



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED

CLINICA MEDICA 3

DIRETTORE: prof. R. Vettor

TESI DI LAUREA

**FENOFIBRATO E SCOMPENSO CARDIACO:
STUDIO OSSERVAZIONALE REAL-WORLD IN
PAZIENTI CON DIABETE TIPO 2**

Relatore: Prof.ssa Paola Fioretto

Correlatore: Dott. Mario Luca Morieri

Laureando: Andrea Rubin

Matricola: 1167842

Anno 2022/2023

SOMMARIO

1. ABSTRACT.....	1
2. RIASSUNTO	3
3. INTRODUZIONE.....	5
3.1 INSUFFICIENZA CARDIACA	5
3.1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONI	5
3.1.2 INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA	7
3.1.3 EPIDEMIOLOGIA	8
3.1.4 Eziologia e fisiopatologia.....	8
3.1.4.1 IC A FRAZIONE D'EIEZIONE RIDOTTA	10
3.1.4.2 IC A FRAZIONE D'EIEZIONE PRESERVATA.....	11
3.1.4.3 RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE	12
3.1.5 ALGORITMO DIAGNOSTICO	13
3.1.6 SCORE DI RISCHIO PER IC	14
3.1.7 TRATTAMENTO	16
3.1.7.1 TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON HFrEF	16
3.1.7.2 TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON HFpEF	20
3.1.7.3 RAZIONALE DELL'UTILIZZO DEGLI SGLT2i NELL'IC	20
3.2 DIABETE E SCOMPENSO CARDIACO	22
3.2.1 EPIDEMIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO NEI PAZIENTI DIABETICI.....	22
3.2.2 FISIOPATOLOGIA.....	24
3.2.2.1 CARDIOMIOPATIA DIABETICA (DCM).....	24
3.2.3 INSULINO-RESISTENZA E METABOLISMO ENERGETICO	29
3.2.3.1 RIPERCUSSIONI SULLA FUNZIONALITA' CARDIACA.....	32
3.3 PPAR- α E FENOFIBRATO	35
3.3.1 PPAR- α	35
3.3.1.1 EFFETTI SUL PROFILO LIPIDICO: RUOLO DEL FEGATO	37
3.3.1.2 POTENZIALI INFLUENZE SULLA CARDIOMIOPATIA DIABETICA	38
3.3.1.3 PRINCIPALI TARGET A VALLE DI PPAR- α	39
3.3.2 FENOFIBRATO.....	40
3.3.2.1 FARMACODINAMICA	41
3.3.3 FENOFIBRATO E SCOMPENSO CARDIACO: RISULTATI DALL'ACCORD	43
3.3.3.1 RISULTATI E CONCLUSIONI	44
4. SCOPO DELLO STUDIO	49
5. MATERIALI E METODI.....	51
5.1 DISEGNO DELLO STUDIO.....	51

5.2	POPOLAZIONE	51
5.3	DEFINIZIONE DI ESPOSIZIONE E OUTCOME.....	52
5.4	RACCOLTA DATI	52
5.5	VALUTAZIONE DELLA TERAPIA.....	54
5.6	ANALISI STATISTICA	54
5.7	ANALISI DI FALSIFICAZIONE	55
6.	RISULTATI	57
6.1	CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE.....	57
6.2	FIBRATI E RISCHIO DI SCOMPENSO CARDIACO	61
6.3	ANALISI PER SOTTOGRUPPI.....	63
6.4	ANALISI DI FALSIFICAZIONE	63
7.	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	65
8.	BIBLIOGRAFIA	71

1. ABSTRACT

Background

The prevalence of heart failure (HF) is increasing globally (1), concurrently with the rising prevalence of type 2 diabetes mellitus (2), which represents a significant risk factor for HF. Recent post-hoc analysis analyzed data collected in the ACCORD Lipid randomized clinical trial (3), which evaluated the cardiovascular effectiveness of fenofibrate in addition to statin vs. statin alone in over 5000 patients with type 2 diabetes. According to the results obtained, fenofibrate could potentially reduce hospitalization for heart failure and cardiovascular mortality.

Aim of the study

The aim of the study was to validate the above results in a real-world clinical setting, by evaluating the association between fibrates prescription and reduction of HF events/cardiovascular death.

Methods

This was a single-center, retrospective, observational study on a real-world population of type 2 diabetic patients, regularly followed at the University Hospital of Padua between 2008 and 2018. Detailed clinical information was linked to administrative databases with hospital discharge codes and death certificates. The association of fibrates prescription with the composite primary outcome of hospitalization for HF and cardiovascular mortality (HHF-CVM) was tested using Cox proportional hazard models with time-dependent covariates or Cox Marginal Structural Models (MSM), which allows for the adjustment of multiple confounding factors and biases. We also conducted a falsification analysis, evaluating whether the cardioprotective effect was also observed in patients receiving omega-3 therapy.

Results

A total of 5419 patients with type 2 diabetes were included, with 265 fibrates users (92% fenofibrate). Prior HF was present in 2.6% of fibrates users and 5.7% in the non-users group. The median follow-up period was 7.3 years (IQR 4.2-10.3), each patient was assessed for a median of 12 visits (IQR 6-18), and during this period, 1710 events were recorded, occurring in 1136 patients. After accounting for confounding factors, fibrates use was associated with lower risk of the primary endpoint (HR 0.61; 95% C.I. 0.41-0.92, $p=0.02$). These findings were confirmed in a more extensively adjusted model (HR 0.65; 95% CI 0.43-0.98; $p=0.04$) and similar results were obtained with Cox MSM models. No interaction was observed between fibrates and glycemic control. No association was observed between omega-3 use and lower risk for HHF-CVM.

Conclusions

Our findings support the hypothesis that fenofibrate might have a cardioprotective effect against HF in type 2 diabetic patients. Randomized clinical trials are necessary to validate such findings, and more studies are needed to unravel the mechanisms underlying these cardioprotective effects.

2. RIASSUNTO

Presupposti dello studio

La prevalenza di scompenso cardiaco sta aumentando globalmente (1), contestualmente all'aumento di prevalenza del diabete mellito tipo 2 (2), che ne rappresenta un importante fattore di rischio. Recenti analisi post-hoc dello studio clinico randomizzato ACCORD Lipid (3), che ha valutato l'efficacia cardiovascolare del fenofibrato in aggiunta alla statina vs solo statina in oltre 5000 pazienti con diabete tipo 2, evidenziano come il fenofibrato potrebbe ridurre l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare.

Scopo dello studio

L'obiettivo dello studio è stato di validare i risultati ottenuti nell'analisi post-hoc in una popolazione real-world, valutando l'associazione fra assunzione di fibrati e riduzione dell'incidenza di eventi correlati allo scompenso cardiaco, nei pazienti con diabete tipo 2.

Materiali e Metodi

E' stato condotto uno studio retrospettivo, longitudinale, retrospettivo, monocentrico su una popolazione "real-world" composta da pazienti con diabete mellito tipo 2 seguiti presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova nel periodo tra gennaio 2008 e settembre 2018. I dati sono stati estrapolati in modo anonimizzato dalle cartelle cliniche informatizzate ed incrociati con i dati provenienti dai database amministrativi contenenti codici di dimissione ospedaliera e certificati di morte (Schede ISTAT). L'outcome primario che abbiamo valutato (HHF-CVM) comprende ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HHF) e morte cardiovascolare (CVM). Sono stati analizzati gli outcome ripetuti nel tempo (per quei pazienti con plurimi ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco) e per correggere i fattori confondenti, abbiamo applicato modelli di regressione multipla di Cox con co-variate dipendenti dal tempo e Modelli Strutturali Marginali (MSM). Abbiamo effettuato anche un'analisi di falsificazione,

verificando se l'effetto cardioprotettivo si presentasse anche nei pazienti in terapia con omega-3.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio un totale di 5419 soggetti, di cui 265 in terapia con fibrati (92% fenofibrato). La prevalenza di scompenso cardiaco al basale era del 2.6% nel gruppo in terapia con fibrati e del 5.7% nell'altro gruppo. Il periodo di osservazione medio è stato di 7.3 anni (IQR 4.2-10.3), ogni paziente è stato valutato per una mediana di 12 visite (IQR 6-18), e in tale periodo sono stati registrati 1710 eventi, occorsi in 1136 pazienti. Dopo aver aggiustato per i fattori confondenti, i nostri risultati hanno evidenziato un'associazione fra assunzione del farmaco e riduzione dell'incidenza di HHF-CVM (HR 0.61; 95% CI 0.41-0.92; p=0.02), confermata anche in un modello più ampiamente aggiustato (HR 0.65; 95% CI 0.43-0.98; p=0.04). Simili risultati sono stati ottenuti anche con i modelli MSM di Cox e, nell'analisi per sottogruppi, non abbiamo riscontrato interazione fra trattamento con fibrati e controllo glicemico. Non è stata osservata associazione fra assunzione di omega-3 e riduzione di incidenza per l'outcome primario.

Conclusioni

I nostri risultati supportano la possibilità che il fenofibrato abbia un effetto protettivo nei confronti dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete mellito tipo 2. Ulteriori studi sono necessari per comprendere i meccanismi responsabili di questi effetti cardioprotettivi e per confermare se i fibrati possano rivelarsi una valida opzione farmacologica per la prevenzione ed il trattamento dello scompenso cardiaco nei soggetti diabetici.

3. INTRODUZIONE

3.1 INSUFFICIENZA CARDIACA

3.1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONI

Negli anni sono stati conseguiti diversi tentativi di fornire una definizione meccanicistica dello scompenso cardiaco, che ne racchiudesse la complessità e l'eterogeneità, ma nessuno di questi è riuscito nell'intento. Le più recenti linee guida proposte dall'*American Heart Association (AHA)* nel 2022 (4), definiscono l'insufficienza cardiaca (IC) come una sindrome clinica complessa caratterizzata da qualsiasi insufficienza strutturale o funzionale del riempimento ventricolare o dell'eiezione di sangue, che determina, a sua volta, la comparsa dei sintomi tipici quali affaticabilità e dispnea, e dei segni di sovraccarico di liquidi, come edemi declivi e crepitii polmonari. Questa definizione, dunque, differenzia fra le cardiopatie strutturali o le cardiomiopatie a rischio di scompenso ancora in fase asintomatica, che vengono classificate negli stadi ACC/AHA “*at-risk for HF*” (A) o “*pre-HF*” (B), dalle fasi sintomatiche, suddivise per gravità del quadro clinico in “*Symptomatic HF*” (C) e “*Advance HF*” (D) (Figura 3.1).

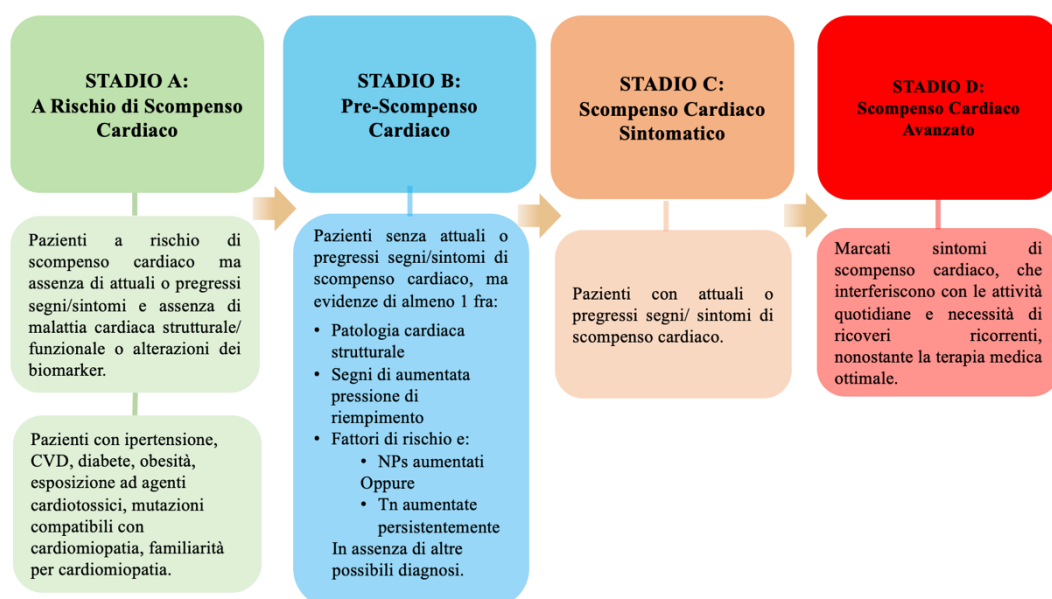


Figura 3.1. Stadi dell'insufficienza cardiaca indicati dall'ACC/AHA. (Heidenreich; 2022)

Questa suddivisione è utile ai fini del trattamento, in quanto, per ogni stadio, è indicata la strategia terapeutica da intraprendere: per lo stadio “A” è indicato agire migliorando il controllo dei fattori di rischio, nello stadio “B” bisogna trattare la cardiopatia di base per ridurre il rischio di scompenso, mentre nelle fasi “C” e “D” è necessario ridurre la sintomatologia, la morbilità e la mortalità.

