

il Diabete

Vol. 38, N. 1, maggio 2026



– SIMPOSIO

Raggiungere il target nella diabetologia di precisione

- Emoglobina glicata: la regina indiscussa?
- Target e scelte terapeutiche nella gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici. Le linee guida ESC 2024
- Colesterolo-LDL e oltre: quali target e con quali terapie

– RASSEGNE

Come e quando iniziare l'intervento precoce per la prevenzione del diabete

– EDITORIALI

Le statine nell'era delle nuove terapie ipolipemizzanti: attualità, efficacia e sicurezza nel diabete

– AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA

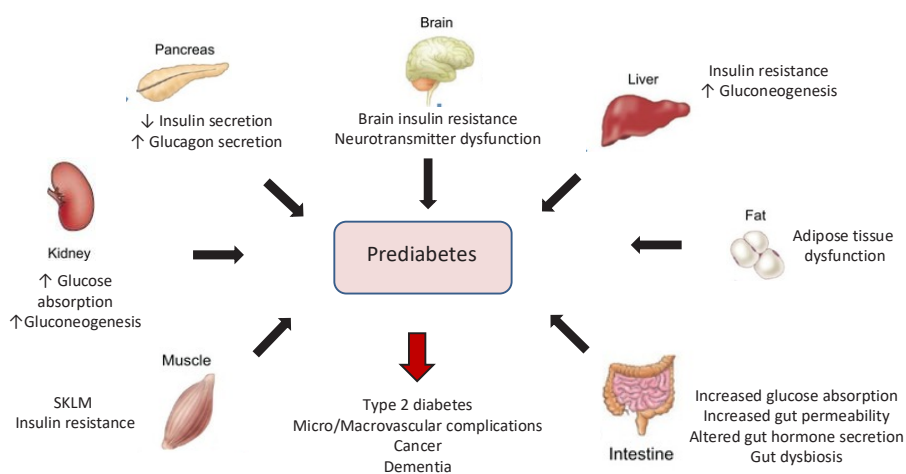
Martina Chiriaco
Alessandra Gandolfi
Enrico Saudelli

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9: una storia tutta traslazionale

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Neuropatia autonoma cardiovascolare nella pratica clinica: uno, nessuno o centomila test?



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Maria Pompea Antonia Baldassarre
(Chieti)

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Renata Risi (Roma)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Raffaella Buzzetti (Roma)

Presidente Eletto

Riccardo Bonadonna (Verona)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Ernesto Maddaloni (Roma)

Consiglieri

Sergio Di Molfetta (Bari)

Alessandro Roberto Dodesini (Bergamo)

Gian Paolo Fadini (Padova)

Paolo Fiorina (Milano)

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Nicola Napoli (Roma)

Andrea Natali (Pisa)

Francesca Porcellati (Perugia)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2024-2026

Raffaella Buzzetti (Roma)

Angelo Avogaro (Padova)

Riccardo Bonadonna (Verona)

Sommario

- SIMPOSIO

RAGGIUNGERE IL TARGET NELLA DIABETOLOGIA DI PRECISIONE

- 6 **Emoglobina glicata: la regina indiscussa?**
Gabriele Giachetti, Elisa Molinaroli, Riccardo C. Bonadonna
- 14 **Target e scelte terapeutiche nella gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici. Le linee guida ESC 2024**
Marcello Rattazzi, Luca Tonon, Roberta Buso
- 23 **Colesterolo-LDL e oltre: quali target e con quali terapie**
Paolo Magni

- RASSEGNE A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

- 31 **Come e quando iniziare l'intervento precoce per la prevenzione del diabete**
Maria Resilde Natale, Silvia Sergi, Teresa Vanessa Fiorentino

- EDITORIALI A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

- 42 **Le statine nell'era delle nuove terapie ipolipemizzanti: attualità, efficacia e sicurezza nel diabete**
Mario Luca Morieri, Pamela Carrer, Paola Fioretto

- AGGIORNAMENTI DAL MONDO DELLA RICERCA A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

- 54 **Martina Chiriaco**
- 55 **Alessandra Gandolfi**
- 56 **Enrico Saudelli**

- MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

- 57 **Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9: una storia tutta traslazionale**
Francesco Baratta, Vittoria Cammisotto, Arianna Pani, Laura D'Erasmus

- AGGIORNAMENTO CLINICO A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

- 64 **Neuropatia autonoma cardiovascolare nella pratica clinica: uno, nessuno o centomila test?**
Stefano Boni, Ali Ahmad, Massimiliano Colzani, Roberta Sueri, Immacolata Conte, Carla Greco

il Diabete

Vol. 38, N. 1, maggio 2026

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2026 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-793-0

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2601

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

RAGGIUNGERE IL TARGET NELLA DIABETOLOGIA DI PRECISIONE

Emoglobina glicata: la regina indiscussa?

Gabriele Giachetti, Elisa Molinaroli, Riccardo C. Bonadonna

Target e scelte terapeutiche nella gestione
dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici.
Le linee guida ESC 2024

Marcello Rattazzi, Luca Tonon, Roberta Buso

Colesterolo-LDL e oltre:
quali target e con quali terapie

Paolo Magni

Emoglobina glicata: la regina indiscussa?

Glycated haemoglobin: The undisputed queen

Gabriele Giachetti, Elisa Molinaroli, Riccardo C. Bonadonna

Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina,
Università di Verona e Azienda Universitaria Ospedaliera Integrata, Verona

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601a>

ABSTRACT

Glycated haemoglobin (HbA1c) is still the reference biomarker in diabetes mellitus for the management of glucose control and the assessment of the risk of organ damage due to hyperglycemia.

This brief review deals with the current clinical use, the clinical advantages and the main limitations, both analytic and biologic, of HbA1c, also in comparison with other, more recent biomarkers of glucose control.

The conclusions highlight that the pivotal role of HbA1c is justified in most clinical settings, but also that the HbA1c limitations should be recognized, in order to maximize the benefits its use can supply.

KEYWORDS

Diabetes mellitus, glycated haemoglobin, glycated albumin, fructosamine, glucose control, diabetic complications.

INTRODUZIONE

A più di 50 anni dalla sua scoperta, l'emoglobina glicata (HbA1c) rimane il biomarcatore più largamente utilizzato per la diagnosi e la stima del controllo glicemico nella cura del diabete. Valutata in studi clinici cardinali quali il DCCT e l'UKPDS, l'HbA1c ha dimostrato una chiara associazione con il rischio di sviluppare complicanze microvascolari e, grazie alla sua stabilità analitica, riproducibilità e robusta validazione epidemiologica, è diventata lo standard per la diagnosi e il controllo del diabete mellito (1-3). Anche nei più recenti *Standards of Care in Diabetes* della *American Diabetes Association*, HbA1c è l'unico indicatore di

controllo glicemico, cui venga riconosciuto il massimo livello A di evidenza scientifica. I parametri derivati dal monitoraggio continuo del glucosio, l'albumina glicata e la fruttosamina sono accreditati del livello B e consigliati quando, per vari motivi, è necessario l'uso di un indicatore alternativo rispetto all'HbA1c (4). Viene inoltre da molti anni proposta per uso clinico la tabella (Tab. 1) della corrispondenza fra HbA1c e glicemia media.

Tuttavia, l'HbA1c non è un marcatore perfetto e presenta alcune limitazioni. Come si evince dalla tabella 1, un dato livello di eAG può essere riflesso da livelli di HbA1c % diversi fra loro anche di due punti. Come esempio prendiamo i valori di eAG corrispondenti a HbA1c 7.0%, che sono compresi in un intervallo di confidenza che va da 123 mg/dL a 185 mg/dL. Il primo valore è compatibile anche con una HbA1c fino a 6.0%, cioè dell'1% più bassa. Il secondo valore è compatibile anche con valori di HbA1c fino a 9.7-9.8%, cioè fino a 2.7-2.8% più alti di 7.0%. Il consenso generale è che una differenza di 0.5% di HbA1c è già del tutto significativa dal punto di vista clinico. Da un lato, questa area di incertezza dovrebbe sempre essere tenuta in considerazione dal clinico, dall'altro è necessario anche capire a cosa attribuirlo.

In prima istanza, esiste l'errore di misura di HbA1c, in particolare l'inaccuratezza, che però è decisamente ridotta con i moderni metodi accreditati di misura di HbA1c. Invece, l'inaccuratezza degli strumenti per il monitoraggio continuo della glicemia era ancora considerevole nel 2008, quando i dati sperimentali su cui si basa la tabella 1

Tabella 1 ◆ Livelli equivalenti di HbA1c e glicemia media stimata (eAG)

HBA1C (%)	HBA1C (MMOL/MOL)	EAG (MG/DL)	EAG (MMOL/L)
5	31	97 (76-120)	5.4 (4.2-6.7)
6	42	126 (100-152)	7.0 (5.5-8.5)
7	53	154 (123-185)	8.6 (6.8-10.3)
8	64	183 (147-217)	10.2 (8.1-12.1)
9	75	212 (170-249)	11.8 (9.4-13.9)
10	86	240 (193-282)	13.4 (10.7-15.7)
11	97	269 (217-314)	14.9 (12.0-17.5)
12	108	298 (240-347)	16.5 (13.3-19.3)

I dati in parentesi sono gli intervalli di confidenza al 95%. Tratta da (4).

vennero raccolti. Gli strumenti contemporanei per il monitoraggio continuo del glucosio sono molto più accurati, e la relazione odierna fra eAG e HbA1c dovrebbe essere migliore di quella che si ritrova in tabella 1.

Ma esistono anche componenti biologiche di questa incertezza nella corrispondenza fra glicemia media e HbA1c.

In quanto marcatore intracellulare, HbA1c risulta influenzata dalla sopravvivenza cellulare dell'eritrocita. Quindi, la sua relazione con la glicemia media può riflettere uno spettro di condizioni fisiologiche e patologiche, che includono fra le molte, forme di anemia, malattia renale cronica ed emoglobinopatie (5-8).

In aggiunta, l'HbA1c è un biomarker statico che, diversamente dai sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM) sempre più largamente utilizzati, è incapace di riflettere elementi sempre più importanti in una valutazione globale del controllo glicemico, quali la variabilità glicemica e la frequenza di episodi di ipoglicemia (9, 10).

A prescindere da questi aspetti, l'HbA1c rappresenta ancora oggi un biomarcatore cardine nella gestione della malattia diabetica. Questa breve rassegna ne approfondisce le attuali applicazioni cliniche, i vantaggi e le principali limitazioni.

CENNI STORICI

Dal punto di vista cronologico, l'HbA1c venne isolata per la prima volta da Huisman nel 1958 (11) e riconosciuta come glicoproteina da Bookchin e Gallop nel 1968 (12). Un anno dopo, livelli elevati di HbA1c nei pazienti diabetici

furono riportati da Rahbar (13) e nel 1975 Bunn fu il primo a identificare la via biochimica che conduce alla sua formazione (14, 15).

Fra la fine degli anni Settanta e l'inizio degli anni Ottanta, ulteriori studi misero in evidenza le sue implicazioni nella gestione del diabete. In particolare, Koenig, Peterson e Cerami dimostrarono una forte correlazione tra le concentrazioni di HbA1c e la glicemia media nel corso della vita degli eritrociti, suggerendone un possibile ruolo come indicatore dell'iperglicemia cronica e, di conseguenza, come strumento di monitoraggio del controllo glicemico (2). Successivamente, ampi studi epidemiologici provarono l'associazione dell'HbA1c con la retinopatia e altre complicanze del diabete (16).

L'importanza clinica di HbA1c fu definitivamente confermata con la pubblicazione di due studi fondamentali: il DCCT (1993) e l'UKPDS (1998) che evidenziarono in modo significativo una correlazione fra controllo glicemico intensivo, quindi un minore valore di HbA1c, e la riduzione nell'incidenza di complicanze microvascolari sia in pazienti affetti da diabete di tipo 1 sia in quelli con diabete di tipo 2 (1, 3).

Nonostante questi risultati, a causa delle problematiche legate alla variabilità analitica, l'HbA1c non venne inclusa precocemente fra gli strumenti di diagnosi del diabete. Per superare queste limitazioni, nel 1996 fu istituito il National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), che riuscì ad allineare le misurazioni dell'HbA1c ai valori di riferimento del DCCT, consentendone un'interpretazione uniforme a livello globale (17).

A seguito di tale standardizzazione, un Comitato Internazionale di Esperti convocato da ADA, EASD e IDF nel

2009 raccomandò di adottare il valore di HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ come soglia diagnostica per il diabete mellito. Tale indicazione si basava su solidi dati epidemiologici che evidenziavano un aumento della prevalenza di retinopatia diabetica, considerata una complicanza specifica della malattia, al di sopra di questo valore soglia (18). Da allora l'utilizzo di HbA_{1c} come biomarcatore diagnostico e di controllo glicemico ha ricevuto una ulteriore spinta verso la diffusione globale.

BASI BIOCHIMICHE E FISILOGICHE

L'emoglobina adulta normale è costituita prevalentemente da tre forme: HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), e HbF ($\alpha_2\gamma_2$), che rappresentano rispettivamente il 97%, il 2.5%, e lo 0.5% del totale. Circa il 6% dell'HbA totale è denominato HbA₁, che è composta dalle frazioni HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} e HbA_{1c}, fra tutte la più abbondante (15).

L'emoglobina glicata si forma attraverso una reazione non enzimatica fra il glucosio circolante e la valina N-terminale della catena β -globinica. Il primo step consiste nella formazione reversibile di una base di Schiff, che viene poi convertita in prodotti di Amadori, tra cui l'HbA_{1c} (Fig. 1).

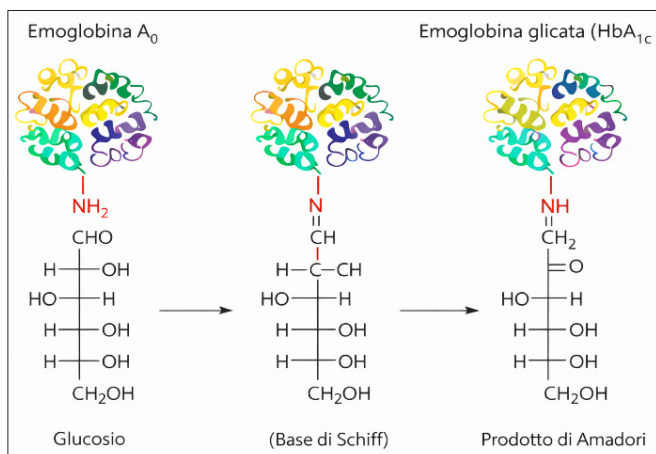
Questo processo di glicazione avviene gradualmente durante l'intero ciclo di vita degli eritrociti, che è di circa 100-120 giorni, riflettendo così l'esposizione cumulativa al glucosio durante quel periodo, all'interno dell'eritrocita (19).

A differenza del valore di glicemia plasmatica, che varia durante la giornata, HbA_{1c} riflette l'esposizione intracellulare al glucosio integrata rispetto al tempo (20), e il suo accumulo non è influenzato in modo significativo da alterazioni temporanee dei livelli di glucosio nel sangue. Poiché la glicazione è un processo continuo e passivo, l'HbA_{1c} aumenta progressivamente negli individui con iperglicemia cronica in ragione dei loro livelli di iperglicemia (21).

LIMITI DI HbA_{1c}

Come già delineato in precedenza, l'interpretazione dei valori di HbA_{1c} è soggetta a numerose limitazioni fisiologiche, patologiche ed analitiche. Queste problematiche non sono di natura teorica, ma hanno conseguenze cliniche concrete che possono influenzare le decisioni cliniche e la stratificazione del rischio di danno d'organo.

Figura 1 ♦ Schematizzazione del processo non enzimatico di glicazione dell'emoglobina (Immagine generata con l'ausilio di strumenti di intelligenza artificiale)



Il valore fondamentale dell'HbA_{1c} risiede nella sua capacità di riflettere la glicemia media delle 8-12 settimane precedenti, grazie alla glicazione non enzimatica e irreversibile della valina N-terminale della catena β dell'emoglobina A (HbA) all'interno degli eritrociti circolanti. Tuttavia, questa caratteristica è alla base anche di una vulnerabilità cruciale: l'HbA_{1c} è un biomarcatore intracellulare, dipendente dal turnover e dalla durata di vita degli eritrociti, e non una misura diretta dell'esposizione al glucosio extracellulare in un intervallo di tempo specifico (16, 22).

Come noto, la durata di vita degli eritrociti rappresenta un fattore relevantissimo in grado di modificare l'effettivo valore di HbA_{1c}. Una sopravvivenza ridotta degli eritrociti, come si osserva nell'anemia emolitica, nell'ipersplenismo, nella malattia renale allo stadio terminale o in seguito a una trasfusione, riduce i valori di HbA_{1c} indipendentemente dalla glicemia. Al contrario, una sopravvivenza prolungata dei globuli rossi, come accade in caso di carenza di ferro o dopo splenectomia, può falsamente aumentarne i livelli (22).

Sempre in questo contesto, sono da considerare tutti gli stati di malattia cronica in grado di influenzare l'eritropoiesi e il metabolismo glucidico, come la malattia cronica renale (23), l'epatopatia cronica (24), la fibrosi cistica (25) e alcune disfunzioni tiroidee: l'ipotiroidismo manifesto, ad esempio, riduce la produzione di eritropoietina e rallenta il ricambio dei globuli rossi, determinando un aumento dei livelli di HbA_{1c} anche in soggetti normoglicemici (26).

Un esempio particolarmente eloquente dell'affidabilità limitata dell'HbA_{1c} si osserva nel diabete correlato alla fibrosi cistica. In questi pazienti, l'infiammazione cronica, l'aumentato turnover dei globuli rossi e le carenze nutrizionali determinano spesso livelli di HbA_{1c} falsamente bassi nonostante un'iperglicemia significativa (25).

Anche la gravidanza e l'età giocano un ruolo nell'influenzare i valori di HbA_{1c}. In particolare è stato dimostrato che, con il progredire dell'età, HbA_{1c} tende anch'essa ad aumentare (27). In gravidanza, a causa dell'aumento dell'eritropoiesi, i livelli di HbA_{1c} tendono a essere naturalmente più bassi sia nelle fasi iniziali che in quelle avanzate della gestazione, con il rischio di mascherare eventuali condizioni di iperglicemia, se non interpretati con attenzione (28).

Le evidenze dimostrano, inoltre, che HbA_{1c} risulta aumentata dall'integrazione con ferro ed eritropoietina (29, 30) e dalla terapia sostitutiva con testosterone (31).

L'etnia rappresenta un fattore aggiuntivo associato con variazioni dei valori di HbA_{1c}. Le popolazioni afroamericane, latino-americane e asiatiche presentano, a parità di livelli glicemici, costantemente livelli di HbA_{1c} più elevati rispetto alle popolazioni caucasiche (32). Inizialmente attribuite a fattori ambientali o a disparità nell'assistenza sanitaria, queste differenze sono state in parte spiegate da variazioni genetiche ereditarie.

Recenti studi di associazione sull'intero genoma (Transancestral Genome-Wide Association Studies, GWAS) hanno dimostrato che l'HbA_{1c} è influenzata non solo dall'esposizione glicemica, ma anche da varianti genetiche che modificano la durata di vita degli eritrociti, la struttura della membrana e la suscettibilità alla glicazione (33). Molte di queste varianti sono distribuite in modo disomogeneo tra le diverse popolazioni, il che significa che individui di origine africana, est-asiatica o sud-asiatica hanno maggiori probabilità di portare alleli non glicemici che elevano i livelli di HbA_{1c}, con il rischio di una sovradiagnosi sistematica di diabete se l'HbA_{1c} viene utilizzata come unico parametro diagnostico (34).

La variabilità genetica è uno dei presunti fattori causali dell'esistenza di fenotipi definiti rispettivamente *low glycaters* e *high glycaters*, nei quali alcuni individui presentano sistematicamente valori di HbA_{1c} più bassi o più alti, nonostante livelli medi di glicemia identici e in assenza di differenze etniche, alterazioni del turnover eritrocitario evidenti o bias analitici (35). Questa discrepanza,

imputabile a una variabilità biologica individuale nella glicazione dell'emoglobina, diventa particolarmente rilevante quando l'HbA_{1c} guida le decisioni terapeutiche, perché può sottostimare o sovrastimare la reale esposizione glicemica e condurre a interventi inappropriati.

Infine, dal punto di vista analitico, la misurazione dell'HbA_{1c} è suscettibile a interferenze dovute a diversi fattori: varianti emoglobiniche (ad esempio HbS, HbC), farmaci, come l'aspirina o le vitamine E e C, e metodo di analisi, nonostante l'introduzione di metodiche standardizzate da parte di NGSP e IFCC. I test immunologici, la cromatografia a scambio ionico (HPLC) e i metodi enzimatici presentano ciascuno differenti gradi di suscettibilità alle interferenze dovute a emoglobina modificata o a condizioni cliniche concomitanti come l'uremia, complicando ulteriormente l'interpretazione dei risultati (6, 22).

HBA_{1c} E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UNA CORRELAZIONE AL DI FUORI DEL CONTROLLO GLICEMICO

Sebbene l'HbA_{1c} sia stata riconosciuta da diversi anni come indicatore surrogato del controllo glicemico e predittore di complicanze microvascolari, evidenze sempre più solide ne supportano oggi anche il ruolo di specchio di fattori causali negli esiti macrovascolari. Studi osservazionali, ma soprattutto trial randomizzati e controllati e studi di randomizzazione Mendeliana hanno evidenziato che l'HbA_{1c} elevata contribuisce alla eziopatogenesi della malattia aterosclerotica, anche al di là del ruolo attribuibile all'iperglicemia.

In particolare, un rilevante studio di randomizzazione Mendeliana ha dimostrato che livelli geneticamente predetti di HbA_{1c} più alti sono associati in modo indipendente a un aumento del rischio di malattia coronarica, ictus ischemico e arteriopatia periferica, anche dopo aver corretto per la predisposizione genetica al diabete di tipo 2. Ciò suggerisce che la biologia eritrocitaria associata alla formazione di HbA_{1c} possa contribuire al danno vascolare attraverso meccanismi diversi dalla sola esposizione glicemica (36).

Questi risultati sono supportati anche da precedenti studi di randomizzazione Mendeliana in cui l'aumento dell'HbA_{1c} era causalmente collegato alla malattia coronarica anche in individui non diabetici (37). È da sottolineare che, al presente stato delle conoscenze della biologia di

HbA_{1c}, risulta difficile intravedere un ruolo causale di HbA_{1c} per sé, ad esempio sulla malattia aterosclerotica o sulla nefropatia cronica, con o senza proteinuria. È piuttosto ragionevole interpretare gli studi di randomizzazione Mendeliana come evidenza che gli stessi meccanismi non-glicemici di elevazione dell'HbA_{1c} siano responsabili, presumibilmente attraverso il loro coinvolgimento nella glicazione di altre proteine, dello svelamento di una relazione causale fra HbA_{1c} e danno d'organo. È ben noto, specie da studi pre-clinici, che i prodotti finali della glicazione non enzimatica (Advanced Glycation End-products, AGE) contribuiscono alla disfunzione endoteliale, alla rigidità vascolare e a uno stato infiammatorio cronico di basso grado, tutti fattori chiave nella progressione dell'aterosclerosi (38).

Oltre alle evidenze genetiche, ampi trial clinici hanno messo in luce il cosiddetto "effetto lascito" (*legacy effect*) di un controllo glicemico ottimale, specie se ottenuto nelle fasi iniziali del diabete mellito. Nello studio DCCT/EDIC, la randomizzazione dei pazienti con diabete di tipo 1 al braccio di controllo glicemico rigoroso, con conseguente riduzione dei livelli di HbA_{1c}, per la durata (circa 8 anni) del trial DCCT, ha determinato una riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari durante 17 anni di follow-up, nonostante la convergenza dei livelli di HbA_{1c} tra il gruppo di intervento e quello di controllo dopo la fine del DCCT (20). In modo analogo, nello studio UKPDS i partecipanti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi, che avevano raggiunto un miglior controllo dell'HbA_{1c} nel primo decennio grazie alla randomizzazione nel braccio di trattamento intensivo dell'iperglicemia, hanno mostrato riduzioni persistenti dell'infarto miocardico e della mortalità per tutte le cause negli anni successivi (39).

Alla base di questo vi è l'ipotesi che il carico cumulativo di glicazione nel tempo, riflesso dai livelli di HbA_{1c}, sembri alimentare un processo di "memoria metabolica" per cui le alterazioni glicemiche precoci imprimono un danno o una protezione vascolare a lungo termine. Questa ipotesi è supportata anche dalla cosiddetta *real world evidence* (RWE) proveniente da ampie coorti, come il Clinical Practice Research Datalink (CPRD), in cui si è osservato che un ritardo nel raggiungimento degli obiettivi di HbA_{1c} è associato a un aumento del rischio di infarto miocardico, ictus e scompenso cardiaco (40).

Anche i trial sugli esiti cardiovascolari dei farmaci ipoglicemizzanti sembrano dare risultati concordanti in

questo senso. Meta-analisi degli studi con inibitori di SGLT2 o con agonisti del recettore GLP-1 dimostrano una riduzione costante degli eventi cardiovascolari maggiori (MACEs) e del danno renale. Al di là dei molteplici meccanismi invocati a spiegazione di questi dati, il miglioramento dell'HbA_{1c} mostra una forte correlazione con la riduzione del rischio, in particolare per infarto miocardico non fatale e ictus (41).

ALTRI BIOMARCATORI PER IL CONTROLLO GLICEMICO: OLTRE L'HBA1C?

Anche in considerazione delle numerose limitazioni di HbA_{1c}, nel corso degli anni sono stati proposti altri biomarcatori e metodi per attestare il grado di controllo glicemico. Questi possono essere divisi in biomarcatori ematici tradizionali, come ad esempio l'albumina glicata, la fruttosamina e il 1,5-anidroglicitolo (1,5-AG) e strumenti più moderni basati sulla tecnologia, come il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e gli indici da esso derivati.

Sia l'albumina glicata sia la fruttosamina riflettono la glicemia media dei 14-21 giorni prima, rendendole utili per valutare il controllo glicemico a breve termine o la risposta precoce a un intervento terapeutico. Non essendo influenzate dal turnover eritrocitario, si rendono particolarmente utili in condizioni di anemia, emoglobinopatia e malattia cronica renale (42, 43).

L'albumina glicata, che attesta in maniera specifica la glicazione dell'albumina sierica, è considerata più efficace rispetto alla fruttosamina nel correlare con la variabilità glicemica e le escursioni glicemiche post-prandiali (44, 45). Alcune metanalisi hanno confermato l'utilità clinica del suo utilizzo in determinati contesti clinici, quali malattia cronica renale allo stadio terminale e diabete gestazionale (46).

La fruttosamina quantifica invece il totale delle proteine sieriche glicate e la sua accuratezza può essere compromessa da tutte le condizioni che conducono ad alterazioni dei livelli o del turnover delle proteine sieriche, come avviene nella sindrome nefrosica, nelle epatopatie o nell'ipertiroidismo (42).

Il 1,5-anidroglicitolo (1,5-AG) offre una prospettiva particolare, in quanto riflette le fluttuazioni glicemiche, e pertanto l'iperglicemia postprandiale a breve termine. I suoi livelli plasmatici si riducono rapidamente quando la

glicosuria renale supera una certa soglia, rendendolo un indicatore sensibile dei picchi glicemici; l'inverso accade con episodi ipoglicemici ripetuti e prolungati. Pertanto, una apparente discrepanza di comportamento fra HbA_{1c} e 1,5-AG può segnalare la presenza di picchi iperglicemici post-prandiali o di ipoglicemie ripetute (47). Tuttavia, la sua affidabilità risulta significativamente compromessa nei soggetti con disfunzione renale o in terapia con inibitori SGLT₂, limitandone l'uso clinico (48).

Negli ultimi anni, grazie all'avanzamento tecnologico, sono stati resi disponibili sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in grado di offrire un tracciamento dinamico e in tempo reale delle concentrazioni di glucosio interstiziale, che, mediante l'applicazione di algoritmi matematici ad hoc, restituiscono l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di glucosio. Le metriche derivate dal CGM, come il Time In Range (TIR), il Time Above Range (TAR), il Time Below Range (TBR) e il Glucose Management Indicator (GMI), consentono una comprensione più dettagliata delle fluttuazioni glicemiche, del carico ipoglicemico e della variabilità, aspetti che non vengono rilevati dall'HbA_{1c} o dagli altri biomarcatori (49). Il TIR, definito come la percentuale di tempo in cui il glucosio rimane nell'intervallo 70-180 mg/dL, ha mostrato una forte associazione con le complicanze correlate al diabete ed è ora riconosciuto come indicatore di esito metabolico o indicatore complementare di processo sia nei trial clinici sia nelle linee guida di riferimento (50).

Approcci analitici recenti, come la modellizzazione del profilo glicemico e le metriche basate sulla densità, promettono una caratterizzazione ancora più approfondita dell'esposizione al glucosio, andando oltre le medie e le percentuali. Nonostante i numerosi vantaggi, l'utilizzo di sistemi CGM rimane ancora limitato in diversi contesti per motivi di costi, disponibilità e aderenza da parte dei pazienti (5).

CONCLUSIONI

L'emoglobina glicata rimane un cardine nella valutazione del controllo glicemico, ma la sua natura è molto più complessa di una semplice media aritmetica della glicemia in un determinato intervallo di tempo. Nonostante le numerose limitazioni che la caratterizzano, ricopre ancora un ruolo centrale nella cura del diabete grazie alla sua standardizzazione, disponibilità, riproducibilità e

costo-efficacia. Queste caratteristiche la rendono ideale non solo per la gestione clinica, ma anche per studi epidemiologici e trial clinici.

Pertanto, sebbene strumenti più recenti come il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) arricchiscano la nostra comprensione della dinamica glicemica, l'HbA_{1c} ancora oggi è il biomarcatore più solido e clinicamente indispensabile per il controllo glicemico a lungo termine e per la valutazione del rischio di danno d'organo correlato al diabete mellito.

Come una grande regina, l'HbA_{1c} è sì imperfetta, ma insostituibile.

BIBLIOGRAFIA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-853.
2. Koenig RJ, et al. Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A_{1c} in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1976; 295:417-420.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-986.
4. American Diabetes Association. 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1; 49(Suppl 1):S132-S149.
5. Ajjan RA. How Can We Realize the Clinical Benefits of Continuous Glucose Monitoring? *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19:S-27-S-36.
6. Bovee LB, Hirsch IB. Should We Bury HbA_{1c}? *Diabetes Technol Ther*. 2024; 26:509-513.
7. Hempe JM, et al. The Hemoglobin Glycation Index Identifies Subpopulations With Harms or Benefits From Intensive Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2015; 38:1067-1074.
8. English E, et al. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA_{1c} analysis: a systematic review. *Diabetologia*. 2015; 58:1409-1421.
9. Beck RW, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019; 42:400-405.

