ad alta risoluzione dei diversi livelli dell'organizzazione biologica, consentendo di collegare la predisposizione genetica ai meccanismi fisiopatologici e al fenotipo clinico. L'integrazione multi-omica consente di superare i limiti degli approcci *single-omic*, favorendo l'identificazione di *pathway* biologici, sottotipi molecolari di malattia e potenziali target terapeutici secondo il paradigma della *network medicine*.

Tuttavia, la complessità e l'elevata dimensionalità dei dataset multi-omici richiedono metodologie analitiche avanzate. In questo scenario, l'intelligenza artificiale e il *machine learning* hanno assunto un ruolo centrale, permettendo di identificare *pattern* complessi, supportare la stratificazione del rischio, la fenotipizzazione molecolare e la considerazione sistemica delle reti biologiche. Persistono tuttavia criticità rilevanti, legate a variabilità dei campioni, limiti tecnologici, interpretabilità dei modelli e trasferibilità clinica.

Questa rassegna analizza criticamente il contributo delle scienze omiche e delle metodologie computazionali avanzate alla medicina cardiovascolare di precisione, discutendone potenzialità, limiti e prospettive future.

**Parole chiave:** *Malattie cardiovascolari, scienze omiche, integrazione multi-omica, machine learning, medicina cardiovascolare di precisione, intelligenza artificiale.*

## Glossario

**Batch effects** - Variazioni sistematiche nei dati omici dovute a differenze tecniche (strumentazione, reagenti, tempi di analisi) piuttosto che a reali differenze biologiche tra campioni.

**Biologia dei sistemi (Systems Biology)** - Approccio che studia i sistemi biologici come reti di componenti interagenti, anziché come singole entità isolate, per comprendere proprietà emergenti e dinamiche complesse.

**Clustering** - Metodo di apprendimento non supervisionato che consente di raggruppare campioni o individui sulla base di similarità nei profili molecolari, senza informazioni a priori sull'esito clinico.

**Deep learning** - Sottoinsieme del machine learning basato su reti neurali artificiali profonde, capace di modellare relazioni altamente complesse ma spesso limitato da ridotta interpretabilità.

**Epigenomica** - Studio delle modificazioni ereditabili e reversibili che regolano l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA, come la metilazione del DNA e le modificazioni istoniche.

**Explainable Artificial Intelligence (XAI)** - Insieme di metodi progettati per rendere interpretabili le decisioni dei modelli di intelligenza artificiale, identificando le variabili che contribuiscono alle predizioni.

**Fenotipizzazione molecolare** - Classificazione dei pazienti basata su firme biologiche derivate da dati omici, indipendentemente o in aggiunta alle caratteristiche cliniche tradizionali.

**Genomica** - Disciplina che studia l'intero patrimonio genetico di un individuo e le varianti associate alla predisposizione alle malattie.

**Machine learning (ML)** - Branchia dell'intelligenza artificiale che utilizza algoritmi capaci di apprendere relazioni dai dati e di effettuare predizioni o classificazioni senza programmazione esplicita.

**Metabolomica** - Studio sistematico dei metaboliti presenti in un campione biologico, che riflette lo stato funzionale e dinamico dei processi biochimici cellulari.

**Multi-omica** - Approccio integrato che combina dati provenienti da più livelli omici (genomica, trascrit-

tomica, proteomica, metabolomica) per una visione globale del sistema biologico.

**Network medicine** - Applicazione dei principi della biologia delle reti allo studio delle malattie, considerate come perturbazioni di reti molecolari interconnesse.

**Next Generation Sequencing (NGS)** - Tecnologia di sequenziamento ad alta capacità che consente l'analisi parallela di milioni di frammenti di DNA o RNA.

**Overfitting** - Condizione in cui un modello predittivo apprende il rumore specifico del dataset di addestramento, mostrando scarsa capacità di generalizzazione su dati indipendenti.

**Pipeline** - Insieme organizzato di strumenti e procedure computazionali che consente l'elaborazione sistematica dei dati biologici lungo fasi successive di analisi.

**Proteomica** - Studio su larga scala delle proteine espresse in un sistema biologico, incluse le loro modificazioni post-traduzionali e interazioni.

**Risonanza Magnetica Nucleare (NMR)** - Tecnica analitica utilizzata in metabolomica per identificare e quantificare metaboliti sulla base delle proprietà magnetiche dei nuclei atomici.

**Spettrometria di massa (MS)** - Tecnologia che consente l'identificazione e la quantificazione di molecole in base al loro rapporto massa/carica, ampiamente utilizzata in proteomica e metabolomica.

**Stratificazione del rischio** - Processo di classificazione dei pazienti in categorie di rischio differente per eventi cardiovascolari futuri, al fine di guidare decisioni preventive e terapeutiche.

**Target terapeutico** - Molecola o nodo regolatorio la cui modulazione può influenzare in modo significativo un processo patologico e rappresentare un bersaglio farmacologico.

**Trascrittomica** - Studio su larga scala dell'insieme degli RNA trascritti in un sistema biologico, che riflette i livelli di espressione genica e la loro regolazione in specifiche condizioni fisiologiche o patologiche.