Negli stadi “C” e “D”, ovvero negli stadi sintomatici, per caratterizzare la capacità funzionale e la gravità dei sintomi si utilizza la classificazione “New York Heart Association” (NYHA), che rappresenta un predittore indipendente della mortalità per scompenso, facilmente applicabile e largamente impiegato nella pratica clinica per determinare l’idoneità dei pazienti ai diversi trattamenti. Si basa sulla valutazione obiettiva da parte del medico dei sintomi presentati dal paziente¹, in base al quale si suddividono in 4 classi (5):

- Classe I: pazienti con malattia cardiaca ma senza limitazioni all’attività fisica;
- Classe II: pazienti con malattia cardiaca che provoca minime limitazioni all’attività fisica, ma senza sintomi a riposo;
- Classe III: pazienti con malattia cardiaca che provoca marcate limitazioni all’attività fisica, per sforzi inferiori all’ordinario, in assenza di sintomi a riposo;
- Classe IV: pazienti con malattia cardiaca che provoca incapacità di eseguire ogni attività fisica senza disagio, con sintomi di insufficienza cardiaca o sindrome anginosa anche a riposo.

Trattandosi di una classificazione basata sulla valutazione obiettiva del clinico, la validità e la riproducibilità sono in parte limitate e lo stesso paziente può cambiare classe di appartenenza in base al miglioramento o peggioramento dei sintomi nel tempo. Il clinico specifica la classe NYHA a cui appartiene il paziente al momento della diagnosi, ma continua a valutare i sintomi anche durante e dopo il trattamento. Ad esempio, se un paziente di classe C diventa asintomatico dopo la terapia (NYHA 1), sarà comunque categorizzato come IC di classe C (4).

¹ I sintomi valutati sono affaticamento ingiustificato, palpitazioni, dispnea o dolore anginoso.

Un'ulteriore modalità di classificazione dei pazienti con insufficienza cardiaca si basa sulla misurazione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), calcolata come rapporto tra il volume di sangue eiettato durante la sistole (*volume sistolico, SV*) e il volume di sangue presente nel ventricolo alla fine della diastole (*volume telediastolico, VTD*). Questo parametro è di particolare importanza, poiché è stato utilizzato come criterio di inclusione nella maggior parte degli studi clinici che hanno valutato la responsività dei pazienti scompensati ai diversi trattamenti (4). Per la diagnosi di scompenso, la misurazione della frazione di eiezione necessita di essere integrata con l'analisi della sintomatologia clinica tipica dell'IC. Tuttavia, i segni e sintomi dello scompenso sono spesso aspecifici e si sovrappongono con altre patologie, rendendo difficoltosa il riconoscimento della patologia. Per questo motivo, si possono utilizzare altri marker per sostenere la diagnosi, ad esempio attraverso la misurazione dei livelli ematici di BNP o NT-proBNP.

Sulla base della LVEF, secondo le linee guida della *European Society of Cardiology (ESC)*, è possibile suddividere i pazienti in 3 diversi fenotipi (6):

- Scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta (HF_rEF), se presentano una LVEF $\leq 40\%$;
- Scompenso cardiaco con frazione d'eiezione mildly reduced (HF_{mr}EF) quando la LVEF è compresa tra 41% e 49%;
- Scompenso cardiaco con frazione d'eiezione conservata (HF_pEF) se il paziente ha sintomi e segni di IC, evidenza di anomalie cardiache strutturali e/o funzionali e/o peptidi natriuretici (BNP o NT-proBNP) rialzati, e con un LVEF $\geq 50\%$.

3.1.2 INSUFFICIENZA CARDIACA ACUTA

Con Acute Heart Failure (AHF) si intende una riacutizzazione clinica in un soggetto affetto da scompenso cardiaco cronico, o Chronic Heart Failure (CHF), con una gravità tale da costringere il paziente a recarsi al pronto soccorso e/o necessitare di un ricovero urgente, per l'avvio o l'intensificazione della terapia. E' una causa molto frequente di ricovero nei pazienti con più di 65 anni ed è caratterizzato da

una mortalità compresa fra il 4-10% (7–9). I fattori precipitanti più comuni sono la ridotta compliance alla terapia, l'ipertensione non controllata, l'ischemia, le aritmie e l'aggravamento della BPCO con/senza sovra-infezione (10).

3.1.3 EPIDEMIOLOGIA

L'insufficienza cardiaca rappresenta un problema di salute globale e si stima interessi circa 23 milioni di persone nel mondo (1). Negli Stati Uniti, lo scompenso cardiaco interessa circa 5.1 milioni di persone, determinando una prevalenza del 2,1%. Ogni anno, si registrano circa 825 mila nuovi casi e circa 60 mila decessi (11). La diffusione della patologia e l'alto tasso di ospedalizzazione di questi pazienti si riflettono su un costo economico abnorme, stimato sulle 31 milioni di dollari per anno, e che si suppone aumenterà fino a 70 milioni nel 2030 (12). In Italia, la prevalenza è stimata corrispondere all'1,44% della popolazione di età superiore a 16 anni, con un numero di casi maggiore nelle fasce d'età più avanzate, dopo i 65 anni (arriva al 10% circa) (13).

Per quanto riguarda la distribuzione per fenotipo, sulla base dei dati contenuti nel registro “*European Society of Cardiology (ESC) Long-Term Registry*” (ESC-HF-LT), il 60% dei pazienti erano classificati come HFrEF, il 24% come HFmrEF ed il 16% come HFpEF. La mortalità ad un anno corrispondeva al 8,8% nei pazienti con HFrEF, 7,6% in HFmrEF e 6,3% in HFpEF. Diverso invece per il tasso di ospedalizzazione ad un anno, che risultava maggiore nei pazienti con HFrEF e HFpEF (rispettivamente 14,6% e 9,7%) rispetto ai pazienti con HFmrEF (8,7%) (14).

3.1.4 EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Lo scompenso cardiaco è una patologia multifattoriale e le cause eziologiche che possono sottenderlo sono numerose (*Figura 3.2*), a fronte di una presentazione clinica molto comune: è importante, dunque, condurre un'adeguata valutazione di ogni singolo caso per identificarne la rispettiva causa e garantirne la terapia adeguata.

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di IC nei Paesi industrializzati è l'ischemia del miocardio. Analizzando i dati provenienti dallo “*Swedish Heart Failure Registry*”, è stato osservato che la malattia coronarica rappresenta un fattore di rischio per tutte le forme di scompenso cardiaco, con un rischio attribuibile di popolazione (RAP) pari al 65% nell'uomo e 48% nella donna (15). Un altro fattore di rischio molto comune è l'ipertensione, che si stima contribuisca allo sviluppo di IC in circa il 75% dei pazienti (5), molto spesso agendo in sinergia con patologia coronarica e diabete.

Eziologie dell'insufficienza cardiaca	
Frazione di eiezione ridotta (<40%)	
Malattia coronarica: <ul style="list-style-type: none"> ● Infarto miocardico* ● Ischemia miocardica* Sovraccarico cronico di pressione <ul style="list-style-type: none"> ● Ipertensione* ● Patologia valvolare ostruttiva* Sovraccarico cronico di volume <ul style="list-style-type: none"> ● Patologia da insufficienza valvolare ● Shunt intracardiaco (sinistra-destra) ● Shunt extracardiaco Malattia polmonare cronica <ul style="list-style-type: none"> ● Cuore polmonare ● Disturbi vascolari primari 	Miocardiopatia dilatativa non ischemica <ul style="list-style-type: none"> ● Malattie familiari/genetiche ● Malattie infiltrative* Danno indotto da farmaci/sostanze tossiche <ul style="list-style-type: none"> ● Malattie metaboliche* ● Virale Malattia di Chagas <ul style="list-style-type: none"> ● Disturbi della frequenza e del ritmo ● Bradiaritmie croniche ● Tachiaritmie croniche
Frazione di eiezione preservata (> 40-50%)	
Ipertrofia patologica <ul style="list-style-type: none"> ● Primitiva (miocardiopatie ipertrofiche) ● Secondaria (ipertensione) Invecchiamento	Miocardiopatia restrittiva <ul style="list-style-type: none"> ● Patologie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi) ● Malattie da accumulo (emocromatosi) Fibrosi Malattie endomiocardiche
Stati a elevata gittata	
Disturbi metabolici <ul style="list-style-type: none"> ● Tireotossicosi ● Disturbi nutrizionali (beri-beri) 	Eccessiva richiesta di flusso sanguigno <ul style="list-style-type: none"> ● Shunt artero-venoso sistemico ● Anemia cronica

Figura 3.2 Eziologie dell'insufficienza cardiaca: (*) segnala le cause che possono provocare anche forme con FE preservata. (Harrison; 2017)

Come si vedrà nel successivo capitolo (2.1), un altro fattore di rischio maggiore per scompenso cardiaco è sicuramente il diabete, che contribuisce in modo determinante nell'aumentarne la prevalenza e nel peggiorarne la prognosi: i pazienti con scompenso cardiaco e diabete hanno un rischio 3.0 volte maggiore di ospedalizzazione per scompenso e una mortalità aumentata di 1.5 volte, rispetto ai non diabetici (16). Inoltre, si deve considerare che la prevalenza di TDM2 nei

pazienti affetti da IC risulta compresa fra il 4,3 e il 28%, mentre la prevalenza di IC in pazienti diabetici presenta una variabilità dal 12% al 57% (17). La relazione fisiopatologica che lega le due patologie è molto complessa e si realizza sia per aumento del rischio di coronaropatia (18), sia per una precoce alterazione della funzione diastolica, secondaria ad una serie di cambiamenti della struttura e della funzionalità del miocardio, in una condizione nota come “cardiomiopatia diabetica”.

Altre possibili cause di IC sono valvulopatie, cardiomiopatie, malattie infiltrative, miocarditi, disturbi aritmici, disordini endocrino-metabolici, forme iatrogene e malformazioni congenite.

E' importante sottolineare come, dal punto di vista fisiopatologico, l'eziologia e i meccanismi che sottendono una forma di IC a FE preservata differiscono dalle forme a FE ridotta, anche se alcune patologie possono associarsi ad entrambe (es. infarto, ipertensione arteriosa, diabete).

3.1.4.1 IC A FRAZIONE D'EIEZIONE RIDOTTA

Questa forma di scompenso si caratterizza per una riduzione del volume di sangue eiettato dal ventricolo, secondario ad una perdita di cardiomiociti per un danno di parete e riduzione della forza di contrazione del muscolo. Sostanzialmente, nelle patologie sopracitate si assiste ad una modificazione di struttura, forma, massa e volume del ventricolo sinistro, in una condizione nota come “rimodellamento ventricolare”. Questo processo è secondario ad una serie di modificazioni cellulari a carico dei miociti (5): ipertrofia, alterazione della contrattilità, necrosi, apoptosi, anomalie del metabolismo energetico e fibrosi. Per comprendere la natura di questi cambiamenti e come impattino sulla funzione sistolica, è utile analizzare le alterazioni dell'accoppiamento eccito-contrazione: in condizioni di danno² o sovraccarico meccanico, si osservano una serie di alterazioni a carico dei geni e delle proteine che regolano la contrazione dei cardiomiociti. In particolare, si

² Ad esempio, a seguito di ischemia miocardica, si assiste al rilascio di citochine pro-infiammatorie, ROS e altri peptidi che portano a cambiamenti nei profili di espressione genica.

verifica una riduzione della funzionalità della *reticulum Ca²⁺ adenosine triphosphatase* (SERCA2A), a cui corrisponde una riduzione del rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, che impatta negativamente sulla contrattilità delle fibre cardiache.

3.1.4.2 IC A FRAZIONE D'EIEZIONE PRESERVATA

Il meccanismo fisiopatologico di base tipico di questa forma di scompenso è l'alterato rilasciamento del ventricolo sinistro. Il rilasciamento diastolico è un processo energivoro, in quanto è necessaria disponibilità di ATP per il funzionamento degli scambiatori Na⁺-Ca²⁺ che si occupano di rimuovere il calcio accumulato nel sarcolemma terminando la contrazione del cardiomiocita. Inoltre, la compliance del ventricolo, ovvero la distensibilità passiva delle fibre muscolari, dipende dalla quantità di tessuto fibroso presente: quanto più miocardio è stato sostituito da tessuto fibroso, tanto più risulterà rigido ed inestensibile.

E' stato osservato che i pazienti diabetici con alterato riempimento diastolico presentavano un peggiore controllo dei livelli di HbA1c e glicemia³, e la maggior parte di questi presentava una LVEF $\geq 55\%$ (19). Inoltre, uno studio ha dimostrato come, nei cuori di pazienti diabetici, sia presente una quantità di tessuto fibroso superiore rispetto ai pazienti ipertesi, ed ancora più alta nei soggetti portatori di entrambe le patologie (20). E' possibile ipotizzare, dunque, che nei cuori diabetici l'alterato rilasciamento diastolico sia dovuto ad una eccessiva quantità di tessuto fibroso, e che la fibrosi origini per esito cicatriziale di un'ischemia miocardica, oppure per effetto indiretto dell'iperglicemia che, attraverso diversi meccanismi fra cui la produzione degli Advance Glycation End-products (AGEs), è in grado di modificare le molecole che compongono la matrice extracellulare (come il collagene e l'elastina) (19).