10. Bergenstal RM, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018; 41:2275-2280.
11. Huisman TH, Martis EA, Dozy A. Chromatography of hemoglobin types on carboxymethylcellulose. *J Lab Clin Med*. 1958; 52:312-327.
12. Bookchin RM, Gallop PM. Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal beta chain blocking group. *Biochem Biophys Res Commun*. 1968; 32:86-93.
13. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta*. 1968; 22:296-298.
14. Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975; 67:103-109.
15. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016; 11:BMI.S38440.
16. Selvin E. Hemoglobin A1c—Using Epidemiology to Guide Medical Practice: Kelly West Award Lecture 2020. *Diabetes Care*. 2021; 44:2197-2204.
17. Little RR. Glycated Hemoglobin Standardization – National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2003; 41(9):1191-1198.
18. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1327-1334.
19. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv*. 2020; 39:107359.
20. Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014; 37:9-16.
21. Little RR, Rohlfing C, Sacks DB. The National Glycohemoglobin Standardization Program: Over 20 Years of Improving Hemoglobin A1c Measurement. *Clin Chem*. 2019; 65:839-848.
22. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med*. 2014; 29:388-394.
23. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev*. 2020; 41:756-774.
24. Nishida T. Diagnosis and Clinical Implications of Diabetes in Liver Cirrhosis: A Focus on the Oral Glucose Tolerance Test. *J Endocr Soc*. 2017; 1:886-896.
25. Lurquin F, Buysschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. *Diabetes Metab Syndr*. 2023; 17:102899.
26. Kim MK, et al. Effects of thyroid hormone on A1C and glycated albumin levels in nondiabetic subjects with overt hypothyroidism. *Diabetes Care*. 2010; 33:2546-2548.
27. Masuch A, et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19:20.
28. Nielsen LR, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004; 27:1200-1201.
29. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T. Influence of erythropoietin-stimulating agent treatment on glycated hemoglobin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15:316-317.
30. AlQarni AM, et al. The Effect of Iron Replacement Therapy on HbA1c Levels in Diabetic and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12:7287.
31. Kumari K, et al. Treatment with Testosterone Therapy in Type 2 Diabetic Hypogonadal Adult Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract*. 2023; 13:454-469.
32. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK. Racial and Ethnic Differences in the Association Between Mean Glucose and Hemoglobin A1c. *Diabetes Technol Ther*. 2023; 25:697-704.
33. Chen J, et al. The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits. *Nat Genet*. 2021; 53:840-860.
34. Wheeler E, et al. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med*. 2017; 14:e1002383.
35. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2002; 16:313-320.
36. Liu B, et al. Genetically Predicted Type 2 Diabetes Mellitus Liability, Glycated Hemoglobin and Cardiovascular

- Diseases: A Wide-Angled Mendelian Randomization Study. *Genes*. 2021; 12:1644.
37. Leong A, et al. Mendelian Randomization Analysis of Hemoglobin A1c as a Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2019; 42:1202-1208.
 38. Li ZH, Wang XY, Luo Q. The roles of advanced glycation end products in cardiovascular diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Front Cardiovasc Med*. 2025; 12:1637252.
 39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-865.
 40. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14:100.
 41. Udell JA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:356-366.
 42. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015; 9:169-176.
 43. Dozio E, et al. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 140:9-17.
 44. Chume FC, Freitas PAC, Schiavenin LG, Pimentel AL, Camargo JL. Glycated albumin in diabetes mellitus: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60:961-974.
 45. Xiong JY, et al. Glycated albumin as a biomarker for diagnosis of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021; 9:9520-9534.
 46. Lee JE. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 20:74-78.
 47. Xu H, et al. The clinical potential of 1,5-anhydroglucitol as biomarker in diabetes mellitus. *Front Endocrinol*. 2024; 15:1471577.
 48. Dungan KM, et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:1214-1219.
 49. Perlman JE, Cooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and Glucose Management Indicator Discordance: A Real-World Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2021; 23:253-258.
 50. Battelino T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42:1593-1603.

Target e scelte terapeutiche nella gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici. Le linee guida ESC 2024

Targets and therapeutic strategies in the management of arterial hypertension in patients with diabetes. The 2024 ESC Guidelines

Marcello Rattazzi, Luca Tonon, Roberta Buso

Medicina Generale 1, Dipartimento di Medicina Interna (DIMED), Università degli Studi di Padova, Ospedale Cà Foncello Treviso, ULSS2 Marca Trevigiana

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601b>

ABSTRACT

Patients with diabetes have a markedly increased cardiovascular risk, making blood pressure control a cornerstone of prevention. The 2024 ESC Guidelines emphasize early treatment even in patients with elevated blood pressure, guided by global cardiovascular risk assessment and tools such as SCORE2-Diabetes. Evidence from major trials, including ACCORD-BP, SPRINT, STEP, ESPRIT and BPROAD, supports lower blood pressure targets (120–129/70–79 mmHg) when treatment is well tolerated. Combination therapy, preferably as fixed-dose combinations, improves efficacy and adherence. In resistant hypertension spironolactone remains the preferred add-on therapy, while SGLT2 inhibitors may provide additional benefit in the presence of chronic kidney disease or heart failure. In selected cases, renal denervation is emerging as a complementary therapeutic option when optimal medical therapy fails.

KEYWORDS

Diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular risk, SCORE2-Diabetes, blood pressure targets, antihypertensive therapy.

INTRODUZIONE

Come noto il diabete mellito è associato a un profilo di rischio cardiovascolare significativamente aumentato, con una probabilità fino a quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori lungo l'arco della vita (1, 2). In questo

contesto, il controllo pressorio rappresenta un pilastro della strategia globale di prevenzione (3).

L'ipertensione è presente in oltre i due terzi dei pazienti diabetici e mostra caratteristiche peculiari: la maggiore rigidità arteriosa favorisce un incremento della pressione sistolica e un aumento della pressione differenziale, inoltre la disfunzione endoteliale e la compromissione del sistema nervoso autonomo contribuiscono a una variabilità pressoria più marcata. Nei pazienti con lunga durata di malattia o con neuropatia autonoma queste alterazioni possono manifestarsi con episodi di ipotensione ortostatica o post-prandiale, complicando ulteriormente il bilanciamento tra efficacia e tollerabilità della terapia antipertensiva (2). Questa complessità fisiopatologica ha reso nel tempo difficile definire soglie e target pressori ottimali nel paziente diabetico.

Scopo del presente articolo è riportare una sintesi delle ultime evidenze delle linee guida europee in merito all'inquadramento del rischio cardiovascolare e alla gestione della terapia antipertensiva nel paziente diabetico.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE (CV)

La recente pubblicazione separata delle linee guida ESC 2024 ed ESH 2023, per la prima volta dopo vent'anni, ha

Figura 1 ♦ A: Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti diabetici delle linee guida ESH 2023; B: Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione nei pazienti diabetici delle linee guida ESC 2024

A

Raccomandazioni linee guida ESH 2023	Classe	Livello
La pressione arteriosa deve essere monitorata per rilevare l'ipertensione in tutti i pazienti con diabete, perché è una comorbidità frequente associata ad un aumento del rischio cardiovascolare e del rischio di eventi renali	I	A
Nel diabete di tipo 2 si raccomanda un trattamento antipertensivo per proteggere dalle complicanze macrovascolari e microvascolari.	I	A
Per i pazienti con diabete di tipo 2 si raccomandano interventi immediati sullo stile di vita e un trattamento farmacologico antipertensivo quando la pressione sistolica (PAS) rilevata in ambulatorio è ≥ 140 mmHg e la pressione diastolica (PAD) è ≥ 90 mmHg.	I	A
Le strategie di trattamento farmacologico nei pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero essere le stesse dei pazienti senza diabete e l'obiettivo primario è quello di abbassare la pressione arteriosa al di sotto di $<130/80$ mmHg	I	A
Gli SGLT2 sono raccomandati per ridurre gli eventi cardiaci e renali nel diabete di tipo 2.	I	A

B

Raccomandazioni linee guida ESC 2024	Classe	Livello
Nella maggior parte dei soggetti adulti diabetici con PA elevata nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita, per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico antipertensivo in quelli in cui si riscontrino valori di PA clinica $\geq 130/80$ mmHg	I	A
Il trattamento farmacologico antipertensivo è raccomandato nei soggetti con pre-diabete od obesità nei quali si riscontrino valori di PA clinica $\geq 140/90$ mmHg o quando i valori di PA clinica siano $130-139/80-89$ mmHg e il paziente presenta un rischio di MCV a 10 anni $\geq 10\%$ o condizioni di alto rischio nonostante 3 mesi di interventi sullo stile di vita	I	A
Nei soggetti diabetici in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire valori target di PA sistolica $120-129$ mmHg, se tollerato	I	A

Figura 2 ♦ Categorie di pressione arteriosa linee guida ESC 2024

Pressione arteriosa non elevata	Pressione arteriosa elevata	Ipertensione
PA clinica PAS <120 mmHg PAD <70 mmHg	PA clinica PAS $120-139$ mmHg PAD $70-89$ mmHg	PA clinica PAS ≥ 140 mmHg PAD ≥ 90 mmHg
HBPM PAS <120 mmHg PAD <70 mmHg	HBPM PAS $120-134$ mmHg PAD $70-84$ mmHg	HBPM PAS ≥ 135 mmHg PAD ≥ 85 mmHg
ABPM PAS diurna <120 mmHg PAD diurna <70 mmHg	ABPM PAS diurna $120-134$ mmHg PAD diurna $70-84$ mmHg	ABPM PAS diurna ≥ 135 mmHg PAD diurna ≥ 85 mmHg
Evidenze insufficienti a conferma dell'efficacia e della sicurezza della terapia farmacologica antipertensiva	Stratificare il rischio per identificare i soggetti ad alto rischio cardiovascolare che necessitano di terapia farmacologica antipertensiva	Il rischio cardiovascolare è tale da rendere necessaria la terapia farmacologica antipertensiva

Figura 3 ♦ SCORE₂-Diabetes e stratificazione del rischio cardiovascolare

Sesso	Maschio / Femmina	Stratificazione del rischio CV Pazienti <50 anni • Rischio basso-moderato: $<2.5\%$ • Rischio alto: 2.5% to $<7.5\%$ • Rischio molto alto: $\geq 7.5\%$ Pazienti 50-69 anni • Rischio basso-moderato: $<5\%$ • Rischio alto: 5% to $<10\%$ • Rischio molto alto: $\geq 10\%$
Età	Anni	
Fumo	Altro / Attivo	
PA sistolica	mmHg	
Diabete	No / Sì	
Colesterolo tot	mg/dl; mmol/l	
Colesterolo HDL	mg/dl; mmol/l	
HbA1c	mmol/mol	
eGFR	mL/min/1.73 m ²	
Regione di rischio	Basso / Moderato / Alto / Molto alto	

riacceso il dibattito, pur nella sostanziale convergenza delle due società su molti aspetti chiave nella gestione del rischio cardiovascolare del paziente diabetico (Fig. 1) (4, 5).

La decisione su quando avviare un trattamento antipertensivo è particolarmente rilevante nei pazienti con diabete, nei quali il rischio cardiovascolare è quasi sempre elevato fin dalle prime fasi della malattia. Le linee guida ESC 2024 mantengono la soglia diagnostica tradizionale di ipertensione con valori pari o superiori a 140/90 mmHg nel setting ambulatoriale, ma introducono anche una nuova categoria, quella di “pressione arteriosa elevata” (Fig. 2), che comprende valori sistolici tra 120 e 139 mmHg e diastolici tra 70 e 89 mmHg (4). Questa fascia intermedia, un tempo considerata semplicemente “pre-ipertensiva”, acquisisce oggi un peso clinico diverso. Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, infatti, anche valori non francamente elevati possono essere sufficienti per considerare un trattamento farmacologico, soprattutto se associati a segni di danno d'organo o a un insieme di fattori che delineano un profilo cardiovascolare sfavorevole (4). Per rendere questa valutazione più precisa, l'ESC propone l'impiego dello SCORE₂-Diabetes (Fig. 3), un algoritmo sviluppato specificamente per stimare il rischio nei pazienti diabetici (6). A differenza dello SCORE₂ o SCORE₂-OP (7), integra elementi centrali della storia clinica del diabete (HbA_{1c}, eGFR) permettendo una stima più accurata del rischio reale. Validato per soggetti tra 40 e 79 anni, lo SCORE₂-Diabetes consente di distinguere quella piccola quota di persone con rischio ancora basso-moderato, tipicamente più giovani e senza danno d'organo, dalla grande maggioranza dei pazienti che rientra nelle categorie di rischio alto o molto alto e per i quali è appropriato un intervento precoce (6). Nel complesso, l'introduzione della categoria di pressione “elevata” formalizza ciò che l'esperienza clinica già suggeriva: nei pazienti con diabete, anche incrementi pressori modesti meritano attenzione e possono richiedere un trattamento tempestivo per ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari nel lungo periodo (4).

TRIAL CLINICI E TARGET TERAPEUTICI

Una volta chiarito quando iniziare il trattamento, il passo successivo è definire quali valori pressori sia realistico e opportuno raggiungere. Anche su questo fronte le in-

dicazioni delle linee guida più recenti (4, 5) derivano da un percorso evolutivo complesso, frutto di studi spesso differenti per popolazione, metodologia e intensità di trattamento. In particolare, nel diabete questo tema è stato a lungo oggetto di dibattito, anche perché per molti anni gli studi clinici hanno fornito risultati non sempre sovrapponibili (Fig. 4). Le indicazioni attuali suggeriscono un target di pressione arteriosa sistolica tra 120 e 129 mmHg e diastolica tra 70 e 79 mmHg, e derivano infatti da un percorso di chiarificazione progressiva, sostenuto da una successione di trial che hanno permesso di comprendere più a fondo benefici e limiti dell'approccio intensivo (4, 5).

Il primo grande punto di svolta fu rappresentato da ACCORD-BP (8), pubblicato nel 2010. Si trattava del primo studio pensato per valutare direttamente se nei pazienti con diabete di tipo 2 fosse vantaggioso perseguire un target molto stringente. Il trial arruolò oltre 4.700 pazienti ad alto rischio cardiovascolare, randomizzati a un trattamento intensivo (PAS<120 mmHg) o standard (PAS<140 mmHg). L'endpoint primario era un composito di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare. Nonostante un'efficace differenza dei valori pressori tra i due gruppi, lo studio non dimostrò una riduzione significativa dell'endpoint primario nel gruppo intensivo [HR 0.88 (IC_{95%} 0.73-1.06) p=0.20], ma evidenziò un aumento degli eventi avversi (p<0.001), in particolare ipotensione (p<0.001), aritmie (p=0.02) e alterazioni elettrolitiche (p=0.01). Questi risultati portarono a una fase di grande prudenza, in cui i target vennero temporaneamente rialzati e l'approccio intensivo fu ripensato (9).

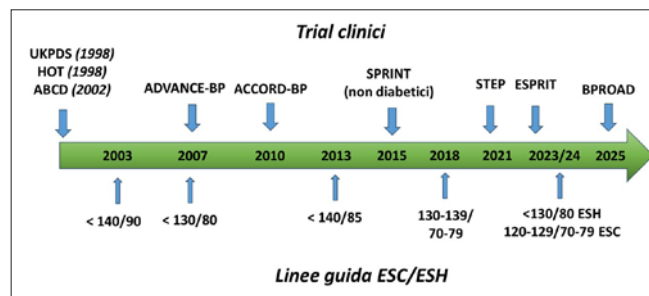
Un contributo importante al dibattito sulla riduzione intensiva della pressione poi è arrivato dallo studio SPRINT, pubblicato nel 2015 (10). Pur escludendo i pazienti con diabete, SPRINT ha arruolato oltre 9.300 soggetti ad alto rischio cardiovascolare, confrontando un target sistolico intensivo (<120 mmHg) con uno standard (<140 mmHg). L'endpoint primario, che comprendeva infarto, sindrome coronarica acuta, ictus, scompenso cardiaco e morte cardiovascolare, si è ridotto in modo significativo nel gruppo intensivo, con benefici netti sulla mortalità totale [HR 0.75 (IC 95% 0.64-0.89) p=0.01]. La forza e la coerenza dei risultati hanno riaperto l'interesse verso obiettivi pressori più stringenti, suggerendo che i limiti osservati in ACCORD-BP (8) potessero dipendere più dalle caratteristiche dello studio che da un reale rischio asso-

ciato alla strategia intensiva. SPRINT, quindi, pur non includendo diabetici, ha contribuito a creare il presupposto metodologico e concettuale che ha portato ai trial successivi (11, 12).

Il quadro inizia a cambiare con gli studi più recenti, condotti con metodologie più omogenee e in popolazioni più larghe. Lo studio STEP (13), pubblicato nel 2021, è stato il primo grande trial a mostrare un beneficio netto di un approccio intensivo in una popolazione con una quota significativa di diabetici. Lo studio ha arruolato oltre 8.500 pazienti ipertesi di età compresa tra 60 e 80 anni, randomizzati a un target sistolico tra 110 e 130 mmHg o tra 130 e 150 mmHg. L'endpoint primario includeva eventi cardiovascolari maggiori quali ictus, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, rivascolarizzazione e morte cardiovascolare. Nonostante la popolazione fosse prevalentemente cinese e quindi non perfettamente sovrapponibile a quella europea, lo STEP ha mostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari nel gruppo intensivo, senza un aumento rilevante degli eventi avversi [HR 0.74 (IC 95% 0.60-0.92) p=0.007]. Questo studio ha contribuito a riaprire il dibattito, suggerendo che il mancato raggiungimento dell'endpoint dell'ACCORD-BP potesse dipendere da fattori specifici del trial piuttosto che da un limite intrinseco dell'approccio intensivo nei diabetici (8). Un'ulteriore conferma è arrivata con lo studio ESPRIT, pubblicato nel 2024 (14). Questo grande studio multicentrico ha coinvolto più di 11.000 pazienti di età superiore ai 50 anni, con storia nota di malattia cardiovascolare o almeno due fattori di rischio, dei quali quasi il 40% dei pazienti era affetto da diabete. Il trial confrontava un trattamento intensivo con target sistolico <120 mmHg rispetto a un target standard <140 mmHg, con un endpoint primario composto da infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione, scompenso cardiaco e morte cardiovascolare. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa e consistente degli eventi maggiori nel gruppo intensivo, con una curva dei benefici che iniziava a separarsi precocemente [HR 0.88 (IC 95% 0.78-0.99) p=0.028]. L'elevato numero di pazienti diabetici arruolati (38.7%) ha reso ESPRIT particolarmente pertinente per la pratica clinica diabetologica, consolidando l'idea che un controllo pressorio più ambizioso possa essere appropriato anche in questa popolazione.

Il contributo decisivo è arrivato più recentemente dallo studio BPROAD (15), pubblicato nel 2025, il primo gran-

Figura 4 ♦ **Timeline dei trial clinici e dei target pressori nei pazienti diabetici**



de trial disegnato specificamente per valutare l'intensità del trattamento pressorio esclusivamente nei pazienti con diabete di tipo 2. Lo studio ha coinvolto oltre 12.800 pazienti di età ≥ 50 anni con pressione sistolica tra 130 e 180 mmHg e rischio cardiovascolare aumentato (eventi pregressi, danno d'organo come albuminuria, oppure almeno due fattori di rischio). I partecipanti sono stati randomizzati a un target sistolico <120 mmHg o <140 mmHg. L'endpoint primario comprendeva infarto, ictus, scompenso cardiaco, rivascolarizzazione e morte cardiovascolare. Il BPROAD ha mostrato una riduzione significativa dell'endpoint primario nel gruppo intensivo, con un hazard ratio inferiore [HR 0.79 (IC 95% 0.69-0.90)] rispetto a quelli osservati in ACCORD-BP e SPRINT (8, 10). Ancora più rilevante, il profilo di sicurezza è risultato sorprendentemente favorevole, con tassi molto bassi di ipotensione sintomatica (0.3%), decisamente inferiori a quelli riportati dallo studio ACCORD.

Alla luce di questo percorso, oggi l'indicazione di puntare verso valori sistolici compresi tra 120 e 129 mmHg (4, 5) trae una solida conferma negli studi sopra citati. Questi hanno infatti mostrato che un approccio intensivo, quando condotto in modo appropriato e graduale, è in grado di ridurre in modo significativo gli eventi cardiovascolari, con un profilo di sicurezza più favorevole di quanto si ritenesse in passato. Resta comunque da conciliare, anche attraverso analisi post-hoc, quanto riscontrato originariamente nello studio ACCORD (8) con gli studi più recenti, come nello studio BPROAD (15).

GESTIONE TERAPEUTICA

Se l'evidenza più recente indica chiaramente che valori pressori più bassi si associano a un miglioramento degli outcome cardiovascolari nei pazienti con diabete, il pas-

so successivo è capire come raggiungere questi target in modo efficace e sicuro. Da questo punto di vista, le linee guida ESC 2024 ed ESH 2023 mostrano una sostanziale convergenza e si basano su un principio ormai consolidato: la maggior parte dei pazienti non raggiunge gli obiettivi pressori con un'unica molecola, e l'approccio più efficiente è quello di iniziare il trattamento con una terapia di combinazione (4, 5).

Entrambe le società (4, 5) raccomandano infatti di partire anche nei pazienti diabetici con un'associazione a due farmaci che includa sempre un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitore o sartano), affiancato da un calcio-antagonista diidropiridinico oppure da un diuretico tiazidico o tiazide-like (Fig. 5) (4, 5).

Nel caso in cui i target non vengano raggiunti, la progressione del trattamento mostra alcune differenze di impostazione tra le due linee guida, pur senza sostanziali divergenze. L'ESH suggerisce di titolare progressivamente i farmaci già in uso, aumentando il dosaggio prima di introdurre una terza molecola (5). L'ESC, invece, preferisce un approccio più "orizzontale", favorendo l'introduzione precoce della triplice terapia a basso dosaggio, con l'obiettivo di massimizzare l'efficacia riducendo al minimo gli effetti collaterali dei singoli principi attivi (4). Nella pratica clinica, entrambe le strategie risultano applicabili e spesso la scelta dipende dalla tollerabilità individuale, dalla storia farmacologica e dalla presenza di comorbidità.

Riguardo ai beta-bloccanti, le due linee guida mantengono una differente sfumatura interpretativa. L'ESH ne consente un impiego più libero in qualsiasi fase del percorso terapeutico, affidandosi al giudizio clinico (5). L'ESC, invece, ne raccomanda l'utilizzo soprattutto in presenza di condizioni che ne traggono un beneficio specifico, come scompenso cardiaco, necessità di controllo della frequenza cardiaca o coronaropatia nota (4).

Un aspetto cruciale nella gestione dell'ipertensione anche nel paziente diabetico è l'aderenza al trattamento, spesso compromessa dalla complessità dei regimi terapeutici e dalla politerapia tipica di questa popolazione. Le combinazioni a dose fissa, che racchiudono in un'unica compressa due o tre principi attivi, rappresentano uno strumento particolarmente efficace per migliorare la compliance.

Ridurre il numero di compresse assunte ogni giorno si traduce in una maggiore continuità terapeutica, una ri-

duzione delle interruzioni non intenzionali e, di conseguenza, un migliore controllo pressorio nel lungo periodo. Le combinazioni RAAS-inibitore + calcio-antagonista o RAAS-inibitore + diuretico, così come le triplici associazioni oggi ampiamente disponibili, non solo facilitano l'aderenza, ma garantiscono una sinergia farmacologica che favorisce la rapidità e la stabilità della risposta pressoria, con un profilo di tollerabilità generalmente favorevole.

Nel contesto diabetologico, un ulteriore strumento utile è rappresentato dalle gliflozine (SGLT2 inibitori), la cui introduzione negli ultimi anni ha modificato la gestione di molti pazienti con riduzione della funzione renale o con scompenso cardiaco (18-20). Pur non essendo classificate come antipertensivi le gliflozine esercitano una riduzione pressoria modesta ma costante mediata dalla natriuresi osmotica, dalla perdita di peso e dal miglioramento della funzione endoteliale (18-20). Nei pazienti diabetici con eGFR ridotto o con scompenso cardiaco, le linee guida ESH 2023 raccomandano l'avvio di gliflozine per la protezione cardiovascolare globale (5).

Nel complesso, le strategie terapeutiche oggi proposte non introducono percorsi complessi o radicalmente nuovi, ma valorizzano l'uso ragionato delle combinazioni e un'intensificazione precoce e graduale, perfettamente coerente con gli obiettivi pressori più ambiziosi suggeriti dall'evidenza recente.

Nonostante un approccio terapeutico strutturato e l'impiego precoce delle combinazioni a dose fissa, una quota non trascurabile di pazienti, fino al 10% della popolazione ipertesa e con prevalenze ancora maggiori nel diabete, presenta valori pressori non controllati nonostante una triplice terapia correttamente somministrata (16). È la condizione definita come ipertensione resistente, che nel paziente diabetico si intreccia spesso con obesità centrale, rigidità arteriosa marcata, presenza di albuminuria e riduzione del filtrato glomerulare. Il primo passo, condiviso da ESC 2024 ed ESH 2023, consiste nel verificare l'aderenza terapeutica, l'adeguatezza dei dosaggi e l'assenza di interferenze farmacologiche o cause secondarie (Fig. 6) (4, 5). Una volta confermata la natura "vera" della resistenza, il farmaco di scelta è lo spironolattone, sostenuto dall'evidenza dello studio PATHWAY-2 (17), che ha dimostrato come l'antagonismo dell'aldosterone sia la strategia più efficace nel controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione resistente, superiore ad

Figura 5 ♦ Algoritmo terapeutico dell'ipertensione arteriosa

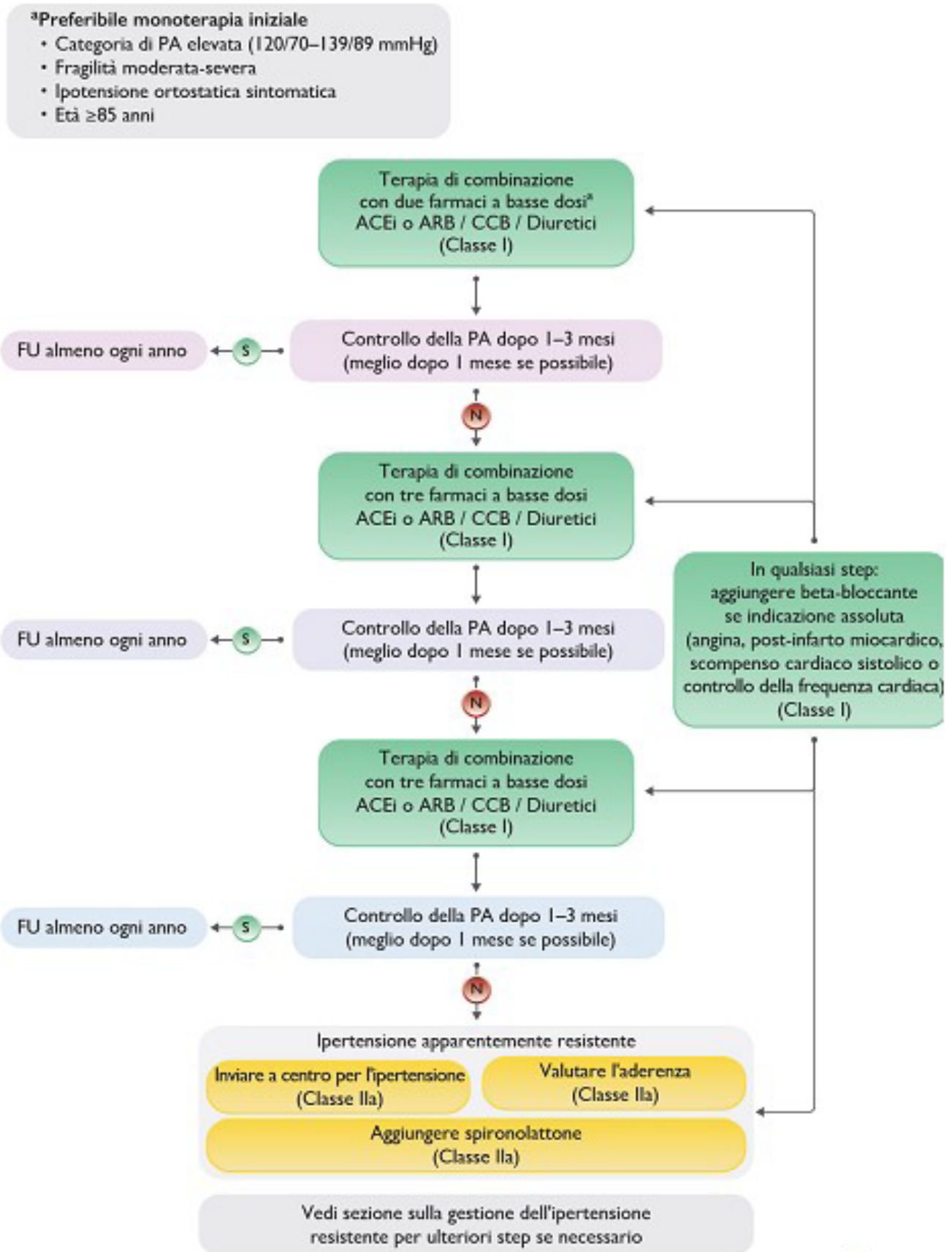
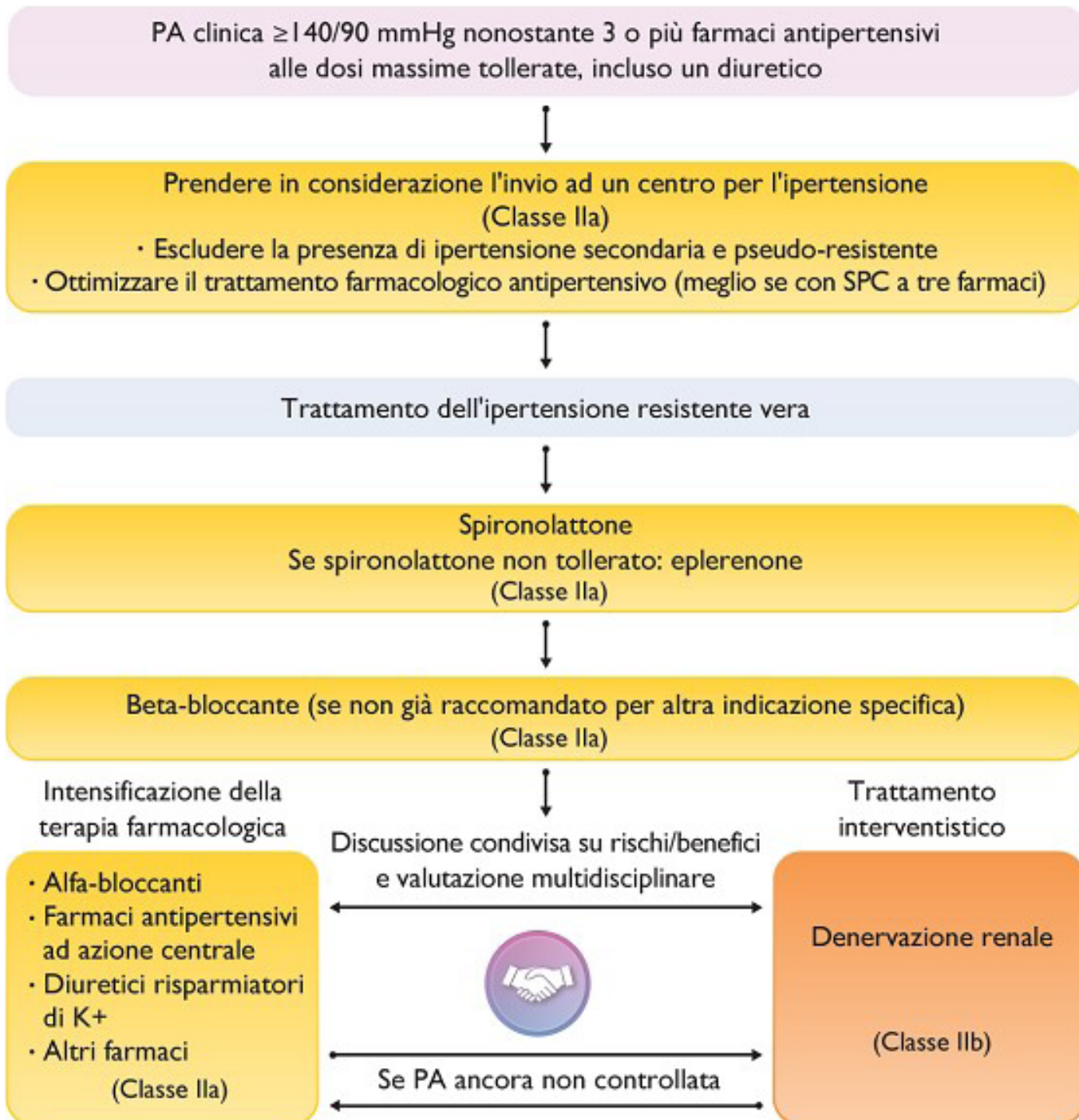


Figura 6 ♦ Algoritmo terapeutico dell'ipertensione arteriosa resistente



altre opzioni quali betabloccanti o alfa-litici. PATHWAY-2 ha evidenziato riduzioni pressorie significative anche in pazienti già trattati con triplice terapia, confermando il ruolo centrale dell'iperattivazione del sistema mineralcorticoide in questa forma di ipertensione. Naturalmente, nel paziente diabetico è fondamentale monitorare potassiemia e funzione renale, dosando spironolattone con particolare cautela quando l'eGFR si avvicina ai limiti inferiori della norma.