## Questionario di autoapprendimento

1. Qual è il principale limite dei modelli tradizionali di stratificazione del rischio cardiovascolare?
  - a) L'eccessiva complessità computazionale
  - b) L'utilizzo di biomarcatori molecolari non standardizzati
  - c) La limitata capacità di cogliere la complessità biologica individuale
  - d) L'impossibilità di applicarli in prevenzione primaria
2. Quale livello omico fornisce una stima del rischio cardiovascolare costituzionale, stabile nel corso della vita?
  - a) Metabolomica
  - b) Proteomica
  - c) Trascrittomica
  - d) Genomica
3. Qual è il principale vantaggio dell'approccio multi-omico rispetto all'analisi single-omic?
  - a) La riduzione dei costi analitici
  - b) La possibilità di eliminare completamente i fattori di rischio clinici
  - c) L'integrazione di più livelli biologici per una visione sistemica della malattia
  - d) L'assenza di necessità di analisi computazionali avanzate
4. Nel contesto della network medicine, una malattia cardiovascolare è interpretata principalmente come:
  - a) Il risultato di una singola alterazione genetica
  - b) Una perturbazione di reti biologiche interconnesse
  - c) Una condizione esclusivamente ambientale
  - d) Un evento casuale non predicibile
5. Quale tecnologia è maggiormente utilizzata per l'analisi proteomica e metabolomica ad alta sensibilità?
  - a) Next Generation Sequencing
  - b) Risonanza magnetica nucleare
  - c) Spettrometria di massa
  - d) Immunoistochimica
6. Quale tra i seguenti rappresenta un'applicazione clinica diretta delle scienze omiche in cardiologia?
  - a) La sostituzione completa della valutazione clinica
  - b) La stratificazione del rischio cardiovascolare individuale
  - c) L'eliminazione della variabilità biologica
  - d) La diagnosi esclusivamente basata su dati genetici
7. A cosa serve principalmente il clustering non supervisionato negli studi multi-omici?
  - a) A prevedere esiti clinici etichettati
  - b) A identificare sottogruppi molecolari di pazienti
  - c) A ridurre i batch effects
  - d) A validare modelli predittivi
8. Qual è il rischio principale nell'applicazione del machine learning a dataset multi-omici di piccole dimensioni?
  - a) Underfitting
  - b) Overfitting
  - c) Ridotta sensibilità analitica
  - d) Perdita di informazioni cliniche
9. Perché l'interpretabilità dei modelli di intelligenza artificiale è cruciale in ambito clinico?
  - a) Per ridurre i tempi di calcolo
  - b) Per migliorare l'estetica delle visualizzazioni
  - c) Per consentire una comprensione biologica e decisioni cliniche informate
  - d) Per aumentare la complessità dei modelli
10. Qual è uno dei principali requisiti per la futura implementazione clinica delle scienze omiche?
  - a) L'eliminazione della validazione esterna
  - b) L'uso esclusivo di algoritmi di deep learning
  - c) La standardizzazione delle piattaforme e la validazione prospettica
  - d) La riduzione del numero di variabili analizzate

*Risposte corrette:*  
1-C, 2-D, 3-C, 4-B, 5-C, 6-B, 7-B, 8-B, 9-C, 10-C

## Bibliografia

1. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1223-1249.
2. Yang H, Ma Q, Han L, Liu H. A global prediction of cardiovascular disease from 2020 to 2030. *Front Cardiovasc Med*. 2025; 12: 1462705.
3. group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42(25): 2439-2454.
4. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 743-753.
5. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl. 2): S49-73.
6. Kasartzian DI, Tsiampalis T. Transforming Cardiovascular Risk Prediction: A Review of Machine Learning and Artificial Intelligence Innovations. *Life (Basel)*. 2025; 15(1).
7. Doran S, Arif M, Lam S, et al. Multi-omics approaches for revealing the complexity of cardiovascular disease. *Brief Bioinform*. 2021; 22(5).
8. Gutierrez Reyes CD, Alejo-Jacuinde G, Perez Sanchez B, et al. Multi Omics Applications in Biological Systems. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46(6): 5777-5793.
9. Saboktakin Rizi S, Stamenkovic A, Ravandi A. Integrative Omics Approaches in Cardiovascular Disease Research: Current Trends and Future Directions. *Can J Cardiol*. 2025; 41(8): 1642-1645.
10. Nordestgaard LT, Wolford BN, de Gonzalo-Calvo D, et al. Multiomics in atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2025; 408: 120414.
11. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(5): 313-130.
12. Singh B, Karpov OA, Mayr M. Clinical proteomics in cardiovascular medicine: Current capabilities, limitations, and future directions. *Atherosclerosis*. 2026; 413: 120637.
13. Yan J, Risacher SL, Shen L, Saykin AJ. Network approaches to systems biology analysis of complex disease: integrative methods for multi-omics data. *Brief Bioinform*. 2018; 19(6): 1370-1381.
14. Lin M, Guo J, Gu Z, et al. Machine learning and multi-omics integration: advancing cardiovascular translational research and clinical practice. *J Transl Med*. 2025; 23(1): 388.
15. Mann M, Kumar C, Zeng WF, Strauss MT. Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery. *Cell Syst*. 2021; 12(8): 759-770.
16. Vadapalli S, Abdelhalim H, Zeeshan S, Ahmed Z. Artificial intelligence and machine learning approaches using gene expression and variant data for personalized medicine. *Brief Bioinform*. 2022; 23(5).
17. Shin HC, Roth HR, Gao M, et al. Deep Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Detection: CNN Architectures, Dataset Characteristics and Transfer Learning. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016; 35(5): 1285-1298.
18. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(4): 230-243.
19. Glielmo A, Husic BE, Rodriguez A, Clementi C, Noe F, Laio A. Unsupervised Learning Methods for Molecular Simulation Data. *Chem Rev*. 2021; 121(16): 9722-9758.
20. Chen Y, Li EM, Xu LY. Guide to Metabolomics Analysis: A Bioinformatics Workflow. *Metabolites*. 2022; 12(4).
21. Picard M, Scott-Boyer MP, Bodein A, Perin O, Droit A. Integration strategies of multi-omics data for machine learning analysis. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19: 3735-3746.
22. Suri JS, Bhagawati M, Paul S, et al. A Powerful Paradigm for Cardiovascular Risk Stratification Using Multiclass, Multi-Label, and Ensemble-Based Machine Learning Paradigms: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(3).
23. Nurmohamed NS, Belo Pereira JP, Hoogeveen RM, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention. *Eur Heart J*. 2022; 43(16): 1569-1577.
24. Jamthikar AD, Gupta D, Saba L, et al. Artificial intelligence framework for predictive cardiovascular and stroke risk assessment models: A narrative review of integrated approaches using carotid ultrasound. *Comput Biol Med*. 2020; 126: 104043.
25. Johnson AE, Ghassemi MM, Nemati S, Niehaus KE, Clifton DA, Clifford GD. Machine Learning and Decision Support in Critical Care. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng*. 2016; 104(2): 444-466.
26. Pekayvaz K, Heinig M, Stark K. Predictive cardio-omics: translating single-cell multiomics into tools for personalized medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2025; 22(5): 305-306.
27. Sow DM, Sun J, Biem A, Hu J, Blount ML, Ebadollahi S. Real-time analysis for short-term prognosis in intensive care. 2012; 56(5 %J IBM J. Res. Dev.): 458-467.
28. Ivanisevic T, Sewduth RN. Multi-Omics Integration for the Design of Novel Therapies and the Identification of Novel Biomarkers. *Proteomes* 2023; 11(4).
29. Paananen J, Fortino V. An omics perspective on drug target discovery platforms. *Brief Bioinform*. 2020; 21(6): 1937-1953.
30. Maiorino E, Loscalzo J. Phenomics and Robust Multi-