³ Rispetto ai pazienti diabetici con rilasciamento normale.

3.1.4.3 RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE

Il rimodellamento ventricolare è un processo che esita nella variazione della forma, volume, massa e composizione del ventricolo sinistro (5), ed è dovuto a continui insulti generati dal sovraccarico del ventricolo o secondari ad eventi ischemici. Sostanzialmente, si verifica una variazione della geometria della camera cardiaca, che si caratterizza per una dilatazione volumetrica e un progressivo assottigliamento di parete, che alterano la funzionalità del ventricolo e inficiano negativamente sulla gittata sistolica. Inoltre, per stiramento dei muscoli papillari possono generarsi delle disfunzioni valvolari con, nel caso più grave, comparsa di insufficienza mitralica. E' quindi comprensibile come, il rimodellamento cardiaco, possa contribuire all'evoluzione dell'insufficienza cardiaca.

3.1.5 ALGORITMO DIAGNOSTICO

La diagnosi di insufficienza cardiaca, secondo le linee guida ESC del 2021 (6) (Figura 3.3), si basa sulla valutazione dei segni e/o sintomi tipici di scompenso, fra cui dispnea, astenia, edemi declivi e rumori polmonari suggestivi di congestione, come la presenza di crepitii bibasali. E' indicata anche la valutazione dei fattori di rischio individuali predisponenti allo scompenso cardiaco.

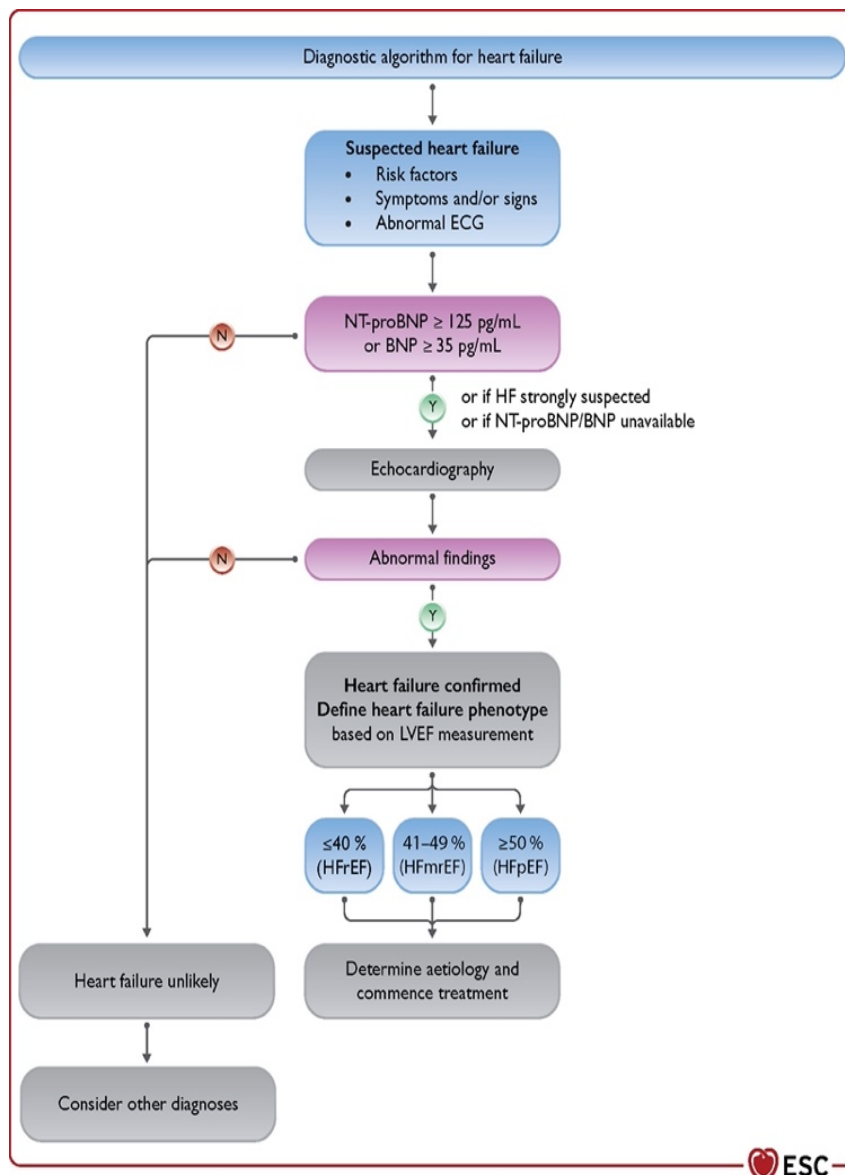


Figura 3.3 Algoritmo diagnostico per Insufficienza Cardiaca (McDonagh; 2021)

Tuttavia, considerata la bassa specificità dei sintomi, il quadro deve essere integrato con altri test diagnostici:

1. Elettrocardiogramma (ECG): alterazioni elettrocardiografiche come la fibrillazione atriale (FA), ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), onde Q ed allargamento del QRS aumentano la probabilità di diagnosi di scompenso cardiaco ;
2. Dosaggio degli NPs: è raccomandato nelle fasi iniziali per escludere l'insufficienza cardiaca nei pazienti con i tipici sintomi, ed è considerata improbabile per valori di BNP < 35 pg/ml o NT-proBNP < 125 pg/ml. Si ricordi che i valori degli NPs possono risultare aumentati anche per altre condizioni, come età, fibrillazione atriale e malattia renale (21). Inoltre, nei soggetti obesi il valore di BNP può risultare falsamente normale perché è degradato più rapidamente, a causa di una over-espressione della neprilisina. In questi soggetti, è preferibile il dosaggio del NT-proBNP (22);
3. Esami ematochimici di base, come emocromo, ionemia, marcatori di funzionalità renale, epatica e tiroidea: sono esami fondamentali per la diagnosi differenziale con altre patologie;
4. Ecocardiografia: è l'esame cardine del processo diagnostico, in quanto permette di misurare la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), il parametro su cui si basa la stratificazione dei pazienti. Inoltre, può essere utile per visualizzare direttamente eventuali alterazioni ecocardiografiche indicative di una specifica patologia (ad esempio, in una cardiopatia ischemica si può osservare direttamente la presenza di ipocinesia nei segmenti colpiti dall'infarto);
5. Radiografia del torace: utile per valutare segni di congestione polmonare o per la diagnosi differenziale con forme di dispnea di origine primariamente polmonare.

3.1.6 SCORE DI RISCHIO PER IC

Gli score maggiormente utilizzati per predire la prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco sono MAGGIC Risk Score e Seattle Heart Failure Model.

Il punteggio di rischio Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) è stato sviluppato da Pocock SJ et. al con il fine di creare uno score facilmente applicabile, che potesse predire il rischio di mortalità per ogni paziente.

La validazione di questo strumento si basa sulla metanalisi di un ampio database internazionale, contenente dati provenienti da 30 diversi studi di corte, per un totale di 39.372 pazienti. All'interno della popolazione, sono stati inclusi sia pazienti con FE ridotta, sia pazienti con FE preservata. I parametri considerati dallo score sono: età, sesso, diagnosi di diabete, diagnosi di malattia polmonare cronica ostruttiva, diagnosi di IC negli ultimi 18 mesi, tabagismo, classe NYHA, terapia con B-bloccante, terapia con ACEi/ARBs, BMI, pressione arteriosa sistolica, creatininemia, FE (23).

Il Seattle Heart Failure Model è stato sviluppato attraverso un'indagine retrospettiva sui fattori predittivi della sopravvivenza in 1125 pazienti affetti da insufficienza cardiaca in PRAISE1. Nello studio è stato utilizzato un modello di regressione di Cox per sviluppare un modello di rischio multivariato, che ha identificato età, genere, eziologia ischemica, classe NYHA, frazione di eiezione, pressione sistolica, uso di diuretici risparmiatori di potassio, uso di statine, uso di allopurinolo, emoglobina, conteggio dei linfociti %, acido urico, sodio, colesterolo e dose diuretica/kg come predittori significativi della sopravvivenza. Il modello è stato successivamente validato in uno studio prospettico in altre 5 coorti, per un totale di 9942 pazienti affetti da insufficienza cardiaca e 17.307 anni-persona di follow-up. Questo score è in grado di fornire una stima accurata della sopravvivenza a 1, 2 e 3 anni utilizzando caratteristiche cliniche, farmacologiche, strumentali e di laboratorio facilmente ottenibili (24).

Per quanto riguarda specificatamente i pazienti con diabete mellito tipo 2, per predire il rischio di scompenso cardiaco si utilizza lo score WATCH-DM, sviluppato dai ricercatori del Brigham and Women's Hospital e UT Southwestern Medical Center sui dati dell'ACCORD clinical trial.

Questo algoritmo permette di predire il rischio di HF nei successivi 5 anni, utilizzando come variabili: BMI, età, ipertensione, creatinina, colesterolo HDL, glicemia a digiuno, durata del QRS, pregresso infarto miocardico e pregresso stenting coronarico. Non richiede, dunque, specifici biomarcatori cardiovascolari o imaging avanzato, ma utilizza dati clinici, laboratoristici e elettrocardiografici di facile reperibilità. Dopo l'inserimento dei relativi valori, il calcolatore fornisce un punteggio che permette di stratificare i pazienti in 5 diverse classi di rischio (*Very Low, Low, Average, High, Very High*), con un rischio di HF del 17.5% a 5 anni nei pazienti diabetici che rientrano nella classe "Very High risk" (Figura 3.4) (25).

Risk Score	HF Risk Group	5-yr HF Risk
≤ 7 points	Very Low	1.1%
8-9 points	Low	3.6%
10 points	Average	4.7%
11-13 points	High	9.2%
≥ 14 points	Very High	17.4%

Figura 3.4 Classi di rischio secondo l'algoritmo WATCH-DM.

3.1.7 TRATTAMENTO

3.1.7.1 TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON HFrEF

Gli obiettivi della terapia nei pazienti con LVEF < 40% sono (6):

- ridurre la mortalità;
- ridurre il rischio di nuovi ricoveri per scompenso;
- migliorare il controllo dei sintomi, la capacità funzionale e la qualità di vita del paziente.

L'algoritmo riportato in (Figura 3.5) riassume il management e le scelte terapeutiche da adottare nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta.

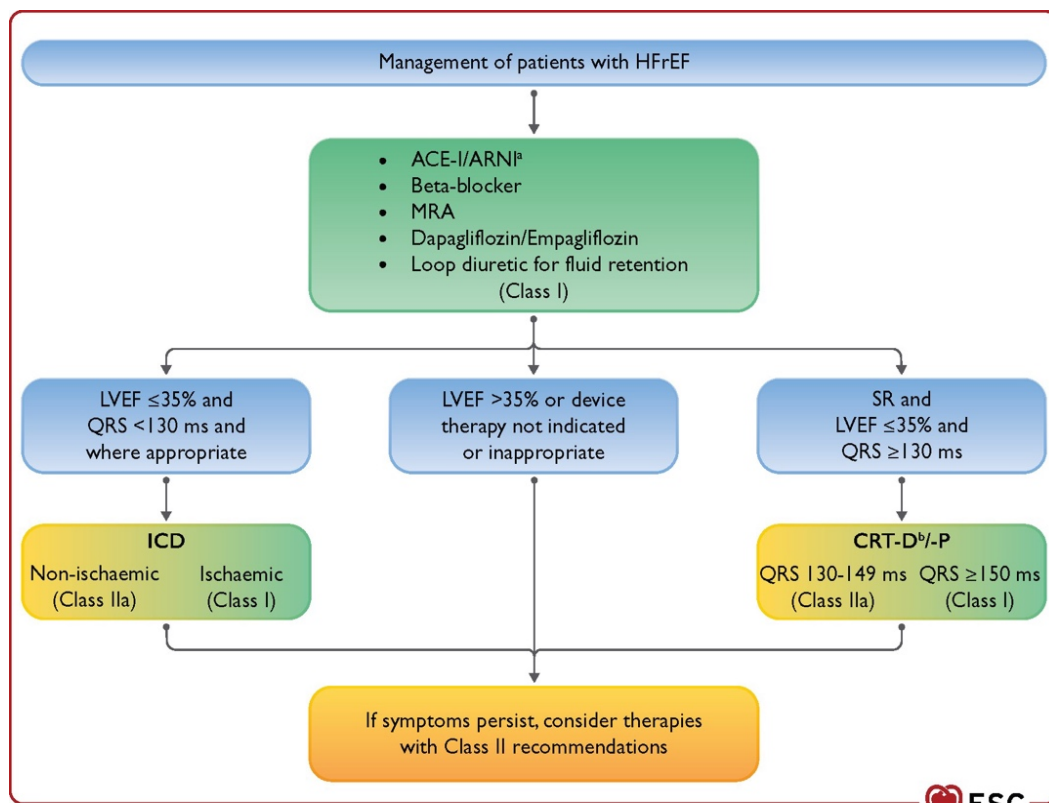


Figura 3.5. Algoritmo di trattamento dello scompenso cardiaco. (McDonagh; 2021)

La terapia con farmaci è indicata nei pazienti appartenenti alle classi NYHA II-IV e con LVEF ≤ 40%. I “pilastri fondamentali” del trattamento farmacologico sono:

1. Inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACEi): riducono l’attività dell’enzima deputato alla conversione dell’angiotensina I in angiotensina II. Inibendo l’attivazione del RAAS, gli ACEi riducono la pressione arteriosa per effetto della riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e per aumento dell’escrezione renale di H₂O e Na⁺, con un effetto complessivo di prevenzione ed inibizione del rimodellamento cardiaco (26). Gli ACEi, inoltre, sono i primi farmaci per cui è stata dimostrata un’efficacia nel ridurre mortalità e morbilità nei pazienti con HFrEF e nel controllo della sintomatologia (27–30).
2. Angiotensin Receptor – Neprilisin Inhibitors (ARNI): questi farmaci contengono la combinazione di un inibitore del recettore AT-1 dell’angiotensina (sartano) e un inibitore della neprilisina, enzima deputato alla degradazione degli NPs. Attualmente, in commercio è disponibile Entresto® (Valsartan/Sacubitril). Le linee guida ESC suggeriscono l’impiego di questi farmaci in sostituzione agli ACEi nei pazienti che

rimangono sintomatici nonostante la triplice terapia con ACEi, beta-bloccanti e MRA. Eventualmente, possono anche essere considerati in prima linea come sostituti degli ACEi (6).