Per i pazienti che persistono fuori target nonostante una terapia farmacologica ottimizzata, si profila oggi una nuova opportunità: la denervazione renale (4, 5). Dopo una fase iniziale di entusiasmo seguita da anni di incertezza metodologica, le tecniche attualmente disponibili, basate su radiofrequenza o ultrasuoni, hanno fornito evidenze più solide e riproducibili (21). Gli studi più recenti hanno dimostrato una riduzione pressoria duratura e clinicamente significativa in pazienti con ipertensione resistente, con un profilo di sicurezza favorevole. Il ruolo della denervazione renale non è quello di sostituire la terapia farmacologica, ma piuttosto di integrarla nei casi selezionati, soprattutto quando l'aderenza è difficilmente raggiungibile, gli effetti collaterali limitano l'intensificazione terapeutica, o quando la fisiopatologia del paziente suggerisce un'iperattivazione simpatica importante. Le linee guida ESH 2023 e ESC 2024 riconoscono questa possibilità e la collocano come opzione da considerare in centri esperti dopo il fallimento di una terapia farmacologica ottimale (4).

CONCLUSIONI

La gestione dell'ipertensione nel paziente con diabete richiede un approccio mirato, che parta dalla consapevolezza di un rischio cardiovascolare elevato e di caratteristiche pressorie spesso più complesse rispetto alla popolazione generale. Definire quando iniziare il trattamento diventa quindi centrale: accanto alla soglia classica dei 140/90 mmHg, la categoria di "pressione arteriosa elevata" sottolinea l'importanza di intervenire precocemente nei pazienti ad alto rischio, scenario nel quale strumenti come lo SCORE2-Diabetes aiutano a personalizzare le scelte. L'evoluzione dell'evidenza degli ultimi anni – dal dibattito aperto da ACCORD-BP ai risultati più solidi di SPRINT, STEP, ESPRIT e BROAD – ha progressivamente chiarito che un controllo pressorio più ambizioso, con tar-

get sistolici tra 120 e 129 mmHg e diastolica <80 mmHg, si traduce in benefici concreti anche nel paziente diabetico, senza compromettere la sicurezza quando la terapia è costruita in modo appropriato. In quest'ottica, le strategie terapeutiche suggerite da ESC 2024 ed ESH 2023 puntano su combinazioni precoci, preferibilmente in formulazioni a dose fissa, che migliorano l'aderenza e semplificano percorsi clinici spesso già complessi. Nei casi di ipertensione resistente, l'aggiunta di antialdosteronico resta la scelta di riferimento. Per i casi più difficili, le tecniche di denervazione renale di nuova generazione rappresentano oggi una possibile alternativa.

Nel loro insieme, linee guida ed evidenze recenti convergono su un messaggio chiaro: nel paziente diabetico, un controllo pressorio tempestivo, strutturato e orientato a target più bassi rappresenta una delle strategie più efficaci per ridurre il rischio cardiovascolare a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215-2222.
2. Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2020; 396(10267):2019-2082.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15019.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; 45(38):3912-4018.
5. Mancia G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12):1874-2071.
6. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year

- cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023; 44:2544-2556.
7. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42(25):2439-2454.
 8. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17):1575-1585.
 9. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-3104.
 10. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2103-2116.
 11. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(18):e009326.
 12. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care*. 2017; 40(12):1733-1738.
 13. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021; 385(14):1268-1279.
 14. Liu J, Li Y, Ge J, et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet*. 2024; 404(10449):245-255.
 15. Bi Y, Li M, Liu Y, et al. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025; 392(12):1155-1167.
 16. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N, Nantes University Hospital Working Group On Hypertension. Resistant Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020; 16(1):61-72.
 17. Williams B, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008):2059-2068.
 18. Perkovic V, et al; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24):2295-2306.
 19. Heerspink HJL, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15):1436-1446.
 20. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(2):117-127.
 21. Tu Q, Duan Y, Shan J, Jiang X, Dong H, Zou Y. The Efficacy and Safety of Different Ways of Renal Denervation for Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2025; 27(11):e70178.

Colesterolo-LDL e oltre: quali target e con quali terapie

LDL-cholesterol and beyond: Which targets and which therapies

Paolo Magni

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti", Università degli Studi di Milano;
IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601c>

ABSTRACT

Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of mortality, morbidity, and disability, and the presence of diabetes mellitus increases its progression and severity. SCORE2 charts are used for risk stratification in Europe. Circulating LDL cholesterol levels remain the primary reference biomarker and should be maintained within specific targets based on the severity of the risk. Current pharmacological therapy today offers a wide range of drugs that can be combined individually for optimal efficacy and safety.

KEYWORDS

Dyslipidemia, LDL hypercholesterolemia, atherosclerosis, diabetes mellitus, lipoprotein(a), drug therapy.

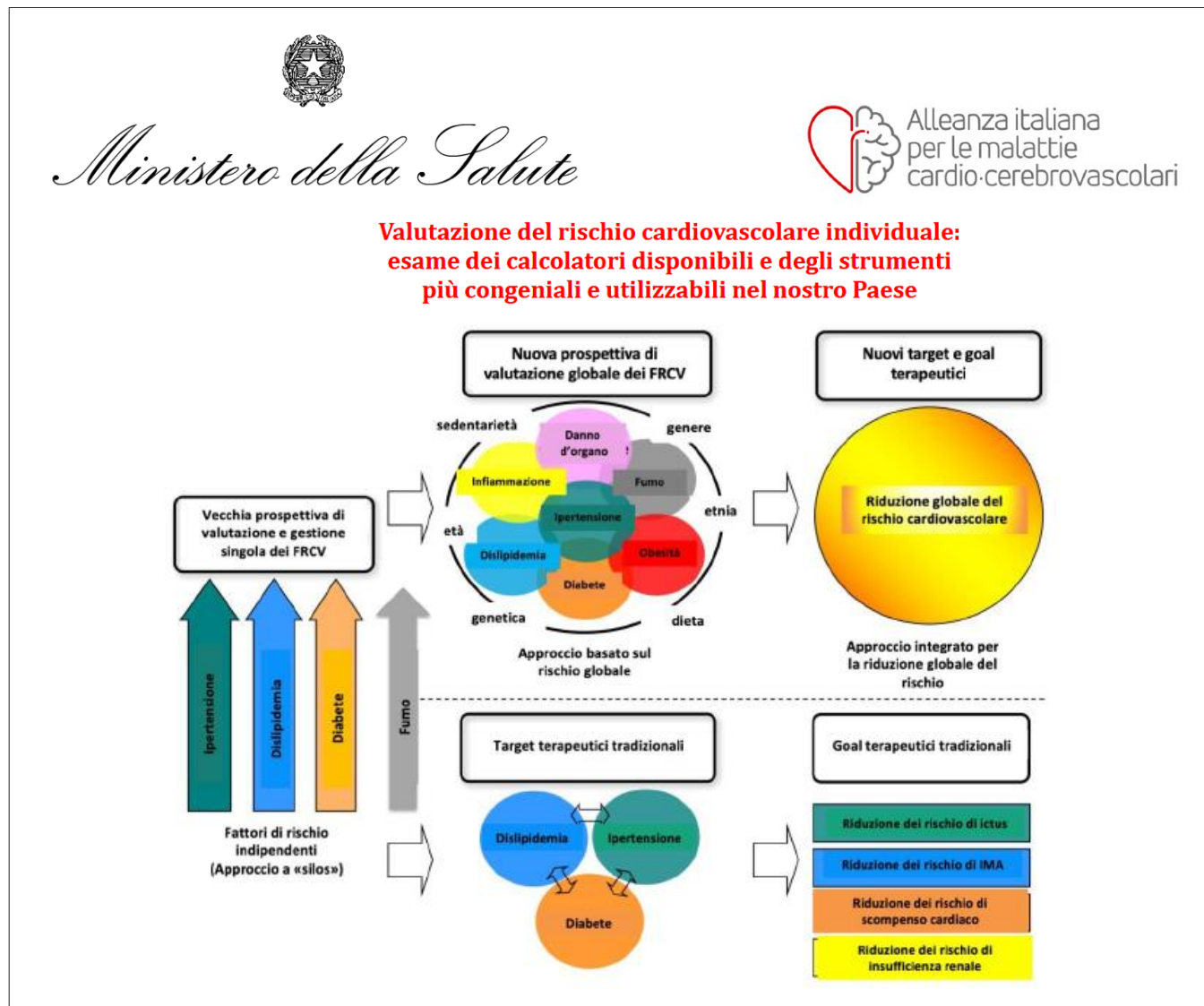
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI ATEROSCLEROTICHE: FATTORI DI RISCHIO LIPIDICI E NON LIPIDICI

Le patologie cardiovascolari in generale e più specificamente quelle su base aterosclerotica e trombotica rappresentano notoriamente la prima causa di mortalità, morbilità e disabilità a livello mondiale (1), nonostante i significativi progressi ottenuti negli ultimi decenni per quanto concerne la loro fisiopatologia, la stratificazione del rischio di malattia e il trattamento multimodale, comprendente stili di vita e terapie farmacologiche sempre più efficaci (2). Va inoltre considerato come l'espressione clinica della malattia vascolare aterosclerotica sia estremamente varia per severità, organo colpito e prognosi a lungo termine da persona a persona, anche in considerazione

della combinazione di età e sesso (3-5). Un ulteriore importantissimo fattore di accelerazione e di gravità della patologia aterosclerotica è la presenza di condizioni dismetaboliche croniche, come l'obesità addomino-viscerale (6, 7) e il diabete mellito nelle sue varie forme (8), con particolare riferimento al diabete mellito di tipo 2 (DMT2), che è quella con maggiore prevalenza nella popolazione. La complessa associazione di queste e altre comorbilità viene ben integrata nel concetto di sindrome metabolica, che di fatto rende necessaria una valutazione clinica complessiva del rischio cardiovascolare, metabolico, renale ed epatico (Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD), come viene anche opportunamente indicato da un recente documento (2025) preparato dalla Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari sotto l'egida del Ministero della Salute (Fig. 1).

È ormai ben definito come le componenti relative all'esposoma, che include aspetti relativi agli stili di vita e a condizioni meno modificabili in modo diretto dalla persona, quali l'inquinamento ambientale, vadano a combinarsi con la predisposizione poligenica dell'individuo per produrre modificazioni epigenetiche e per slatentizzare specifici fenotipi patologici. Questa interazione è molto rilevante e in via di definizione più precisa per quanto riguarda la patogenesi del DMT2 e le varie comorbilità ad esso variamente associate. In questo contesto, quindi, la gestione delle dislipidemie e in particolare della ipercolesterolemia-LDL e della dislipidemia aterogena presenti nel DMT2 richiede un approccio multimodale, che com-

Figura 1 ♦ Schema integrato per la valutazione cardiovascolare e metabolica individuale. Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari sotto l'egida del Ministero della Salute. Da: <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/valutazione-del-rischio-cardiovascolare-individuale-esame-dei-calcolatori-disponibili/>



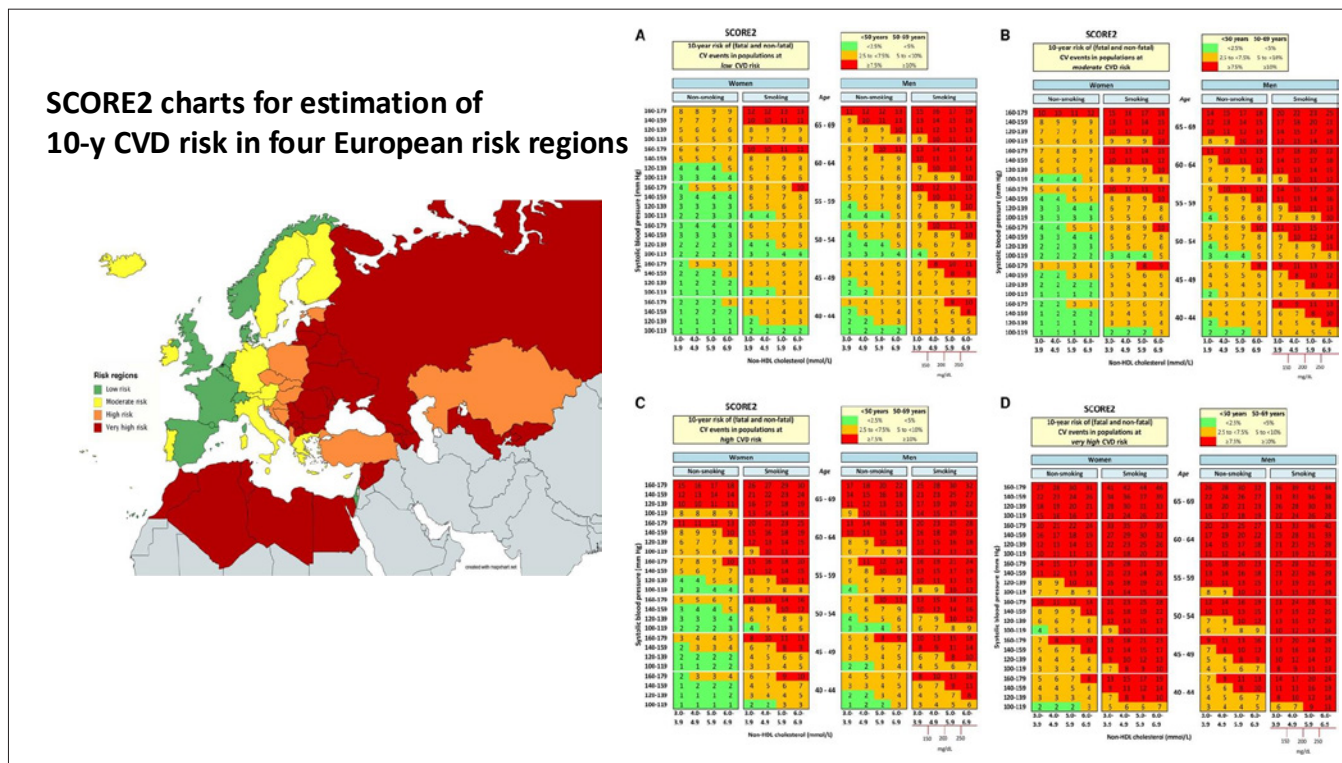
prenda miglioramento degli stili di vita e utilizzo di una terapia farmacologica mirata.

Tra i fattori ormai consolidati di rischio cardiovascolare aterosclerotico vi sono, come ben noto, quelli di natura lipidica/lipoproteica. Al riguardo, le attuali linee guida europee ESC/EAS 2019 (9) e il loro aggiornamento pubblicato a settembre 2025 (10) confermano che il livello circolante di colesterolo-LDL rappresenta il principale biomarcatore (e fattore causativo) per la stratificazione del rischio di patologia aterosclerotica cardiovascolare e per la sua diagnosi e follow-up nel tempo, in presenza o assenza di terapia farmacologica mirata. Accanto a questo, i livelli circolanti di colesterolo non-HDL, calcolato sottraendo il valore della

colesterolemia HDL da quello della colesterolemia totale, rappresentano un altro importante riferimento in varie condizioni, come ad esempio il DMT2, che spesso presenta ridotti livelli di colesterolo HDL. La colesterolemia non-HDL è peraltro l'unico parametro lipidico inserito nell'algoritmo SCORE2 per il calcolo del rischio cardiovascolare individuale (11), di cui appunto oggi è raccomandato l'utilizzo (10). Recentemente, importante enfasi è stata anche data alla presenza di ipertrigliceridemia (moderata o severa), che viene ritenuta ormai un fattore indipendente di rischio cardiovascolare aterosclerotico (12).

Infine, viene oggi raccomandata anche la valutazione, almeno una volta nella vita, dei livelli circolanti di

Figura 2 ♦ Carte SCORE2 per la stima del rischio cardiovascolare. Le Carte SCORE2 per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni in quattro macroregioni europee con differente profilo di rischio sono basate sui seguenti parametri: sesso, età, fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia non-HDL. L'Italia (in giallo) è considerata a rischio moderato. Adattato da (11)



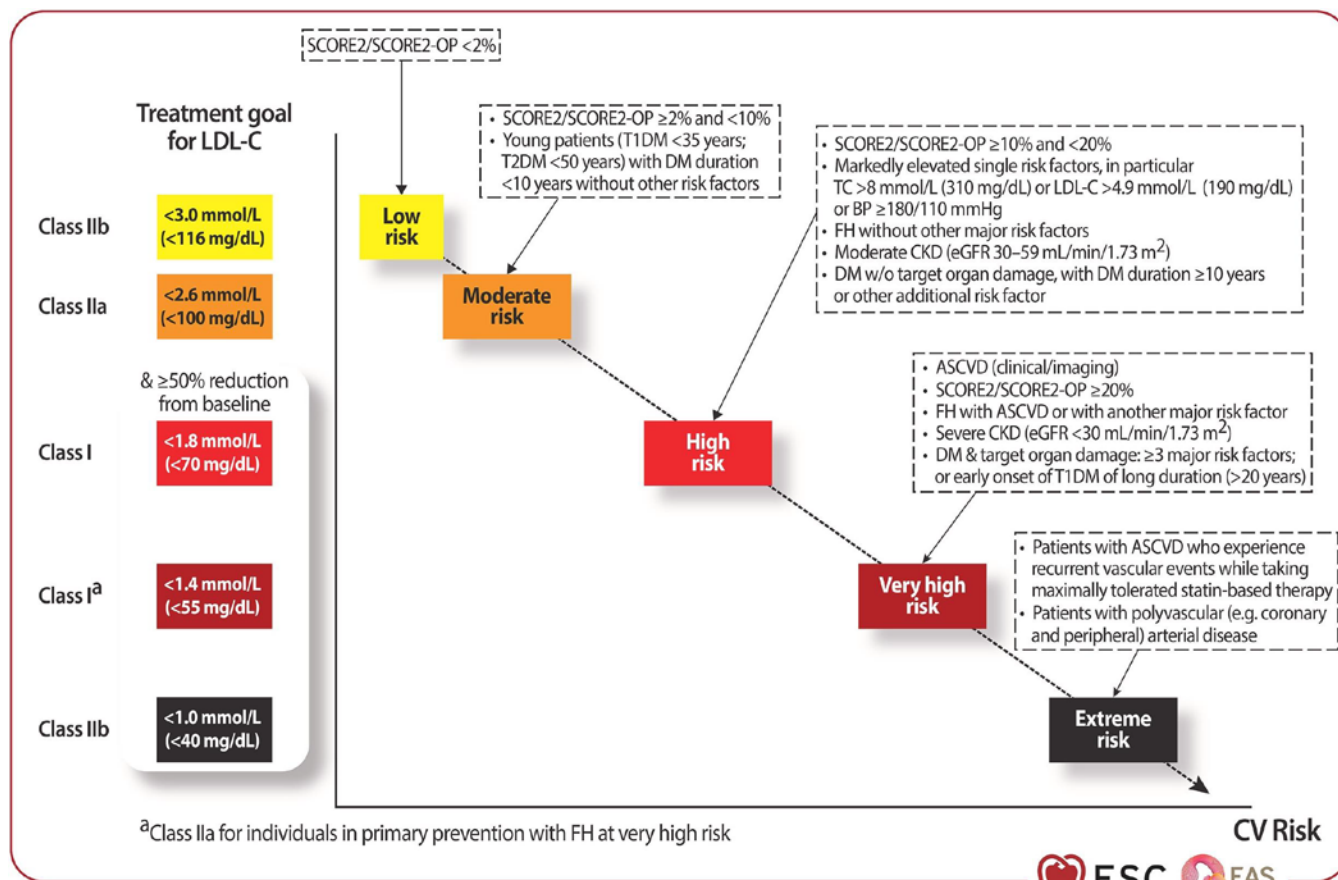
lipoproteina(a), dato che è elevata e quindi rappresenta un fattore indipendente di rischio cardiovascolare in circa un quinto della popolazione su base genetica (13). Ad ora, in presenza di livelli elevati di lipoproteina(a) si raccomanda di mantenere il livello di colesterolo-LDL a target secondo quanto descritto in questa rassegna. Sono inoltre in via di sviluppo farmaci specifici che potranno raggiungere il mercato nei prossimi anni. Accanto a questi fattori lipidici di rischio cardiovascolare aterosclerotico va poi menzionata una serie di fattori di rischio aggiuntivi, responsabili del cosiddetto rischio cardiovascolare residuo. Si tratta di un gruppo di fattori non completamente identificati, che include fra l'altro la presenza di infiammazione cronica di basso grado, a livello locale (lesioni aterosclerotiche vascolari) e sistemico, come pure a livello del microbiota intestinale e orale (14) e tutti i fattori associati all'esposoma, dalla alimentazione non corretta e a azione proinfiammatoria (15) alla esposizione a xenobiotici e agenti inquinanti, quali le micro- e nanoplastiche (16). Sulla base di queste considerazioni e integrando alcuni tra i principali componenti che contribuiscono al rischio

cardiovascolare (sesso, età, fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia non-HDL) sono state costruite le ultime carte per la determinazione del rischio cardiovascolare in Europa, le carte SCORE2 (Fig. 2) (11). Le Carte SCORE2 per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni (nella fascia di età 40-69 anni) sono riferite a quattro macroregioni europee con differente profilo di rischio; l'Italia è considerata a rischio moderato. Per quanto riguarda la fascia di età successiva (70-90 anni), le carte SCORE2 sono state adattate e sono state definite le carte SCORE2-older people (OP) per la fascia di età 70-90 anni (18).

SPECIFICO SIGNIFICATO DEI TARGET LIPIDICI NEL PAZIENTE CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2

In considerazione della specificità del paziente con DMT2 in termini di maggiore rischio cardiovascolare aterosclerotico, le carte del rischio SCORE2 sono state integrate con altri parametri, quali HbA1c, per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (Fig. 3) producendo l'algoritmo SCORE2-diabetes

Figura 5 ♦ Livelli target di colesterolo-LDL da raggiungere con trattamento farmacologico in relazione ai diversi livelli di rischio. Viene inserita anche la categoria di rischio estremo, con target di colesterolo-LDL <40 mg/dL. Adattato da (10)



(17). Inoltre, la classificazione del rischio cardiovascolare nel paziente con DMT2, secondo l'update del 2025 (10), prevede un rischio moderato solo se il diabete è presente in soggetti relativamente giovani e da meno di 10 anni, mentre il rischio viene definito alto se non vi è danno d'organo, ma durata di malattia maggiore o uguale a 10 anni, e molto alto se il diabete si associa a danno d'organo o almeno 3 fattori di rischio maggiori (Fig. 4). A queste categorie di rischio corrispondono i seguenti livelli target di colesterolo-LDL (Fig. 5), raggiungibili di fatto con la terapia farmacologica:

- Rischio moderato: <100 mg/dL (questo valore rimane sempre da non superare nel paziente con diabete mellito).
- Rischio alto: <70 mg/dL.
- Rischio molto alto: <55 mg/dL.
- Rischio estremo: <40 mg/dL.

Un ulteriore punto di attenzione nel paziente con DMT2 è anche il livello circolante dei trigliceridi, che spesso è moderatamente o mediamente elevato in questi pazienti in

assenza di trattamento nutrizionale e farmacologico, dato che, come detto, livelli da moderatamente a molto elevati rappresentano un fattore di rischio indipendente per patologie cardiovascolari aterosclerotiche (10). Infine, ricordiamo la raccomandazione di dosare la lipoproteina(a) circolante almeno una volta nella vita (10).

OPZIONI TERAPEUTICHE: DAGLI STILI DI VITA AI FARMACI BIOTECNOLOGICI

La gestione del rischio cardiovascolare aterosclerotico richiede, nel paziente con DMT2, una accurata valutazione diagnostica, seguita dalla implementazione di stili di vita migliorati, compreso uno schema alimentare adeguato (19) e l'utilizzo di farmaci spesso in combinazione tra loro (Fig. 6). In particolare, la terapia con cui iniziare è oggi quella di combinazione con dose fissa di ezetimibe (10 mg) associato a una statina (simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina) con dosaggio variabile, allo scopo di massimizzare l'efficacia ipocolesterolemizzante e mi-

Figura 6 ♦ Farmaci ipocolesterolemizzanti in uso singolo o in associazione. Viene indicata la percentuale media di riduzione del livello di colesterolo-LDL ottenibile. EZE, ezetimibe; BA, acido bempedoico; PCSK9 mAb, anticorpo monoclonale anti-PCSK9. Adattato da (10)

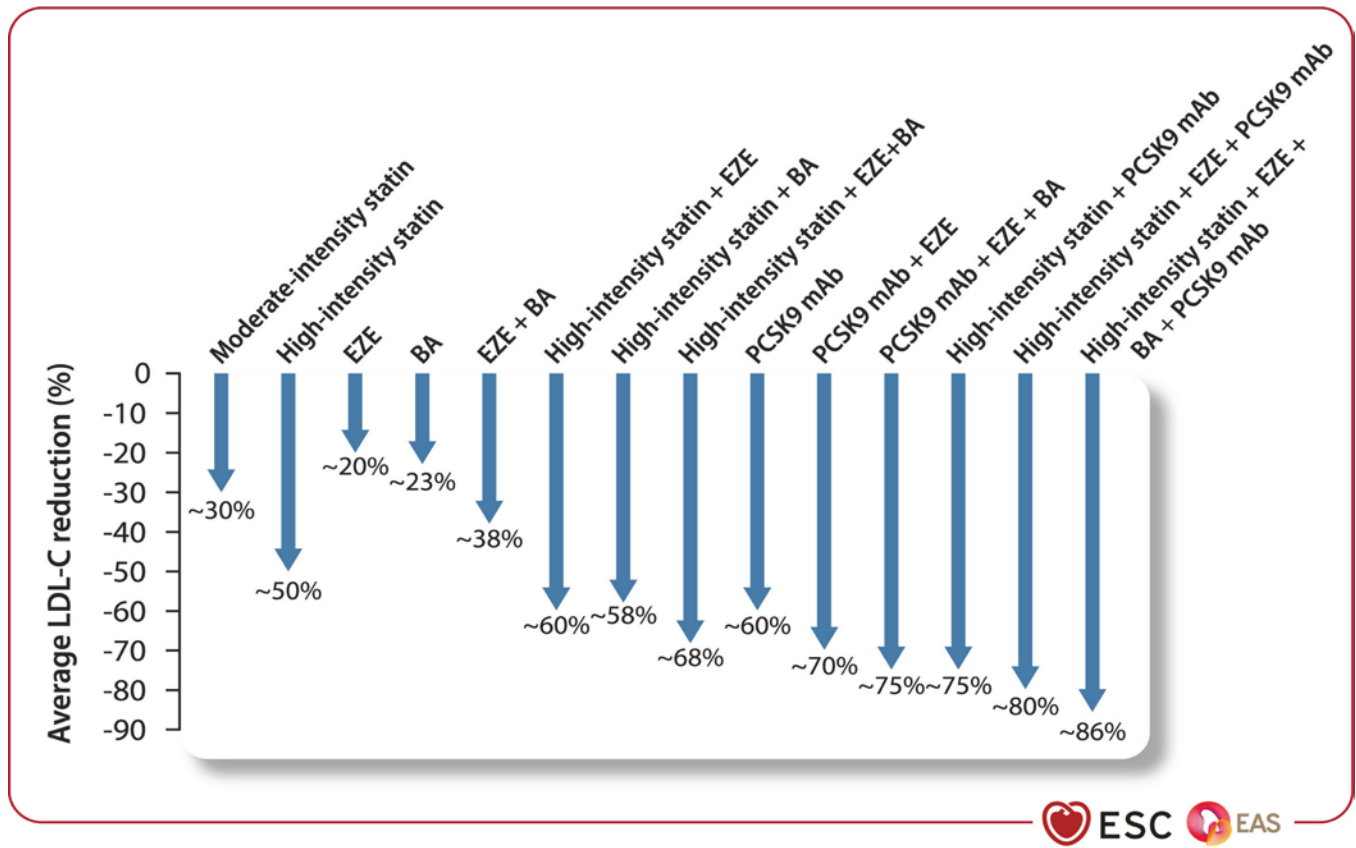
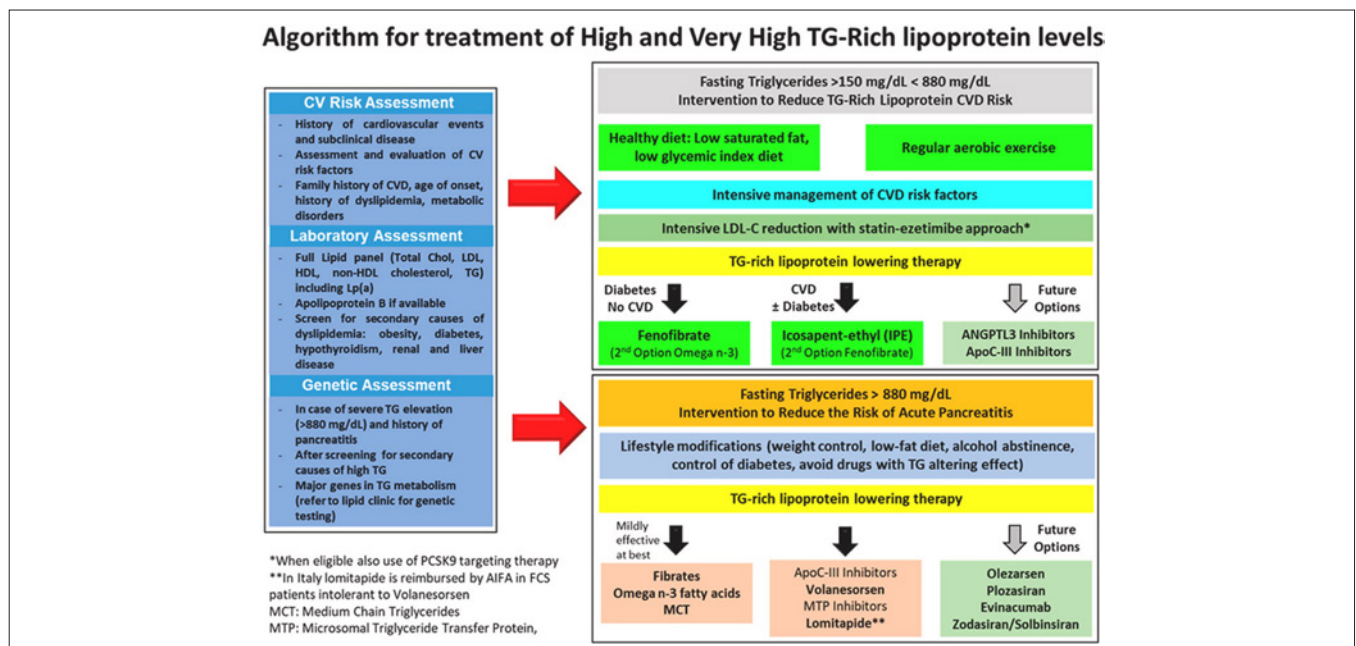


Figura 7 ♦ Algoritmo per il trattamento delle ipertrigliceridemie. Viene indicato uno schema terapeutico per le ipertrigliceridemie moderate/medie (trigliceridi a digiuno tra 150 e 880 mg/dL) e elevate/severe (trigliceridi >880 mg/dL). Adattato da (21)



nimizzare eventuali effetti avversi (20). Sono oggi poi disponibili altri farmaci orali quali l'acido bempedoico, oltre a farmaci da utilizzare nei casi che richiedono un trattamento più aggressivo, quali i farmaci in grado di agire bloccando la proteina Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) (anticorpi monoclonali anti-PCSK9) o capaci di inibirne la sintesi (siRNA anti-PCSK9). Come riportato nella figura 6, questi farmaci possiedono una specifica efficacia nella riduzione dei livelli di colesterolo-LDL e possono essere combinati tra loro per ottimizzare il raggiungimento del livello target desiderato (10). Dato che spesso nel paziente con DMT2 i livelli di trigliceridi sono aumentati, occorre considerare anche questo parametro in termini di miglioramento degli stili di vita (21) e di terapia farmacologica (Fig. 7) (21).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'aggiornamento che il "Focused Update" del 2025 (10) su dislipidemie e malattia cardiovascolare aterosclerotica ha proposto contiene una serie di considerazioni relative al paziente con DMT2 e riportate sopra, che sono riassunte di seguito:

- Nuova attenzione alla stratificazione del rischio cardiovascolare/cardiometabolico (SCORE2-SCORE2-OP).
- Target di colesterolo LDL e utilizzo anche combinato di farmaci vecchi e nuovi.
- Misurazione di lipoproteina(a) almeno una volta nella vita.
- Riconoscere/non sottovalutare la presenza di ipertrigliceridemia e trattarla.