- omics Data for Cardiovascular Disease Subtyping. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023; 43(7): 1111-1123.
31. Lee JE, Kim YY. Impact of Preanalytical Variations in Blood-Derived Biospecimens on Omics Studies: Toward Precision Biobanking? *OMICS.* 2017; 21(9): 499-508.
  32. Yu Y, Zhang N, Mai Y, et al. Correcting batch effects in large-scale multiomics studies using a reference-material-based ratio method. *Genome Biol.* 2023; 24(1): 201.
  33. Mulvey JF, Meyer EL, Svenningsen MS, Lundby A. Integrating -Omic Technologies across Modality, Space, and Time to Decipher Remodeling in Cardiac Disease. *Current Cardiology Reports.* 2025; 27(1): 74.
  34. Lam MP, Ping P, Murphy E. Proteomics Research in Cardiovascular Medicine and Biomarker Discovery. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(25): 2819-2830.
  35. Sohag MMH, Raqib SM, Akhmad SA. OMICS approaches in cardiovascular diseases: a mini review. *Genomics Inform.* 2021; 19(2): e13.
  36. Guo T, Steen JA, Mann M. Mass-spectrometry-based proteomics: from single cells to clinical applications. *Nature.* 2025; 638(8052): 901-911.
  37. Bom MJ, Levin E, Driessen RS, et al. Predictive value of targeted proteomics for coronary plaque morphology in patients with suspected coronary artery disease. *EBioMedicine.* 2019; 39: 109-117.
  38. Tapos GF, Cimpeanu IA, Predescu IA, et al. An Integrative Review of the Cardiovascular Disease Spectrum: Integrating Multi-Omics and Artificial Intelligence for Precision Cardiology. *Diseases.* 2026; 14(1).
  39. Gianazza E, Macchi C, Banfi C, Ruscica M. Proteomics and Lipidomics to unveil the contribution of PCSK9 beyond cholesterol lowering: a narrative review. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1191303.
  40. D'Adamo GL, Widdop JT, Giles EM. The future is now? Clinical and translational aspects of "Omics" technologies. *Immunol Cell Biol.* 2021; 99(2): 168-176.

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**

# AMERICAN HEART ASSOCIATION 2025

**MANUELA CASULA**

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

## *Un inibitore orale di PCSK9 produce riduzioni dell'LDL paragonabili a quelle dei farmaci iniettabili: il trial CORALREEF LIPIDS*

Come le terapie iniettabili già in uso, un nuovo inibitore orale di PCSK9 assunto una volta al giorno sembra determinare marcate riduzioni del colesterolo LDL. Questo risultato promette un'opzione più semplice e più accettabile per i pazienti per raggiungere gli obiettivi terapeutici.

Gli anticorpi monoclonali già approvati che bersagliano PCSK9, evolocumab e alirocumab, hanno dimostrato un'elevata efficacia nel ridurre profondamente l'LDL-C rispetto a qualsiasi precedente terapia ipolipemizzante, ma rimangono comunque poco utilizzati. Secondo gli esperti, la resistenza dei pazienti alle terapie iniettabili spiega solo in parte questo fenomeno. Il nuovo farmaco orale, enlicitide, che blocca anch'esso l'enzima PCSK9 impedendogli di degradare i recettori epatici responsabili della rimozione delle LDL dal circolo sanguigno, è stato valutato nel trial CORALREEF LIPIDS, uno studio globale di fase 3 controllato con placebo.

I 2912 pazienti arruolati nello studio dovevano avere una storia di eventi cardiovascolari

avversi maggiori (MACE), come l'infarto miocardico, e un livello di LDL-C di almeno 55 mg/dL, oppure presentare caratteristiche – come il diabete – che li collocavano ad alto rischio cardiovascolare, con LDL-C di almeno 70 mg/dL. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere 20 mg di enlicitide una volta al giorno oppure placebo, in aggiunta a terapia con statine ottimizzata (o altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti intolleranti alle statine). Alla settimana 24, enlicitide è stata associata a una riduzione del 57,1% dell'LDL-C, mentre nel gruppo placebo si è osservato un aumento del 3%, con una differenza altamente significativa dal punto di vista statistico ( $p < 0,001$ ). Le riduzioni medie nei gruppi enlicitide e placebo sono state rispettivamente del 53,7% contro 2,6% per il colesterolo non-HDL, del 49,6% contro 2,9% per l'apolipoproteina B, e del 29,0% contro 0% per la lipoproteina(a), tutte differenze altamente significative ( $p < 0,001$ ). La percentuale di pazienti che alla settimana 24 ha raggiunto l'obiettivo terapeutico – definito come LDL-C inferiore a

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula  
manuela.casula@unimi.it

55 mg/dL con almeno il 50% di riduzione rispetto al basale – è stata del 67,5% nel gruppo enlicitide, rispetto all'1,2% nel gruppo placebo. Per quanto riguarda la sicurezza, non sono emersi segnali di rischio rilevanti.

Quando i risultati della riduzione lipidica con enlicitide una volta al giorno nello studio CORALREEF LIPIDS sono stati confrontati con quelli ottenuti con evolocumab o alirocumab nei trial pubblicati, le riduzioni di LDL-C, ApoB e lipoproteina(a) sono risultate molto simili. Rispetto ai dati pubblicati con inclisiran, le riduzioni lipidiche di LDL-C, colesterolo non-HDL, ApoB e lipoproteina(a) sono risultate circa il 10% maggiori con enlicitide.