3. Beta-bloccanti: agiscono come inibitori del recettore β -adrenergico delle catecolammine. A livello cardiaco, attraverso l'azione antagonista sul recettore β_1 , determinano un effetto inotropo e cronotropo negativo. Per questo motivo, è controindicato iniziare il trattamento durante una fase acuta di scompenso, ma si deve attendere la stabilizzazione del quadro clinico e successivamente iniziare la somministrazione, iniziando con basse dosi ed aumentandole gradualmente nel tempo fino al raggiungimento della massima dose tollerata (6). Al contrario, se si verificasse un episodio acuto in un paziente già in terapia con i beta-bloccanti, questi non devono essere sospesi, onde evitare una crisi ipertensiva da rebound.
4. Antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA): il meccanismo d'azione si basa sulla riduzione del riassorbimento di Na^+ e l'aumento del riassorbimento di K^+ a livello del dotto collettore, in quanto competono con l'aldosterone per il legame al suo recettore.
5. SGLT2i (*trattati nel capitolo 1.5.3.*): Dapagliflozin o empagliflozin sono raccomandati, in aggiunta alla terapia medica ottimizzata con un ACE-I/ARNI, un beta-bloccante e un antagonista dei recettori mineralcorticoidi (MRA), per i pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), indipendentemente dallo stato diabetico.
6. Diuretici dell'ansa: inibiscono l'attività del co-trasportatore $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC) localizzato sul tratto ascendente dell'ansa di Henle, aumentando l'escrezione di liquidi. Sono indicati nei pazienti che presentano segni e/o sintomi indicativi di sovraccarico volmico, per alleviare la sintomatologia e ridurre il rischio di ospedalizzazione (31).

I farmaci modulatori del RAAS (ACEi, ARNI), i beta-bloccanti e gli MRA hanno una dimostrata efficacia nell'aumentare la sopravvivenza, ridurre il tasso di ospedalizzazione per riacutizzazione e migliorare il controllo dei sintomi nei pazienti affetti da HFrEF (32–34). La triade ACEi/ARNI, beta-bloccante e MRA è indicata come terapia di base in questi pazienti, a meno di controindicazioni o

ridotta tolleranza. La posologia dovrebbe rispettare le dosi utilizzate negli studi clinici, in alternativa si dovrebbe utilizzare la massima dose tollerata (32–34).

Per quanto riguarda l'utilizzo dei dispositivi impiantabili, devono essere considerati nei pazienti con LVEF \leq 35%.

Il defibrillatore impiantabile (ICD) è un dispositivo elettronico in grado di prevenire la morte aritmica nei pazienti a rischio di fibrillazione ventricolare (FV) o tachicardia ventricolare. Secondo le evidenze cliniche⁴, i principali farmaci antiaritmici, nonostante potrebbero ridurre le tachiaritmie e le morti improvvise, non hanno dimostrato di ridurre la mortalità complessiva, ma anzi potrebbero addirittura aumentarla (35). Secondo le attuali linee guida ESC (6), l'impianto di ICD ha indicazione di classe IA in:

- Prevenzione primaria: nei pazienti con HFrEF sintomatica ad eziologia ischemica e LVEF \leq 35%, nonostante una terapia farmacologica ottimale da più di tre mesi.
- Prevenzione secondaria: nei pazienti che hanno manifestato un'aritmia ventricolare con instabilità emodinamica in assenza di cause reversibili, a meno che l'aritmia non si sia verificata entro 48 ore da un infarto miocardico.

Considerata l'invasività dell'intervento di posizionamento del dispositivo, è controindicato nei pazienti appartenenti alla classe NYHA IV e nei soggetti con probabile exitus entro un anno per altra causa.

La terapia di re-sincronizzazione cardiaca (CRT), si basa sull'impianto di un dispositivo formato da tre elettrocateri, due posizionati nei ventricoli e uno a livello atriale, in grado di ripristinare la sincronia interventricolare e atrio-ventricolare. Il suo impiego ha raccomandazioni di classi IA per (6):

⁴ Nello studio "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure", l'amiodarone non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza, mentre l'ICD ha ridotto la mortalità per qualsiasi causa del 23% (35).

- Pazienti sintomatici con scompenso cardiaco in ritmo sinusale con FE \leq 35% nonostante la terapia medica massimale e, allo stesso tempo, QRS molto largo (durata $>$ 150 ms) e morfologia di tipo blocco di branca sinistro.
- Pazienti con HFpEF, indipendentemente dalla loro classe NYHA o dalla larghezza del QRS, se hanno indicazione al pacing ventricolare a causa di un blocco AV di alto grado.

3.1.7.2 TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON HFpEF

Nei pazienti con HFpEF, le linee guida ESC 2021 (6) indicano unicamente di condurre uno screening e trattare tutte le comorbidità (*cardiovascolari e non CV*), e di somministrare farmaci diuretici per alleviare la sintomatologia legata alla ritenzione volumica.

3.1.7.3 RAZIONALE DELL'UTILIZZO DEGLI SGLT2i NELL'IC

Gli SGLT2i sono una classe di farmaci notoriamente utilizzata nel trattamento del DM2, in quanto, attraverso l'inibizione del co-trasportatore Na⁺-Glucosio di tipo 2 (SGLT2) localizzato nel tubulo contorto prossimale, aumentano l'escrezione renale di glucosio contribuendo a contrastare l'iperglicemia.

Le gliflozine, tuttavia, hanno anche un effetto sul metabolismo cellulare e si sono dimostrate efficaci nell'indurre una riduzione di peso, in particolare riducendo il tessuto adiposo dell'organismo. Secondo le evidenze sperimentali, questi farmaci sono in grado di indurre uno stato metabolico simile al digiuno, ovvero caratterizzato da un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e della chetogenesi (36). I meccanismi che sembrano alla base di questa modificazione metabolica sono l'attivazione di AMPK, l'inibizione di mTOR e l'aumento dei livelli di FGF-21 nel plasma e nel fegato (37). La riduzione di tessuto adiposo è stata constatata anche a livello pericardico (38). Si può ipotizzare come la riduzione del tessuto adiposo sia uno dei fattori che contribuiscono a ridurre la malattia cardiovascolare.

Per quanto riguarda gli effetti sul cuore, gli SGLT2i si sono dimostrati in grado di ridurre il numero di ricoveri per scompenso cardiaco nei trial di outcome CV e renali nei pazienti con DM2 (39). Questo effetto si suppone sia dovuto alla natriuresi indotta da questi farmaci: aumentando l'escrezione di sodio (e

conseguentemente anche di liquidi) si ottiene un effetto di riduzione del pre-carico, calo della pressione arteriosa e, per aumento della $[Na^+]$ a livello della macula densa, l'attivazione del feedback tubulo-glomerulare che permette di ridurre la pressione di filtrazione glomerulare, con un beneficio anche sulla preservazione della funzionalità renale.

Si suppone che l'effetto a livello cardiaco non sia limitato al solo effetto natriuretico: studi in modelli animali hanno dimostrato che gli SGLT2i hanno anche un effetto diretto inibitorio sul trasportatore Na^+-H^+ di tipo 3 espresso nei cardiomiociti. Considerando che nello scompenso cardiaco le concentrazioni citoplasmatiche di sodio sono aumentate, si può ipotizzare che l'inibizione di questo trasportatore contribuisca a ridurre le quantità di sodio e calcio presente nei cardiomiociti ed aumentare la concentrazione di calcio a livello mitocondriale (40,41), con globale miglioramento della contrattilità cardiaca.

Ancor più complesso è il rapporto tra il diabete mellito tipo 2, l'insufficienza cardiaca e l'effetto degli SGLT2i sull'interazione fra le due patologie. Come si osserverà nel *capitolo 2*, l'insulino-resistenza provoca un'alterazione del normale metabolismo del cardiomiocita. Le gliflozine potrebbero svolgere un ruolo importantissimo nel migliorare il metabolismo della fibra cardiaca, attraverso l'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e l'attivazione della chetogenesi. A supporto di questa ipotesi, studi sperimentali condotti su maiali non diabetici affetti da IC su base ischemica, hanno dimostrato che questi farmaci sono in grado di migliorare il metabolismo del cardiomiocita proprio attraverso l'attivazione dell'ossidazione degli acidi grassi, della chetogenesi e degli aminoacidi a catena ramificati, riducendo invece il metabolismo glicolitico (42,43).

Per quanto riguarda le evidenze cliniche, i principali studi di riferimento sono DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, condotti in pazienti con HFrEF di classe NYHA II-IV. Lo studio DAPA-HF ha valutato l'effetto a lungo termine del dapagliflozin in aggiunta alla terapia medica ottimale, valutando un end-point composito comprendente indici di peggioramento dell'IC (ricoveri e/o necessità di terapia e.v.) o morte CV. I risultati hanno evidenziato una riduzione del 26% di questi eventi, rispetto al placebo (*sempre in aggiunta alla terapia ottimale*) (44). Allo stesso modo, lo studio EMPEROR-Reduced ha dimostrato che per l'empagliflozin la riduzione di questi eventi si attestava al 25% (45).

3.2 DIABETE E SCOMPENSO CARDIACO

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia tipicamente dell'adulto, caratterizzata dal fenomeno dell'insulino-resistenza e dalla progressiva riduzione della secrezione di insulina da parte delle β -cellule pancreatiche. È considerata una patologia ad eziologia multifattoriale, riconducibile all'effetto di fattori di rischio come l'età, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, lo stile di vita sedentario, la familiarità e l'etnia.

L'insulino-resistenza provoca l'aumento della concentrazione ematica di glucosio in quanto riduce l'effetto di questo ormone nei tessuti, provocando un significativo cambiamento del metabolismo cellulare. Le principali alterazioni si osservano nel tessuto adiposo, dove si verifica un aumento della lipolisi e il rilascio di acidi grassi in circolo, nel tessuto muscolare, in cui, per una riduzione dell'espressione del trasportatore GLUT-4 e quindi dell'ingresso di glucosio, le cellule sfruttano la β -ossidazione degli acidi grassi come fonte energetica alternativa, nel fegato, in cui la gluconeogenesi procede in modo de-regolato ed a livello renale, dove aumenta il riassorbimento di glucosio.

Lo sviluppo di insufficienza cardiaca sembra essere correlato allo sviluppo di una patologia nota come "cardiomiopatia diabetica". In alcuni pazienti diabetici, è stata osservata infatti la presenza di disfunzione miocardica in assenza di altre patologie cardiovascolari, come la malattia coronarica, le patologie valvolari o l'ipertensione. È una condizione caratterizzata da una disfunzione precoce principalmente della compliance diastolica della parete miocardica, derivante da una serie di meccanismi quali l'ipertrofia, l'apoptosi e la fibrosi dei cardiomiociti strettamente correlati all'effetto dell'aumento dei livelli ematici di glucosio, degli acidi grassi liberi e dall'effetto negativo provocato dall'insulino-resistenza.

3.2.1 EPIDEMIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO NEI PAZIENTI DIABETICI

Il diabete mellito è ormai considerato un'epidemia globale e, secondo i dati IDF, affligge circa 537 milioni di persone nel mondo, con una prevalenza in costante aumento negli anni. Nel 90% dei casi, si tratta di diabete mellito di tipo 2 (DM2) (2). È anche una tra le principali cause di morte: al diabete si attribuiscono il 7%,

12% e 10% dei decessi rispettivamente nelle nazioni a basso, medio ed alto reddito (46).