Il futuro in questo ambito sta vedendo numerosi avanzamenti in area diagnostica e terapeutica, ma anche nell'area della prevenzione e accurata definizione del rischio cardiovascolare individuale mediante la applicazione della medicina di precisione e di algoritmi di intelligenza artificiale e machine learning per la accurata stratificazione dei pazienti (22).

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. *Lancet*. 2020; 396:1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42:3227-3337.
3. Magni P. The sex-associated burden of atherosclerotic cardiovascular diseases: an update on prevention strategies. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2023; 211:111805. doi: 10.1016/j.mad.2023.111805.
4. Gerdts E, Novella S, Devaux Y, Magni P, Marti HP, Sopic M, Kararigas G. Biological Sex and Cardiovascular Disease Prevention in Systemic Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2025; 45(11):1973-1982. doi: 10.1161/ATVBAHA.125.322092.
5. Munjas J, Vladimirov S, Ratkovic T, Comi L, Giglione C, Tanaskovic I, Gojkovic T, Rakic B, Davidovic A, Vukmirovic L, Milanov M, Cvijanovic D, Magni P, Sopic M. Toward precision medicine in atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from omics data into sex differences. *Curr Atheroscler Rep*. 2025; 28(1):5. doi: 10.1007/s11883-025-01380-1.
6. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin B, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(9):715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
7. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
8. Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2023; 20(10):685-695. doi: 10.1038/s41569-023-00877-z.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

10. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2025; 409:120479. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479.
11. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
12. Amigó N, Torné P, Nordestgaard LT, Di Giacomo-Barbagallo F, Merino C, Magni P, González-Lleó A, Andreychuk N, Catapano AL, Masana L, Ibarretxe D. Triglycerides as Determinants of Global Lipoprotein Derangement: Implications for Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(17):8284. doi: 10.3390/ijms26178284.
13. Nasrallah N, Atallah M, Harb T, Gerstenblith G, Leucker TM. Lipoprotein(a) in clinical practice: Risk stratification and therapeutic strategies. *Eur J Clin Invest*. 2025; Oct 3:e70127. doi: 10.1111/eci.70127.
14. Curia MC, Pignatelli P, D'Antonio DL, D'Ardes D, Olmastroni E, Scorpiglione L, Cipollone F, Catapano AL, Piattelli A, Bucci M, Magni P. Oral Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum Abundance in Subjects in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention, with or without Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Biomedicines*. 2022; 10(9):2144. doi: 10.3390/biomedicines10092144.
15. Mattavelli E, Olmastroni E, Bonofiglio D, Catapano AL, Baragetti A, Magni P. Adherence to the Mediterranean Diet: Impact of Geographical Location of the Observations. *Nutrients*. 2022; 14(10):2040. doi: 10.3390/nu14102040.
16. Kaiser M, Tran E, Parikh MA, Turitto G, Frishman WH, Peterson SJ. Microplastics: A Modifiable Cardiac Risk Factor. *Cardiol Rev*. 2026; Jan 13. doi: 10.1097/CRD.0000000000001174. Online ahead of print.
17. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023; 44(28):2544-2556. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260.
18. SCORE2-OP Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021; 42(25):2455-2467. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.
19. Berisha H, Hattab R, Comi L, Giglione C, Migliaccio S, Magni P. Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients*. 2025; 17(5):776. doi: 10.3390/nu17050776.
20. Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, Magni P, März W, Masana L, Mello E Silva A, Reiner Z, Ros E, Vrablik M, Zambon A, Zamorano JL, Stock JK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients. A Statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021; 325:99-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039.
21. Zambon A, Gentile L, Galimberti F, Manzato E, Giacari A, Sesti G, Belfiore A, Norata GD, Temporelli PL, Frulloni L, Bucci M, Poli A, Arca M, Averna M, Catapano AL. Consensus document on the role of plasma triglycerides in cardiovascular disease from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025; 35(12):104214. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104214.
22. Sopic M, Vilne B, Gerdtts E, Trindade F, Uchida S, Khatib S, Wettinger SB, Devaux Y, Magni P; EU-AtheroNET COST Action CA21153. Multiomics tools for improved atherosclerotic cardiovascular disease management. *Trends Mol Med*. 2023; 29(12):983-995. doi: 10.1016/j.molmed.2023.09.004.

Come e quando iniziare l'intervento precoce per la prevenzione del diabete

How and when to start early intervention to prevent diabetes

Maria Resilde Natale¹, Silvia Sergi¹, Teresa Vanessa Fiorentino²

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601d>

ABSTRACT

Growing evidence has demonstrated that prediabetes conditions, characterized by increased blood glucose levels which are below the diabetic thresholds, confer not only an increased risk of developing type 2 diabetes but are also associated with an increased risk of cardiovascular diseases. Lifestyle interventions and pharmacologic approaches resulting in weight loss have been shown to prevent progression to diabetes, thus highlighting the unmet need of an early identification of high risk subjects to target more efficiently preventive strategies.

KEYWORDS

Prediabetes, type 2 diabetes, obesity, lifestyle intervention, pharmacologic interventions.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica che colpisce milioni di persone nel mondo e l'incidenza è in continuo aumento. Rappresenta una delle sfide sanitarie più importanti a livello globale. L'aumento esponenziale dell'incidenza è strettamente legato ai cambiamenti nello stile di vita, all'obesità e all'invecchiamento della popolazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che circa il 90% dei casi di diabete siano di tipo 2. La prevenzione primaria è una strategia fondamentale per ridurre e limitare la crescente incidenza della malattia, i costi sanitari e le complicanze associate (1). Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che mo-

difiche dello stile di vita (dieta, attività fisica e controllo del peso) e/o approcci farmacologici possano prevenire o ritardare lo sviluppo della malattia diabetica nei soggetti a rischio. Dunque, è fondamentale l'identificazione precoce dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete che potrebbero maggiormente beneficiare di misure preventive (1). Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di diabete di tipo 2 ricordiamo: sovrappeso e obesità, soprattutto l'accumulo di grasso viscerale (1); inattività fisica, che riduce la sensibilità insulinica (2); dieta ricca di zuccheri semplici, grassi saturi e povera di fibre (3); età avanzata; storia familiare di diabete; storia di diabete gestazionale; ipertensione arteriosa e dislipidemia (WHO, 2023); condizioni di prediabete (1).

In questa rassegna verranno illustrati i criteri per l'identificazione dei soggetti con prediabete e i risultati degli studi che hanno valutato l'efficacia di interventi su cambiamenti dello stile di vita e/o farmacologici sul rischio di sviluppare diabete tipo 2.

CRITERI DIAGNOSTICI DEL PREDIABETE

Il prediabete o iperglicemia intermedia è una condizione di alterato metabolismo glucidico che spesso precede l'insorgenza del diabete conclamato. È stato dimostrato che i soggetti con prediabete hanno un aumentato rischio di sviluppare non solo diabete mellito ma anche eventi cerebro-cardiovascolari, insufficienza renale cronica,

Tabella 1 ♦ Criteri diagnostici prediabete e diabete proposti da ADA, IDF e WHO

PARAMETRO	ADA		IDF		WHO	
	PREDIABETE	DIABETE	PREDIABETE	DIABETE	PREDIABETE	DIABETE
Glicemia a digiuno (FPG)	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL	110-125 mg/dL	≥126 mg/dL
Glicemia a 2 h (2h-PG)	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL
Glicemia a 1 h (1h-PG)	--	--	155-208 mg/dL	≥209 mg/dL	--	--
HbA1c (%)	5.7-6.4%	≥6.5%	5.7-6.4%	≥6.5%	non raccomandata per diagnosi	≥6.5% (in contesti selezionati)

Tabella 2 ♦ Criteri per lo screening del diabete o del prediabete negli adulti asintomatici

1. Lo screening dovrebbe essere considerato negli adulti con sovrappeso o obesità con BMI ≥25 kg/m ² (≥23 kg/m ² negli individui di origine asiatica) che presentano uno o più dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> • Parente di primo grado con diabete. • Appartenenza etnica ad alto rischio (es. afroamericano, latino, nativo americano, asiatico, americano di origine asiatica). • Storia di malattie cardiovascolari. • Ipertensione (≥130/80 mmHg o in terapia antipertensiva). • Colesterolo HDL <35 mg/dL (<0.9 mmol/L) e/o trigliceridi ≥250 mg/dL (≥2.8 mmol/L). • Donne con sindrome dell'ovaio policistico. • Inattività fisica. • Altre condizioni associate a insulino-resistenza (es. grave obesità, acanthosis nigricans, steatosi epatica disfunzionale-metabolica).
2. Persone con prediabete (HbA1c ≥5.7% (≥39 mmol/mol), IGT o IFG) devono essere testate ogni anno.
3. Donne con storia di diabete gestazionale (GDM) devono essere testate almeno ogni 1-3 anni.
4. Per tutte le altre persone, lo screening dovrebbe iniziare a partire dai 35 anni di età.
5. Se i risultati sono nella norma, il test va ripetuto almeno ogni 3 anni, con frequenza maggiore in base ai risultati iniziali e al rischio individuale.
6. Altri gruppi ad alto rischio Persone con HIV, esposizione a farmaci ad alto rischio, malattia parodontale, o storia di pancreatite dovrebbero essere monitorate attentamente.

Abbreviazioni:

GDM: diabete mellito gestazionale,

IFG: alterata glicemia a digiuno,

IGT: ridotta tolleranza al glucosio

demenza e cancro (4). I criteri per definire le condizioni di prediabete hanno subito dei cambiamenti negli ultimi anni (5). Le due categorie di tolleranza glucidica notoriamente associate a un aumentato rischio di diabete tipo 2 sono l'alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glucose, IFG) e l'alterata tolleranza glucidica (Impaired Glucose Tolerance, IGT). La condizione di IFG viene definita da valori di glicemia a digiuno compresi tra 110-125 mg/dL secondo i criteri proposti dalla WHO, e da valori di glicemia a digiuno compresi tra 100-125 mg/dL secondo le raccomandazioni dell'ADA. La condizione di IGT è definita da livelli di glicemia dopo 2 ore (2h-PG) dal carico orale di glucosio (eseguito con 75 g) (OGTT) compresi tra 140 e 199 mg/dL. Inoltre, secondo i criteri dell'ADA, anche la determinazione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c) compresi tra 5.7 e 6.4% identifica soggetti con elevato rischio di sviluppare diabete (5, 6) (Tab. 1). Secondo le raccomandazioni dell'ADA, la valutazione del metabolismo glucidico mediante determinazione dei livelli di glicemia a digiuno, HbA1c e 2h-PG dovrebbe essere effettuata nei soggetti con età superiore a 35 anni, nei soggetti con sovrappeso/obesità e familiarità per diabete, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, dislipidemia e steatosi epatica (6, 7) (Tab. 2).

GLICEMIA A UN'ORA DAL CARICO ORALE DI GLUCOSIO (1H-PG)

È stato osservato che tra i soggetti con normale tolleranza glucidica (NGT), condizione classicamente ritenuta a basso rischio di diabete, circa il 30-40% dei soggetti sviluppa diabete (8), suggerendo che l'esclusiva misurazione

di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA1c non è sufficiente a riconoscere tutti i soggetti ad aumentato rischio di diabete. Negli ultimi anni è emerso che la glicemia alla prima ora durante OGTT (1h-PG) può rappresentare un parametro utile per identificare soggetti ad elevato rischio di diabete. Inoltre, è stato osservato che i soggetti con NGT e iperglicemia a un'ora durante OGTT presentano non solo un aumentato rischio di sviluppare diabete ma anche un peggior profilo cardio-metabolico con un aumentato rischio di danno d'organo e mortalità totale e cardiovascolare. Sulla base di queste evidenze l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha recentemente raccomandato la determinazione dei livelli di 1h-PG per la diagnosi di prediabete utilizzando i valori compresi tra 155-208 mg/dL, in aggiunta a glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA1c (9, 10-19).

Fisiopatologia del prediabete

Diverse alterazioni metaboliche note per essere coinvolte nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2 sono state riscontrate negli individui con prediabete (Fig. 1). In particolare, numerosi studi hanno riportato che i soggetti con iperglicemia alla prima ora durante OGTT, così come i soggetti con IFG e/o IGT presentano una ridotta sensibilità insulinica periferica (20). Parallelamente, le cellule

β -pancreatiche perdono progressivamente la loro capacità di compensare l'aumentata resistenza insulinica periferica, con riduzione dell'oscillazione pulsatile dell'insulina, ritardo della prima fase secretoria e prolungamento della seconda fase, fino alla diminuzione del "disposition index" (insulin sensitivity \times secrezione insulinica) che segna l'incapacità di mantenere la glicemia post carico nei limiti fisiologici (21). Il prediabete non è un problema isolato del pancreas, ma è la risultante di un network metabolico multi-organo (disfunzione cerebrale, alterazioni del microbiota, infiammazione e disfunzione del tessuto adiposo e resistenza insulinica epatica):

- L'insulina esercita un'azione diretta su specifiche aree cerebrali, come l'ipotalamo e la corteccia prefrontale, dove regola la sazietà, la spesa energetica e il tono autonomo. In condizioni di prediabete, si sviluppa una resistenza insulinica cerebrale, che contribuisce all'aumento dell'appetito, all'obesità viscerale e alla progressione verso il diabete mellito di tipo 2 (22).
- Nel prediabete si osservano profonde alterazioni della composizione del microbiota intestinale, con una riduzione delle specie benefiche produttrici di acidi grassi a catena corta (SCFA) - come *Faecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila* - e un incre-

Figura 1 ◆ Fisiopatologia del prediabete

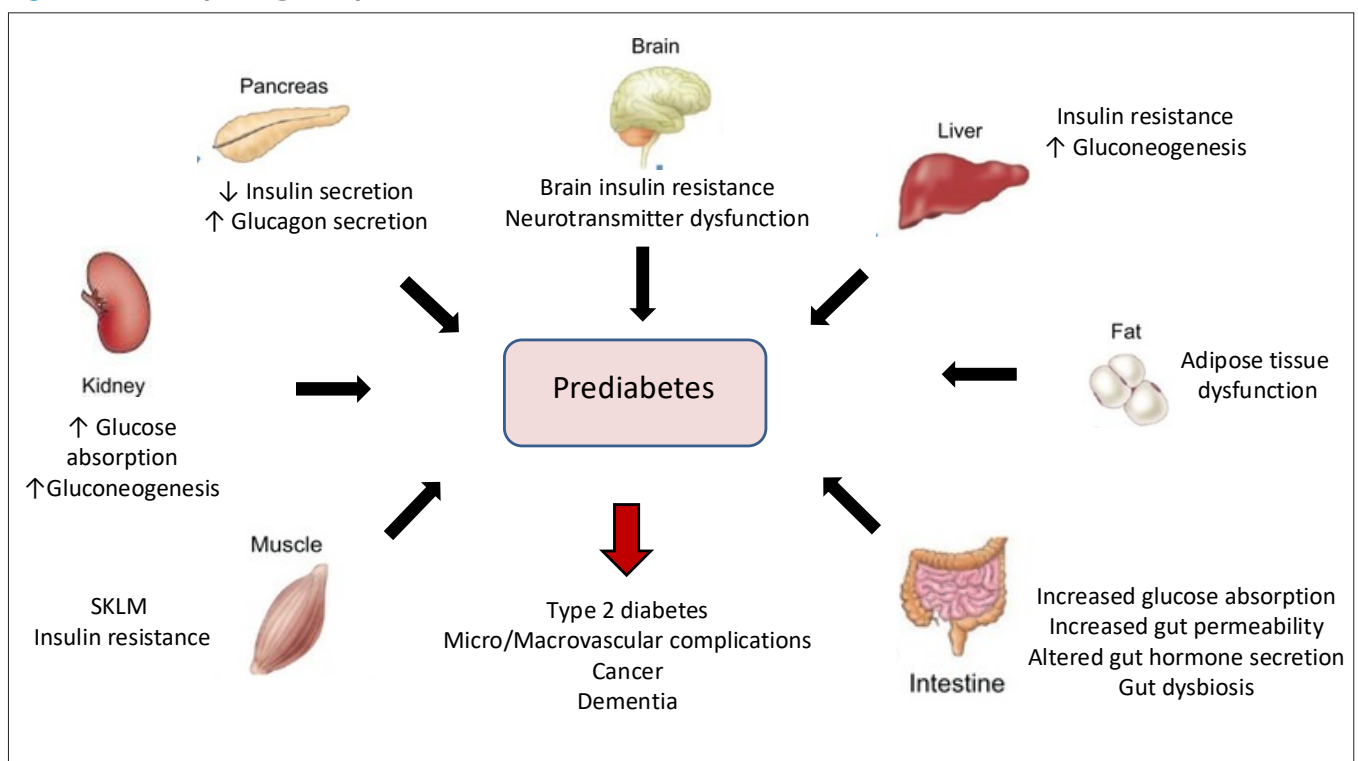


Tabella 3 ♦ Risultati degli studi su attività fisica, dieta ed utilizzo di farmaci

STUDIO	INTERVENTO	FOLLOW-UP	OUTCOME RR (95% CI)
Swinburn et al, 2001 (36)	Dieta	5.0 y	0.70 (0.26-1.88)
PREDIMED Study (33)	Dieta	4 y	0.48 (0.27-0.86)
DPP, 2002, 2009 (2)	Dieta ed attività fisica	5.7 y	0.68 (0.63-0.73)
DPPOS (31)	Dieta ed attività fisica	15 y	0.73 (0.65-0.83)
DPS, 2001, 2013 (37)	Dieta ed attività fisica	9.0 y	0.63 (0.54-0.73)
Da Qing, 1997, 2008 (38)	Dieta ed attività fisica	9.4 y	0.86 (0.81-0.92)
DPP, 2002, 2003 (2)	Metformina	2 y	0.76 (0.68-0.85)
DPPOS (31)	Metformina	15 y	0.82 (0.72-0.93)
Act Now Study, 2011 (50)	Pioglitazone	2.4 y	0.28 (0.16-0.49)
IRIS, 2016 (53)	Pioglitazone	4.8 y	0.48 (0.33-0.69)
SCALE, 2017 (54)	Liraglutide	3 y	0.21 (0.13-0.34)
SELECT, 2024 (55)	Semaglutide	3 y	0.27 (0.24-0.31)
STEP 10, 2024 (56)	Semaglutide	1 y	0.19 (0.08-0.45)
SURMOUNT-1, 2025 (57)	Tirzepatide	3 y	0.12 (0.1-0.2)
Rossing P et al, 2022 (59)	Dapagliflozin	2.5 y	0.67 (0.51-0.88)

mento di batteri pro-infiammatori appartenenti ai generi *Bacteroides* e *Ruminococcus* (23). Gli SCFA (acetato, propionato e butirato) svolgono un ruolo metabolico chiave: migliorano la sensibilità insulinica, modulano la secrezione di ormoni enteroendocrini come GLP-1 e PYY, e contribuiscono al mantenimento dell'integrità della barriera intestinale (24). Nel complesso, la disbiosi intestinale nel prediabete non rappresenta solo un epifenomeno metabolico, ma un vero modulatore causale della fisiopatologia: altera la comunicazione tra intestino, fegato, tessuto adiposo e cervello, contribuendo a instaurare un circolo vizioso di infiammazione, insulino-resistenza e disfunzione metabolica sistemica (25). Inoltre, nel prediabete così come nel diabete sono state riscontrate diverse alterazioni funzionali e strutturali della mucosa intestinale, tra cui un'aumentata espressione duodenale dei trasportatori del glucosio Sodium-Glucose Cotransporter 1 (SGLT-1) e Glucose Transporter 2 (GLUT-2) con conseguente accelerato assorbimento intestinale degli zuccheri introdotti con la dieta e una compromissione della barriera mucosale e aumentata permeabilità intestinale (26, 27).

- Il tessuto adiposo non è soltanto un deposito energetico, ma un organo endocrino e immuno-metabolico.

Nel prediabete, la sua espansione eccessiva comporta ipossia, fibrosi, stress ossidativo e infiltrazione macrofagica, con produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6) e riduzione di adiponectina, che peggiorano la sensibilità insulinica sistemica (28). In parallelo, la lipolisi incontrollata rilascia acidi grassi non esterificati (NEFA), che promuovono lipotossicità e accumulo di lipidi ectopici in fegato, muscolo e pancreas, accelerando la progressione verso il diabete manifesto (29).

- In condizioni di prediabete, l'insulina perde la capacità di sopprimere la gluconeogenesi epatica, causando iperglicemia (30). L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia che ne deriva promuovono l'accumulo di lipidi nel fegato con conseguente attivazione di pathways pro-infiammatori e pro-fibrotici.

INTERVENTI SU STILE DI VITA

Gli interventi comportamentali sono il pilastro della prevenzione. L'Outcomes Study (DPPOS) è uno dei più importanti studi randomizzati sulla prevenzione del diabete che ha coinvolto oltre 3.000 soggetti con prediabete negli Stati Uniti. Ha dimostrato che un intervento intensivo

sullo stile di vita ha ridotto l'incidenza del diabete del 58% rispetto al placebo, grazie a perdita di peso e attività fisica regolare. Gli obiettivi per i partecipanti assegnati all'intervento intensivo sullo stile di vita erano di raggiungere e mantenere una riduzione di peso di almeno il 7% del peso corporeo iniziale attraverso una dieta sana, ipocalorica e povera di grassi e di impegnarsi in attività fisica di intensità moderata, come camminare a passo svelto, per almeno 150 minuti a settimana (2). Il gruppo trattato con metformina ha avuto invece una riduzione del rischio del 31% rispetto al placebo, mantenendo questi benefici per oltre 15 anni (31) (Tab. 3). Haw et al. (32) hanno ulteriormente evidenziato che gli interventi sullo stile di vita non solo ritardano l'insorgenza del diabete ma contribuiscono anche a ridurre complicanze microvascolari.

Alimentazione

Una corretta alimentazione rappresenta uno dei pilastri fondamentali nella prevenzione del diabete di tipo 2, specialmente nei soggetti con predisposizione genetica o con condizioni di prediabete. Studi clinici e meta-analisi dimostrano che un modello alimentare basato su cibi ad alta densità nutrizionale, ricco di fibre, grassi insaturi (soprattutto olio extravergine d'oliva e frutta secca), verdure, legumi e cereali integrali, e povero di zuccheri semplici e alimenti ultra-processati, può ridurre significativamente il rischio di sviluppare diabete (1, 31-36) (Tab. 3). La dieta mediterranea, in particolare, si è dimostrata efficace nel migliorare la sensibilità insulinica e il controllo glicemico, oltre a favorire la perdita di peso nei soggetti in sovrappeso. Ridurre il consumo di bevande zuccherate, carni rosse e insaccati, insieme all'aumento dell'assunzione di alimenti vegetali e pesce, è stato associato a un minor rischio di progressione da prediabete a diabete manifesto. Inoltre, una distribuzione equilibrata dei carboidrati nell'arco della giornata e la riduzione del carico glicemico dei pasti sono raccomandate per prevenire picchi glicemici postprandiali (1, 31-38). Secondo uno studio pubblicato nel 2025 da Zhu et al su "Diabetologia", una dieta caratterizzata da un apporto moderato di proteine e carboidrati si è dimostrata più efficace, nel lungo periodo, nel favorire la remissione del prediabete rispetto a un regime alimentare più ricco di proteine e povero di carboidrati. Questo effetto positivo è risultato indipendente dalla perdita di peso, suggerendo

che la qualità e il bilanciamento dei macronutrienti giocano un ruolo cruciale nel miglioramento del metabolismo glicemico (39).

Attività fisica

L'attività fisica regolare è uno strumento altamente efficace per la prevenzione primaria del diabete di tipo 2, grazie alla sua capacità di migliorare la sensibilità insulinica, ridurre la glicemia a digiuno e post-prandiale, e favorire il controllo del peso corporeo. Le raccomandazioni ADA suggeriscono almeno 150 minuti alla settimana di attività aerobica moderata-intensa (come camminata veloce, ciclismo o nuoto), distribuita su almeno 3 giorni, associata a esercizi di resistenza muscolare due volte a settimana. L'attività fisica migliora inoltre la composizione corporea, riduce l'infiammazione sistemica e agisce favorevolmente sul profilo lipidico e pressorio, tutti fattori associati al rischio metabolico (1, 2, 40-41).

Perdita di peso

La perdita di peso, anche modesta, rappresenta uno degli interventi più efficaci per la prevenzione del diabete di tipo 2, soprattutto nei soggetti con sovrappeso e obesità. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che ridurre il peso corporeo del 5-10% è sufficiente per migliorare in modo significativo la sensibilità insulinica, abbassare la glicemia a digiuno e postprandiale, ridurre i livelli di insulina circolante e migliorare il profilo infiammatorio e lipidico. La riduzione del grasso viscerale e intraepatico, in particolare, è cruciale per migliorare il metabolismo del glucosio. Anche perdite di peso inferiori al 5% hanno mostrato effetti favorevoli, sebbene in misura minore. Le linee guida internazionali raccomandano interventi intensivi sullo stile di vita finalizzati alla perdita di peso come strategia prioritaria nella prevenzione del diabete di tipo 2 (1, 2, 42-44).

Educazione e supporto

L'integrazione con l'educazione strutturata e il supporto comportamentale (coaching, counseling) aumentano l'efficacia degli interventi (44).

Tecnologia e App

Recentemente è stato dimostrato che le app mobili e i dispositivi indossabili (fit tracker, smartwatch) facilitano il monitoraggio e la motivazione del paziente (45). Tutta-

via, è importante che includano tecniche di cambiamento comportamentale validate.

TERAPIA FARMACOLOGICA

L'impiego della terapia farmacologica nel prediabeto rappresenta un ambito ad oggi in rapida evoluzione, affiancando le strategie di intervento basate sulle modifiche dello stile di vita, che rimangono il cardine nel campo della prevenzione. Tra i farmaci più studiati figura la metformina, che ha dimostrato di ridurre del 31% l'incidenza di diabete rispetto al placebo (2). Negli ultimi anni, l'attenzione si è spostata verso gli agonisti del recettore GLP-1 e, più recentemente, verso gli agonisti duali del GIP/GLP-1 come la tirzepatide, che hanno dimostrato di avere non solo un significativo impatto positivo sul peso corporeo ma anche sul profilo di rischio cardiometabolico e sulla progressione verso il diabete mellito di tipo 2 (Tab. 3). Questi risultati suggeriscono che l'intervento farmacologico nel prediabeto può svolgere il ruolo di strategia preventiva attiva, in grado di modificare il decorso naturale della malattia. Tuttavia, restano aperti interrogativi su durata del trattamento, costo-efficacia e sostenibilità a lungo termine.

Metformina

L'impiego della metformina nella gestione del prediabeto è supportato da solide evidenze cliniche, in particolare nei soggetti ad alto rischio di progressione verso il diabete mellito di tipo 2. Lo studio cardine ha dimostrato che la metformina, somministrata a una dose di 850 mg due volte al giorno, riduce l'incidenza di diabete del 31% rispetto al placebo, con un'efficacia particolarmente marcata nei soggetti obesi ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), nei più giovani (<60 anni) e nelle donne con pregresso diabete gestazionale (2). A differenza degli interventi sullo stile di vita, la metformina agisce principalmente migliorando la sensibilità insulinica epatica e riducendo la produzione endogena di glucosio, senza però influire in modo diretto sulla funzione β -cellulare (46). Le attuali linee guida ADA e IDF raccomandano di considerare la metformina come opzione terapeutica nei soggetti con prediabeto ad alto rischio, soprattutto quando non vi è risposta adeguata alla modifica dello stile di vita o nei casi in cui essa non sia sostenibile (47, 48). Inoltre, dati più recenti suggeriscono che l'uso della metformina possa contribuire

anche alla riduzione del rischio cardiovascolare e della steatosi epatica non alcolica, condizioni frequentemente associate al prediabeto (49). Tuttavia, nonostante il favorevole profilo di sicurezza e i costi contenuti, l'adozione della metformina nel prediabeto rimane limitata nella pratica clinica, anche per la mancanza di approvazione formale da parte di molte agenzie regolatorie per questa indicazione.

Pioglitazone

L'utilizzo del pioglitazone, agonista del recettore PPAR- γ , è stato ampiamente studiato per la prevenzione della progressione del prediabeto verso il diabete mellito di tipo 2. Diversi studi clinici hanno evidenziato l'efficacia del pioglitazone nel migliorare la sensibilità insulinica e ridurre l'incidenza di diabete nei soggetti con IFG o IGT (50-53). In una revisione della letteratura condotta dall'*American Academy of Family Physicians* (2021), è stata riportata una riduzione assoluta del rischio di progressione a diabete pari all'11,3% rispetto al placebo (51). Risultati simili sono emersi dallo studio IRIS, un trial randomizzato che ha coinvolto pazienti con insulino-resistenza senza diabete conclamato: il trattamento con pioglitazone ha determinato una riduzione significativa del rischio di sviluppare diabete durante un follow-up medio di 4,8 anni (52). Un'analisi post-hoc dello stesso studio ha inoltre mostrato che nei soggetti con prediabeto il pioglitazone riduceva sia il rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti, sia quello di transizione al diabete (riduzione relativa del rischio del 53%) (53). Inoltre, l'ADA riconosce che il pioglitazone, agendo sul metabolismo glicidico e lipidico, possa potenzialmente migliorare la steatosi o la steato-epatite anche in soggetti con prediabeto (47).