### **Evolocumab efficace in prevenzione primaria: lo studio VESALIUS-CV**

Il primo studio randomizzato globale sull'inibitore di PCSK9 evolocumab per la prevenzione primaria di un evento cardiovascolare avverso maggiore ha mostrato una riduzione relativa del rischio simile a quella osservata in precedenza nella prevenzione secondaria. Lo studio VESALIUS-CV ha evidenziato, durante un follow-up mediano di 4,6 anni, una riduzione del rischio del 19% e del 25% ( $p < 0,001$  per entrambi) per i due end point compositi primari di MACE. Questi risultati sono stati accompagnati anche da una riduzione del 20% della mortalità per tutte le cause ( $p = 0,0005$ ).

I risultati mettono in discussione quella che alcuni esperti definiscono una “falsa dicotomia” che tradizionalmente separa i pazienti ad alto rischio con precedente infarto miocardico o altri eventi cardiovascolari da quelli che non ne hanno mai avuti. La malattia cardiovascolare aterosclerotica può infatti essere considerata un continuum, nel quale gli eventi rappresentano un peggioramento della stessa malattia piuttosto che una patologia diversa. I risultati dello studio VESALIUS-CV indicano che una riduzione aggressiva del colesterolo LDL modifica il decorso della malattia, indipendentemente dal-

la presenza o meno di un evento precedente nei pazienti ad alto rischio.

Lo studio VESALIUS-CV ha arruolato 12.257 pazienti, randomizzati 1:1 a ricevere 140 mg di evolocumab oppure placebo, somministrati per via sottocutanea ogni due settimane. I partecipanti sono stati arruolati in 774 centri in 33 Paesi. Il valore mediano di LDL-C basale era 122 mg/dL (era richiesto un valore  $>90$  mg/dL per l'inclusione nello studio) e l'età mediana era 66 anni. I pazienti erano eleggibili se presentavano malattia coronarica, ASCVD, arteriopatia periferica oppure diabete ad alto rischio, ma erano esclusi se avevano già avuto un precedente evento ASCVD. Alla fine del follow-up, il tasso di eventi (infarto miocardico, morte per cardiopatia coronarica o ictus ischemico) è stato del 6,2% nel gruppo evolocumab e dell'8% nel gruppo placebo, corrispondente a una riduzione relativa del rischio del 25%.

Durante lo studio, i livelli di LDL-C sono diminuiti solo modestamente nel gruppo placebo, mentre nel gruppo trattato con evolocumab si è osservata una rapida riduzione, con una diminuzione mediana assoluta di 63 mg/dL e una riduzione mediana del 55% rispetto al placebo alla settimana 48 ( $p < 0,0001$ ).

### **La terapia genica mostra miglioramenti lipidici ma solleva interrogativi sulla sicurezza**

Nuovi dati provenienti da uno studio first-in-human su una terapia genica basata su CRISPR per i disturbi del colesterolo stanno suscitando ottimismo tra gli esperti di lipidologia riguardo al potenziale di questo approccio nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, un recente caso di in uno studio di fase 1 su una terapia genica non correlata per una specifica cardiopatia ha sollevato interrogativi sulla sicurezza complessiva di queste strategie terapeutiche.

Nello studio di fase 1 su CTX310, una terapia sperimentale basata su CRISPR-Cas9 che

mira a indurre una perdita di funzione delle varianti del gene ANGPTL3, una singola infusione del trattamento ha ridotto colesterolo LDL fino al 49% e i trigliceridi fino al 62% in persone con disturbi lipidici difficili da trattare, senza evidenti problemi di sicurezza immediati. Lo studio ha arruolato 15 pazienti con ipercolesterolemia familiare o non familiare, ipertrigliceridemia moderata-grave oppure dislipidemia mista resistente alle terapie massimali.

Tra gli eventi avversi segnalati è stato riportato un decesso. Il paziente era un uomo di 51 anni con una storia significativa di cardiopatia, oltre ad altri fattori di rischio cardiopolmonari, e aveva già subito un intervento di bypass coronarico alcuni anni prima dell'arruolamento nello studio. Il decesso è avvenuto sei mesi dopo l'infusione della terapia. Gli investigatori hanno sottolineato di non aver osservato alterazioni epatiche significative e di ritenere improbabile che la morte fosse correlata al farmaco sperimentale.

Secondo gli esperti, la principale incognita dello studio rimane la sicurezza, come accade generalmente con questo tipo di approccio terapeutico. Nei pazienti è stato osservato un aumento modesto e transitorio delle ALT, un enzima epatico che può essere un indicatore indiretto di rischio cardiovascolare. Tuttavia, questo fenomeno non è raro nelle terapie che utilizzano nanoparticelle lipidiche come veicolo di somministrazione.

### **Riduzione del colesterolo LDL associata a una riduzione del 25% del rischio di ictus: il trial FOURIER**

Ridurre i livelli di colesterolo LDL a meno di 40 mg/dL – ben al di sotto degli attuali obiettivi delle linee guida dopo ictus – riduce gli eventi cardiovascolari maggiori senza aumentare il rischio di ictus emorragico nei pazienti con precedente ictus ischemico. I risultati dello studio FOURIER, che ha incluso più di 5000 pazienti, hanno mostrato che gli individui con li-

velli di LDL <40 mg/dL avevano un tasso inferiore del 31% di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) – tra cui ictus, morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile e rivascolarizzazione coronarica – rispetto ai pazienti con livelli di colesterolo LDL  $\geq 70$  mg/dL. Mostravano inoltre una riduzione del 27% di tutti gli ictus e una riduzione del 25% degli ictus ischemici successivi.

Alcuni studi precedenti – tra cui alcune sperimentazioni con statine e un'analisi del 2019 su pazienti senza precedente ictus o infarto miocardico – avevano collegato livelli molto bassi di LDL a un aumento del rischio di ictus emorragico. Tuttavia, altre ricerche hanno indicato che una riduzione intensiva del colesterolo LDL può essere sicura, almeno in specifiche popolazioni di pazienti. I ricercatori hanno quindi voluto valutare gli effetti della riduzione intensiva del colesterolo LDL specificamente nei pazienti con una storia di ictus ischemico, escludendo quelli che avevano avuto un ictus nei 30 giorni precedenti.