Diversi sono i fattori di rischio che contribuiscono ad aumentare la mortalità. In particolare, i dati epidemiologici e clinici degli ultimi due decenni hanno evidenziato come, oltre all'infarto miocardico ed agli altri principali eventi cardiovascolari correlati all'aterosclerosi, anche l'insufficienza cardiaca è un fattore che contribuisce in modo determinante sulla morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete (47).

Studi osservazionali hanno dimostrato che il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca è dalle due alle quattro volte maggiore nei soggetti diabetici (48,49). Ad esempio, uno studio di coorte della durata di 4 anni condotto su una popolazione di 6814 soggetti, privi di malattia coronarica al baseline, si pose l'obiettivo di osservare l'incidenza di scompenso cardiaco nei soggetti affetti da sindrome metabolica. I risultati confermarono che i pazienti diabetici presentano un maggior rischio di sviluppare insufficienza cardiaca cronica, con tasso di incidenza pari a 30,9 casi per 1000 persone-anno, a fronte di un tasso di 12,4 per 1000 persone-anno nei non diabetici. Inoltre, la differenza fra i due tassi era molto più marcata nelle fasce d'età più giovani (49).

Nello studio CHARM, che ha confrontato l'effetto del candesartan rispetto al placebo in una popolazione di pazienti affetti da HFrEF o HFpEF, è stato dimostrato che sia gli uomini che le donne con diabete presentano un rischio più elevato di morte cardiovascolare o ricovero per insufficienza cardiaca rispetto ai soggetti senza diabete, con un tasso di incidenza cumulativa di circa il 40% nel corso di 3 anni (50). Ulteriori analisi in pazienti con o senza diabete e HFpEF o HFrEF hanno evidenziato che il rischio di mortalità o ricovero per insufficienza cardiaca era più alto nei pazienti con diabete e IC a bassa frazione di eiezione (50).

Il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca è maggiore non solo nei pazienti diabetici, ma anche nei soggetti affetti da pre-diabete, con un Hazard Ratio (HR) aggiustato per età compreso tra 1.2 e 1.7 in diverse popolazioni di pazienti con alterata glicemia a digiuno (47,51), anche se alcuni studi hanno messo in discussione questa associazione (52).

Per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare, inclusa la morte per aggravamento dello scompenso cardiaco, si è dimostrata fino al 50-90% più alta nei pazienti con IC e DM2 rispetto i pazienti con IC senza DM2, indipendentemente dal fenotipo dello scompenso (33,50). Viceversa, l'insufficienza cardiaca, assieme alla coronaropatia, si confermano le cause di morte più frequenti nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (53).

In conclusione, considerando l'alta prevalenza di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici e il significativo impatto sulla prognosi, oltre al trattamento precoce ed aggressivo dei fattori di rischio modificabili, è necessaria l'introduzione di nuove terapie farmacologiche.

3.2.2 FISIOPATOLOGIA

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti diabetici (54). Storicamente, i ricercatori si concentrarono sulle complicanze CV allora conosciute e, in particolare, sulla cardiopatia ischemica (CAD) come principali cause di scompenso cardiaco. Tuttavia, nella seconda metà del secolo scorso, una nuova ipotesi fu introdotta nella comunità scientifica, la quale poneva l'insulto metabolico come alternativa fisiopatologica alle eziologie precedentemente note. Gli studi post-mortem condotti da Rubler et. Al nel 1972 (55), evidenziarono l'esistenza di casi di scompenso cardiaco che non erano attribuibili ad alcol, ipertensione, malattia coronarica e patologie strutturali del cuore. Tale condizione fu denominata "cardiomiopatia diabetica" e, da subito, fu oggetto di numerosi dibattiti e controversie.

3.2.2.1 CARDIOMIOPATIA DIABETICA (DCM)

La cardiomiopatia diabetica è definita come una disfunzione diastolica precoce, secondaria all'effetto dell'iperglicemia o di lesioni miocardiche di natura infiammatoria, che possono verificarsi anche in assenza di altre patologie cardiovascolari, e che può evolvere in disfunzione sistolica (56). I meccanismi fisiopatologici che sottendono questo processo sono ipertrofia, fibrosi e apoptosi dei cardiomiociti.

Ipertrafia e fibrosi, in particolare, si traducono nell'alterazione della normale elasticità e contrattilità del miocardio, il quale diventa più rigido e meno pronò alla distensione, con conseguente comparsa di alterato rilasciamento diastolico. Questo fenomeno si associa ad un aumento della pressione di riempimento diastolico, perché, per riempire il ventricolo con un'egual volume di sangue, sarà necessario vincere l'aumentata resistenza alla dilatazione della parete cardiaca. Si instaura quindi un circolo vizioso, caratterizzato da un progressivo aumento delle pressioni nei compartimenti a monte del ventricolo sinistro, ovvero a livello atriale e della circolazione polmonare. In sintesi, il sistema riesce a mantenere un'adeguata eiezione di sangue nel circolo sistemico a spese di un aumento delle pressioni a monte del ventricolo: questo processo sembrerebbe essere alla base della comparsa del fenotipo di insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione conservata (HFpEF).

Disfunzione diastolica nella cardiomiopatia diabetica

Lo studio "*Prevalence of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus*" (57) ha analizzato una popolazione di 90 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, di età compresa fra 30 e 60 anni, con l'obbiettivo di identificare la prevalenza di disfunzione diastolica e la sua associazione con età, genere, durata, livelli di emoglobina glicata, dislipidemia, fumo di tabacco e consumo di alcol. Per valutare la presenza di disfunzione diastolica, è stato utilizzato l'ecocardiografia color-doppler. I risultati hanno evidenziato una prevalenza complessiva del 47,8%, con un aumento in base a:

- Età:
 - 23,1% di pazienti con disfunzione diastolica nella fascia d'età 30-39 anni;
 - 65,8% di casi nella fascia 50-59 anni;
- Durata del diabete:
 - 32,8% nei diabetici da meno di 5 anni;
 - Fino al 75% nei diabetici da più di 10 anni.

Non è stata riscontrata, invece, un'associazione significativa con dislipidemia, indice di massa corporea (BMI), fumo di tabacco, consumo di alcol, HbA1c e genere.

L'alterato rilasciamento diastolico rappresenta il meccanismo centrale nello sviluppo di scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata (HFpEF), ovvero il fenotipo più frequentemente associato a TDM2 e, inoltre, il valore di pressione di riempimento ventricolare è maggiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, da cui si presuppone un maggior rischio di fibrillazione atriale. Analizzando i dati raccolti nello studio Framingham Heart (48), si è dimostrato che gli indici di insulino-resistenza si associano a rimodellamento concentrico e aumento della massa ventricolare sinistra.

Clinica e possibili strumenti per la diagnosi

Dal punto di vista clinico, la cardiomiopatia diabetica è spesso asintomatica anche per lunghi periodi. Con l'inesorabile progressione della patologia, soprattutto se non riconosciuta e trattata prontamente, può evolvere verso il fenotipo di scompenso a frazione ridotta (HFrEF), con la manifestazione dei primi sintomi di scompenso cardiaco congestizio: astenia, dispnea, edemi declivi e crepitii polmonari.

Individuare precocemente la cardiomiopatia diabetica, durante la fase subclinica, potrebbe essere particolarmente utile per evitarne l'evoluzione a scompenso cardiaco congestizio, ma attualmente non esistono marker specifici. È stato condotto uno studio che ha valutato possibili tecniche di screening per la malattia subclinica in una popolazione di 101 pazienti affetti da cardiomiopatia diabetica, evidenziando la possibile utilità dell'ecocardiografia da sforzo per l'identificazione della patologia subclinica, mentre il dosaggio del BNP non si è rivelato sufficientemente sensibile. È stato valutato anche l'impiego di altre tecniche diagnostiche come la RMN, la PET e la SPECT. Tuttavia, lo studio "*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD)*" ha messo in discussione l'utilità di questi screening, in quanto ha evidenziato una riduzione non significativa degli eventi cardiaci in un gruppo di 1123 soggetti diabetici sottoposti a Scintigrafia Miocardica da stress con adenosina.

Prognosi

Lo studio “*The Development of Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus and Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population Based Study*” (58) ha analizzato la rilevanza prognostica della disfunzione diastolica nei soggetti diabetici privi di una precedente diagnosi di scompenso cardiaco. In questo studio, si è valutata l’associazione tra disfunzione diastolica preclinica e successivo sviluppo di HF in tutti i pazienti diabetici della Contea di Olmsted (*Minnesota*) tra il 2001 e il 2007. Per identificare l’alterato rilasciamento in fase preclinica, si è ricorsi alla misurazione del rapporto E/e’ all’ecocardio-Doppler, ovvero il rapporto tra la velocità transmitralica in protodiastole (*onda E*) e la velocità protodiastolica a livello mitralico (*onda e’*), importante marker della pressione di riempimento ventricolare. Tale valore era considerato indicativo di alterazione diastolica quando > 15 .

In totale furono analizzati 1760 pazienti, di cui 411 avevano un rapporto E/e’ > 15 .

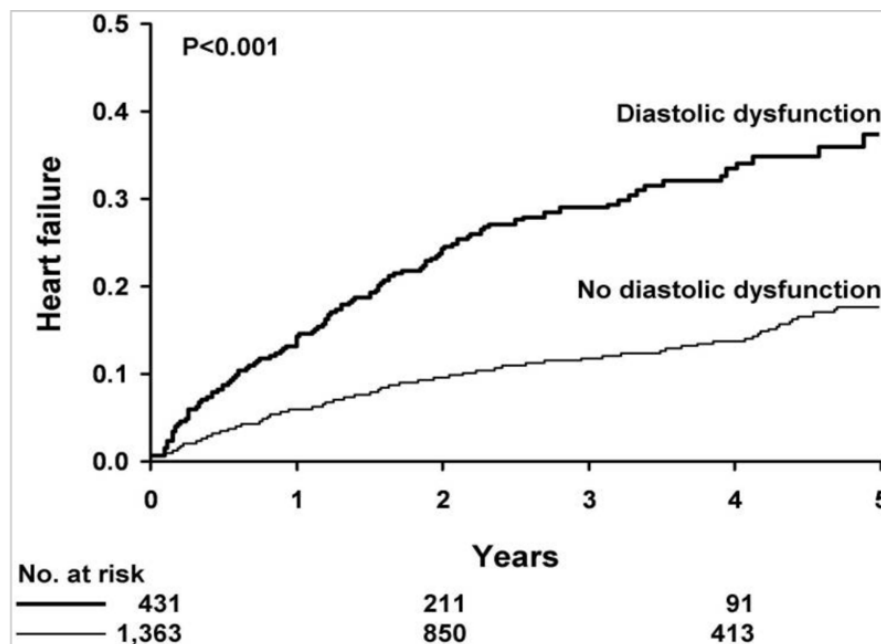


Figura 3.6 Analisi Kaplan-Meier della disfunzione diastolica e successiva insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici: la disfunzione diastolica definita come un rapporto E/e’ > 15 è predittiva di insufficienza cardiaca nell’analisi di Kaplan-Meier. La probabilità cumulativa di sviluppare insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici con disfunzione diastolica è del 13,1% a 1 anno e del 36,9% a 5 anni, rispetto al 5,2% a 1 anno e al 16,8% a 5 anni per i pazienti diabetici senza disfunzione diastolica. (From; 2014)

I risultati evidenziarono una probabilità cumulativa di HF del 13,1 ad 1 anno e del 36,9% a 5 anni nei soggetti che avevano disfunzione diastolica, a differenza dei soggetti il cui rapporto era < 15 , che presentavano un rischio del 5,2% a 1 anno e del 16,8% a 5 anni. Si è dunque potuto affermare che la valutazione della disfunzione diastolica, identificata come rapporto $E/e' > 15$, era predittiva di successivo sviluppo di insufficienza cardiaca (Figura 3.6).

Come end-point secondario, è stata valutata anche l'associazione tra disfunzione diastolica e mortalità. Secondo i risultati, è emerso che l'incidenza cumulativa di morte nei soggetti diabetici con disfunzione diastolica era pari al 30.8% a 5 anni, a fronte di una incidenza del 12.1% nei soggetti con DM ma senza alterazione diastolica (Figura 3.7) (58).