AGONISTI DEL RECETTORE GLP-1 ED AGONISTI DUALI DEL GIP/GLP-1

Liraglutide

La liraglutide, un analogo del GLP-1, ha mostrato risultati promettenti nella prevenzione della progressione del prediabeto verso il diabete mellito di tipo 2, grazie alla sua duplice azione nel miglioramento della secrezione insulinica glucosio-dipendente e nella riduzione dell'appetito e del peso corporeo. Lo studio SCALE (Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence), un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco, ha valutato l'effi-

cacia della liraglutide 3,0 mg in soggetti con sovrappeso o obesità e prediabete. Dopo tre anni di trattamento, il 66% dei partecipanti trattati con liraglutide ha raggiunto una condizione di normoglicemia, rispetto al 36% del gruppo placebo, e la progressione a diabete è risultata significativamente ridotta (54). Inoltre, i benefici metabolici della liraglutide si sono accompagnati a una riduzione media del peso corporeo di circa l'8% rispetto al basale, un fattore rilevante nel miglioramento della sensibilità insulinica e nella riduzione del rischio cardiovascolare. Sebbene ben tollerata nella maggior parte dei casi, liraglutide può essere associata a effetti gastrointestinali (nausea, vomito) e raramente a eventi avversi più seri, come pancreatite e patologie delle vie biliari, soprattutto nei soggetti con perdita di peso rapida. Pertanto, la liraglutide rappresenta una strategia terapeutica efficace per la prevenzione del diabete di tipo 2 nei soggetti con prediabete ad alto rischio, in particolare in presenza di obesità.

Semaglutide

Nel trial SELECT, Kahn et al (2024) hanno valutato l'effetto di semaglutide 2,4 mg a somministrazione settimanale sulla progressione e regressione dello stato di alterazione glicemica in 17.604 soggetti con sovrappeso o obesità, ma senza diabete conclamato, tutti affetti da malattia cardiovascolare preesistente. Dopo un follow-up di circa 176 settimane, semaglutide si è dimostrata efficace non solo nel ridurre in modo significativo la progressione verso il diabete mellito di tipo 2, ma anche nella regressione alla normoglicemia. L'effetto complessivo risultava in parte mediato dalla perdita di peso, suggerendo un contributo metabolico diretto della semaglutide sul miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione β -cellulare (55). Risultati analoghi sono stati riportati nel trial STEP 10, condotto su una popolazione più piccola ma selezionata di soggetti con obesità e prediabete, senza malattia cardiovascolare nota. In tale contesto, è stata osservata una marcata riduzione del peso corporeo e una regressione alla normoglicemia in oltre l'80% dei partecipanti nel gruppo trattato con semaglutide 2,4 mg per 52 settimane versus il 14% nel gruppo randomizzato a placebo (56). Tuttavia, la diversa durata dei follow-up e le eterogeneità delle popolazioni studiate suggeriscono la necessità di ulteriori ricerche per chiarire la durabilità degli effetti e l'impatto della sospensione del trattamento sul mantenimento della normoglicemia.

Tirzepatide

Tirzepatide è un farmaco innovativo che agisce come agonista duale dei recettori del GLP-1 e GIP, con effetti sinergici sulla riduzione del peso corporeo e sul miglioramento del controllo glicemico. Nel trial SURMOUNT-1 (57), la tirzepatide è stata valutata per indurre calo ponderale e prevenire l'insorgenza di diabete in 2.539 adulti con obesità o sovrappeso. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere tirzepatide (con una posologia di 5, 10 o 15 mg a somministrazione settimanale) oppure placebo, per 72 settimane. Il trattamento ha determinato una perdita di peso media fino al -22.9% rispetto al -2.1% del placebo, con miglioramenti significativi dei parametri glicemici, lipidici e pressori. Inoltre, il trial ha dimostrato l'efficacia del trattamento con tirzepatide riducendo la progressione verso il diabete mellito di tipo 2 nella sottopopolazione con prediabete al basale dopo 3 anni di follow-up (meno dell'1% nel gruppo tirzepatide contro circa il 13% nel gruppo placebo). Ulteriormente, oltre il 90% dei soggetti con prediabete ha raggiunto la condizione di normoglicemia, indicando un notevole effetto preventivo. Il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello già noto per la classe degli agonisti incretinici (57).

Inibitori di SGLT-2

Nauck et al (58) suggeriscono che gli inibitori di SGLT2 possano offrire un beneficio nella prevenzione del diabete che va oltre la semplice riduzione della glicemia. Secondo gli autori, il meccanismo d'azione di questi farmaci comprende non solo l'eliminazione renale del glucosio, ma anche effetti metabolici e tissutali pleiotropici, quali la riduzione del carico glucidico, l'attenuazione dello stress ossidativo, la modulazione dell'infiammazione e un miglioramento della sensibilità insulinica e della funzione delle cellule β -pancreatiche. In questo contesto, l'uso di un SGLT2i in soggetti a rischio di sviluppare diabete potrebbe rallentare la progressione verso la disfunzione β -cellulare e l'insulino-resistenza che caratterizzano il prediabete. L'ipotesi è che tali effetti contribuiscano a modificare il corso della malattia, offrendo una strategia preventiva più completa rispetto al semplice controllo glicemico (58). In particolare, dall'analisi in pool dei dati provenienti dai trial randomizzati DAPA-CKD e DAPA-HF svolta da Rossing et al (59), emerge come dapagliflozin sia in grado di ridurre l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2 in pazienti con malattia renale cronica o scompenso

cardiaco. Tale effetto protettivo è evidente soprattutto nei soggetti con età inferiore a 65 anni e BMI superiore a 30 kg/m² (59). Recenti evidenze suggeriscono un potenziale ruolo dell'empagliflozin nella prevenzione del diabete nei soggetti con prediabete e alto rischio cardiovascolare. Empagliflozin ha dimostrato di migliorare il profilo glicemico, ridurre il peso corporeo e aumentare la sensibilità insulinica, suggerendo un possibile effetto preventivo sullo sviluppo del diabete di tipo 2 (60). Tuttavia, sebbene i dati siano promettenti, ulteriori studi prospettici e di lunga durata sono necessari per stabilire efficacia e sicurezza dell'uso di SGLT-2 inibitori nella prevenzione del diabete tipo 2 in soggetti a rischio.

CONCLUSIONI

Secondo le attuali evidenze, gli interventi sullo stile di vita si confermano come cardine nella prevenzione dello sviluppo del diabete mellito di tipo 2. Nei soggetti con sovrappeso o obesità, le linee guida dell'ADA raccomandano un programma intensivo di modifiche comportamentali finalizzato a un calo ponderale di almeno il 7% rispetto al peso iniziale, ottenuto attraverso una dieta ipocalorica equilibrata a stampo mediterraneo e almeno 150 minuti settimanali di attività fisica a intensità moderata. Tuttavia, la loro efficacia a lungo termine è spesso limitata. La terapia farmacologica rappresenta, dunque, un'importante strategia complementare. La metformina si conferma utile nei pazienti ad alto rischio, così come i farmaci di nuova generazione come gli agonisti del GLP-1, gli agonisti duali di GIP/GLP-1 e gli inibitori di SGLT2 hanno dimostrato di ridurre in modo significativo la progressione verso il diabete (Tab. 3), favorendo la regressione alla normoglicemia e migliorando il profilo cardiovascolare e renale. Secondo una recente meta-analisi interventi combinati su dieta e attività fisica e/o terapia farmacologica riducono in maniera significativa il rischio di sviluppare diabete nei soggetti ad elevato rischio con un *number needed to treat* pari a 25 (32). Un'identificazione precoce e l'accurata fenotipizzazione dei soggetti a maggiore rischio consentono di indirizzare le strategie di intervento in modo più mirato ed efficace. L'integrazione di interventi comportamentali e terapie farmacologiche può dunque modificare il decorso naturale del prediabete, delineando una strategia di prevenzione attiva e personalizzata del diabete mellito di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(Suppl 1):S27-S49.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7; 346(6):393-403.
3. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, Akbaraly T. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019 Jul; 24(7):965-986.
4. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, Roden M, Herder C. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022; 65(2):275-285.
5. Makaroff LE. The need for international consensus on prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jan; 5(1):5-7.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1):S1-S135.
7. Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
8. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, et al. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29(7):1613-1618.
9. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 32(2): 281-286, 2009.
10. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103(9): 3131-3143, 2018.
11. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007; 30(6):1544-1548.
12. Oh TJ, Lim S, Kim KM, et al. One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose

- homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. *Clin Endocrinol.* 2017; 86(4):513-519.
13. Paddock E, Hohenadel MG, Piaggi P, et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetologia.* 2017; 60(9):1704-1711.
 14. Sai Prasanna N, Amutha A, Pramodkumar TA, et al. The 1h post glucose value best predicts future dysglycemia among normal glucose tolerance subjects. *J Diabetes Complications.* 2017; 31(11):1592-1596.
 15. Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med.* 2016; 33(10):1399-1405.
 16. Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: Observations from the 24year follow-up of the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 120:221-228.
 17. Priya M, Anjana RM, Chiwanga FS, et al. 1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15(6):497-502.
 18. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(10): 3744-3751.
 19. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2018; 41(1): 171-177.
 20. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(Suppl 2):S157-S163.
 21. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003; 46(1):3-19.
 22. Heni M. The insulin resistant brain: impact on whole-body metabolism and body fat distribution. *Diabetologia.* 2024 Jul; 67(7):1181-1191. doi: 10.1007/s00125-024-06104-9.
 23. Rathi KK, Kumari N, Javaid MD, Saleem U, Mortensen E, Zhou Y, Maheshwari N. Gut microbiome and prediabetes: a review. *Front Bacteriol.* 2023; 2:1242297.
 24. Hur KY, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J.* 2015 Jun; 39(3):198-203. doi: 10.4093/dmj.2015.39.3.198.
 25. Chang WL, et al. Gut Microbiota in Patients with Prediabetes. *Nutrients.* 2024; 16(8):1105.
 26. Fiorentino TV, Suraci E, Arcidiacono GP, Cimellaro A, Mignogna C, Presta I, Andreozzi F, Hribal ML, Perticone F, Donato G, Luzza F, Sesti G. Duodenal Sodium/Glucose Cotransporter 1 Expression Under Fasting Conditions Is Associated With Postload Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1; 102(11):3979-3989.
 27. De Vito F, Marasco R, Suraci E, Facciolo A, Hribal ML, Sesti G, Andreozzi F, Luzza F, Fiorentino TV. FXR Stimulation by Obeticholic Acid Treatment Restores Gut Mucosa Functional and Structural Integrity in Individuals With Altered Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2025 Aug 1; 74(8):1399-1410.
 28. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Mar 1; 320(3):C375-C391.
 29. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome-an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Mar; 1801(3):338-349.
 30. Nogueira JP, Cusi K. Role of Insulin Resistance in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in People With Type 2 Diabetes: From Bench to Patient Care. *Diabetes Spectr.* 2024 Winter; 37(1):20-28.
 31. Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(11):866-875.
 32. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Narayan KMV. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(12):1808-1817.
 33. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011 Jan; 34(1):14-19.
 34. Ley SH, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014; 383(9933):1999-2007.

35. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome: A Randomized Trial. *JAMA*. 2004; 292(12):1440-1446.
36. Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care*. 2001; 24(4):619-624.
37. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. 2013; 56(2):284-293.
38. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371(9626):1783-1789.
39. Zhu R, Guo J, Huttunen-Lenz M, et al. Long-term effects of dietary protein and carbohydrate quality on prediabetes remission: results from the PREVIEW randomised multinational diabetes prevention trial. *Diabetologia*. 2025 Oct 15; 69(1):81-92.
40. Colberg SR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association joint position statement. *Diabetes Care*. 2010; 33(12):e147-e167.
41. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 May 4; 305(17):1790-1799.
42. Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1343-1350.
43. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10; 391(10120):541-551.
44. Funnell M, Anderson RM. Empowerment and self-management of diabetes. *Clin Diabetes*, 2004; 22(3):123-127.
45. Fadhil A, Wang Y. Health Behaviour Change Techniques in Diabetes Management Apps: A Systematic Review. *arXiv.1904.09884*. 2019. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1904.09884>
46. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003; 63(18):1879-1894.
47. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1):S39-S45.
48. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care*. 2023.
49. Garcia D, Hellberg K, Chaix A, et al. Genetic liver-specific AMPK activation protects against diet-induced obesity and NAFLD. *Cell Rep*. 2019; 26(1):192-208.
50. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24; 364(12):1104-1115.
51. Ipsen EØ, Madsen KS, Chi Y, Pedersen-Bjergaard U, Richter B, Metzendorf MI, Hemmingsen B. Pioglitazone for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 19; 11(11):CD013516.
52. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14):1321-1331.
53. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 May 1; 76(5):526-535.
54. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015; 373(1):11-22.
55. Kahn SE, Deanfield JE, Jeppesen J, et al. Effect of semaglutide on regression and progression of glycemia in people with overweight or obesity but without diabetes in the SELECT trial. *Diabetes Care*. 2024; 47(8):1350-1359.
56. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, Muniraju HAK, Quiroga M, Varbo A, Lau DCW; STEP 10 Study Group. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Sep; 12(9):631-642.
57. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 2025 Mar 6; 392(10):958-971.

58. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8:1335-1380.
59. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan; 10(1):24-34.
60. Hossain ME, Khan NA, Rahman A, Chowdhury MFI, Bari S, Khan MA, Masud UW, Zakia UB, Paul SP, Tasnim N. Empagliflozin Ameliorates Progression From Prediabetes to Diabetes and Improves Hepatic Lipid Metabolism: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Aug 25; 14(8):e28367.

a cura di Sebastiano Squatrito

Le statine nell'era delle nuove terapie ipolipemizzanti: attualità, efficacia e sicurezza nel diabete *Statins in the era of new lipid-lowering therapies: Relevance, efficacy, and safety in diabetes*

Mario Luca Morieri^{1,2}, Pamela Carrer², Paola Fioretto^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova; ²Unità di Clinica Medica 3, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601e>

ABSTRACT

Over the past decades, cardiovascular mortality among individuals with diabetes has progressively declined; however, cardiovascular disease remains the leading cause of morbidity and mortality in this population. Effective control of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) therefore remains a cornerstone of cardiovascular prevention in patients with diabetes. The introduction of novel lipid-lowering therapies has renewed the debate on the current role of statins, raising questions about their relevance, clinical efficacy, and long-term safety. This narrative review critically examines these aspects in the context of contemporary evidence and clinical practice. Data from randomized controlled trials, large meta-analyses, genetic studies, and real-world evidence consistently demonstrate that LDL-C reduction achieved with statins is associated with a substantial reduction in cardiovascular risk, with comparable relative benefit in individuals with and without diabetes. Given the higher absolute cardiovascular risk in patients with diabetes, statin therapy translates into a particularly meaningful absolute risk reduction. The safety profile of statins is overall favorable. Most adverse events are infrequent and manageable, and the modest increase in incident diabetes observed in selected populations is largely outweighed by the cardiovascular benefit. Importantly, the widespread failure to achieve recommended LDL-C targets in clinical practice should not be interpreted as a limitation of statins themselves, but rather as a consequence of suboptimal treatment intensity, therapeutic inertia, and delayed use of combination therapy. In the era of novel lipid-lowering agents, statins remain the foundation of a modern, integrated, and patient-centered strategy for cardiovascular risk reduction in diabetes.

KEYWORDS

Statins, LDL cholesterol, cardiovascular prevention, diabetes mellitus, lipid-lowering therapy.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni la mortalità cardiovascolare nei soggetti con diabete mellito, soprattutto di tipo 2, si è progressivamente ridotta (1, 2), verosimilmente grazie a un approccio più integrato alla prevenzione (controllo glicemico, pressorio e lipidico) e all'introduzione di terapie con efficacia cardio- e nefroprotettiva (3). Tuttavia, il rischio cardiovascolare residuo nel paziente con diabete rimane più elevato rispetto alla popolazione generale (1, 2), rendendo la prevenzione cardiovascolare una priorità clinica ancora attuale. In questo contesto, la riduzione del colesterolo LDL (LDL-C) è uno degli interventi a più alto impatto. Le statine costituiscono da decenni la terapia di riferimento per la riduzione di LDL-C e la prevenzione degli eventi cardiovascolari, in prevenzione primaria e secondaria (3). Tuttavia, l'avvento di nuove opzioni terapeutiche ipolipemizzanti, come l'ezetimibe, l'acido bempedoico e gli inibitori di PCSK9 (oggi più accessibili rispetto al passato, in particolare in Italia), ha riaperto il dibattito sul ruolo attuale delle statine nella pratica clinica quotidiana. Sempre più frequentemente, sia tra i pazienti sia tra i professionisti sanitari non specialisti, emerge il quesito se le statine siano ancora terapie "attuali", se mantengano un'efficacia clinica rilevante e se il loro profilo di sicurezza giustifichi un utilizzo esteso nel tempo. Questo articolo si propone di affrontare in modo critico e basato sulle evidenze queste tre domande fondamentali, con particolare riferimento al paziente con diabete, cercando di chiarire il ruolo delle statine all'interno delle moderne strategie di prevenzione cardiovascolare.

LE STATINE SONO ANCORA ATTUALI?

Una prima risposta deriva dalle principali linee guida internazionali, incluse le più recenti raccomandazioni ESC/EAS sulle dislipidemie, che confermano le statine come terapia di prima linea nei pazienti che necessitano di un trattamento ipocolesterolemizzante (4, 5). Tuttavia, raccomandazioni e pratica clinica quotidiana non sempre coincidono, è quindi importante considerare i dati di utilizzo e consumo delle statine nella pratica clinica quotidiana. In Italia, le statine rappresentano tuttora il pilastro della terapia ipolipemizzante e una delle classi farmacologiche più prescritte in ambito cardiovascolare. Secondo i dati OsMed 2024 (Fig. 1), esse costituiscono la principale terapia ipolipemizzante utilizzata, sia in monoterapia sia in associazione, con atorvastatina e rosuvastatina stabilmente tra i principi attivi più prescritti.

Figura 1 ♦ Schema di utilizzo delle terapie ipolipemizzanti in Italia secondo i dati OsMed 2024

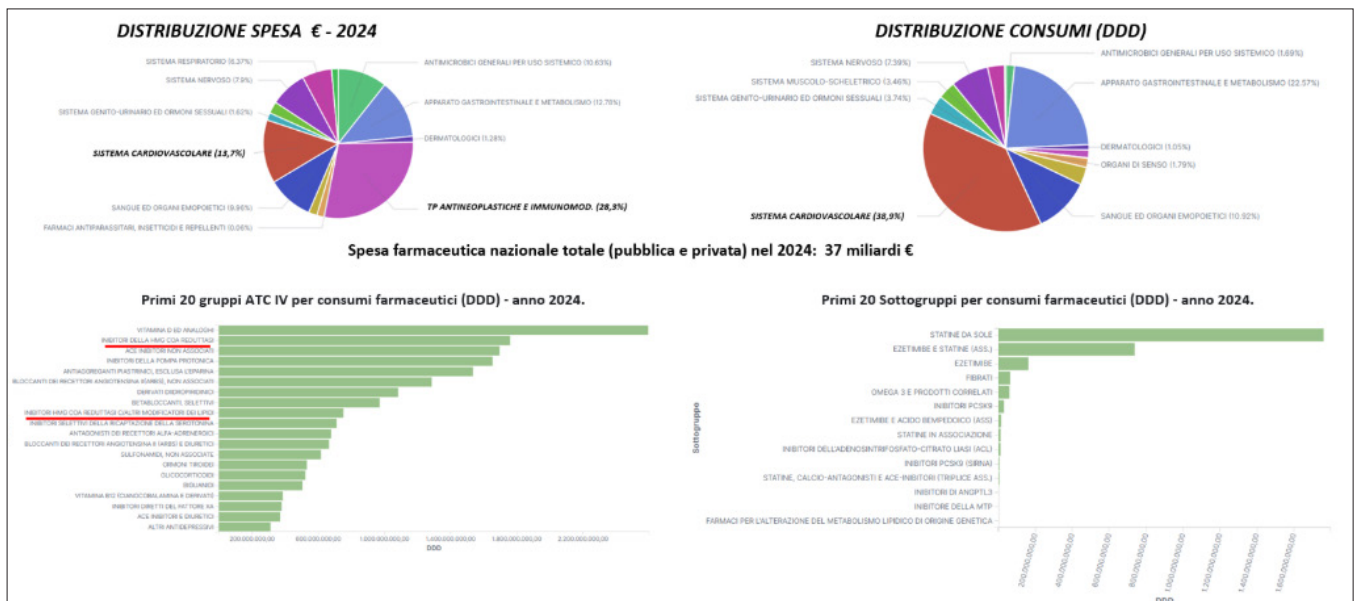
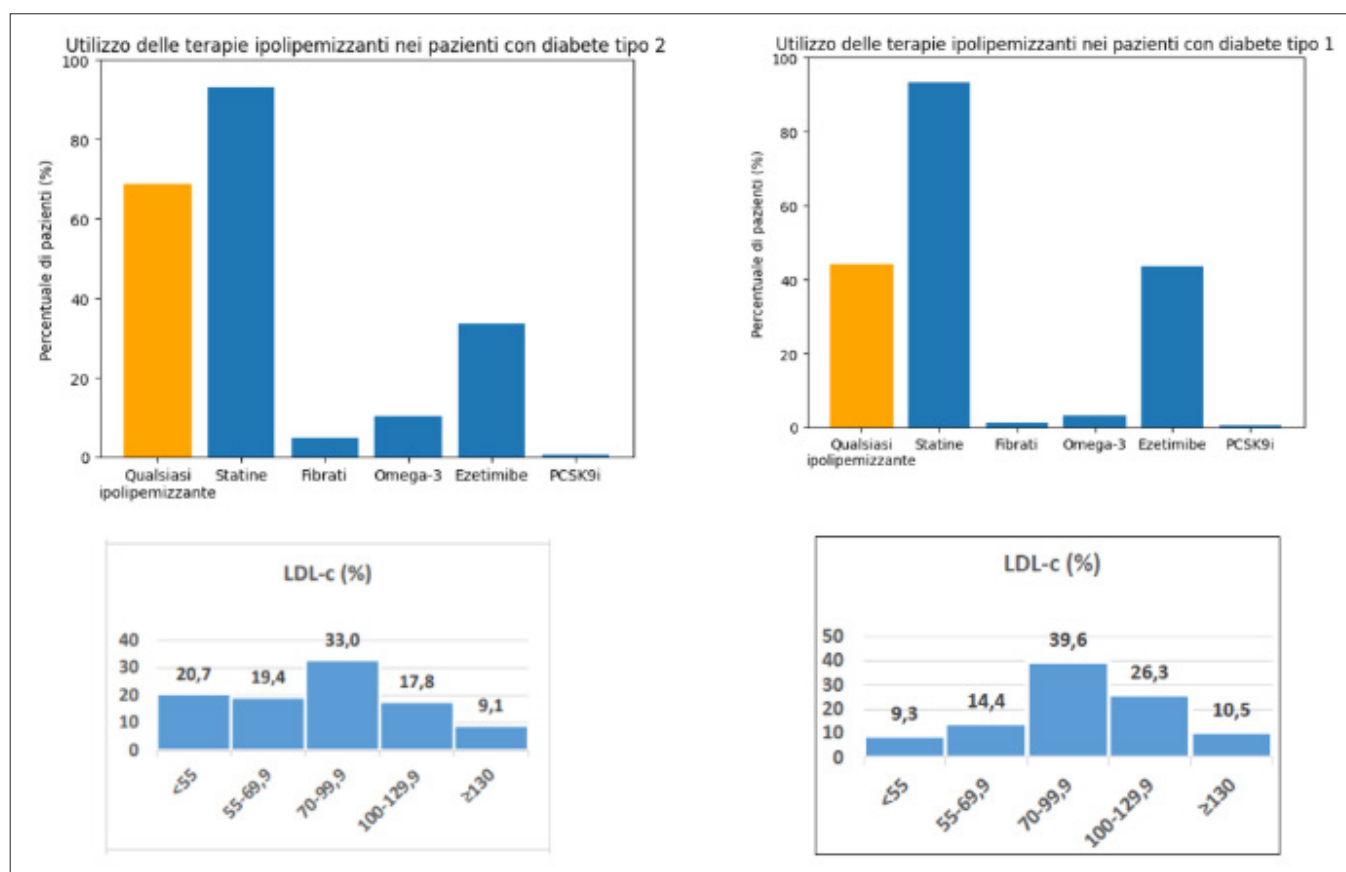


Figura 2 ♦ Utilizzo delle terapie ipolipemizzanti nei pazienti con diabete seguiti nei centri specialistici italiani e raggiungimento livelli di colesterolo LDL (dati Annali AMD 2024)



In ambito diabetologico, studi osservazionali e registri di real-world evidence confermano questo scenario. Nel DARWIN-T2D, condotto su oltre 100.000 persone con diabete di tipo 2 seguite in ambito specialistico, le statine risultavano la terapia ipolipemizzante largamente predominante, sebbene nel 50% dei casi ancora utilizzate in monoterapia e con circa un terzo dei pazienti complessivamente non trattato, nonostante un rischio cardiovascolare alto o molto alto nel 99% dei casi (6). I dati più recenti degli Annali AMD 2024 (Fig. 2) mostrano un progressivo miglioramento del controllo del colesterolo LDL negli ultimi anni, con un aumento della quota di pazienti a target (LDL-C <70 mg/dL) dal 26% al 40% tra il 2016 e il 2023, verosimilmente anche grazie a un maggiore utilizzo della terapia di combinazione con statina ed ezetimibe.

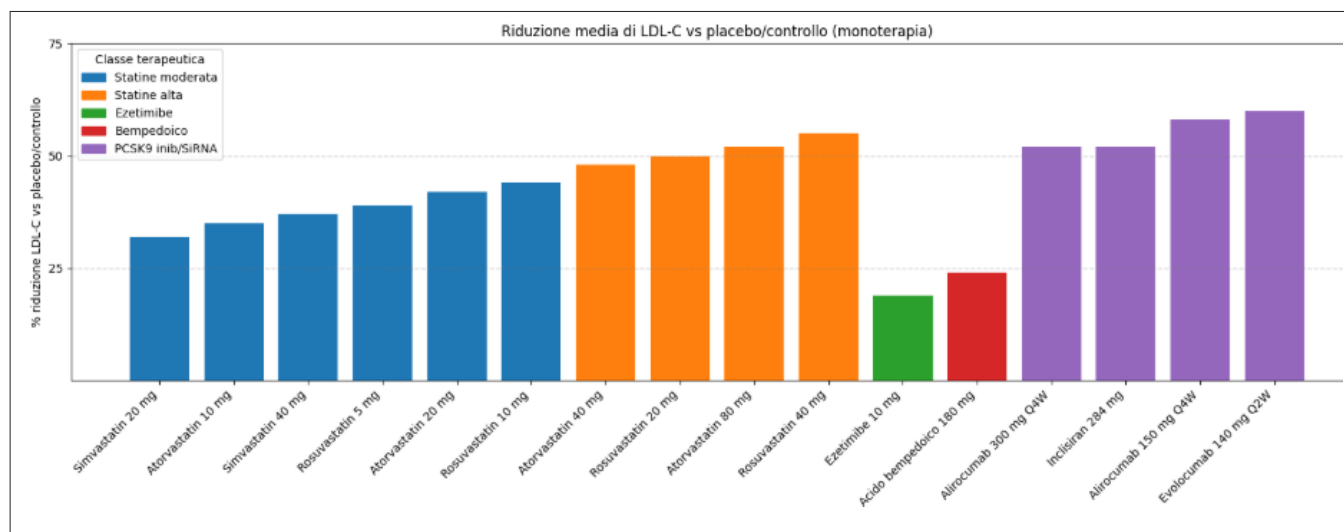
Tuttavia, permane una percentuale non trascurabile di pazienti non in trattamento ipolipemizzante e un raggiungimento dei target ancora subottimale. Questa fotografia si ripete anche a livello internazionale (7-9). Lo studio multicentrico SANTORINI, condotto in pazienti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare seguiti in ambito specialistico, ha confermato un ampio utilizzo delle statine, ma ha evidenziato come circa un quarto dei pazienti non ricevesse alcuna terapia ipolipemizzante (7, 8).

Nel complesso, questi dati indicano che le statine rimangono ampiamente utilizzate e centrali nella pratica clinica reale. Il problema principale non risiede nella loro attualità, bensì nel loro impiego non ottimale, in termini di intensità del trattamento, tempestività dell'intervento e integrazione con terapie di combinazione quando necessario.

LE STATINE SONO ANCORA EFFICACI?

L'obiettivo principale della terapia ipolipemizzante è la riduzione del rischio cardiovascolare attraverso l'abbassamento del LDL-C, riconosciuto come fattore causale dell'aterosclerosi (10). In questo ambito, le statine restano tuttora i farmaci supportati dalle evidenze più solide. Dal punto di vista farmacologico, le statine ad alta intensità rappresentano i

Figura 3 ♦ Stima della riduzione media del colesterolo LDL in monoterapia delle diverse classi e dosaggi di farmaci ipolipemizzanti



trattamenti orali con la maggiore capacità di riduzione del LDL-C, con decrementi che possono superare il 50%, simili, in monoterapia, a quelli ottenibili con gli inibitori o silenziatori di PCSK9 (Fig. 3). Un aspetto di particolare rilevanza nel paziente con diabete è che l'efficacia ipolipemizzante delle statine risulta sovrapponibile a quella osservata nella popolazione senza diabete (11).

Le meta-analisi del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration rappresentano una delle più solide basi di evidenza in questo ambito. Analizzando i dati individuali di decine di migliaia di pazienti arruolati in studi randomizzati con statine, il CTT ha dimostrato che per ogni riduzione di 1 mmol/L (circa 39 mg/dL) di LDL-C si osserva una riduzione relativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori di circa il 20-25% nell'arco di cinque anni. Questo beneficio su scala relativa, si trasforma in beneficio clinico netto (riduzione del rischio cardiovascolare assoluto) in maniera proporzionale quindi al rischio cardiovascolare assoluto di partenza del paziente. Un ulteriore elemento cruciale è rappresentato dalla durata dell'esposizione terapeutica: a parità di riduzione del LDL-C, il beneficio cardiovascolare aumenta progressivamente nel tempo. Una riduzione di 1 mmol/L di LDL-C determina infatti una riduzione del rischio relativo di circa il 22% a cinque anni, che sale al 30-32% a dieci anni e può raggiungere valori prossimi al 50% quando il trattamento viene mantenuto per circa cinquant'anni (4, 10). Ciò rafforza l'importanza di un intervento precoce e continuativo, soprattutto nei pazienti con diabete, che presentano un rischio cardiovascolare assoluto più elevato.

Le analisi dedicate ai soggetti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 mostrano che la riduzione relativa del rischio cardiovascolare ottenuta con le statine è del tutto sovrapponibile a quella dei soggetti senza diabete (12). Tuttavia, proprio per l'elevato rischio di base, il beneficio assoluto risulta maggiore in questa popolazione. In altri termini, a parità di riduzione del LDL-C, i pazienti con diabete sono quelli che "guadagnano di più" in termini di eventi prevenuti.