Il trial randomizzato controllato multinazionale FOURIER, nella sua versione originale, ha arruolato oltre 27.000 pazienti con ASCVD stabile per confrontare l'inibitore di PCSK9 evolocumab con placebo; i risultati iniziali sono stati pubblicati nel 2017. FOURIER-OLE è stata un'estensione open-label dello studio originale. Per l'analisi attuale, i ricercatori hanno valutato i dati di 5291 partecipanti degli studi FOURIER e FOURIER-OLE (età media 65 anni, 66% uomini) con precedente ictus ischemico durante un follow-up medio di 7–8 anni. L'end point primario era il composito dei cinque eventi MACE.

Alla fine del follow-up il 39,2% dei partecipanti aveva LDL <40 mg/dL. I rapporti di incidenza aggiustati per l'end point composito primario, per tutti gli ictus e per ictus ischemico nei pazienti con LDL < 40 mg/dL rispetto a quelli con LDL  $\geq 70$  mg/dL sono stati rispettivamente 0,69, 0,73 e 0,75. Gli ictus emorragici

sono risultati rari e non correlati ai livelli di LDL raggiunti.

**Olezarsen riduce significativamente i trigliceridi e il rischio di pancreatite nell'ipertrigliceridemia grave: trial di fase 3 CORE-TIMI 72a e CORE-TIMI 72b**

Olezarsen, un farmaco approvato nel 2024 per i pazienti con sindrome chilomicronemica familiare, in pazienti non selezionati con ipertrigliceridemia grave e già in trattamento con farmaci ipolipemizzanti, ha ridotto significativamente i trigliceridi e ha diminuito il rischio di pancreatite dell'85%. In due studi di fase 3, le riduzioni dei livelli di trigliceridi – che hanno raggiunto il 72% alla dose più alta di olezarsen – sono state accompagnate da riduzioni di apolipoproteina C-III, colesterolo remnant e colesterolo non-HDL. Tutte queste variazioni sono state mantenute a 12 mesi.

Nonostante l'attuale indicazione per la sindrome da chilomicronemia familiare, concessa sulla base dello studio di fase 3 BALANCE, olezarsen non era stato precedentemente testato specificamente per il trattamento dell'ipertrigliceridemia grave al di fuori di questa indicazione. Tutti i 617 pazienti arruolati nello studio CORE-TIMI 72a e i 444 arruolati nello studio CORE-TIMI 72b avevano un livello di trigliceridi a digiuno di almeno 500 mg/dL in due occasioni mentre assumevano statine. I ricercatori hanno escluso i pazienti con sindrome da chilomicronemia familiare. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 50 mg o 80 mg di olezarsen, e successivamente ri-randomizzati con rapporto 2:1 a terapia attiva o placebo. L'end point primario era la variazione percentuale dei trigliceridi a digiuno a 6 mesi.

Nello studio CORE-TIMI 72a, le riduzioni dei trigliceridi a 6 mesi rispetto al placebo sono state di 62,9 e 72,2 punti percentuali rispettivamente per le dosi da 50 mg e 80 mg. Nel CORE-TIMI 72b, le riduzioni sono state rispettivamente

di 49,2 e 54,5 punti percentuali. Le differenze in entrambi gli studi sono risultate statisticamente significative.

Combinando i dati dei due studi, i sette episodi di pancreatite acuta verificatisi in cinque dei 705 pazienti randomizzati a olezarsen corrispondono a un tasso di incidenza osservato di 1,01 per 100 anni-paziente. I 22 episodi verificatisi in 17 dei 356 pazienti del gruppo placebo corrispondono invece a un tasso di 6,23 eventi per 100 anni-paziente. Queste differenze hanno prodotto un rate ratio di pancreatite acuta di 0,15 per olezarsen rispetto al placebo, pari a una riduzione del rischio dell'85%. Il numero necessario da trattare (NNT) in 1 anno per prevenire un episodio di pancreatite acuta è risultato 20.

**L'uso dei beta-bloccanti dopo infarto è scarsamente efficace nei pazienti con frazione di eiezione preservata**

L'uso dei beta-bloccanti dopo infarto miocardico potrebbe offrire benefici limitati nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata, secondo una nuova meta-analisi di studi randomizzati.

Gli autori osservano che molti degli studi storici che avevano dimostrato i benefici dei beta-bloccanti dopo infarto risalgono agli anni Ottanta, cioè a un'epoca precedente alla riperfusione sistematica, alla gestione invasiva routinaria, alla rivascolarizzazione completa e all'uso diffuso di statine e doppia terapia antiaggregante. In quei primi studi, i beta-bloccanti riducevano soprattutto le aritmie ventricolari maligne e la progressione verso lo scompenso cardiaco. Tuttavia, nella pratica clinica moderna l'incidenza di questi eventi nei pazienti con frazione di eiezione preservata è ormai molto bassa, mettendo in dubbio la necessità di questa terapia in tale popolazione.

Per chiarire questa questione clinica, è stata effettuata una meta-analisi che ha incluso 17.801 pazienti provenienti da cinque trial ran-

domizzati open-label: REBOOT, REDUCE-AMI, BETAMI, DANBLOCK e CAPITAL-RCT. In tutti questi studi i pazienti con infarto miocardico recente, senza altre indicazioni alla terapia con beta-bloccanti e con frazione di eiezione almeno del 50%, sono stati randomizzati a ricevere un beta-bloccante oppure nessun beta-bloccante. Dopo un follow-up mediano di 3,6 anni, l'incidenza dell'end point primario, un composito costituito da morte per qualsiasi causa, infarto miocardico o scompenso cardiaco, è risultata sovrapponibile nei due gruppi: 8,1% nei pazienti trattati con beta-bloccanti e 8,3% in quelli senza terapia. Anche l'analisi dei singoli componenti dell'endpoint primario non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i gruppi.