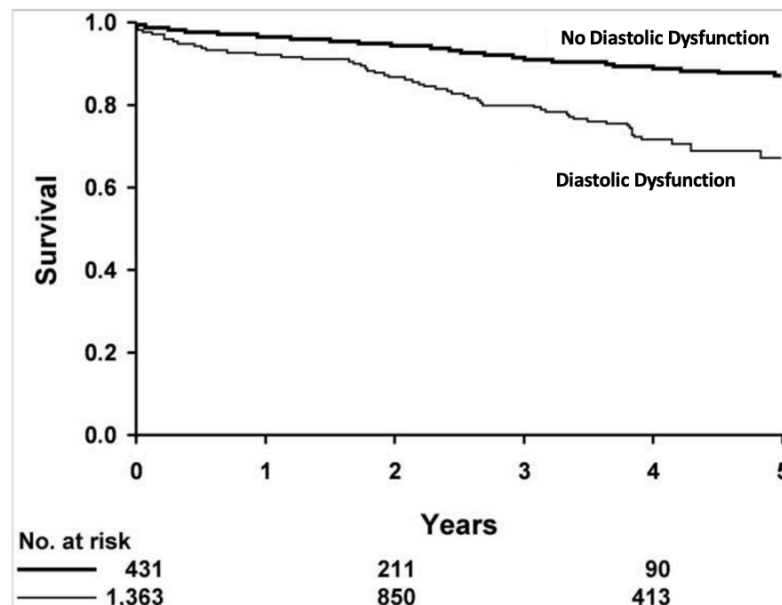


Figura 3.7 Diagramma di Kaplan-Mayer del rapporto fra **Disfunzione Diastolica e Decesso nei pazienti diabetici**: La disfunzione diastolica, definita come un rapporto $E/e' > 15$, è predittiva di mortalità nell'analisi di Kaplan-Meier. La probabilità cumulativa di morte per i pazienti diabetici con disfunzione diastolica è del 6,9% a 1 anno e del 30,8% a 5 anni, rispetto al 3,1% a 1 anno e al 12,1% a 5 anni per i pazienti diabetici senza disfunzione diastolica. (From; 2014)

Altro end-point secondario analizzato è stato il rapporto fra la disfunzione diastolica e la fibrillazione atriale. Si sono identificati 1450 soggetti senza diagnosi di FA all'inizio dello studio. Di questi, il 18.7% ha sviluppato fibrillazione atriale nei

successivi 5 anni, mentre nei diabetici senza disfunzione diastolica si è riscontrata una percentuale del 8.8% a 5 anni (58).

Questo studio ha confermato una maggior prevalenza di disfunzione diastolica preclinica nei pazienti diabetici e ha dimostrato che i pazienti con DM2 ed un rapporto E/e' aumentato presentano una maggiore incidenza di HF, fibrillazione atriale e una ridotta sopravvivenza, indipendentemente da comorbilità quali ipertensione e malattia coronarica.

3.2.3 INSULINO-RESISTENZA

E

METABOLISMO ENERGETICO

Il cuore è un organo ad elevato metabolismo energetico, con un fabbisogno superiore alle 400 kcal/kg/die in condizioni di riposo. La maggior parte dell'energia, circa il 60-70% di quella prodotta per idrolisi dell'ATP, è impiegata nella contrazione muscolare, mentre la restante parte è utilizzata per fornire energia alle pompe Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase (SERCA) per il mantenimento dell'omeostasi ionica (59). Circa il 95% dell'ATP è prodotto per fosforilazione ossidativa nei mitocondri. Questo processo utilizza NADH e, in misura minore, succinato, entrambi prodotti nel ciclo dell'acido tricarbossilico⁵ a partire dall'acetil coenzima A (acetil-CoA) (60,61). Nella cellula, esistono tre principali fonti di produzione di acetil-CoA: l'ossidazione β degli acidi grassi, la decarbossilazione del piruvato fornito dalla glicolisi e l'ossidazione dei corpi chetonici (62,63). Un cuore sano di un soggetto adulto, mediamente, produce dal 60% al 90% dell'acetil-CoA attraverso l'ossidazione degli acidi grassi, dal 10% al 40% attraverso la decarbossilazione del piruvato (64) e meno del 10% proviene dal metabolismo dei corpi chetonici (65). L'insieme di queste vie metaboliche, che regolano la produzione di energia successivamente impiegata nei fenomeni di eccito-contrazione, è rappresentata in *Figura 3.8*.

⁵ TCA, noto anche come ciclo dell'acido citrico o ciclo di Krebs

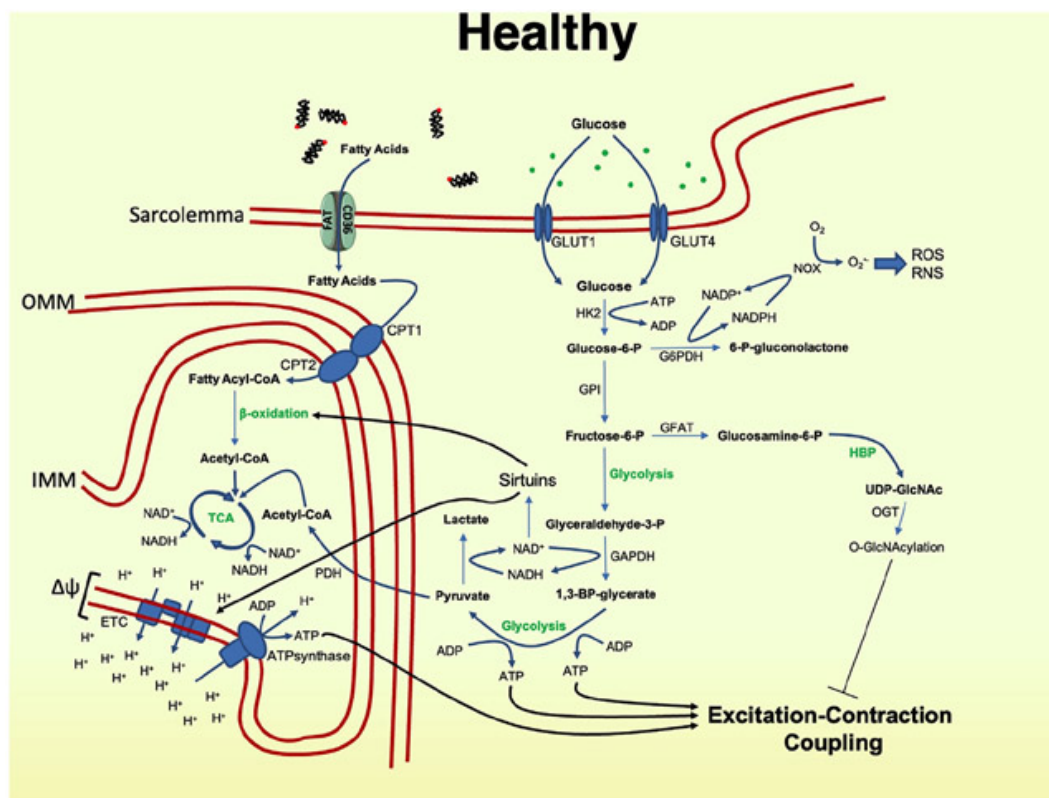


Figura 3.8 Metabolismo bio-energetico nel cardiomiocita sano. (Jankauskas; 2022)

Nei pazienti diabetici, questo equilibrio è alterato (*Figura 3.9*). L'insulino-resistenza riduce la captazione di glucosio da parte del muscolo scheletrico ed aumenta il rilascio di acidi grassi in circolo da parte del tessuto adiposo. Nonostante questa grossa disponibilità di substrati, il metabolismo glicolitico del cardiomiocita è fortemente ridotto e, per sopperire a questa mancanza "fittizia" di glucosio, il miocardio diventa dipendente dall'ossidazione degli acidi grassi. A supporto di quanto esposto, si riporta uno studio che ha quantificato l'effetto dell'insulino-resistenza sull'assorbimento di glucosio da parte dei cardiomiociti, attraverso l'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (PET): si è osservata una riduzione fino al 40% (66).

Studi condotti su modelli animali hanno evidenziato che l'attivazione dei recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR) potrebbero avere un ruolo centrale in questo cambiamento metabolico (67–71): è stato osservato che gli acidi grassi attivano PPAR- α e PPAR- γ che, a loro volta, aumentano l'espressione della piruvato deidrogenasi chinasi 4 (PDK4). PDK4 è in grado di bloccare l'ossidazione del piruvato mediante l'inibizione della piruvato deidrogenasi, riducendo il metabolismo glicolitico (68–71).

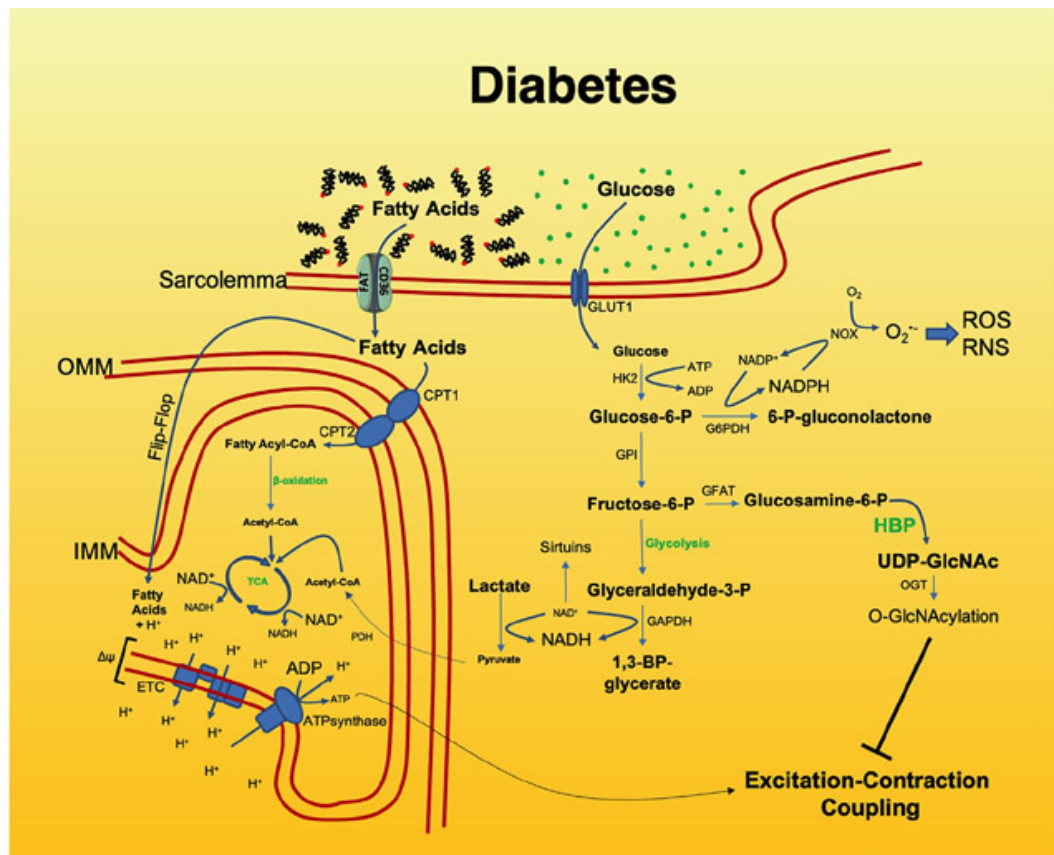


Figura 3.9 Metabolismo bio-energetico nel cardiomiocita di un soggetto con DM2. (Jankauskas; 2022)

Riassumendo, la riduzione del signalling insulinico nei cardiomiociti provoca la riduzione dell'assorbimento di glucosio, della glicolisi e dell'utilizzo di piruvato nel ciclo di Krebs. L'insulina è anche responsabile della regolazione dell'ossidazione degli acidi grassi: attraverso la fosforilazione della protein chinasi B (AKT/PKB) e della protein chinasi C δ (PKC δ), media lo spegnimento di questa pathway metabolica. Perciò, in condizioni di insulino-resistenza, il metabolismo lipidico sarà aumentato.

3.2.3.1 RIPERCUSSIONI SULLA FUNZIONALITA' CARDIACA

La modifica nel metabolismo cardiaco influisce profondamente sulla funzione del cuore. Diversi studi suggeriscono che la contrattilità del miocardio, a pari consumo di O₂, sia migliore quando il cuore ossida maggiormente glucosio e lattato, e meno quando ossida acidi grassi (72–75). Una ipotesi di questa ridotta efficienza si basa sulla stimolazione del disaccoppiamento mitocondriale da parte degli acidi grassi, che comporterebbe uno “spreco” di parte dei protoni che vengono pompati sulla membrana mitocondriale dalla catena elettronica, anziché essere utilizzati per produrre ATP (76).

Inoltre, al cambiamento energetico-metabolico sussegue anche un'alterazione dell'omeostasi ionica. La maggior parte dell'ATP è sfruttata per il funzionamento delle pompe SERCA e delle altre pompe ioniche, responsabili della rimozione del Ca²⁺ e K⁺ durante il rilascio diastolico: è stato dimostrato che le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro aumentano parallelamente all'aumento delle concentrazioni di calcio e potassio (77,78). Attraverso l'alterazione dell'omeostasi ionica, quindi, la disregolazione metabolica può compromettere il rilassamento dei cardiomiociti, fornendo una possibile spiegazione meccanicistica di alcune caratteristiche della cardiomiopatia diabetica, come la rigidità miocardica, l'alterato rilascio diastolico e la riduzione del volume telediastolico (79).