Nel loro insieme, queste evidenze confermano che la riduzione del colesterolo LDL rimane uno degli interventi più efficaci per modificare la storia naturale della malattia cardiovascolare anche nel paziente diabetico, sia in prevenzione primaria sia, soprattutto, in prevenzione secondaria. Alla luce dei dati disponibili, non vi sono quindi dubbi sul fatto che le statine mantengano un'elevata efficacia clinica anche nell'era delle nuove terapie ipolipemizzanti. La vera sfida attuale non riguarda la loro capacità di ridurre il rischio cardiovascolare, ma piuttosto l'appropriatezza dell'intensità terapeutica e l'integrazione tempestiva con strategie di combinazione nei pazienti che non raggiungono i target raccomandati.

LE STATINE SONO ANCORA SICURE?

Il profilo di sicurezza delle statine è oggetto di dibattito da molti anni ed è spesso al centro di preoccupazioni da parte dei pazienti e, talvolta, anche dei clinici. Tuttavia, l'insieme delle evidenze disponibili dimostra che le statine sono

farmaci generalmente sicuri e ben tollerati, soprattutto se il loro utilizzo viene correttamente inquadrato nel rapporto beneficio-rischio individuale.

Sintomi muscolari, tra percezione e realtà

Sintomi Muscolari Associati alle Statine (Statin-Associated Muscle Symptoms, SAMS) rappresentano l'effetto collaterale più frequentemente riportato nella pratica clinica. Nei trial clinici randomizzati in doppio cieco, tuttavia, l'incidenza di mialgie attribuibili alle statine è bassa (1-2%) e solo lievemente superiore a quella osservata nel gruppo placebo (13). Questo dato suggerisce che una quota rilevante dei sintomi riferiti nella pratica clinica non sia direttamente correlata al farmaco.

Al tempo stesso è importante considerare le differenze tra i trial clinici randomizzati, condotti in setting altamente controllati e con criteri di selezione stringenti, e la popolazione che assume la terapia nella pratica clinica reale, caratterizzata da maggiore eterogeneità clinica, comorbidità e politerapia. È quindi comprensibile che la frequenza dei SAMS riportata negli studi osservazionali risulti più elevata rispetto a quella osservata nei trial, con percentuali che possono variare dal 10 al 30%. Tuttavia, numerosi dati suggeriscono che una quota rilevante di queste mialgie non sia direttamente attribuibile alla statina. Quando i sintomi vengono valutati in modo sistematico, attraverso la sospensione temporanea del trattamento e la successiva ri-esposizione, eventualmente con una diversa molecola o schema terapeutico, nella maggior parte dei casi non si osserva una chiara relazione causale.

Un supporto rilevante a questo concetto deriva dallo studio italiano PROSISA, che ha mostrato come, in un contesto di real-world, a fronte di circa il 10% di pazienti che riferivano sintomi muscolari durante terapia con statine, solo un terzo presentasse una reale associazione causale, confermata dalla ricomparsa dei sintomi dopo sospensione e successiva reintroduzione del farmaco (14). Questo fenomeno è stato in parte attribuito al cosiddetto effetto nocebo, ovvero alla comparsa o amplificazione dei sintomi in relazione alle aspettative negative nei confronti del trattamento, spesso alimentate da informazioni incomplete o non adeguatamente contestualizzate (15). Riconoscere questo aspetto non significa negare l'esistenza degli effetti collaterali, ma sottolineare l'importanza di una valutazione clinica attenta e

Tabella 1 ♦ Alcuni dei fattori associati a maggior rischio di sintomi muscolari da statine (SAMS)

CATEGORIA	FATTORE DI RISCHIO	DESCRIZIONE BREVE
Clinici	Età avanzata	>65 anni
	Sesso femminile	Maggiore rischio rispetto ai maschi
	Bassa massa corporea	BMI basso
	Insufficienza renale	Soprattutto con dosi elevate di statine
	Ipotiroidismo non trattato	Aumenta rischio di miopatia
	Preesistente malattia muscolare	Miopatie ereditarie o acquisite
	Diabete mellito	Rischio aumentato
	Etnia asiatica (soprattutto cinese)	Maggiore suscettibilità
Farmacologici	Dose elevata di statina	Dose alta (es. simvastatina 80 mg)
	Tipo di statina	Variabilità individuale
	Politerapia con farmaci che interagiscono	Es. gemfibrozil, niacina, ciclosporina, verapamil
	Inibitori CYP3A4	Es. macrolidi, antifungini azolici, amiodarone
Genetici	Polimorfismi (es. SLCO1B1)	Variante c.521T>C aumenta rischio
Concomitanti	Esercizio fisico intenso	Soprattutto non abituale
	Alcolismo	Rischio aumentato

strutturata, che consenta di distinguere i casi di reale intolleranza da quelli in cui la terapia può essere proseguita in sicurezza, evitando inutili sospensioni di un trattamento ad elevato beneficio cardiovascolare.

È quindi fondamentale mantenere un approccio equilibrato. Da un lato è corretto riconoscere che le statine possono causare mialgie; dall'altro è altrettanto importante evitare che una terapia con comprovato beneficio cardiovascolare venga interrotta precocemente al primo sintomo muscolare aspecifico riferito dal paziente. In questo contesto, la valutazione clinica assume un ruolo centrale. Le mialgie realmente attribuibili alle statine presentano infatti caratteristiche relativamente tipiche, quali dolore muscolare prossimale, spesso simmetrico, e una chiara relazione temporale con l'inizio, la sospensione e l'eventuale ri-esposizione al farmaco. Questi elementi sono riassunti nello score SAMS-Clinical Index, che può rappresentare uno strumento utile per orientare il giudizio clinico (16). È inoltre noto che i sintomi muscolari risultano più frequenti in presenza di specifici fattori di rischio clinici e farmacologici, tra cui età avanzata, comorbidità, insufficienza renale, ipotiroidismo non controllato, elevati dosaggi e potenziali interazioni farmacologiche (Tab. 1).

Ciò sottolinea l'importanza di una valutazione individuale del rischio, nonché di una scelta appropriata della molecola e del dosaggio fin dalle fasi iniziali del trattamento (17). Le forme gravi di tossicità muscolare, come la rhabdomiolisi, rappresentano eventi rari e si verificano quasi esclusivamente in presenza di condizioni predisponenti, quali interazioni farmacologiche rilevanti, insufficienza renale avanzata o quadri clinici complessi. Una corretta anamnesi farmacologica, insieme a un'attenta personalizzazione della terapia, consente di ridurre ulteriormente questo rischio e di mantenere nella maggior parte dei pazienti un trattamento efficace e sicuro nel lungo termine.

Rischio di diabete e controllo glicemico

Un altro aspetto frequentemente discusso riguarda l'associazione tra terapia con statine e rischio di insorgenza di diabete mellito o di peggioramento del controllo glicemico. Dal punto di vista fisiopatologico, questo effetto appare multifattoriale e coinvolge sia una ridotta sensibilità insulinica sia una disfunzione delle cellule β -pancreatiche (18). L'inibizione della HMG-CoA reduttasi determina infatti una ridotta produzione di intermedi del pathway del mevalonato, con possibili alterazioni della funzione mitocondriale e della segnalazione del calcio nelle cellule β , elementi fondamentali per la secrezione insulinica. Inoltre, le statine possono ridurre l'espressione del trasportatore GLUT4 negli adipociti, contribuendo a un aumento della resistenza insulinica (18, 19).

Dal punto di vista clinico, le meta-analisi del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration hanno documentato un modesto aumento del rischio di diabete incidente, pari a circa il 10% in termini relativi, osservato prevalentemente nei soggetti con fattori di rischio preesistenti quali prediabete, obesità o sindrome metabolica (17).

Tale effetto mostra una chiara relazione dose-risposta ed è più evidente con le statine ad alta intensità. Questo aspetto è stato elegantemente documentato in un'analisi su dati individuali provenienti da trial clinici randomizzati che hanno incluso oltre 100.000 pazienti trattati con statine a diversa intensità (11). Nei soggetti senza diabete al basale, l'incremento dei valori di HbA1c risultava modesto (pari a circa 0.06-0.08%), ma sufficiente ad associarsi a un aumento relativo del rischio di insorgenza di diabete del 25-36% nei pazienti trattati con statine ad alta intensità (3.5% nel gruppo placebo vs 4.8% nel gruppo trattato). Tale incremento di rischio risultava concentrato prevalentemente nei soggetti con alterazioni glicemiche preesistenti. Nei pazienti con diabete già noto che iniziavano la terapia con statine, si osservava invece un lieve peggioramento del controllo glicemico, anch'esso proporzionale all'intensità del trattamento. In questi studi, il peggioramento del controllo glicemico era documentato nel 13-15% dei soggetti trattati con placebo, percentuale che aumentava fino a circa il 16% nei pazienti in terapia con statine, con un incremento relativo del rischio pari al 10% e al 24% rispettivamente per statine a moderata e ad alta intensità (11).

È tuttavia essenziale interpretare questi dati nel contesto del beneficio cardiovascolare complessivo. Gli stessi studi che documentano il modesto aumento del rischio glicemico dimostrano in modo chiaro una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati con statine (11, 12, 20). In termini pratici, il numero di eventi cardiovascolari prevenuti supera ampiamente quello dei nuovi casi di diabete attribuibili alla terapia, rendendo il bilancio beneficio-rischio nettamente favorevole, in particolare nei soggetti ad alto e altissimo rischio cardiovascolare

(20). Nei pazienti con diabete già noto, l'eventuale lieve incremento dell'HbA_{1c} è generalmente modesto e clinicamente gestibile mediante un'adeguata ottimizzazione della terapia antidiabetica, a fronte di un beneficio cardiovascolare sostanziale e duraturo.

Effetti epatici e renali

Per quanto riguarda la sicurezza epatica, la terapia con statine è generalmente considerata sicura dal punto di vista epatico, causando aumenti asintomatici e dose-correlati delle transaminasi (>3 volte il limite superiore della norma) in circa l'1% dei pazienti, ma questo non indica necessariamente danno epatico clinico. L'epatotossicità clinicamente significativa è estremamente rara, con un'incidenza stimata intorno allo 0,001% dei pazienti trattati ed è generalmente reversibile (17). Al contrario, non solo le statine sono considerate sicure nel paziente senza epatopatia, ma possono essere utilizzate in sicurezza anche nei pazienti con epatopatia cronica stabile (21, 22). Studi recenti suggeriscono addirittura un possibile beneficio prognostico nei pazienti con malattie epatiche croniche, inclusa la steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (23). Anche sul versante renale, le statine mostrano un profilo di sicurezza favorevole (17). Non vi sono evidenze di un aumento del rischio di danno renale acuto attribuibile direttamente alla terapia, di un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, progressione verso malattia renale allo stadio terminale o peggioramento della funzione renale nei pazienti trattati con statine, inclusi quelli con malattia renale cronica (CKD) non in dialisi (24, 25). Mentre al contrario la riduzione degli eventi cardiovascolari contribuisce indirettamente a preservare la funzione renale nel lungo termine.

Bilancio rischio-beneficio

Considerando globalmente benefici ed effetti collaterali, il rapporto beneficio-rischio della terapia con statine rimane nettamente a favore del trattamento nella grande maggioranza dei pazienti candidabili secondo le linee guida. Questo concetto è particolarmente valido nel paziente con diabete, in cui il rischio cardiovascolare assoluto è elevato e la riduzione del LDL-C si traduce in un beneficio clinico sostanziale. Una comunicazione chiara e basata sui dati, un'attenta valutazione dei fattori di rischio individuali e una gestione personalizzata degli effetti collaterali rappresentano strumenti fondamentali per migliorare l'aderenza alla terapia e massimizzarne l'efficacia.

PERCHÉ LE STATINE NON DOVREBBERO ESSERE PIÙ ATTUALI?

Nonostante l'ampia diffusione delle statine e le solide evidenze di efficacia e sicurezza, una quota rilevante di pazienti, in particolare quelli con diabete e rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, non raggiunge i target di colesterolo LDL raccomandati dalle linee guida. Questo dato, ampiamente documentato anche nel contesto italiano, non può tuttavia essere utilizzato come argomento sufficiente per sostenere che le statine non siano più attuali. Innanzitutto, confrontando l'efficacia delle principali terapie ipolipemizzanti, le statine rimangono tra i farmaci in grado di determinare le maggiori riduzioni di colesterolo LDL, come mostrato in figura 3. Inoltre, sebbene l'aderenza rappresenti un problema rilevante nelle terapie croniche di prevenzione cardiovascolare, il mancato raggiungimento dei target lipidici non può essere spiegato esclusivamente da una scarsa aderenza o dall'idea che le statine non siano i farmaci "giusti". I dati di real-world evidence mostrano infatti che anche in presenza di un'elevata persistenza terapeutica una quota significativa di pazienti rimane al di sopra dei valori target di LDL-C (26). Studi osservazionali condotti in Italia hanno evidenziato come, tra i pazienti con buona aderenza al trattamento, il raggiungimento degli obiettivi lipidici resti subottimale, anche in prevenzione secondaria e nei soggetti con diabete (26). Ciò suggerisce che il problema non riguardi solo se il farmaco venga assunto, ma soprattutto *come* venga prescritto.

Un elemento centrale è rappresentato dall'intensità della terapia ipolipemizzante. Nella pratica clinica, le statine ad alta intensità risultano ancora sottoutilizzate, mentre è frequente il mantenimento di dosaggi iniziali o moderati anche in pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare. A questo si associa una tendenza diffusa a ritardare l'intensificazione del trattamento o l'introduzione delle terapie di combinazione, configurando una vera e propria inerzia tera-

peutica (27). Se da un lato è ragionevole considerare che, nei pazienti lontani dal target, l'aggiunta di ezetimibe possa risultare più efficace del semplice raddoppio del dosaggio della statina, grazie a un effetto sinergico sulla riduzione del colesterolo LDL (28) e a un migliore profilo di tollerabilità (29), dall'altro il mantenimento prolungato di dosaggi iniziali (ad esempio rosuvastatina 5 mg o atorvastatina 10 mg) risulta difficilmente giustificabile in presenza di un controllo lipidico inadeguato. Intensificazione del dosaggio e utilizzo precoce delle terapie di combinazione devono pertanto essere considerati in modo integrato, con l'obiettivo di massimizzare la riduzione assoluta del colesterolo LDL, principale determinante della riduzione del rischio CV.

Un ulteriore fattore determinante è rappresentato dalla percezione del rischio cardiovascolare da parte del medico (27). Studi basati su survey in ambito diabetologico hanno mostrato come una sottostima del rischio residuo possa influenzare negativamente le scelte terapeutiche, limitando l'impiego di strategie più intensive di riduzione del LDL-C. Infine, la gestione degli effetti collaterali, reali o percepiti, contribuisce frequentemente a limitare l'ottimizzazione della terapia. Il timore di sintomi muscolari o di alterazioni metaboliche può condurre a riduzioni inappropriate del dosaggio o a sospensioni non necessarie, soprattutto in assenza di una rivalutazione clinica strutturata. In questo contesto, una comunicazione efficace con il paziente e un approccio sistematico alla gestione dell'intolleranza alle statine risultano fondamentali per evitare un impatto negativo sul controllo lipidico. Nel complesso, questi dati indicano che il mancato raggiungimento dei target di LDL-C non deve essere interpretato come un fallimento delle statine in quanto tali, ma piuttosto come il risultato di una strategia terapeutica non sempre ottimale. Ciò impone un ripensamento dell'approccio clinico, superando la logica della monoterapia prolungata e favorendo, quando indicato, un utilizzo più tempestivo e razionale delle terapie di combinazione.

IL RUOLO DELLE STATINE OGGI: FULCRO DI UNA STRATEGIA TERAPEUTICA MODERNA E COMBINATA

Alla luce delle evidenze disponibili, il dibattito attuale non dovrebbe contrapporre le statine alle nuove terapie ipolipemizzanti, ma ridefinire il loro ruolo all'interno di una strategia terapeutica più ampia, integrata e personalizzata. Le statine non rappresentano un'alternativa ai farmaci più recenti, ma il fondamento su cui costruire un approccio efficace e duraturo alla riduzione del rischio cardiovascolare.

L'introduzione precoce di terapie di combinazione rappresenta uno degli elementi chiave per migliorare il raggiungimento dei target di LDL-C (30). L'associazione di una statina a moderata o alta intensità con ezetimibe consente riduzioni più marcate del LDL-C rispetto alla monoterapia, con un profilo di tollerabilità generalmente favorevole (30), migliorando l'aderenza ed evitando escalation tardive spesso meno efficaci (31). Nei pazienti a rischio cardiovascolare almeno alto che non raggiungono i target nonostante una terapia ottimizzata con statina ed ezetimibe, gli inibitori di PCSK9 rappresentano un'opzione altamente efficace (3-5). La progressiva riduzione dei costi e l'evoluzione dei criteri di rimborsabilità stanno favorendo una più ampia diffusione degli inibitori di PCSK9 nella pratica clinica, oggi rimborsabili nei pazienti con diabete ad alto o altissimo rischio cardiovascolare per valori di LDL-C >70 mg/dL. In questo contesto, la statina, quando tollerata, rimane un elemento essenziale della strategia terapeutica, contribuendo in modo sostanziale alla riduzione dell'LDL-C e potenziando l'efficacia degli inibitori dei PCSK9 (32, 33). L'azione complementare delle due classi, aumento dell'espressione dei recettori LDL da un lato e prevenzione della loro degradazione dall'altro, consente riduzioni addizionali e spesso sinergiche del LDL-C, fino al 50-65% rispetto alla sola statina (32). Tali evidenze sono supportate da studi meccanicistici, trial randomizzati e raccomandazioni delle linee guida internazionali (3-5), con dati recenti anche in prevenzione primaria dallo studio VESALIUS-CV (34).

L'acido bempedoico rappresenta un'importante opzione terapeutica aggiuntiva per la riduzione del c-LDL in pazienti selezionati, ma il suo utilizzo deve essere attentamente contestualizzato. È un pro-farmaco che inibisce l'ATP-citrato liasi, un enzima a monte della HMG-CoA reduttasi (stesso target delle statine) nel pathway della sintesi del colesterolo. Viene attivato prevalentemente a livello epatico tramite la very-long-chain acyl-CoA synthetase 1, assente nel muscolo scheletrico, il che riduce il rischio di mialgia rispetto alle statine (35). La sua potenza ipolipemizzante è però bassa-moderata (tra il 17 e il 24%), e l'effetto additivo risulta più marcato in assenza di statine o in associazione a statine a

bassa intensità, mentre è più limitato quando aggiunto a statine ad alta intensità (circa 17%) (36). La spiegazione è legata al fatto che i due farmaci agiscono sulla stessa via metabolica, limitando il beneficio incrementale dell'acido bempedoico nei pazienti già in trattamento con statine ad alta intensità. Il beneficio cardiovascolare dell'acido bempedoico è stato dimostrato nello studio CLEAR Outcomes (35) che ha arruolato pazienti intolleranti alle statine (o che non le volevano prendere) e con livelli basali di LDL-C elevati (circa 140 mg/dL). In questo contesto, nonostante una riduzione percentuale moderata del bempedoico (21%), l'elevata concentrazione di LDL-C di partenza ha consentito una riduzione assoluta di LDL-C tale da ridurre il rischio cardiovascolare in maniera significativa. Ne consegue che l'acido bempedoico, come tutte le terapie ipolipemizzanti che agiscono sul LDL-C, debba essere valutato in funzione della riduzione assoluta di colesterolo ottenibile nel singolo paziente. Il suo impatto clinico risulta pertanto maggiore nei soggetti con valori iniziali di LDL-C elevati, in assenza di statina o in trattamento a basso dosaggio (come nel CLEAR Outcomes) e più limitato nei pazienti già prossimi ai target raccomandati e in terapia con statine ad alta intensità. Un aspetto di particolare interesse nel paziente con diabete o a rischio di svilupparlo è il suo profilo metabolico, risultato neutro o potenzialmente favorevole sul metabolismo glucidico (37, 38). Ciò lo rende una possibile opzione nei soggetti con intolleranza alle statine o nei quali non sia possibile un'ulteriore intensificazione del dosaggio. Va tuttavia considerato l'aumento dei livelli di acido urico e il rischio lievemente aumentato di attacchi di gotta, elementi che richiedono un'attenta valutazione clinica individuale. Nel complesso, l'acido bempedoico rappresenta una risorsa utile all'interno dell'armamentario terapeutico ipolipemizzante, ma il suo impiego deve essere guidato da una chiara consapevolezza dei limiti di potenza e delle evidenze sugli outcome cardiovascolari, all'interno di una strategia che continua a riconoscere alle statine un ruolo centrale.

CONCLUSIONI

Alla luce delle evidenze disponibili, le statine rimangono farmaci attuali, efficaci e sicuri nella prevenzione cardiovascolare, anche nell'era delle nuove terapie ipolipemizzanti. Nel paziente con diabete, caratterizzato da un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, la riduzione del LDL-C continua a rappresentare uno degli interventi più efficaci per modificare la prognosi a lungo termine. Il mancato raggiungimento dei target lipidici osservato nella pratica clinica reale non deve essere interpretato come un limite intrinseco delle statine, ma piuttosto come il risultato di una strategia terapeutica spesso non sufficientemente intensiva o non adeguatamente personalizzata. Un approccio moderno alla prevenzione cardiovascolare richiede una rivalutazione critica delle modalità prescrittive, una maggiore attenzione alla percezione del rischio e un utilizzo più precoce e razionale delle terapie di combinazione sia con farmaci orali che iniettivi. In questo scenario, le statine non perdono centralità, ma ne acquisiscono una nuova: non più come unica opzione terapeutica, bensì come fondamento di una strategia integrata, flessibile e orientata al raggiungimento dei target raccomandati. Chiedersi se le statine siano ancora attuali significa, in ultima analisi, spostare il focus dal farmaco alla strategia: le statine funzionano, ma è il modo in cui vengono utilizzate a fare la differenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 376:1407-1418.
2. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 379:633-644.
3. Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023; 44:4043-4140.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-188.
5. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025; 46:4359-4378.

6. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP, the D-TDNotIDS. Cholesterol lowering therapies and achievement of targets for primary and secondary cardiovascular prevention in type 2 diabetes: unmet needs in a large population of outpatients at specialist clinics. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19:190.
7. Ray KK, Haq I, 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. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 29:100624.
8. Arca M, Calabro P, Solini A, et al. Challenges in achieving LDL-C goals: Insights from the Italian SANTORINI study cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025; 36(2):104412.
9. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28:1279-1289.
10. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017; 38:2459-2472.
11. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration; Cholesterol Treatment Trialists C. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12(5):306-319.
12. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008; 371:117-125.
13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36:1012-1022.
14. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med.* 2021; 290:116-128.
15. Colloca L. Nocebo effects can make you feel pain. *Science.* 2017; 358:44.
16. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31:179-186.
17. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39:e38-e81.
18. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(3):4725.
19. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006; 49:1881-1892.
20. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15:757-769.
21. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; 376:1916-1922.
22. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88:441-451.
23. Choi J, Nguyen VH, Przybyszewski E, et al. Statin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease. *JAMA Intern Med.* 2025; 185:522-530.
24. Vedamurthy D, Sagheer U, Tyagi M, Maki KC, Kalra DK. Meta-analysis of the impact of statins on change in renal function in patients with moderate or severe chronic kidney disease. *J Clin Lipidol.* 2025; 19:1575-1585.
25. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Cashmore BA, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 11:CD007784.
26. Morieri ML, Targher G, Lapolla A, et al. Changes in markers of hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes during treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. A multicenter retrospective longitudinal study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31:3474-3483.

27. Morieri ML, Lamacchia O, Manzato E, Giaccari A, Avogaro A, Lipid-Lowering-Relevance Study G. Correction to: Physicians' misperceived cardiovascular risk and therapeutic inertia as determinants of low LDL-cholesterol targets achievement in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21:73.
28. Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis.* 2020; 19:1.
29. Sydhom P, Al-Quraishi B, El-Shawaf M, et al. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024; 24:660.
30. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022; 400:380-390.
31. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol.* 2022; 111:243-252.
32. Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, Reith C. Lipid-Modifying Agents, From Statins to PCSK9 Inhibitors: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:1945-1955.
33. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis.* 2016; 254:254-262.
34. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med.* 2026; 394:117-127.
35. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023; 388:1353-1364.
36. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322:1780-1788.
37. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12:19-28.
38. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 168:108369.

a cura di Marta Letizia Hribal

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

Proseguiamo nel primo numero del 2026 con la Rubrica “Aggiornamenti dal mondo della ricerca”, introdotta lo scorso anno, nella quale troverete i profili di tre redattori che collaborano alla stesura dei Journal Club.

Vi ricordiamo che è possibile seguire i commenti, oltre che tramite social, anche grazie ai podcast registrati dai redattori.



MARTINA CHIRIACÒ

e-mail: martina.chiriaco@med.unipi.it

Luogo di lavoro: Laboratorio di Metabolismo, Nutrizione e Aterosclerosi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; SOD Dietologia e Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Direttore: Prof. Andrea Natali.

Campo di ricerca: svolgo attività assistenziale in ambito metabolico, presso ambulatori dedicati alla gestione di obesità, diabete, dislipidemie e malnutrizione. La mia attività di ricerca clinica si focalizza sulla relazione tra obesità e diabete, analizzando i meccanismi che regolano la secrezione e la sensibilità insulinica in condizioni fisiologiche e patologiche e la risposta ai diversi interventi terapeutici. Conduco studi sull'impatto delle modifiche dello stile di vita, in particolare della dieta, sul controllo glicemico e sulla sensibilità insulinica. Inoltre, approfondisco le complicità cardiovascolari dei disturbi metabolici, con particolare attenzione all'ipertensione arteriosa e ai potenziali effetti dei nuovi farmaci antidiabetici sul rischio cardiometabolico.

Redattore JC nel periodo 2025-in corso

Topic: Nutrizione.

La ricerca per me è...

Come un profumo, la ricerca nasce dalle note di testa, dove si concentrano le idee e i quesiti iniziali, freschi e stimolanti. Col tempo evolve nelle note di cuore, dove l'intuizione si traduce in metodo, esperimento e interpretazione, rivelando sfumature nuove e inattese. Nelle note di fondo rimane la scia più profonda: i risultati maturi, che si trasformano a seconda di chi li "indossa": ogni mente li percepisce in modo diverso, generando nuove domande e prospettive. La divulgazione scientifica è il *sillage* della ricerca: ciò che rimane sospeso nell'aria, diffondendo curiosità e ispirazione in chi la incontra.

Journal club selezionato

Definizione e criteri diagnostici dell'obesità clinica

a cura di Chiara Mandò, Martina Chiriaco e Flavia Tramontana

Rubino F, Cummings DE, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; 13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=814>





ALESSANDRA GANDOLFI

e-mail: alessandra.gandolfi@asst-fbf-sacco.it

Luogo di lavoro: P.O. Macedonio Melloni, Fatebenefratelli e Buzzi, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano. Direttore: Prof. Paolo Fiorina.

Campo di ricerca: la mia attività assistenziale è di tipo ambulatoriale rivolta a pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, diabete mellito di tipo 1, endocrinopatie in gravidanza (in particolare diabete pre-gestazionale e gestazionale), osteoporosi, obesità e dislipidemie. Collaboro in particolare con l'UO di Ginecologia della Melloni anche al di fuori della gravidanza avendo istituito un ambulatorio multidisciplinare di osteo-menopausa. Svolgo attività di ricerca clinica nell'ambito della terapia farmacologica del diabete mellito.

Redattrice JC nel periodo marzo 2025-in corso

Topic: Retinopatia diabetica.

Per me la ricerca scientifica/l'essere medico è...



Cosa rappresenti per me essere medico e diabetologa ai nostri giorni è ben raffigurato da questa foto (dalla campagna di sensibilizzazione lanciata dall'Associazione Diabetici della Valle d'Aosta per la giornata mondiale del diabete nel 2019). Nonostante le recenti innovazioni terapeutiche e tecnologiche sembrano suggerirci di essere vicini alla cura definitiva, la sfida di tutti gli operatori nel quotidiano deve mirare a tenere alta la qualità della vita delle persone affette nel percorso ancora da compiere.

Journal club selezionato

*Oltre il cuore e i reni: l'effetto di empagliflozin sulla microangiopatia retinica
a cura di Alessandra Gandolfi, Maria Vittoria Cicinelli e Domitilla Mandatori*

Tesfaye H et al. Empagliflozin and the Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Ophthalmol.* 2025 Jan 1; 143(1):62-71. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.5219.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=812>



ENRICO SAUDELLI

e-mail: enrico.saudelliz@unibo.it

Luogo di lavoro: UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, IRCCS Sant'Orsola Bologna. Direttore: Prof. Uberto Pagotto; Responsabile del gruppo di ricerca: Prof. Guido Di Dalmazi. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Bologna. Centro di Ricerca Biomedica Applicata (CRBa).

Campo di ricerca: attività assistenziale in ambito ambulatoriale (visite endocrinologiche e diabetologiche), con ambulatorio dedicato allo screening e alla terapia dei pazienti con diabete di tipo 1. Attività di ricerca clinica: screening diabete di tipo 1 e metabolomica, terapie innovative e uso della tecnologia nel diabete di tipo 1, alterazioni della composizione corporea e valutazione della qualità di vita in sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 1.

Redattore JC nel biennio 2025-2027-in corso

Topic: Diabesità e Cancro.

Per me la ricerca scientifica/l'essere medico è...



Una “rete” di professionisti che collabora unendo competenze trasversali con l’obiettivo ultimo di sostenere e guidare il paziente.

Journal club selezionato

*Uso di GLP-1 RA e rischio di tumori gastrointestinali in pazienti con diabete mellito tipo 2
a cura di Enrico Saudelli, Gian Pio Sorice e Valeria Scipione*

Kuo CC, Chuang MH, Li CH, Tsai YW, Huang PY, Kuo HT, Lai CC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gastrointestinal cancer risk in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2025 Sep; 68(9):1924-1936. doi: 10.1007/s00125-025-06453-z.

Link: <https://www.siditalia.it/journal-club/?view=articolo&id=826>

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma

Proprotein Convertase
Subtilisin/Kexin type 9:
una storia tutta
traslazionale •
Proprotein Convertase Subtilisin/
Kexin type 9:
A purely translational story

Francesco Baratta¹, Vittoria Cammisotto²,
Arianna Pani³, Laura D'Erasmus⁴

¹Unità operativa di Geriatria, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, AOU Policlinico Umberto I, Roma;

²Dipartimento di Scienze Mediche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; ³Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università di Milano; ⁴Dipartimento di Medicina di Precisione e Traslazionale, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601f>

ABSTRACT

PCSK9 inhibitors have marked a major advance in the treatment of dyslipidemia and cardiovascular prevention, representing a paradigmatic example of translational research “from gene to drug”. From the discovery of PCSK9 and its role in LDL receptor degradation to the development of monoclonal antibodies and siRNA-based therapies such as inclisiran, progress has been linear and biologically driven. Beyond LDL lowering and cardiovascular risk reduction, ancillary effects on platelet function and glucose metabolism have been investigated. Although PCSK9 loss-of-function variants are associated with a modest increase in diabetes risk, experimental and clinical evidence shows that inhibition of circulating or hepatic PCSK9 does not impair pancreatic β -cell function, supporting its metabolic safety.

KEYWORDS

PCSK9, cardiovascular prevention, dyslipidemia, hypercholesterolemia, siRNA.