I benefici dei beta-bloccanti dopo infarto sono legati principalmente a tre meccanismi: la riduzione delle aritmie ventricolari maligne, la prevenzione del rimodellamento ventricolare sfavorevole e l'effetto antianginoso. Nei pazienti con frazione di eiezione preservata, che per definizione presentano un danno miocardico limitato, il rischio di aritmie maligne e di rimodellamento patologico è molto basso. Inoltre, grazie alla rivascolarizzazione completa e alle moderne terapie farmacologiche, il bisogno dell'effetto antianginoso dei beta-bloccanti è spesso minimo. Tuttavia, gli autori sottolineano che questi risultati non si applicano ai pazienti che hanno altre indicazioni alla terapia con beta-bloccanti, come la presenza di frazione di eiezione ridotta, fibrillazione atriale o ipertensione. Inoltre, i beta-bloccanti rimangono utili nella fase acuta dell'infarto, soprattutto nei pazienti con tachicardia o ipertensione.

Secondo gli esperti, questi risultati potrebbero avere un impatto rilevante sulla pratica clinica. I pazienti che sopravvivono a un infarto assumono spesso numerosi farmaci e, se alcune terapie mostrano benefici limitati in specifici sottogruppi, ridurre il numero di farmaci potrebbe migliorare l'aderenza e semplificare la

gestione terapeutica. Gli specialisti sottolineano comunque che qualsiasi modifica della terapia deve essere discussa con il cardiologo curante, soprattutto perché i beta-bloccanti rimangono fondamentali nei pazienti con frazione di eiezione ridotta, nei quali hanno dimostrato un chiaro beneficio prognostico.

### **La polipillola migliora la funzione cardiaca e gli esiti clinici nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta: lo studio POLY-HF**

Una polipillola contenente un beta-bloccante, un antagonista dei recettori mineralcorticoidi e un inibitore SGLT2 ha determinato un miglioramento significativo dell'aderenza alla terapia raccomandata dalle linee guida per lo scompenso cardiaco, insieme a miglioramenti misurabili nel controllo della malattia, secondo i risultati di uno studio randomizzato.

In due centri di Dallas, i ricercatori hanno randomizzato 212 pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta a ricevere la polipillola oppure la cura standard. Nel gruppo di controllo, i cardiologi o i medici di medicina generale prescrivevano gli stessi farmaci separatamente. In entrambi i gruppi i pazienti ricevevano anche un farmaco bloccante del sistema renina-angiotensina, somministrato separatamente anche nel gruppo polipillola.

Per l'end point primario, rappresentato dalla LVEF a 6 mesi, entrambi i gruppi partivano da un valore basale di circa 29%, ma nel gruppo polipillola si è osservato un aumento significativamente maggiore della frazione di eiezione (39,9% contro 36,5%;  $p = 0,024$ ), corrispondente a un incremento addizionale del 3,4%. Questo risultato è coerente con il maggiore miglioramento dell'aderenza terapeutica osservato nel gruppo polipillola a 6 mesi (79,3% contro 54,3%), valutato attraverso misurazioni dei livelli plasmatici dei farmaci. Anche la percentuale di pazienti che assumevano terapia raccomandata

dalle linee guida a dosi ottimali è risultata significativamente più alta nel gruppo polipillola dopo 1 mese (21% contro 12%), 3 mesi (54% contro 29%) e 6 mesi (71% contro 42%).

Il miglioramento dell'aderenza e degli esiti clinici è stato particolarmente rilevante perché lo studio ha arruolato una popolazione urbana spesso svantaggiata dal punto di vista socioeconomico. Tra i partecipanti, il 68% non aveva assicurazione sanitaria o dipendeva da programmi sanitari pubblici locali, il 42% soffriva di insicurezza alimentare e il 32% aveva problemi di stabilità abitativa. Il 22% dei partecipanti era costituito da donne, il 54% da persone nere e il 33% da individui di origine ispanica.

La polipillola utilizzata nello studio è stata preparata direttamente presso il centro di ricerca e non ha richiesto tecnologie particolari. I ricercatori hanno spiegato che inserendo dosi standard dei farmaci in una singola capsula non è stato necessario eseguire studi farmacocinetici complessi, suggerendo che in teoria questo approccio potrebbe essere facilmente replicato.

Gli autori evidenziano che la prognosi dello scompenso cardiaco resta sfavorevole: mentre la sopravvivenza relativa a 5 anni per l'insieme dei tumori si aggira intorno al 69%, nei pazienti con scompenso cardiaco è circa del 50%, con una sopravvivenza mediana che in alcuni Paesi può essere di soli 3 anni. Per migliorare gli esiti, ciascuna classe di farmaci deve essere utilizzata correttamente, in quanto apporta un beneficio aggiuntivo, contribuendo in modo progressivo alla riduzione della mortalità. Tuttavia, molti studi mostrano che meno della metà dei pazienti con scompenso cardiaco riceve tutte le terapie raccomandate alle dosi ottimali. Non è ancora chiaro se la polipillola rappresenti l'unica o la migliore soluzione a questo problema, ma i risultati dello studio POLY-HF suggeriscono che potrebbe essere un'opzione terapeutica interessante mentre si attendono studi più ampi con end point clinici definitivi.

### **Prasugrel superiore a ticagrelor nei pazienti diabetici ad alto rischio dopo PCI: Il trial TUXEDO-2**

Nei pazienti con diabete sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) per malattia coronarica multivasale, l'antiaggregante prasugrel potrebbe essere preferibile a ticagrelor quando utilizzato insieme all'aspirina nella doppia terapia antiaggregante.

Nel trial TUXEDO-2, 1800 pazienti con diabete e malattia coronarica multivasale sono stati randomizzati a ricevere ticagrelor oppure prasugrel, entrambi in associazione con aspirina come parte della doppia terapia antiaggregante dopo PCI. L'obiettivo iniziale dello studio era dimostrare la non inferiorità di ticagrelor rispetto a prasugrel; solo in caso di risultato positivo sarebbe stata valutata un'eventuale superiorità.

La popolazione arruolata presentava rischio molto elevato. Il 99% dei pazienti aveva diabete di tipo 2 e circa un quarto necessitava di terapia insulinica. Il 79% dei partecipanti era stato trattato per sindrome coronarica acuta, mentre il restante 21% presentava cardiopatia ischemica stabile. La maggioranza dei pazienti aveva una malattia coronarica estesa, con coinvolgimento di tre vasi nell'85% dei casi.