Un altro meccanismo che si verifica nel cuore diabetico è la modifica post-traduzionale di numerose proteine coinvolte nella regolazione della funzione cardiaca (80). Nonostante l'attività glicolitica sia inibita, una ridotta quota di glucosio viene comunque assorbita dal cardiomiocita ed utilizzata nella via delle esosammine, deputata alla produzione di substrati necessari alla glicosilazione. Il prodotto finale di questa pathway è l'UDP N-Acetil glucosammina (UDP-GlcNAc), substrato utilizzato dalle *O*-linked N-acetylglucosaminyltransferase (OGTs) in un particolare tipo di glicosilazione (*O*-GlcNAcilazione), caratterizzata dall'aggiunta del residuo monosaccaridico *O*-GlcNAc su una Ser/Thr. Studi su modelli animali e su pazienti diabetici hanno dimostrato che questo tipo di glicosilazione può modificare proteine fondamentali per il corretto funzionamento cardiaco, come

Ca²⁺/calmodulin dependent protein-kinase (CAMKII), fosfolambano (PLN) e il canale del Ca²⁺ tipo L (81–83).

Disfunzione mitocondriale

I mitocondri sono il centro del metabolismo degli acidi grassi e del glucosio e, di conseguenza, è molto probabile che siano influenzati dal metabolismo compromesso tipico del diabete. Diversi ricercatori hanno dimostrato anomalie mitocondriali nei muscoli scheletrici di esseri umani resistenti all'insulina e diabetici. In due analisi indipendenti dell'espressione genica, i geni bersaglio associati alla fosforilazione ossidativa mitocondriale sono risultati ridotti (84).

Fibrosi

La dipendenza dalla β -ossidazione degli acidi grassi può avere conseguenze dannose, tra cui, come analizzato, la disfunzione mitocondriale. In condizioni di alterata attività di questi organelli, si verifica un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Lo stress ossidativo è stato dimostrato avere un ruolo centrale nella sostituzione fibrosa del tessuto cardiaco (85,86): i ROS sono in grado di attivare una serie di fattori di trascrizione implicati nello sviluppo dello scompenso cardiaco, fra cui NF- κ B, TNF- α , TGF- β 1 ed interleuchine (IL-1 β , IL-6, IL-18): ad esempio, TNF- α è capace di stimolare la sintesi di collagene, IL-1 β stimola la differenziazione in senso pro-infiammatorio dei fibroblasti, TGF- β 1 aumenta l'attività della protein chinasi C (PKC) a livello dei fibroblasti con aumento della deposizione di collagene (87).

Lipotossicità

In queste condizioni, il cuore viene bombardato da una elevata quantità di acidi grassi liberi, che non può consumare completamente in quanto i mitocondri sono disfunzionanti. Gli acidi grassi sono quindi deviati verso pathway alternative, come la sintesi di acyl-CoA, ceramidi e diacilgliceroli. Questi substrati, però, hanno un effetto lipotossico e influiscono negativamente sia sul metabolismo che sulla funzione cardiaca, determinando una diminuita contrattilità (84,88).

Metabolismo energetico ed insufficienza cardiaca

La riduzione della capacità di ossidare/captare substrati riduce, ovviamente, la produzione di ATP nei cardiomiociti: la funzionalità cardiaca nello scompenso viene ulteriormente limitata dalla bassa disponibilità energetica. I risultati forniti dagli studi che hanno valutato il consumo di substrati nelle fasi dello scompenso cardiaco sono risultati contrastanti, ed anche l'interpretazione è complicata a causa della difficoltà nel separare le modifiche intrinseche del metabolismo cardiaco, da quelle indotte dal cambiamento metabolico sistemico. Tuttavia, la maggior parte dei dati hanno evidenziato che il consumo di acidi grassi rimane invariato, o leggermente aumentato, nelle fasi iniziali di scompenso cardiaco (89,90) (*Figura 3.10*), mentre diventa marcatamente ridotto nelle fasi avanzate (91,92). Anche il metabolismo glicolitico presenta un andamento simile, con un aumento nelle fasi iniziali seguito da una riduzione marcata in fase avanzata (91,92), secondaria alla riduzioni dell'up-take di glucosio e della fosforilazione ossidativa provocate dall'insulino-resistenza.

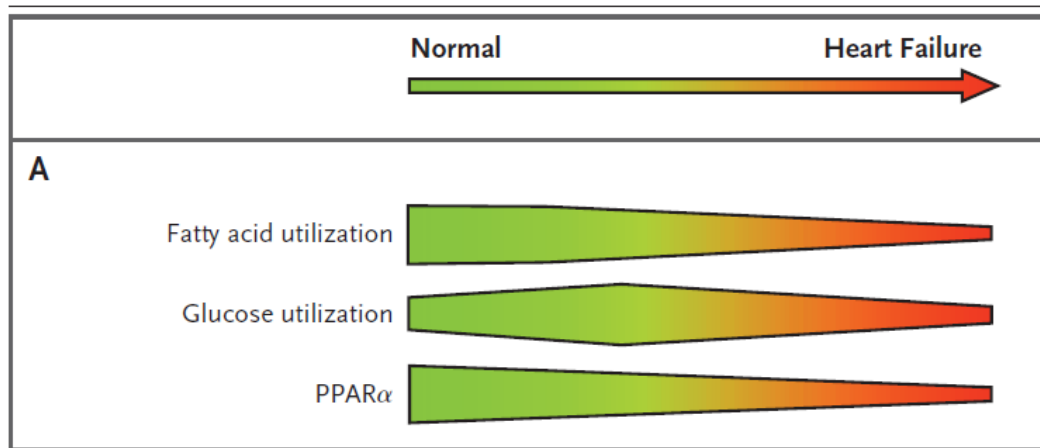


Figura 3.10 Variazione nel consumo di substrati durante la progressione dell'insufficienza cardiaca: con la progressione della patologia, si ha una riduzione dell'uso di tutti i substrati, con peggioramento della performance cardiaca. (Stefan Neubauer; NEJM 2007)

3.3 PPAR- α E FENOFIBRATO

Considerato l'aumento di incidenza del diabete e il maggior rischio di sviluppare insufficienza cardiaca in questi pazienti, è comprensibile la necessità di introdurre nuovi farmaci che proteggano il cuore dagli effetti negativi dell'iperglicemia e dell'insulino-resistenza. Nonostante decenni di studi clinici e sperimentali, attualmente non esistono farmaci specifici per il trattamento della cardiomiopatia diabetica.

Il targeting farmacologico dell'attivazione del PPAR- α potrebbe dimostrarsi utile a questo obiettivo, e diventare un pilastro nel trattamento dei pazienti con diabete, sindrome metabolica e malattie cardiovascolari aterosclerotiche.

3.3.1 PPAR- α

I recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR) sono una sottofamiglia di recettori/fattori di trascrizione che appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari. Sono conosciuti tre isoforme di questa classe di recettori: PPAR- α , PPAR- β/δ e PPAR- γ . Questa sottofamiglia recettoriale è implicata nella modulazione dell'espressione di geni coinvolti nell'omeostasi glucidica, lipidica, amminoacidica, ma anche in processi come la proliferazione cellulare, l'infiammazione e la funzionalità vascolare.

PPAR- α è l'isoforma codificata dal gene *PPARA*, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 12 (93). Come gli altri membri della superfamiglia dei recettori intranucleari, PPAR- α è formato da cinque domini: il dominio N-terminale, indipendente rispetto l'interazione col ligando; il dominio con conformazione zinc-finger, che media il legame con il DNA in specifiche regioni promotoriali conosciute come peroxisome proliferator response element (PPRE); il dominio di interazione, che funge da ancoraggio per i cofattori; il dominio C-terminale, responsabile della specificità di interazione con il ligando e della regolazione genica; e due domini ammino-terminali (AF-1 e AF-2) (94).

Quando non attivo, il complesso PPAR- α /RXR si trova legato a corepressori con attività istonico-deacetilasica, che ne inibiscono l'azione. Quando attivato, l'eterodimero si dissocia dai co-repressori per legarsi ai co-attivatori, caratterizzati

invece da attività acetilasica, e si lega alle regioni PPRE attivando la trascrizione dei geni interessati (95) (Figura 3.11).

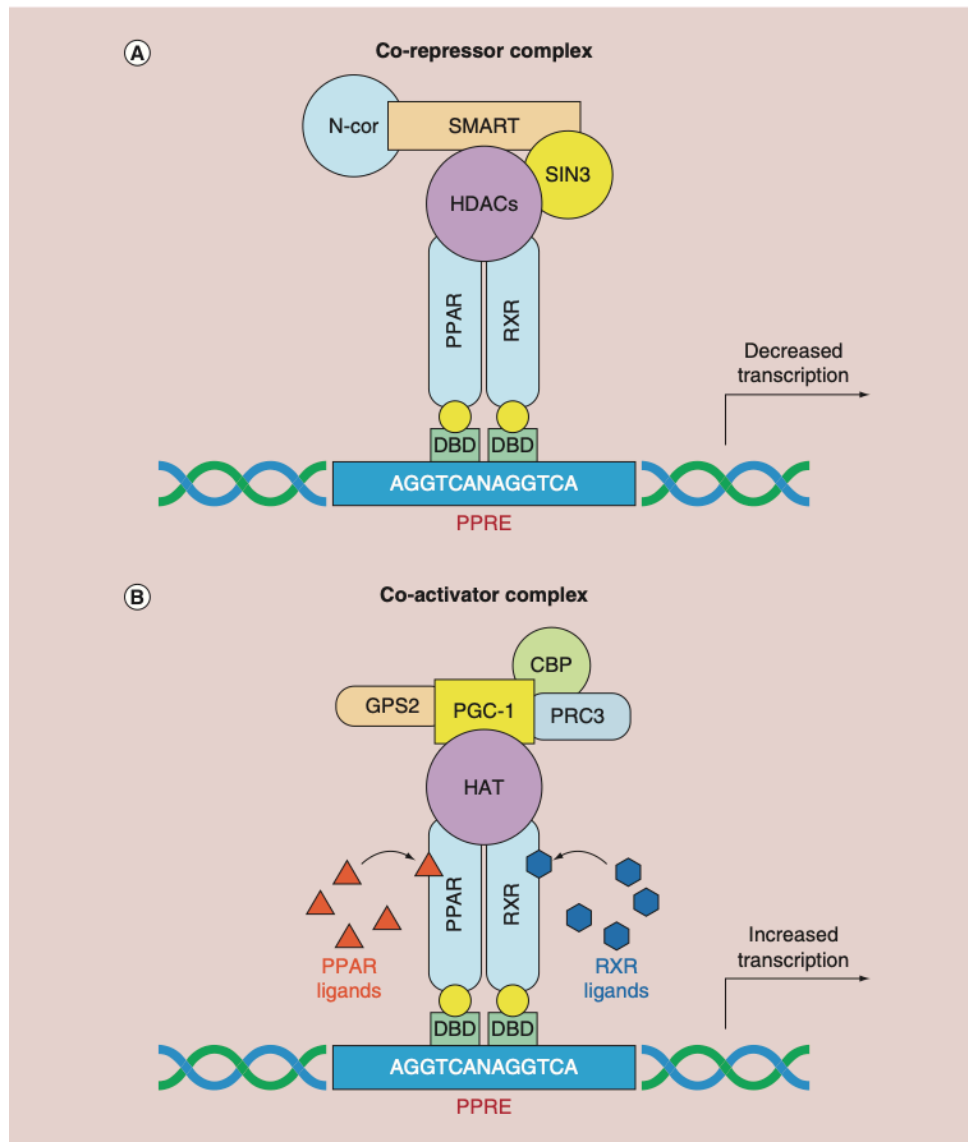


Figura 3.11 Regolazione genica mediata da PPAR. Quando non legati, gli eterodimeri PPAR/RXR sono legati a repressori con attività istonico-deacetilasica, come N-coR e SMART, inibendo così la trascrizione genica. Il legame con il ligando a PPAR e RXR induce il distacco dei repressori e il reclutamento dei co-attivatori, come SRC-1 e PBP e la modulazione della trascrizione genica (principalmente attivazione [B]).

DBD: Dominio di legame al DNA; N-coR: Co-repressore nucleare del recettore; PBP: Proteina di legame a PPAR; PPPE: Peroxisome Proliferator Responding Element; RXR: Recettore dell'acido 9-cis-retinoico; SMART: Mediatore di silenziamento per il recettore dell'ormone tiroideo; SRC: Coattivatore del recettore steroideo; HAT: istone acetil-transferasi; HDACs: istone deacetilasi; CBP: CREB-Binding Protein; PGC-1: co-attivatore di 1 di PPAR- γ ; SIN3: Switch-Independent 3; GPS2: G-protein Pathway Suppressor 2; PRC3: Polycomb Repressive Complex 3 (Han; 2017)

PPAR- α è ubiquitario, anche se la sua espressione è prevalente nei tessuti ad alta richiesta energetica, come muscolo scheletrico, fegato, tessuto adiposo bruno e cuore (96,97) ma anche nelle cellule dei vasi quali endoteliali, cellule muscolari lisce e monociti/macrofagi (98,99). Le evidenze cliniche su campione umano, hanno dimostrato che l'attivazione di PPAR- α attraverso l'utilizzo dei fibrati determina un miglioramento del profilo lipidico, con particolare efficacia nei soggetti con dislipidemia aterogena, e ha effetti protettivi anche per quanto riguarda insulino-resistenza, sindrome metabolica ed infiammazione (100–103). La somministrazione di fibrati, infatti, si associa alla riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi (TG), acidi grassi liberi ed apolipoproteina C-III (ApoCIII), oltre all'aumento dei livelli di lipoproteine a bassa densità (HDL) (100,104–106). Dal punto di vista terapeutico, l'uso di fenofibrato si è associato ad una riduzione degli eventi CV, soprattutto nei pazienti con dislipidemia e con DM2 (100,105,106).