INTRODUZIONE

L'introduzione sul mercato degli inibitori della Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) nel 2015, a oltre dieci anni dalla commercializzazione dell'ezetimibe, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2002 (NdA 21-445), ha rappresentato un autentico cambio di paradigma nel trattamento delle dislipidemie e nella prevenzione cardiovascolare.

Nonostante questi farmaci abbiano inizialmente suscitato perplessità relative a un potenziale aumento del rischio di sviluppare diabete o di concorrere a un peggioramento del compenso glicemico nei pazienti diabetici, storia non nuova per gli ipoglicemizzanti, come per altri gruppi di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, l'arrivo degli inibitori del PCSK9 (PCSK9i) ha rappresentato un importante potenziamento dell'armamentario per il trattamento del rischio cardiovascolare in questi pazienti. Relativamente alle preoccupazioni concernenti i rischi connessi a questi farmaci, diverse evidenze hanno dimostrato che l'utilizzo dei PCSK9i non aumenta il rischio di sviluppare diabete di neo-diagnosi, né peggiora il compenso glicemico a lungo termine (1). Di contro, le sotto-analisi dei vari trial hanno dimostrato che il beneficio risulta perfettamente conservato nei pazienti diabetici (2). D'altra parte, rappresentando il diabete uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare, appare evidente che i pazienti diabetici rappresentino uno dei

principali bacini d'utenza di questo farmaco. Non a caso nel FOURIER, studio di outcome cardiovascolare (CVOT) condotto con evolocumab, quasi il 40% dei pazienti arruolati erano affetti da diabete mellito (3). A conferma di ciò, basta pensare che i valori medi di LDL (Low-Density Lipoprotein) nei pazienti diabetici non trattati con ipolipemizzanti si attestano al di sopra dei 120 mg/dL (4) e che molti dei pazienti diabetici si pongono a rischio cardiovascolare molto elevato, con un target potenziale di LDL <55 mg/dL (5). Ne deriva che il numero di pazienti che necessiterà di una triplice terapia ipolipemizzante per raggiungere il proprio target di LDL è tutt'altro che trascurabile.

Visto il crescente utilizzo di questi nei pazienti diabetici, ripercorriamo oggi la storia delle scoperte che hanno portato alla commercializzazione degli inibitori di PCSK9, una storia di sviluppo farmacologico straordinariamente lineare, a differenza di quanto osservato per numerosi farmaci ipolipemizzanti – e non solo – per i quali la completa definizione del meccanismo d'azione è talvolta emersa solo dopo l'introduzione clinica. L'ezetimibe costituisce un esempio emblematico: la sua proteina bersaglio, la Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), è stata infatti identificata soltanto nel 2004 (6), due anni dopo l'approvazione regolatoria.

La scoperta dell'esistenza di PCSK9, la comprensione del meccanismo molecolare alla base della sua funzione biologica, la sua definizione come potenziale bersaglio terapeutico e lo sviluppo clinico dei farmaci si sono susseguiti in modo rigorosamente sequenziale. Dalla scoperta del ruolo di PCSK9 nella degradazione del recettore delle lipoproteine a bassa densità, agli studi genetici in modelli umani con mutazioni *loss-of-function*, fino alla produzione di anticorpi monoclonali specifici – come alirocumab ed evolocumab – ogni fase ha contribuito in maniera coerente alla traduzione “dal bancone alla clinica”.

LA SCOPERTA DELLA PROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9

La storia dei farmaci inibitori di PCSK9 rappresenta un chiaro esempio di sviluppo “dal gene al farmaco”. La scoperta della proteina e del suo ruolo biologico risale al 2003, quando due gruppi di ricerca indipendenti giunsero a risultati complementari che, nel loro insieme, costituirono il punto di partenza per gli sviluppi successivi. Nel gennaio 2003, un gruppo di ricercatori canadesi guidato da Nabil G. Seidah identificò, mediante tecniche di biologia molecolare, una nuova proteina appartenente alla famiglia delle convertasi, denominata Neural Apoptosis Regulated Convertase 1 (NARC-1), espressa in modo rilevante nel fegato, nell'intestino e nei neuroni. Sebbene la funzione biologica della proteina non fosse inizialmente chiarita né fosse ancora messa in relazione con il metabolismo lipidico, il suo profilo di espressione epatica e la sua modalità di secrezione suggerirono un coinvolgimento nella regolazione di funzioni epatospecifiche, ponendo le basi per la successiva comprensione del pathway in cui essa svolge un ruolo centrale (7). Parallelamente, nel giugno 2003, un gruppo francese guidato da Marianne Abifadel identificò nel gene PCSK9 la mutazione responsabile del fenotipo di ipercolesterolemia familiare eterozigote (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, HeFH) nella famiglia HC92, non spiegato da varianti nei geni classici del recettore delle LDL (Low-Density Lipoprotein Receptor, LDLR) e dell'apolipoproteina B (APOB). Da questo studio genetico emersero immediatamente indicazioni funzionali rilevanti: l'iperespressione di PCSK9 risultava associata a una ridotta biodisponibilità del LDLR sulla superficie epatica, verosimilmente mediata da meccanismi di degradazione accelerata del recettore (7). La prova definitiva della funzione biologica di PCSK9 giunse nel 2006, quando Jonathan C. Cohen e Helen H. Hobbs dimostrarono che i soggetti portatori di mutazioni *loss-of-function* del gene PCSK9 presentavano bassi livelli di colesterolo LDL e una ridotta incidenza di eventi coronarici (8). Nel complesso, questi dati definirono in modo chiaro il ruolo cruciale di PCSK9 nella regolazione del metabolismo delle LDL, suggerendone il potenziale come bersaglio terapeutico. L'inibizione di PCSK9 avrebbe infatti potuto aumentare la biodisponibilità del LDLR sulla superficie epatica, potenziando la rimozione delle LDL dal circolo e riducendo il rischio cardiovascolare.

GLI ANTICORPI MONOCLONALI E LO SVILUPPO CLINICO

Lo studio di Cohen e Hobbs fornì una validazione “umana naturale” del potenziale terapeutico dell'inibizione di PCSK9. Dal punto di vista concettuale, l'inibizione della proteina appariva non solo efficace nel ridurre i livelli di co-

lesterolo LDL, ma anche prevedibilmente sicura, in quanto riproduceva un fenotipo protettivo naturale privo di gravi effetti avversi.

Già nel 2007, studi preclinici dimostrarono che era possibile modulare, in modelli animali, la biodisponibilità del LDLR sulla superficie epatica mediante la somministrazione di PCSK9 umano, indipendentemente dalla preservazione della sua attività catalitica (9). Da questi risultati allo sviluppo di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 il passo fu breve. Nel 2012 furono pubblicati i primi studi di fase 1, che dimostrarono come anticorpi monoclonali completamente umani, quali alirocumab ed evolocumab, fossero in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL in diversi gruppi di soggetti: volontari sani, pazienti ipercolesterolemici – con o senza HeFH – e pazienti in trattamento con statine, o meno (10, 11). Nello stesso anno vennero pubblicati anche i risultati degli studi di fase 2 (12-15). I dati confermarono quanto ampiamente prevedibile sulla base delle evidenze molecolari e genetiche, sia in termini di efficacia che di sicurezza, anche grazie alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di anticorpi completamente umani e quindi scarsamente immunogenici. Ciò determinò una significativa accelerazione dello sviluppo clinico, portando già nel 2014 ai primi risultati degli studi di fase 3. Evolocumab dimostrò un'elevata efficacia in diversi contesti di terapia ipolipemizzante di fondo, con una riduzione media del colesterolo LDL del 57% a 52 settimane (16). Nell'aprile 2015 vennero pubblicati i risultati relativi ad alirocumab, che mostrarono una riduzione del colesterolo LDL di circa il 53% a 78 settimane (17). Entrambi gli studi confermarono il profilo di sicurezza dei farmaci e chiarirono i dubbi relativi al mantenimento dell'efficacia nel lungo periodo.

Nel corso dell'estate del 2015, a pochi mesi di distanza l'una dall'altra, giunsero le approvazioni regolatorie da parte di FDA ed European Medicines Agency (EMA). Successivamente, nel 2017 e nel 2018, rispettivamente per evolocumab ed alirocumab, gli studi di outcome cardiovascolare (CardioVascular Outcome Trial, CVOT) sancirono l'efficacia di questi farmaci nella prevenzione cardiovascolare (18, 19). Lo studio FOURIER dimostrò che evolocumab riduceva del 15% il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con pregresso evento cardiovascolare, quando aggiunto alla massima terapia orale tollerata, a fronte di una riduzione del colesterolo LDL del 59% (18). Risultati sovrapponibili furono osservati nello studio ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab, che ridusse del 15% il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con sindrome coronarica acuta recente, associandosi a una riduzione del colesterolo LDL del 55% (19).

L'ARRIVO DELL'INTERFERENZA A RNA

La storia di PCSK9 come bersaglio terapeutico non si esaurisce con gli anticorpi monoclonali. In parallelo, si è sviluppata una linea di ricerca che ha condotto, nel 2020, all'approvazione della quarta terapia, in assoluto, basata sull'interferenza a RNA (small interfering RNA, siRNA), la prima in ambito lipidologico.

Già nel 2008, il gruppo guidato da Kevin Fitzgerald dimostrò che una sequenza di RNA sviluppata da Alnylam Pharmaceuticals era in grado di interferire con il processo di traduzione dell'RNA messaggero in proteina, determinando una riduzione dei livelli di PCSK9 e del colesterolo LDL *in vitro* e *in vivo*. Nei modelli murini, una singola somministrazione endovenosa in formulazione di nanoparticelle lipidiche (lipidic nanoparticles – LNP) determinava un effetto persistente per circa tre settimane (20). Nel settembre 2011, Alnylam Pharmaceuticals avviò uno studio di fase 1 con ALN-PCS (Alnylam – Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; ClinicalTrials.gov ID NCT01437059). ALN-PCS è un oligonucleotide di RNA sintetico a doppio filamento, costituito da 21 nucleotidi per ciascun filamento, formulato in LNP di 70-80 nm. Le caratteristiche fisico-chimiche della formulazione consentivano l'ingresso selettivo nei tessuti fenestrati e un efficace silenziamento genico negli epatociti (21).

Nel 2013, Alnylam Pharmaceuticals e The Medicines Company stipularono un'alleanza strategica per lo sviluppo e la commercializzazione del composto. Nello stesso anno furono pubblicati i risultati dello studio di fase 1, che dimostrarono la riduzione dose-dipendente dei livelli di PCSK9 e di colesterolo LDL, unitamente a un buon profilo di sicurezza (21). La svolta decisiva avvenne con l'acquisizione di The Medicines Company da parte di Novartis e l'avvio del programma ORION. Inclisiran (precedentemente ALN-PCSsc) comparve per la prima volta in uno studio di fase 1 pubblicato nel gennaio 2017 (22). In Inclisiran il siRNA sintetico a lunga durata d'azione viene coniugato a carboidrati triantennari di

N-acetilgalattosamina (GalNAc), che consentono un targeting altamente specifico degli epatociti attraverso il legame con il recettore asialoglicoproteico (23). Le modifiche chimiche del siRNA ne migliorano la stabilità, rendendo possibile una somministrazione sottocutanea ampiamente distanziata nel tempo. Dopo il successo della somministrazione mensile nello studio di fase 1, lo studio ORION-1 di fase 2 valutò l'efficacia di una singola somministrazione a 180 giorni e di un regime trimestrale (24). Gli studi ORION-9, ORION-10 e ORION-11 definirono l'attuale schema posologico, con una dose iniziale, un richiamo a 90 giorni e successiva somministrazione semestrale. Nei pazienti con HeFH in trattamento con la massima dose tollerata di statine, con o senza ezetimibe, inclisiran ridusse il colesterolo LDL di circa il 40%, con un effetto stabile fino a 15 mesi (25). Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, la riduzione osservata fu del 52% nello studio ORION-10 e del 54% nello studio ORION-11 (26). Inclisiran è stato approvato da EMA nel 2020 e da FDA nel 2021. Sono attualmente in corso gli studi CVOT (ORION-4; ClinicalTrials.gov ID NCT03705234), i cui risultati definitivi sono attesi entro la fine del 2026.

GENE EDITING ED EPIGENETIC EDITING

Tra le strategie più innovative in fase di sviluppo si collocano le tecniche di gene editing mirate a PCSK9. Nel 2021, Kiran Musunuru e colleghi hanno pubblicato su "Nature" i risultati di uno studio condotto su primati utilizzando tecnologie di *CRISPR base editing*, che consentono la sostituzione di una singola base nucleotidica senza indurre il taglio della doppia elica del DNA. La somministrazione, mediata da LNP, ha determinato una riduzione superiore al 50% del colesterolo LDL dopo una singola dose (27). Nonostante il profilo di sicurezza teoricamente superiore rispetto alla tecnologia CRISPR-Cas9, persistono preoccupazioni legate alla modificazione permanente della sequenza genomica, anche per approcci di *base editing* o *prime editing* (28). Ciononostante, tali strategie hanno portato all'avvio dello studio di fase 1 HEART-1 con VERVE-101. Dopo risultati preliminari incoraggianti, il programma è stato sospeso nel 2024 a seguito di un grave evento avverso epatico, in uno dei pazienti. È attualmente in corso lo studio HEART-2 con VERVE-102, che utilizza un sistema di delivery GalNAc-LNP potenzialmente più sicuro.

In parallelo, sono stati recentemente pubblicati risultati su un approccio di editing epigenetico. Uno studio guidato da Frédéric Tremblay ha dimostrato, in modelli di primati, che una proteina artificiale in grado di indurre metilazione del DNA può sopprimere in modo efficace l'espressione di PCSK9. La proteina viene fornita come RNA messaggero incapsulato in LNP, successivamente tradotto negli epatociti, e capace di ridurre i livelli circolanti di PCSK9 di circa il 90%, con una concomitante riduzione del colesterolo LDL del 70% (29). L'effetto si è dimostrato ereditabile a livello cellulare e reversibile mediante specifici attivatori epigenetici.

FUNZIONI EXTRA-LIPIDICHE DI PCSK9 ED EFFETTI ANCILLARI DEGLI INIBITORI

La storia della ricerca su PCSK9 rappresenta uno degli esempi più riusciti di percorso "from bench to bedside". Nonostante le evidenze disponibili collochino la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) indotta dagli inibitori di PCSK9 sulla stessa linea di metaregressione osservata negli studi con statine (30) e in coerenza anche con i dati di randomizzazione mendeliana (31), numerosi studi hanno esplorato il ruolo di PCSK9 al di là del metabolismo lipidico. Tale necessità nasce dall'osservazione di una correlazione indipendente tra i livelli circolanti di PCSK9 e gli eventi cardiovascolari, anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali (32, 33), anche se non sono mancati risultati discordanti (34, 35).

Particolare interesse ha suscitato il ruolo di PCSK9 nella funzione piastrinica. Studi osservazionali hanno mostrato una correlazione tra PCSK9 circolante e marker di attivazione piastrinica, come il trombossano urinario, nonché con la reattività piastrinica e l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (36). Modelli murini *knockout* per PCSK9 hanno evidenziato una ridotta funzione piastrinica e una diminuita formazione di trombi (37-39). Studi meccanicistici *in vitro* hanno dimostrato che PCSK9 può attivare direttamente le piastrine umane attraverso il legame con i recettori CD36 e LOX-1, un effetto amplificato dalla presenza di LDL (38, 40). Inoltre,

le piastrine immagazzinano PCSK9 e la rilasciano in seguito all'attivazione, favorendo l'aggregazione piastrinica e il reclutamento monocitario (41).

Questi dati rappresentano solo uno dei numerosi ambiti di ricerca sugli effetti ancillari di PCSK9 e dei suoi inibitori, che includerebbero anche il bilancio redox, l'infiammazione e la funzione endoteliale (42, 43).

Nel ritorno alla ricerca di base si è cercato anche di capire il perché le iniziali preoccupazioni derivanti dai primi studi di base, sul potenziale rischio di sviluppare diabete con l'inibizione di PCSK9, non si siano tradotte in reazioni avverse nella pratica clinica (1).

Studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che le varianti associate a loss-of-function di PCSK9, oltre che alla riduzione di LDL, si associano anche a un modesto ma significativo aumento del rischio di sviluppare diabete (44). In effetti, la riduzione della biodisponibilità di PCSK9 aumenterebbe la biodisponibilità dei LDLR anche sulla superficie delle cellule β delle isole di Langerhans, con conseguente aumento del colesterolo intracellulare. L'accumulo ridurrebbe la secrezione da parte delle cellule β di insulina, con le relative conseguenze sull'omeostasi glucidica (44, 45). Tuttavia, nel 2019, tramite uno studio su modello murino, Da Dalt e colleghi hanno dimostrato che l'omeostasi delle cellule β , mediata da LDLR, non dipende dal PCSK9 circolante, che è il target degli anticorpi come pure dei siRNA (i topi con epatociti knock-out per PCSK9 non presentavano alterazioni della secrezione di insulina), ma dalla secrezione locale della proteina (45). Questa evidenza, frutto della ricerca di base, ha fornito un importante razionale meccanicistico sulla sicurezza, in termini di bilancio glucidico, della inibizione del PCSK9 circolante o della sua produzione epatica.

CONCLUSIONI

Quanto descritto rappresenta uno degli esempi più completi e lineari di ricerca traslazionale, in cui la scoperta di base si è trasformata in terapia clinica attraverso un percorso sorprendentemente privo di interruzioni. Una storia che continua a reinventarsi, tornando ciclicamente alla ricerca di base per generare nuove ipotesi biologiche e nuove opportunità terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Carugo S, Sirtori CR, Corsini A, Tokgozoglul L, Ruscica M. PCSK9 Inhibition and Risk of Diabetes: Should We Worry? *Curr Atheroscler Rep.* 2022; 24:995-1004.
2. Imbalzano E, Ilardi F, Orlando L, Pintaudi B, Savarese G, Rosano G. The efficacy of PCSK9 inhibitors on major cardiovascular events and lipid profile in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023; 9:318-327.
3. Kang YM, Giugliano RP, Ran X, Deedwania P, De Ferrari GM, George JT, Gouni-Berthold I, et al. Cardiovascular Outcomes and Efficacy of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab in Individuals With Type 1 Diabetes: Insights From the FOURIER Trial. *Diabetes Care.* 2025; 48:1512-1516.
4. Brown TM, Tanner RM, Carson AP, Yun H, Rosenson RS, Farkouh ME, Woolley JM, et al. Awareness, treatment, and control of LDL cholesterol are lower among U.S. adults with undiagnosed diabetes versus diagnosed diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:2734-2740.
5. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025; 46:4359-4378.
6. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303:1201-1204.
7. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:928-933.
8. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 354:1264-1272.

9. Grefhorst A, McNutt MC, Lagace TA, Horton JD. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice. *J Lipid Res.* 2008; 49:1303-1311.
10. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, Smith BP, Gao B, Stolman DS, Crispino CP, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60:1888-1898.
11. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2012; 366:1108-1118.
12. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380:29-36.
13. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012; 126:2408-2417.
14. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012; 380:2007-2017.
15. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, Bolognese M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2012; 380:1995-2006.
16. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, Ceska R, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014; 370:1809-1819.
17. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372:1489-1499.
18. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376:1713-1722.
19. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379:2097-2107.
20. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, Racie TS, Bramlage B, Akinc A, Butler D, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105:11915-11920.
21. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, Sutherland JE, Hutabarat RM, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet.* 2014; 383:60-68.
22. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017; 376:41-51.
23. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, Hoekstra M, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc.* 2014; 136:16958-16961.
24. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017; 376:1430-1440.
25. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1520-1530.
26. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382:1507-1519.

27. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, Wang K, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature*. 2021; 593:429-434.
28. Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblán LW, Levy JM, Chen PJ, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019; 576:149-157.
29. Tremblay F, Xiong Q, Shah SS, Ko CW, Kelly K, Morrison MS, Giancarlo C, et al. A potent epigenetic editor targeting human PCSK9 for durable reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *Nat Med*. 2025; 31:1329-1338.
30. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018; 39:2540-2545.
31. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38:2459-2472.
32. Leander K, Mälarstig A, Van't Hooft FM, Hyde C, Hellénus ML, Troutt JS, Konrad RJ, et al. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation*. 2016; 133:1230-1239.
33. Pastori D, Nocella C, Farcomeni A, Bartimoccia S, Santulli M, Vasaturo F, Carnevale R, et al. Relationship of PCSK9 and Urinary Thromboxane Excretion to Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70:1455-1462.
34. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G, Rose L. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2016; 37:554-560.
35. Zhu YM, Anderson TJ, Sikdar K, Fung M, McQueen MJ, Lonn EM, Verma S. Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) With Cardiovascular Risk in Primary Prevention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35:2254-2259.
36. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, Alimohammadi A, Lang IM, Buffon A, Lip GY, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017; 227:644-649.
37. Camera M, Rossetti L, Barbieri SS, Zanotti I, Canciani B, Trabattoni D, Ruscica M, et al. PCSK9 as a Positive Modulator of Platelet Activation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71:952-954.
38. Qi Z, Hu L, Zhang J, Yang W, Liu X, Jia D, Yao Z, et al. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9) Enhances Platelet Activation, Thrombosis, and Myocardial Infarct Expansion by Binding to Platelet CD36. *Circulation*. 2021; 143:45-61.
39. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012; 209:819-835.
40. Cammisotto V, Pastori D, Nocella C, Bartimoccia S, Castellani V, Marchese C, Scavalli AS, et al. PCSK9 Regulates Nox2-Mediated Platelet Activation via CD36 Receptor in Patients with Atrial Fibrillation. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(4):296.
41. Petersen-Urbe Á, Kremser M, Rohlfing AK, Castor T, Kolb K, Dicenta V, Emschermann F, et al. Platelet-Derived PCSK9 Is Associated with LDL Metabolism and Modulates Atherothrombotic Mechanisms in Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(20):11179.
42. Cammisotto V, Baratta F, Simeone PG, Barale C, Lupia E, Galardo G, Santilli F, et al. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 (PCSK9) Beyond Lipids: The Role in Oxidative Stress and Thrombosis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(3):569.
43. Kuang J, Hao L, Zhang M, Yang Z. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9): The Multifaceted Biology, Diseases, and Pharmaceutical Interventions. *MedComm (2020)*. 2025; 6:e70451.
44. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, Hartwig FP, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:97-105.
45. Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F, Balzarotti G, Dhyani A, Di Cairano E, Baragetti A, et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor. *Eur Heart J*. 2019; 40:357-368.

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Neuropatia autonoma cardiovascolare nella pratica clinica: uno, nessuno o centomila test? ♦ Cardiovascular autonomic neuropathy in clinical practice: One, none, or one hundred thousand tests?

Stefano Boni¹, Ali Ahmad¹, Massimiliano Colzani¹, Roberta Sueri¹, Immacolata Conte¹, Carla Greco^{1,2}

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Unità di Endocrinologia, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2601g>

ABSTRACT

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a major form of DAN (Diabetic Autonomic Neuropathy), strongly associated with increased risk of cardiovascular events and mortality. Early diagnosis is essential to improve patient outcomes and prevent cardiovascular complications. However, the limited availability of gold-standard cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) poses a challenge. For this reason, we conducted a literature review summarizing the current knowledge on CAN and the diagnostic or screening investigations mainly used in clinical practice or research settings.

KEYWORDS

Cardiovascular autonomic neuropathy, diabetic neuropathy, CARTs, COMPASS³¹.

INTRODUZIONE

La neuropatia autonoma diabetica (Diabetic Autonomic Neuropathy, DAN) è definita come una complicanza microvascolare del diabete estesa alle fibre autonome colinergiche, adrenergiche e peptidergiche, in assenza di altre cause (1). Può interessare l'intero sistema nervoso autonomo, sia simpatico che parasimpatico, e si ripercuote sul sistema cardiovascolare, gastroenterico, genitourinario,

sulla funzionalità sudomotoria e neurovascolare. La neuropatia autonoma cardiovascolare (CAN) rappresenta una delle principali forme di DAN ed è definita come compromissione del controllo autonomo del sistema cardiovascolare nel contesto del diabete, dopo esclusione di altre cause (2). Secondo gli Standards of Care (SoC) 2025 dell'American Diabetes Association, la presenza di sintomi e segni riconducibili a DAN è da valutare al momento della diagnosi nel diabete di tipo 2 (DMT2) e dopo 5 anni dalla diagnosi nel diabete di tipo 1 (DMT1) e, successivamente, ogni anno (3). La CAN è una complicanza microvascolare precoce e frequente del diabete, la cui presenza correla con un significativo aumento di eventi cardiovascolari e ha un valore predittivo indipendente sulla mortalità per tutte le cause (4, 5). La sua prevalenza varia tra il 12% e il 73% nei soggetti con DMT2 e tra il 29% e il 54% nel DMT1 (6). Lo studio KORA S4 ha dimostrato la presenza di CAN anche nel prediabete con un incremento progressivo della prevalenza tra le persone con normoglicemia, alterata tolleranza al glucosio, alterata glicemia a digiuno o in presenza di entrambe le condizioni (7). Inoltre, il rischio di CAN è maggiore negli anziani, nelle persone con diabete di lunga durata ed in quelli con scarso controllo glicemico (8). Altri fattori di rischio descritti, in particolare nel DMT2, sono resistenza insulinica, obesità, malattie cardiovascolari, sindrome dell'ovaio policistico e steatosi epatica (9). Dal punto di vi-

sta fisiopatologico, la CAN è il risultato di complesse interazioni tra il grado di controllo glicemico e della pressione arteriosa, la durata di malattia e la degenerazione neuronale legata all'età (10). Inoltre, i meccanismi sottostanti allo sviluppo della patologia differiscono tra DMT1, dove il ruolo principale è svolto dall'iperglicemia, e DMT2, in cui resistenza insulinica e sindrome metabolica hanno un ruolo chiave (11). In particolare, l'iperglicemia, attraverso l'infiammazione mediata dai prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs) e le specie reattive dell'ossigeno (ROS), determina uno stress ossidativo ed un danno diretto alle cellule nervose. Questo, in combinazione con la sofferenza vascolare neuronale dovuta alla microangiopatia diabetica, contribuisce alla progressione della neuropatia diabetica (11, 12). Altri fattori che possono contribuire allo sviluppo di CAN sono genetici, diete ad alto contenuto di grassi, elevati livelli di acidi grassi liberi circolanti (13, 14). Dal punto di vista clinico, la neuropatia colpisce inizialmente le fibre nervose più lunghe, per cui il nervo vago, che media la maggior parte dell'attività parasimpatica, è il primo ad essere interessato (10). Infatti, le prime manifestazioni della DAN sono associate a denervazione parasimpatica con predominanza dell'attività simpatica: ciò si traduce nella comparsa di tachicardia a riposo. Solo successivamente, si avrà anche una denervazione simpatica (6). Analogamente alla progressione della neuropatia periferica, che inizia distalmente e progredisce prossimamente, la CAN interessa inizialmente il cuore all'apice, progredendo, poi, verso la base (10, 15). L'aumento dell'attività simpatica cardiaca contribuisce all'alterazione del *signalling* e del metabolismo della noradrenalina, ad un aumento dello stress ossidativo mitocondriale (16) ed all'apoptosi calcio-dipendente (17), portando a danno miocardico ed esponendo, pertanto, il paziente ad un maggior rischio di eventi cardiaci e morte improvvisa (10).

La comparsa di sintomi rappresenta uno stadio tardivo della CAN. La CAN avanzata, infatti, si manifesta con ipotensione ortostatica, definita come una riduzione sostenuta della pressione sistolica ≥ 20 mmHg (≥ 30 mmHg in presenza di ipertensione in posizione supina) o della pressione diastolica ≥ 10 mmHg nel passaggio dalla posizione supina a quella eretta. I sintomi comuni comprendono vertigini, instabilità posturale, senso di svenimento, presincope e sincope (18), dovuti alla compromissione del baroriflesso e dell'attività simpatica (6). L'ipotensione ortostatica è associata ad aumento del rischio di mortali-

tà da tutte le cause, da scompenso cardiaco o durante l'ospedalizzazione ed a progressione di malattia cerebro- e cardio-vascolare e ischemia miocardica silente (19, 20, 21, 22). Diversi studi hanno inoltre mostrato un'associazione tra CAN e le altre complicanze microvascolari del diabete, come nefropatia cronica e retinopatia (23, 24, 25). La CAN, inoltre, si associa ad instabilità peri-operatoria (26) e ad una maggiore vulnerabilità all'ipoglicemia e fluttuazioni dei valori di HbA1c (27, 28).

Ad oggi non disponiamo di una terapia eziologica specifica, pertanto la diagnosi precoce riveste un ruolo cruciale nel determinare la prognosi e il rallentamento della progressione della CAN, mediante interventi correttivi sullo stile di vita ed il raggiungimento di un buon compenso glicemico. La presenza dei sintomi non definisce una diagnosi di certezza, per la quale, attualmente, i test di riflessi autonomici cardiovascolari (CARTs) rappresentano il gold standard (2). Tuttavia, la ridotta disponibilità in molti centri diabetologici delle apparecchiature necessarie per eseguire i CARTs e della relativa formazione, rappresenta un ostacolo ad una diagnosi tempestiva. Per questo motivo, metodologie e strumenti più semplici, rapidi e poco costosi per lo screening della CAN sono attualmente proposti.

TEST DIAGNOSTICI RACCOMANDATI NELLA PRATICA CLINICA

Lo screening della CAN richiede un'attenta valutazione dei sintomi e dei segni di disfunzione autonoma (2). Il primo indicatore clinico è rappresentato dalla riduzione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV), regolata principalmente dall'attività simpatica e parasimpatica. Una diminuzione di tale variabilità riflette una compromissione del controllo autonomo (29). In soggetti sani, l'HRV presenta ampie fluttuazioni in risposta alla respirazione, con incremento in inspirazione e riduzione in espirazione, e ad altre condizioni fisiologiche o stressogene (10). Nei pazienti con CAN, al contrario, può comparire tachicardia a riposo, con frequenze che negli stadi avanzati raggiungono anche i 130 bpm. Tale fenomeno riflette un incremento relativo del tono simpatico in associazione a deficit vagale (30). Tuttavia, poiché la tachicardia a riposo può essere correlata anche ad altre condizioni concomitanti, essa non rappresenta un criterio diagnostico affidabile in assenza di ulteriori segni

clinici (10). La mancata modulazione della frequenza cardiaca in risposta a stimoli fisiologici, come esercizio fisico, stress o sonno, è indicativa di una fase avanzata della neuropatia, caratterizzata da denervazione cardiaca e frequenza costante. L'intolleranza allo sforzo ne rappresenta la manifestazione clinica più evidente (22, 31, 32). Anche il prolungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma (ECG) è stato identificato come indicatore relativamente specifico di danno autonomo diabetico (86%), pur presentando una sensibilità bassa (28%) (33).

TEST DIAGNOSTICI GOLD STANDARD

Come detto, il gold standard per la diagnosi di CAN, secondo la Consensus di Toronto, è costituito dai CARTs (2). Queste prove, introdotte da Ewing e Clarke nel 1982 (34), permettono di valutare la funzione parasimpatica attraverso la registrazione dell'intervallo R-R all'ECG in risposta a stimoli specifici. I principali sono:

- Test del respiro profondo: misura il rapporto espirazione/inspirazione durante la respirazione controllata.
- Manovra di Valsalva: valuta l'HRV durante un'espansione forzata a glottide chiusa.
- Passaggio clinostatismo-ortostatismo: calcola il rapporto 30:15, ossia il rapporto tra la frequenza cardiaca al 30° e al 15° battito dopo il passaggio dalla posizione supina a quella eretta (14, 29).