I risultati hanno mostrato che l'end point primario composito, costituito da morte, infarto miocardico, ictus o sanguinamento maggiore a un anno, si è verificato nel 16,57% dei pazienti trattati con ticagrelor rispetto al 14,23% di quelli trattati con prasugrel. La differenza di rischio osservata non ha soddisfatto il margine prestabilito per dimostrare la non inferiorità, indicando quindi che ticagrelor non può essere considerato non inferiore a prasugrel in questa popolazione.

Questi dati sono coerenti con quelli dello studio ISAR-REACT 5, che aveva già confrontato i due antiaggreganti nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a PCI e aveva evidenziato risultati migliori con prasugrel. Una meta-analisi che combina i risultati di ISAR-REACT 5 e TUXEDO-2 indica che pra-

sugrel è associato a una riduzione del 22% del rischio di morte, infarto o ictus rispetto a ticagrelor, con anche una tendenza favorevole per quanto riguarda i sanguinamenti maggiori.

Secondo gli esperti che hanno commentato lo studio, il messaggio principale è che nei pazienti ad alto rischio, come quelli con diabete e malattia coronarica multivasale sottoposti a PCI, prasugrel potrebbe offrire un vantaggio clinico rispetto a ticagrelor. Entrambi i farmaci, tuttavia, hanno già dimostrato in studi precedenti di essere superiori a clopidogrel quando utilizzati come parte della doppia terapia antiaggregante nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

### **Metformina per la fibrillazione atriale: un vecchio farmaco per nuove indicazioni. Lo studio META-AF**

Metformina, farmaco antidiabetico approvato da tempo, potrebbe avere un ruolo nel ridurre il carico di aritmie atriali ricorrenti dopo ablazione con catetere nelle persone con sovrappeso o obesità. Gli sperimentatori dello studio META-AF hanno riportato che i pazienti che hanno assunto metformina prima e dopo l'ablazione con catetere hanno avuto circa la metà dell'incidenza di aritmie atriali ricorrenti della durata di 30 secondi o più a un anno dalla procedura.

META-AF è stato uno studio randomizzato open-label che ha arruolato individui sovrappeso o obesi senza diabete. La popolazione dello studio era relativamente piccola: 49 pazienti nel gruppo metformina e 50 nel gruppo di cura standard, che non ha ricevuto metformina dopo l'ablazione. I pazienti trattati con metformina hanno iniziato il farmaco fino a 6 settimane prima della procedura, con titolazione fino alla dose massima tollerata, e hanno continuato la terapia per 1 anno. I partecipanti allo studio hanno ricevuto monitor ECG portatili e sono stati sottoposti al normale follow-up clinico per il monitoraggio delle aritmie. Tra gli end point secondari dello studio vi era il carico di fibrillazione atriale, cioè la percentuale di giorni monitorati con fibrillazione atriale,

che è risultato 8% nel gruppo metformina e 16% nel gruppo trattato con sola ablazione ( $p=0,02$ ).

Nonostante le numerose limitazioni dello studio – tra cui il disegno open-label e l'elevato tasso di abbandono tra gli utilizzatori di metformina – l'analisi intention-to-treat suggerisce comunque un possibile beneficio.

### **OCEAN e CLOSURE-AF offrono nuove indicazioni sulla prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale**

Due studi multicentrici suggeriscono che, nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale (FA), in alcuni casi un approccio meno intensivo potrebbe essere sufficiente.

Il più grande dei due studi, denominato OCEAN, che valutava la terapia antitrombotica prolungata con rivaroxaban o aspirina per prevenire l'ictus dopo ablazione con catetere nei pazienti con fibrillazione atriale, è stato interrotto precocemente dal Data Safety Monitoring Board per futilità. Secondo i ricercatori, i tassi annualizzati di ictus, embolia sistemica e ictus silente, estremamente bassi in entrambi i gruppi dopo un'ablazione efficace della fibrillazione atriale, lasciavano poco margine per dimostrare una differenza significativa.

Il secondo studio, CLOSURE-AF, era un trial randomizzato di non inferiorità che confrontava la chiusura dell'auricola atriale sinistra con la migliore terapia medica, che includeva anticoagulanti orali diretti quando disponibili, in una popolazione ad alto rischio. L'end point composito comprendeva eventi embolici e sanguinamenti, ma entrambi si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con la procedura, tanto che non è stato raggiunto il margine di non inferiorità prestabilito rispetto alla terapia medica.

### **Il caffè può ridurre il rischio di fibrillazione atriale: lo studio DECAF**

Bere una tazza di caffè con caffeina al giorno ha portato a una riduzione significativa della

fibrillazione atriale (FA) o del flutter atriale nei pazienti con fibrillazione atriale persistente rispetto a coloro che hanno evitato caffè e caffeina, secondo i risultati dello studio DECAF. Secondo i ricercatori, questi dati indicano che i pazienti con fibrillazione atriale che amano bere caffè con caffeina non dovrebbero essere invitati a evitarlo.

Lo studio, prospettico, open-label e randomizzato, ha coinvolto 200 pazienti con fibrillazione atriale o flutter atriale con storia di fibrillazione atriale provenienti da cinque ospedali negli Stati Uniti, Canada e Australia. L'età media dei partecipanti era 69 anni e il 71% erano uomini. Tutti erano consumatori abituali di caffè o lo erano stati nei cinque anni precedenti e avevano programmato una cardioversione elettrica. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a consumo di caffè con caffeina oppure astensione dal caffè. All'inizio dello studio, entrambi i gruppi avevano un consumo medio di sette tazze di caffè alla settimana. I risultati hanno mostrato una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale o flutter atriale nel gruppo che consumava caffè rispetto al gruppo che si asteneva (47% contro 64%; hazard ratio 0,61; IC 95% 0,42–0,89). I ricercatori hanno osservato un beneficio simile anche considerando solo la recidiva di fibrillazione atriale (HR 0,62; IC 95% 0,43–0,91), mentre non è stata osservata una riduzione significativa delle recidive di flutter atriale, evento relativamente raro nello studio, verificatosi solo nel 6% della popolazione (HR 0,37; IC 95% 0,10–1,41). Gli eventi avversi non sono risultati diversi tra i due gruppi, suggerendo che il consumo moderato di caffè non aumenta i rischi nei pazienti con fibrillazione atriale.

### **La luce artificiale notturna potrebbe aumentare il rischio cardiovascolare**

Una maggiore esposizione alla luce artificiale durante la notte potrebbe aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, secondo quanto evidenziato da alcuni ricercatori. Lo studio retrospettivo

osservazionale ha mostrato che l'esposizione alla luce artificiale notturna – proveniente da schermi, lampioni stradali e altre fonti – sembra aumentare l'infiammazione dei vasi e attivare risposte di stress a livello cerebrale.

Sebbene lo studio sia osservazionale e quindi non possa dimostrare un rapporto causale, i risultati supportano l'ipotesi che ridurre l'esposizione alla luce artificiale di notte possa attenuare le vie cerebrali dello stress e l'infiammazione arteriosa, con una possibile conseguente riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

Lo studio ha coinvolto 466 adulti con età mediana di 55 anni (il 43% uomini) che tra il 2005 e il 2008 si erano sottoposti a PET/CT combinata presso il Massachusetts General Hospital. Queste tecniche di imaging permettono di misurare nello stesso esame sia l'attività neuronale correlata allo stress sia l'infiammazione arteriosa. I risultati sono stati aggiustati per i principali fattori di rischio cardiovascolare, per variabili socio-ambientali — come inquinamento atmosferico e acustico, reddito e grado di urbanizzazione del quartiere — e per altre variabili cliniche. Durante il follow-up di 10 anni, 79 partecipanti (17%) hanno sviluppato un evento cardiovascolare maggiore. L'analisi ha mostrato che ogni aumento di una deviazione standard nell'esposizione alla luce artificiale notturna era indipendentemente associato a una maggiore attività neuronale correlata allo stress e a un maggiore grado di infiammazione arteriosa. Le persone con la maggiore esposizione alla luce notturna hanno mostrato un aumento del rischio del 35% di un evento cardiovascolare maggiore dopo 5 anni e del 22% dopo 10 anni, secondo l'analisi.

Oltre ai cambiamenti individuali per ridurre l'esposizione alla luce notturna, i ricercatori suggeriscono che anche le amministrazioni comunali potrebbero adottare misure per ridurre il rischio, come limitare l'illuminazione esterna non necessaria, schermare i lampioni stradali oppure utilizzare luci attivate dal movimento.

**Un farmaco OTC comunemente utilizzato per favorire il sonno è associato a un aumento del rischio di scompenso cardiaco**

L'uso prolungato di melatonina per il trattamento dell'insonnia è stato associato a un aumento del rischio di scompenso cardiaco, ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause, secondo i risultati preliminari di uno studio osservazionale.

Per questa analisi sono stati esaminati i dati del database TriNetX Global Research Network, che include 130.828 adulti con diagnosi di insonnia (età media 55,7 anni, 61% donne). Circa la metà dei partecipanti aveva ricevuto almeno una prescrizione di melatonina e aveva riferito di assumerla per almeno 12 mesi. Questi soggetti sono stati appaiati a soggetti non esposti a melatonina sulla base di un propensity score che ha tenuto in considerazione oltre 40 diversi fattori, tra cui età, sesso, etnia, malattie cardiovascolari e neurologiche, farmaci cardiovascolari e neurologici, pressione arteriosa e indice di massa corporea.

Le persone con insonnia che assumevano melatonina per un anno o più avevano una probabilità dell'89% più alta di sviluppare scompenso cardiaco entro 5 anni rispetto a chi non la assumeva. Inoltre, avevano una probabilità circa 3,5 volte maggiore di essere ricoverate per questa condizione. Durante lo stesso periodo di 5 anni, anche la mortalità per tutte le cause è risultata circa doppia nel gruppo che assumeva melatonina rispetto al gruppo di controllo.

I ricercatori sottolineano che lo studio non dimostra un rapporto di causalità e che l'uso a breve termine non sembra aumentare il rischio cardiaco. Tuttavia, se la melatonina viene utilizzata per periodi molto lunghi, soprattutto in presenza di malattia cardiaca o fattori di rischio cardiovascolare, potrebbe essere opportuno discuterne con il proprio medico. Negli Stati Uniti, la melatonina è disponibile senza prescrizione ed è commercializzata a basso costo come aiuto per il sonno. I ricercatori sottolineano che mancano dati solidi sugli effetti cardiovascolari a lungo termine.

# LEVEL UP

## MASTERCLASS IN LIPIDOLOGY

a branch of  SISA EDUCATIONAL

# YOUR LIPIDOLOGY

### MASTERCLASS IN LIPIDOLOGY

è l'appuntamento che evolve con te.  
Non solo aggiornamento, ma un vero  
upgrade del tuo approccio clinico.

Dai lipidi all'aterosclerosi, dalla genetica alle strategie  
terapeutiche, fino alla gestione completa del paziente

**E non si ferma alla teoria:** contenuti esclusivi,  
confronto continuo, esperienza reale.

**21 e 28  
MAGGIO**

### IL PRIMO STEP È APERTO: 21 E 28 MAGGIO

2 corsi propedeutici online gratuiti su SISACADEMY.  
Il tuo punto di ingresso.

**10 – 11  
LUGLIO  
Modena**

### POI LA SELEZIONE

Solo 40 medici accederanno al residenziale di Modena  
(10-11 luglio): formazione intensiva, confronto diretto,  
networking di valore.

**IL PERCORSO È APERTO  
LA SELEZIONE ANCHE  
COGLI L'OPPORTUNITÀ!**



Per info e iscrizione: [masterclass.sisa.it](https://masterclass.sisa.it)



 **LIPID  
academy**

evolve: nasce  
**MASTERCLASS  
IN LIPIDOLOGY,**  
quando l'evoluzione  
diventa identità.



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LO STUDIO  
DELL'ATEROSCLEROSI

CLINICAL LEARNING  
**ClinicalForum**  
CONOSCERE PER CONDIVIDERE

**MASTERCLASS IN LIPIDOLOGY: the place to be.**