Nell'interpretazione dei test è fondamentale considerare fattori confondenti come età, frequenza respiratoria e sesso, per i quali sono raccomandati opportuni aggiustamenti (35, 36). La funzione simpatica viene invece valutata mediante il test dell'ipotensione ortostatica, basato sulla caduta pressoria al passaggio dalla posizione supina a quella eretta (18).

La stadiazione della CAN si basa proprio sui CARTs: un test patologico indica CAN possibile o iniziale, due o più test alterati definiscono la CAN confermata, l'associazione di ipotensione ortostatica e alterazioni della HRV è diagnostica di CAN avanzata o severa, la presenza di sintomi configura la CAN sintomatica (2).

ALTRI TEST UTILIZZABILI NELLA PRATICA CLINICA

Oltre ai CARTs, in letteratura sono state proposte diverse metodiche aggiuntive (30). Una di queste è l'analisi spettrale degli intervalli RR tramite Holter ECG con regi-

strazione prolungata, ma data la complessità tecnica, risulta una metodica di difficile implementazione (29). Più recentemente, gli indici HRV ottenuti da ECG standard a 12 derivazioni di 10 secondi si sono rivelati promettenti, in quanto predittivi di morbilità e mortalità cardiovascolare in ampie coorti di pazienti con diabete (37, 38). Il monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM), invece, è emerso come metodica complementare, più che diagnostica, di possibile utilizzo nei pazienti con CAN. L'ABPM, infatti, consente di identificare condizioni di *non-dipping* o *reverse dipping*, che definiscono la riduzione della fisiologica caduta pressoria notturna o l'ipertono notturno. Tali condizioni rappresentano marcatori precoci utili per la stratificazione del rischio e gestione terapeutica (39). Un altro parametro di interesse derivato dall'ABPM è il valore del *morning surge*, che rappresenta il fisiologico incremento pressorio nelle prime ore del mattino. Un incremento eccessivo di tale fenomeno si associa ad aumento del rischio di ictus nella popolazione generale e a progressione dell'albuminuria nei pazienti diabetici (40). Studi recenti hanno inoltre evidenziato una correlazione tra *morning surge* e *scores* della neuropatia (41).

Ad oggi, tali metodiche alternative e/o di completamente diagnostico possono fornire informazioni aggiuntive utili al monitoraggio e alla stratificazione del rischio, ma non possono essere considerate sostitutive dei CARTs.

TECNICHE AVANZATE PER LA VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE AUTONOMICA NEL DIABETE: POTENZIALITÀ E LIMITI APPLICATIVI NELLA PRATICA CLINICA

Sebbene siano disponibili numerose tecniche avanzate per la valutazione del sistema nervoso autonomo, molte di esse, pur dotate di elevata accuratezza in ambito sperimentale, presentano limitazioni significative nell'applicazione clinica routinaria, quali invasività, costi elevati, necessità di competenze specialistiche, bassa accessibilità e complessità interpretativa.

Sensibilità del baroriflesso (BaroReflex Sensitivity, BRS)

La BRS misura la variazione della frequenza cardiaca in risposta a modifiche pressorie sistoliche, riflettendo direttamente l'integrità del riflesso barocettivo e della modulazione simpato-vagale. Una BRS ridotta indica iperattività simpatica e deficit vagale, risultando un predittore

indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare, anche nei pazienti con diabete mellito. La BRS si associa significativamente a *markers* di rigidità arteriosa e punteggi compositi di disfunzione autonoma, suggerendone un ruolo potenziale quale indicatore surrogato di neuropatia autonoma precoce e complicanze vascolari. Tuttavia, l'assenza di protocolli standardizzati e la limitata disponibilità di studi clinici ne riducono l'impiego diagnostico di routine (29).

Microneurografia e attività nervosa simpatica muscolare (Muscle Sympathetic Nerve Activity, MSNA)

La microneurografia consente la registrazione diretta della MSNA tramite microelettrodi inseriti nel nervo peroneo. Nei pazienti con DM2 si osservano livelli elevati di MSNA a riposo ed una risposta attenuata agli stimoli metabolici, riflettendo una disfunzione adrenergica e uno stato di insulino-resistenza e obesità correlata. Nei pazienti con DM1, al contrario, la MSNA tende a ridursi. Sebbene la metodica offra una misura diretta dell'attività simpatica efferente, la sua natura invasiva, la lunga durata dell'esame e la dipendenza dall'operatore esperto ne limitano l'utilizzo clinico. Inoltre, la presenza di polineuropatia diabetica compromette la qualità del segnale registrato (29).

Dosaggio plasmatico delle catecolamine

La quantificazione di noradrenalina e adrenalina plasmatiche rappresenta una misura indiretta dell'attività simpatica globale e surrenalica. Le risposte catecolaminergiche a stimoli fisiologici (es. ortostatismo, ipoglicemia) sono attenuate nel diabete, con una correlazione positiva tra livelli di noradrenalina e oscillazioni circadiane di pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Tuttavia, l'interpretazione dei valori plasmatici è fortemente influenzata da variabili esterne (es. postura, dieta, farmaci), e la risposta agli stimoli è lenta. Sebbene la combinazione tra noradrenalina e 3,4-diidrossifenilglicole (DHPC) aumenti la sensibilità della valutazione, l'applicabilità clinica resta confinata ad ambiti sperimentali, data l'elevata variabilità biologica e metodologica (29).

Imaging con radionuclidi dell'innervazione simpatica cardiaca

L'imaging nucleare tramite traccianti simpaticomimetici (^{123}I -MIBG, ^{11}C -HED, 6- ^{18}F -dopamina) consente una

visualizzazione diretta dell'innervazione simpatica cardiaca (29). Studi su pazienti con diabete hanno mostrato alterazioni precoci della captazione del tracciante, anche in assenza di sintomi clinici, con distribuzione inizialmente localizzata ai segmenti distali del miocardio e successiva estensione prossimale, associate a instabilità elettrica e rischio aritmico (42). Tale metodica fornisce informazioni uniche sulla funzione simpatica, non valutabili con i test autonomici standard, principalmente parasimpatici. Tuttavia, essa presenta importanti limitazioni: mancanza di traccianti parasimpatici, assenza di valori di riferimento, bassa riproducibilità, influenza di variabili cliniche (ischemia, indice di massa corporea (BMI), controllo glicemico), scarsa disponibilità e costi elevati. Inoltre, la valutazione è solo semiquantitativa e richiede l'integrazione con altri test, come i CARTs, per una diagnosi completa della CAN (29).

In sintesi, tutte le tecniche avanzate di valutazione della funzione autonoma offrono strumenti preziosi per lo studio della fisiopatologia del sistema nervoso autonomo (SNA) nel diabete e per l'identificazione precoce della CAN. Tuttavia, la maggior parte di esse presenta limiti pratici che ne riducono l'utilizzo clinico sistematico, pertanto dovrebbero essere considerate complementari ai test autonomici tradizionali, riservandone l'uso a contesti specialistici o di ricerca.

METODICHE SURROGATE DI VALUTAZIONE DELLA CAN

Sono disponibili evidenze consistenti a supporto di diversi test che, come surrogati dei CARTs, consentono di valutare altre funzioni neurologiche. Tra queste, di particolare interesse è la funzione sudomotoria che riflette l'attività delle piccole fibre nervose amieliniche ed è tra le prime alterazioni neurofisiologiche rilevabili nelle neuropatie distali delle piccole fibre (43, 44). Nei pazienti con diabete, la disfunzione sudomotoria risulta associata alla presenza di neuropatia autonoma (45). Uno dei test che indaga tale funzione è il *Neuropad*, un cerotto contenente cloruro di cobalto anidro che, a contatto con l'acqua prodotta dalle ghiandole sudoripare, cambia colore dal blu al rosa. Si applica tra la prima e la seconda testa metatarsale, in un'area plantare priva di callosità. In condizioni normali, il viraggio di colore si completa in circa dieci minuti; in caso di disfunzione sudomotoria, è

assente o incompleto. È stata dimostrata un'associazione tra la densità delle fibre nervose intraepidermiche (IENF) e la risposta al *Neuropad*, oltre che una correlazione con parametri derivati dai CARTs, con sintomi della DPN e con l'ipotensione ortostatica (45, 46). Inoltre, il tempo assoluto di viraggio del colore (CCC time) è stato proposto come indice di gravità: un cut-off di 15 minuti ha mostrato un miglior compromesso tra sensibilità e specificità per CAN e DPN (45). Il *Neuropad* è un test semplice, non invasivo ed economico che può essere impiegato nello screening di ampie popolazioni (46). Presenta un'accuratezza diagnostica moderata, con una buona sensibilità ma specificità limitata (46, 47, 48). Inoltre, è influenzato da fattori ambientali (temperatura, idratazione cutanea) e da possibili artefatti legati a callosità o ad applicazione non ottimale della patch. Infine, il tempo di esecuzione può risultare poco agevole in cliniche diabetologiche ad alto carico assistenziale (46).

Il *Sudoscan* fornisce una valutazione rapida (<3 min), non invasiva, riproducibile e quantitativa della funzione sudomotoria (49). Non richiede particolare preparazione né da parte del paziente né del personale sanitario per la sua esecuzione ed interpretazione (50). Si basa sulla reazione elettrochimica tra gli ioni cloruro presenti nel sudore e gli elettrodi a piastra in acciaio inox, su cui il paziente appoggia mani e piedi; l'applicazione di una corrente a basso voltaggio (≤ 4 V) genera un segnale espresso come "Electrochemical Skin Conductance" (ESC) (50). Alterazioni dell'ESC nei pazienti con DMT1 e DMT2 si associano, con un'accuratezza moderata, alle anomalie riscontrate ai CARTs e, di conseguenza, alla presenza e allo stadio della CAN (49, 50, 51). Il *Sudoscan* si caratterizza per una buona riproducibilità e, grazie al suo principio di funzionamento, risente meno dei tassi di sudorazione rispetto ad altri metodi (50, 51, 52). Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro se questo test misuri primariamente la funzione delle fibre nervose sudomotorie, delle ghiandole sudoripare o di entrambe (51, 52, 53). Le evidenze relative all'accuratezza diagnostica per la CAN sono limitate (49, 54, 55) e caratterizzate da una notevole eterogeneità metodologica: differenze nel numero dei CARTs impiegati, uso non sempre coerente di valori normativi corretti per età e sostituzione delle misure di ESC con punteggi compositi (CAN risk score) (51).

Le fibre corneali offrono un'ulteriore finestra di valutazione delle piccole fibre nervose. La microscopia confo-

cale corneale (CCM) è una metodica oftalmologica innovativa, non invasiva e in rapida diffusione che consente la quantificazione diretta delle fibre nervose corneali attraverso parametri strutturali quali la densità delle fibre (CNFD), la lunghezza (CNFL) e la densità dei rami (CNBD). Tali parametri hanno dimostrato la capacità di identificare precocemente la neuropatia autonoma e di stratificare la gravità, con sensibilità e specificità elevate (56). Azmi e colleghi (57) hanno recentemente dimostrato che la CCM ha sensibilità e specificità comparabili ai CARTs per identificare la CAN sia in stadio precoce sia avanzato, nei pazienti con DMT1 e DMT2. In aggiunta, presenta il vantaggio di non essere influenzata da farmaci che alterano la frequenza cardiaca (es. β -bloccanti) (57). La CCM fornisce misure obiettive e ripetibili, potenzialmente utili nel follow-up terapeutico, ma richiede apparecchiature dedicate e personale esperto, con costi elevati e disponibilità ancora limitata alla ricerca (58).

In sintesi, i metodi surrogati offrono prospettive concrete per uno screening più ampio e precoce della CAN senza però poter sostituire i CARTs, che rimangono il gold-standard diagnostico.

STRUMENTI PER LO SCREENING CLINICO DELLA CAN

Come già evidenziato, dato che la valutazione sistematica della CAN è ostacolata da diversi fattori, diventa essenziale identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di sviluppare CAN e indirizzarli all'esecuzione dei CARTs per adeguata conferma diagnostica (59, 60). Numerosi studi epidemiologici hanno riconosciuto diversi fattori di rischio associati alla CAN, tra cui scarso controllo glicemico, ipertensione arteriosa, abitudine al fumo, età avanzata, dislipidemia, aumento del BMI, lunga durata del diabete, malattia cardiovascolare e complicanze microvascolari come retinopatia e nefropatia (61-63). Sulla base di queste evidenze, nel corso degli anni sono stati messi a punto strumenti di screening più semplici, rapidi e sostenibili, come sistemi a punteggio basati prevalentemente su variabili cliniche. I primi sistemi di punteggio, sviluppati circa un decennio fa in studi trasversali di popolazione, includevano sia persone con DMT2, sia soggetti senza diabete (7, 64, 65). Questi lavori, di cui due condotti su coorti cinesi, hanno individuato come principali predittori di CAN l'età, il BMI,

Tabella 1 ♦ Test di screening e diagnosi per la CAN in pratica clinica e in ambito di ricerca

	Metodiche diagnostiche per CAN	Parametri valutati – Funzioni indagate
Pratica clinica	CARTs (gold standard): - Test del respiro profondo - Manovra di Valsalva - Passaggio da clino- a ortostatismo	HRV - funzionalità sistema nervoso parasimpatico
	Test dell'ipotensione ortostatica	Caduta pressoria nel passaggio da clino a ortostatismo – funzionalità del sistema nervoso simpatico
	Holter ECG 24 ore o ECG standard a 12 derivazioni di 10 secondi	Analisi spettrale HRV – metodica di completamento diagnostico per funzionalità sistema nervoso parasimpatico e simpatico
	ABPM	Variabilità pressoria circadiana – metodica di completamento diagnostico
	<i>Neuropad</i>	Tempo assoluto di viraggio del colore– metodica surrogata che valuta la funzione sudomotoria delle piccole fibre nervose amieliniche
	<i>Sudoscan</i>	Conduttanza elettrochimica della cute – metodica surrogata che valuta la funzione sudomotoria delle piccole fibre nervose amieliniche
	COMPASS-31	Sintomi da disfunzione del sistema nervoso autonomo – metodica di screening clinico
	CAN risk score	Parametri clinici e di laboratorio – metodica di screening clinico
Ricerca	Microscopia corneale confocale	Fibre nervose corneali - metodica surrogata
	Sensibilità del baroriflesso	Variazione FC in risposta a modifiche pressorie sistoliche – modulazione simpato-vagale del baroriflesso
	Microneurografia	Attività nervosa simpatica muscolare - funzionalità del sistema nervoso simpatico
	Dosaggio plasmatico catecolamine	Adrenalina, noradrenalina, DHPG - misura indiretta dell'attività simpatica globale e surrenalica
	Imaging nucleare con [¹²³ I]-MIBG, [¹¹ C]-HED, 6-[¹⁸ F]-dopamina	Captazione dei traccianti - innervazione simpatica cardiaca

Abbreviazioni: CARTs: cardiovascular autonomic reflex tests, HRV: heart rate variability, ECG: elettrocardiogramma, ABPM: ambulatory blood pressure monitoring, COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score-31, CAN: cardiovascular autonomic neuropathy, DHPG: 3,4-diidrossifenilglicole, MIBG: meta-iodobenzilguanidina, HED: hydroxyephedrine, FC: frequenza cardiaca.

la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, il fumo e la durata della malattia, con una buona performance diagnostica (sensibilità >70% e specificità >62%). Successivamente, in altri studi sono stati proposti *scores* dedicati specificamente alle persone con DMT1 (66, 67). Nel 2022 Menduni e collaboratori, in uno studio retrospettivo trasversale, hanno introdotto un *CAN risk score* applicabile sia al DMT1 che al DMT2 (68). Lo *score* si basa su frequenza cardiaca a riposo, HbA1c, retinopatia, nefropatia e malattia cardiovascolare in entrambe le forme di diabete, mentre prevede l'aggiunta di colesterolo HDL, valore pressione

arteriosa sistolica e abitudine tabagica per il DMT1 e terapia insulinica e livello di attività fisica nel DMT2. La frequenza cardiaca a riposo è l'unico indice autonomo incluso nel punteggio ed è risultata significativamente correlata al punteggio dei CARTs ($p < 0.001$), al rapporto espirazione/inspirazione e al rapporto 30:15, indipendentemente dal tipo di diabete. Nei soggetti con DMT2, un valore soglia pari a 4 ha mostrato una sensibilità del 78.6%, una specificità del 73.5% e un valore predittivo negativo del 97.3% per CAN confermata (68). In uno studio di validazione esterna condotto su pazienti con DMT1, lo

score ha evidenziato una sensibilità dell'85%, una specificità del 67% e un valore predittivo negativo del 96% (69). Il *CAN risk score* inoltre è risultato correlato con la gravità dei CARTs, il rapporto espirazione/inspirazione e al test durante manovra di Valsalva (69).

Il COMPASS 31 rappresenta una versione ridotta e semplificata del questionario COMPASS originario, che includeva 84 *items*, ed è stato sviluppato per avere accesso ad uno strumento di più rapido e pratico utilizzo. Il questionario valuta la presenza di sintomi riconducibili a disfunzione autonoma attraverso 31 *items* suddivisi in sei domini, che indagano le funzioni ortostatiche, vasomotorie, secretomotorie, gastrointestinali, vescicali e pupillomotorie (70). La validazione della versione italiana nei pazienti con diabete ha mostrato una discreta accuratezza diagnostica del punteggio totale sia per la CAN che per la DPN, confermandone l'affidabilità come strumento di screening (71). Risultati simili sono stati riportati da Meling e colleghi con la versione norvegese, che ha mostrato una moderata accuratezza diagnostica, pur suggerendo un diverso valore soglia (72). Più recentemente, uno studio prospettico ha evidenziato come il COMPASS 31 risulti maggiormente correlato alla presenza di CAN nel DMT1 rispetto al campione con DMT2, dimostrando una buona accuratezza diagnostica solo nella popolazione con DMT1 (73). Al fine di ottimizzare le prestazioni diagnostiche, diversi gruppi hanno proposto di combinare il questionario COMPASS 31 con ulteriori strumenti di valutazione. In particolare, D'Amato e collaboratori hanno mostrato come l'integrazione con test di funzionalità sudomotoria, come il *Sudoscans*, determina un incremento della sensibilità e della specificità complessive rispetto all'uso delle metodiche prese singolarmente (51). Analogamente, Zhang e colleghi hanno evidenziato che la combinazione con l'analisi della HRV migliora l'accuratezza diagnostica complessiva (74).

I dati della letteratura confermano il valore diagnostico degli strumenti di screening clinico per identificare i candidati ai CARTs, riducendo così la necessità di uno screening universale. Utilizzando dati clinici di routine sotto forma di variabili categoriche, come per il *CAN risk score*, o mediante l'utilizzo di questionari, questi strumenti risultano facili da calcolare e implementare nella pratica clinica portando ad una precoce diagnosi della CAN.

La tabella 1 riassume le procedure di screening e di diagnosi della CAN in uso in pratica clinica o in specifici contesti di ricerca.

CONCLUSIONI

Ad oggi, non esistono alternative diagnostiche di più semplice o rapido utilizzo altrettanto sensibili e specifiche dei CARTs nella diagnosi della CAN. Le altre metodiche utilizzate principalmente in ambito di ricerca risultano costose, di difficile impiego o richiedono la presenza di personale altamente specializzato. Le metodiche surrogate di valutazione della funzione autonoma risultano promettenti come strumenti di screening dei soggetti con diabete, soprattutto se utilizzate in combinazione con *scores* clinici o questionari specifici. In ogni caso, bisogna tenere in considerazione che i CARTs stessi possono risentire di interferenze farmacologiche o dello stato glicemico nel momento in cui vengono effettuati. Diversi studi hanno dimostrato che le variazioni acute della glicemia, sia in senso ipoglicemico che iperglicemico, influenzano in maniera significativa la variabilità della frequenza cardiaca, parametro cardine nei test diagnostici per la CAN. Episodi ipoglicemici, infatti, determinano una marcata attivazione simpatica con riduzione complessiva dell'HRV e conseguenti modifiche nei parametri spettrali, anche in soggetti con ipoglicemie inavvertite (75, 76). Anche l'iperglicemia, sia acuta che cronica, si associa ad alterazioni dell'HRV, con un risultato di riduzione dell'HRV in caso di esposizione cronica a valori di elevati livelli di glicemia (77, 78). Per questo motivo, è consigliabile valutare il profilo glicemico al momento dell'esecuzione dei test.

Tra i farmaci principali, invece, che agiscono sul SNA o sulla funzione cardiovascolare, che possono interferire con i CARTs, vi sono: i β -bloccanti, che riducono la risposta cronotropa e l'HRV; i calcioantagonisti, i vasodilatatori e i diuretici che possono amplificare o mascherare la risposta pressoria ai test ortostatici; gli anticolinergici, gli antidepressivi triciclici, gli antiaritmici e gli antipertensivi ad azione centrale che possono altresì ridurre l'affidabilità diagnostica dei CARTs (1, 22). Di conseguenza, risulta importante valutare l'anamnesi farmacologica dei pazienti prima di eseguire la diagnostica per CAN. Tutti questi elementi evidenziano come la CAN rappresenti una sfida diagnostica, che, allo stato attuale, non può comunque prescindere dall'esecuzione dei CARTs. Tuttavia, già gli Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD del 2018 introducevano l'utilizzo del COMPASS 31 per lo screening dei sintomi di DAN (79).

Per questo ed alla luce dei dati presenti in letteratura, le metodiche surrogate (CCM, tecniche di valutazione della funzione sudomotoria) e gli *scores* di stratificazione del rischio o questionari specifici per la valutazione della CAN, come il COMPASS 31, pure in combinazione tra di loro, potrebbero entrare nell'algoritmo diagnostico, ed un approccio *step by step* appare la strategia più razionale ed efficiente. Questi strumenti, infatti, hanno dimostrato un buon potenziale come metodiche di *screening* e selezione dei soggetti con diabete a più alto rischio di sviluppare CAN, meritevoli quindi di accedere alla diagnostica "di secondo livello" con i metodi di elezione.

BIBLIOGRAFIA

- Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21(1):69-78.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(7):639-653.
- American Diabetes Association Professional Practice C. Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025; 48(1 Suppl 1):S181-S206.
- Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015; 6(1):80-91.
- Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):556-561.
- Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021; 64(2):288-303.
- Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia*. 2015; 58(5):1118-1128.
- Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015; 6(13):1246-1258.
- Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2019; 10(6):1995-2021.
- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010; 33(2):434-441.
- Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:9524635.
- Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014; 5(1):17-39.
- Sajic M, Rumora AE, Kanhai AA, Dentoni G, Varatharajah S, Casey C, et al. High Dietary Fat Consumption Impairs Axonal Mitochondrial Function In Vivo. *J Neurosci*. 2021; 41(19):4321-4334.
- Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018; 14(4):251-256.
- Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(12):2368-2374.
- Givertz MM, Sawyer DB, Colucci WS. Antioxidants and myocardial contractility: illuminating the "Dark Side" of beta-adrenergic receptor activation? *Circulation*. 2001; 103(6):782-783.
- Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M, Kakita T, Morimoto T, Sasayama S. alpha- and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation*. 1999; 100(3):305-311.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011; 21(2):69-72.
- Kaze AD, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Cardiac Autonomic Dysfunction and Risk of Silent Myocardial Infarction Among Adults With Type 2 Diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12(20):e029814.
- Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, Barzilay J, Basile JN, Bigger JT, et al. Orthostatic Hypotension in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Blood

- Pressure Trial: Prevalence, Incidence, and Prognostic Significance. *Hypertension*. 2016; 68(4):888-895.
21. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Min K, Song KH, Yoo KD, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016; 11(10):e0164807.
 22. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007; 115(3):387-397.
 23. Huang CC, Lee JJ, Lin TK, Tsai NW, Huang CR, Chen SF, et al. Diabetic Retinopathy Is Strongly Predictive of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016; 2016:6090749.
 24. Wheelock KM, Jaiswal M, Martin CL, Fufaa GD, Weil EJ, Lemley KV, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy associates with nephropathy lesions in American Indians with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(5):873-879.
 25. Tahrani AA, Dubb K, Raymond NT, Begum S, Altaf QA, Sadiqi H, et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts renal function decline in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetologia*. 2014; 57(6):1249-1256.
 26. Lankhorst S, Keet SW, Bulte CS, Boer C. The impact of autonomic dysfunction on peri-operative cardiovascular complications. *Anaesthesia*. 2015; 70(3):336-343.
 27. Kaze AD, Yuyun ME, Ahima RS, Rickels MR, Echouffo-Tcheugui JB. Autonomic dysfunction and risk of severe hypoglycemia among individuals with type 2 diabetes. *JCI Insight*. 2022; 7(22):e156334.
 28. Yun JS, Kim JH, Song KH, Ahn YB, Yoon KH, Yoo KD, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):235-241.
 29. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27(7):654-664.
 30. Eleftheriadou A, Spallone V, Tahrani AA, Alam U. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: an update with a focus on management. *Diabetologia*. 2024; 67(12):2611-2625.
 31. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: a review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1):134.
 32. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, et al. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med*. 1989; 87(4):382-388.
 33. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2000; 23(2):241-247.
 34. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285(6346):916-918.
 35. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve*. 1997; 20(12):1561-1568.
 36. Gelber DA, Pfeifer M, Dawson B, Schumer M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: determination of normative values and effect of confounding variables. *J Auton Nerv Syst*. 1997; 62(1-2):40-44.
 37. Pop-Busui R, Backlund JC, Bebu I, Braffett BH, Lorenzi G, White NH, et al. Utility of using electrocardiogram measures of heart rate variability as a measure of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Investig*. 2022; 13(1):125-133.
 38. Gogan A, Potre O, Avram VF, Andor M, Caruntu F, Timar B. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus: Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Implications: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2025; 14(3):671.
 39. Spallone V. Blood Pressure Variability and Autonomic Dysfunction. *Curr Diab Rep*. 2018; 18(12):137.
 40. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension*. 2018; 71(6):997-1009.
 41. Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Greco C, Longo S, Corradini D, et al. Morning blood pressure surge is associated with autonomic neuropathy and peripheral vascular disease in patients with diabetes. *J Hum Hypertens*. 2020; 34(7):495-504.
 42. Didangelos T, Moralidis E, Karlafti E, Tziomalos K, Margaritidis C, Kontoninas Z, et al. A Comparative Assessment of Cardiovascular Autonomic Reflex Testing and Cardiac (123)I-Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus without Complications or Cardiovascular Risk Factors. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:5607208.
 43. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on defi-

- nitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33(10):2285-2293.
44. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002; 19(11):900-909.
 45. Spallone V, Morganti R, Siampli M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med*. 2009; 26(7):686-692.
 46. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008; 51(6):1046-1050.
 47. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Christakidis D, Monastiriotis C, Maltezos E. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2007; 33(2):257-258, 260, 262 passim.
 48. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2007; 24(12):1375-1380.
 49. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0138224.
 50. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(11):948-953.
 51. D'Amato C, Greco C, Lombardo G, Frattina V, Campo M, Cefalo CMA, et al. The diagnostic usefulness of the combined COMPASS 31 questionnaire and electrochemical skin conductance for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2020; 25(1):44-53.
 52. Mayaudon H, Miloche PO, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010; 36(6 Pt 1):450-454.
 53. Novak P. Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2019; 29(1):17-29.
 54. Yuan T, Li J, Fu Y, Xu T, Li J, Wang X, et al. A cardiac risk score based on sudomotor function to evaluate cardiovascular autonomic neuropathy in asymptomatic Chinese patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0204804.
 55. Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere JP, Dupin J, Calvet JH, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. *Diabetes Metab*. 2013; 39(2):126-131.
 56. Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, Malik RA. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Muscle Nerve*. 2015; 52(3):363-370.
 57. Azmi S, Ferdousi M, Kalteniece A, Petropoulos IN, Alam U, Ponirakis G, et al. Corneal confocal microscopy identifies early and definite diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025; 224:112172.
 58. Tavakoli M, Hossain P, Malik RA. Clinical applications of corneal confocal microscopy. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(2):435-445.
 59. Dhumad MM, Hamdan FB, Khudhair MS, Al-Matubsi HY. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021; 11(1):3576.
 60. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019; 43(1):3-30.
 61. Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, Andersen H, Lauritzen T, Jorgensen ME, et al. Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2586-2594.
 62. Fleischer J, Yderstraede K, Gulichsen E, Jakobsen PE, Lervang HH, Eldrup E, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J Diabetes Sci Technol*. 2014; 8(4):874-880.
 63. Tannus LR, Drummond KR, Clemente EL, da Matta Mde F, Gomes MB, Brazilian Type 1 Diabetes Study G. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5:191.
 64. Ge X, Pan SM, Zeng F, Tang ZH, Wang YW. A simple Chinese risk score model for screening cardiovascular autonomic neuropathy. *PLoS One*. 2014; 9(3):e89623.
 65. Xue Y, Lv Y, Tang Z, Dong J. Analysis of a Screening System for Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy in China. *Med Sci Monit*. 2017; 23:5354-5362.

66. Riguetto CM, Takano CR, Admoni SN, Parisi MCR, Giannella MLC, Pavin EJ, et al. Identification and performance of multiple clinical and laboratorial risk factors for diagnosis of cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2019; 18(2):565-573.
67. Tran PMH, Kim E, Tran LKH, Khaled BS, Hopkins D, Gardiner M, et al. T1DMicro: A Clinical Risk Calculator for Type 1 Diabetes Related Microvascular Complications. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(21):11094.
68. Menduni M, D'Amato C, Leoni M, Izzo V, Staltari M, Greco C, et al. Clinical scoring systems for the risk of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes: A simple tool. *J Peripher Nerv Syst.* 2022; 27(4):259-270.
69. Pertile P, D'Ippolito I, De Santis B, Andreadi A, Lauro D, Spallone V. External validation of a clinical risk score for the presence of cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2025; 39(7):109066.
70. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(12):1196-1201.
71. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med.* 2017; 34(6):834-838.
72. Meling S, Tjora E, Eichele H, Ejskjaer N, Carlsen S, Njølstad PR, et al. The Composite Autonomic Symptom Score 31 Questionnaire: A Sensitive Test to Detect Risk for Autonomic Neuropathy. *J Diabetes Res.* 2023; 2023:4441115.
73. D'Ippolito I, Menduni M, D'Amato C, Andreadi A, Lauro D, Spallone V. Does the Relationship of the Autonomic Symptoms Questionnaire COMPASS 31 with Cardiovascular Autonomic Tests Differ between Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus? *Diabetes Metab J.* 2024; 48(6):1114-1125.
74. Zhang Z, Ma Y, Fu L, Li L, Liu J, Peng H, et al. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and Heart Rate Variability for Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in People with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020; 2020:5316769.
75. Cichosz SL, Frystyk J, Tarnow L, Fleischer J. Are Changes in Heart Rate Variability During Hypoglycemia Con-
founded by the Presence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Patients with Diabetes? *Diabetes Technol Ther.* 2017; 19(2):91-95.
76. Koeneman M, Olde Bekkink M, Meijel LV, Bredie S, de Galan B. Effect of Hypoglycemia on Heart Rate Variability in People with Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2022; 16(5):1144-1149.
77. Sorli J, Lenasi H. The Effect of Acute Hyperglycaemia Induced by Oral Glucose Load on Heart Rate Variability and Skin Microvascular Reactivity in Young Adults. *Life (Basel).* 2023; 14(1):56.
78. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2000; 86(3):309-312.
79. Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.