3.3.1.1 EFFETTI SUL PROFILO LIPIDICO: RUOLO DEL FEGATO

Gli effetti benefici dell'attivazione di PPAR- α sul profilo lipidico plasmatico sono correlati alla regolazione dell'espressione di diversi geni coinvolti nel catabolismo degli acidi grassi e nel metabolismo lipoproteico. L'attivazione di PPAR- α a livello epatico si associa a:

- Aumento dell'espressione di geni codificanti proteine implicate nel trasporto lipidico, nella β - e ω -ossidazione degli acidi grassi e nella produzione di corpi chetonici (107–109).
- Regolazione dell'espressione di geni chiave nel turn-over delle lipoproteine a bassa densità (VLDL) e nelle apolipoproteine associate alle HDL⁶ (110).

Ulteriori evidenze del ruolo di PPAR- α nel controllo del metabolismo lipidico provengono da studi condotti su soggetti umani portatori di polimorfismi a carico del gene PPARA. Una tra le mutazioni associate a variazioni del profilo lipidico più frequente è L162V. Questo polimorfismo è associato ad aumenti dei livelli di TG, colesterolo totale ed LDL. Inoltre, altri studi, supportano l'ipotesi che i

⁶ ApoA-I e ApoA-II.

polimorfismi siano associati anche a fattori di rischio CV, fra cui un maggior rischio di progressione del DM2 (111).

3.3.1.2 POTENZIALI INFLUENZE SULLA CARDIOMIOPATIA DIABETICA

Effetto sul metabolismo cardiaco

Anche nei cardiomiociti PPAR- α è altamente espresso. Diversi test in vitro su cellule cardiache, hanno osservato che la somministrazione di agonisti di PPAR- α comportava l'attivazione di geni coinvolti nel trasporto, esterificazione e β -ossidazione degli acidi grassi.

Per una valutazione più approfondita, sono stati create due popolazioni di topi transgenici, modificando l'espressione del gene PPARA a livello cardiaco. La prima popolazione era ingegnerizzata per over-esprimere PPAR- α , effetto ottenuto posizionando il gene PPARA sotto il controllo del promotore MHC (MHC-PPAR- α), mentre la seconda era composta da topi knock-out (KO) per PPARA. Nei topi MHC-PPAR- α fu osservato un aumento dell'espressione dei geni implicati nel metabolismo degli acidi grassi e nel metabolismo ossidativo, mentre era ridotta l'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo glicolitico. Questo quadro si rifletteva sulla comparsa di segni di disfunzione mitocondriale e nell'accumulo di lipidi nel cuore, con produzione di molecole lipotossiche come diacilgliceroli e ceramide. Dal punto di vista macroscopico, il cuore di questi topi si trasformava in modo simile a ciò che accade nella cardiomiopatia diabetica, con sviluppo di ipertrofia cardiaca, disfunzione contrattile e riduzione della sensibilità all'insulina. Viceversa, nei topi KO PPAR -/- si osservò una riduzione dell'up-take di acidi grassi, una riduzione dell'ossidazione mitocondriale e un aumento dell'attività glicolitica. L'aspetto forse più particolare, però, fu che nei topi KO non si verificavano variazioni dei geni coinvolti nel metabolismo cellulare, nemmeno simulando il digiuno o inducendo il diabete (112). E' da considerarsi che spesso i meccanismi di PPAR- α osservati nei modelli animali differiscono rispetto a ciò che accade nella cellula umana, come osservato negli studi riguardanti la NAFLD in modelli murini ad esempio (113), per cui ulteriori studi sono necessari per indagare i reali effetti indotti in quest'ultima.

Effetto anti-infiammatorio

PPAR- α ha un effetto antiinfiammatorio, principalmente attraverso l'inibizione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B (114). L'espressione di questo fattore è aumentata nei pazienti con cardiomiopatia diabetica, in quanto è attivato in condizioni di elevato stress ossidativo (84). La relazione è speculare: attraverso l'inibizione di NF- κ B si determina una riduzione della produzione di ROS: normalizzando lo stato ossidativo, si ottiene una regolarizzazione del metabolismo glicolitico che, tra gli effetti, si associa anche ad una riduzione della produzione di UDP-GlcNAc, ottenendo un'efficacia protettiva nei confronti della glicosilazione post-traduzionale delle proteine coinvolte nella contrazione (115).

Effetto sull'omeostasi del calcio

L'over-espressione di PPAR- α nei cardiomiociti si associa ad una riduzione dell'uptake di Ca²⁺, con effetto protettivo sull'ipertrofia cardiaca e sulla disfunzione sistolica (116). Tali evidenze non sono disponibili solo su modelli animali, ma dati concordanti sono stati osservati anche in pazienti umani.

3.3.1.3 PRINCIPALI TARGET A VALLE DI PPAR- α

Sirt-1

Le sirtuine sono una famiglia di 7 proteine che agiscono come deacetilasi NAD-dipendenti (117). Sirt-1, in particolare, svolge un ruolo chiave nell'omeostasi metabolica delle cellule muscolari, aumentando l'espressione di una serie di geni, come PDK4, carnitina palmitoiltransferasi I (mCPT-I) e l'acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD). Attraverso questi meccanismi, Sirt-1 è in grado di normalizzare il metabolismo cardiaco, promuovere il flusso autofagico e ridurre la disfunzione mitocondriale, proteggendo il cuore da ipertrofia, infiammazione⁷ e fibrosi (118). In questo processo, PPAR- α svolge un ruolo chiave: gli effetti protettivi di Sirt-1 scompaiono completamente quando PPAR- α viene soppresso (118).

⁷ L'over-espressione di Sirt-1 si associa a down-regolazione di NF- κ B.

FGF-21

E' dimostrato che PPAR- α induce la trascrizione anche del fattore di crescita fibroblastico 21 (FGF-21). E' una epatochina prodotta durante gli stadi di digiuno, che svolge un ruolo chiave nello switch fra le varie pathway metaboliche del cardiomiocita, attraverso la regolazione dell'ossidazione degli acidi grassi, chetogenesi ed insulino-resistenza (119). A livello sistemico, FGF21 viene attivato in risposta a digiuni prolungati o chetosi nutrizionali, in parte attraverso il legame di PPAR- α al suo promotore, ed è necessario per l'induzione massima della lipolisi del tessuto adiposo, dell'ossidazione degli acidi grassi epatici, della chetogenesi e della gluconeogenesi. FGF-21 può anche indurre la termogenesi attivando un ciclo disaccoppiato di lipogenesi, lipolisi e fosforilazione ossidativa nel tessuto adiposo.

I dati riguardanti specificatamente la cardiomiopatia diabetica provengono da uno studio condotto su topi knock-out per il gene codificante FGF-21, che ha dimostrato una maggior suscettibilità di questi individui alla fibrosi cardiaca e all'accumulo di collagene, all'accumulo di lipidi e alla comparsa di disfunzione cardiaca (120). Si suppone che tale effetto protettivo sia mediato, almeno in parte, dall'attivazione di AMPK, una chinasi che "funge" da sensore della disponibilità di nutrienti e regola il passaggio fra catabolismo e anabolismo (121).

3.3.2 FENOFIBRATO

Il fenofibrato è un derivato dell'acido fibrato, appartenente alla classe farmacologica dei fibrati. Tali farmaci agiscono come agonisti del recettore intracellulare PPAR- α , uno dei tre isotipi presenti nella superfamiglia dei Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR). Approvato dalla *Food and Drug Administration* nel 1993, attualmente il suo utilizzo è indicato in aggiunta alla dieta e trattamenti non farmacologici (come esercizio fisico, calo ponderale) per il trattamento di (122):

- Ipertrigliceridemia grave con/senza bassi livelli di colesterolo;
- Iperlipidemia mista in caso di controindicazione od intolleranza alle statine;
- Iperlipidemia mista nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, in aggiunta a una statina, quando i livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL non sono adeguatamente controllati.

3.3.2.1 FARMACODINAMICA

Il fenofibrato è somministrato per via orale e, una volta assorbito, viene rapidamente attivato in acido fenofibrico da parte di una esterasi espressa nel plasma e nei tessuti. Il metabolita attivo, a sua volta, media l'effettiva attivazione

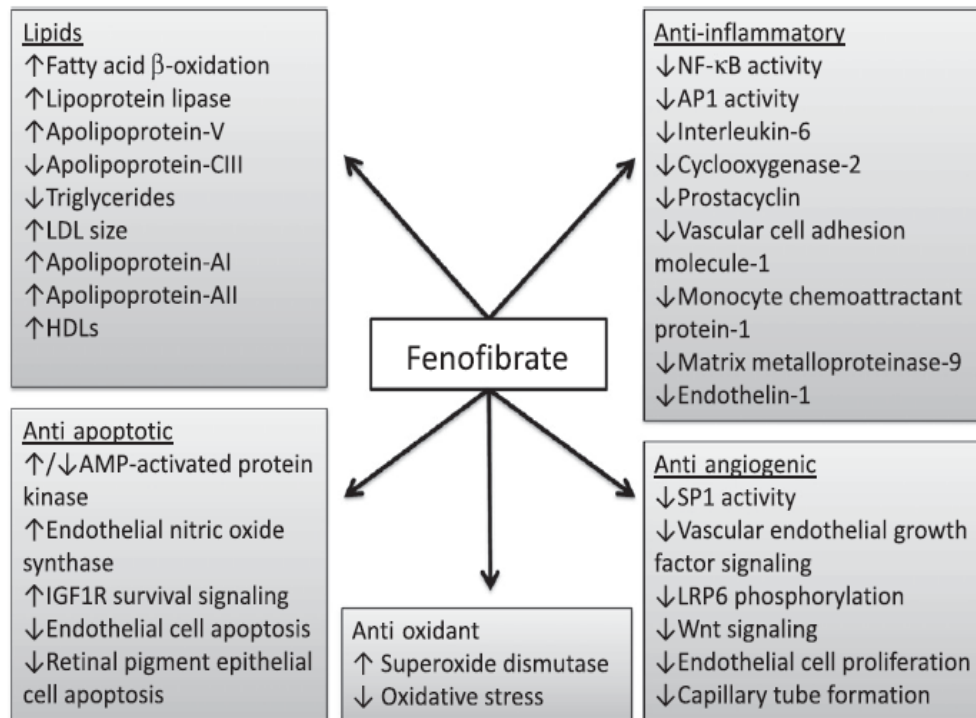


Figura 3.12 Principali effetti del fenofibrato correlabili alla sua efficacia protettiva nei confronti dello scompenso cardiaco: effetti sul metabolismo lipidico, effetto anti-infiammatorio, effetto anti-angiogenetico, effetto antiapoptotico, effetto antiossidante. (Noonan; Diabetes 2013)

del PPAR- α , determinando una serie di effetti sistemici, riassunti in *Figura 3.12*.

Effetti sul metabolismo lipidico

Il fenofibrato è in grado di modificare il profilo lipidico in quanto, come visto nel capitolo 3.3.1.2, l'attivazione di PPAR- α modifica il metabolismo cellulare, soprattutto a livello epatico. Complessivamente, la somministrazione del farmaco provoca l'aumento della sintesi di proteine responsabili del trasporto degli acidi grassi e della beta-ossidazione: riducendo la quota di acidi grassi liberi, si riduce la produzione epatica di TG e VLDL. Inoltre, si verifica un aumento dell'espressione

di Apo-AI e Apo-AII, le apolipoproteine espresse nelle HDL-C, responsabili del trasporto inverso del colesterolo, con un globale effetto vasoprotettivo (108).

Effetto anti-infiammatorio

Le prime evidenze dell'effetto anti-infiammatorio derivano da studi condotti su espianti aortici di topo. Nelle cellule muscolari lisce dei campioni, l'esposizione al fenofibrato attenuava l'infiammazione attraverso l'inibizione di IL-6 indotta da IL-1, oppure indotta direttamente dal lipopolisaccaride (LPS) (123). Nei topi KO per PPAR- α , al contrario, tali inibizioni non si manifestavano e, all'esposizione al LPS, si registrava una risposta infiammatoria esagerata. Anche in questo caso, l'effetto infiammatorio è mediato dal PPAR- α , attraverso l'inibizione di NF- κ B.

Il fenofibrato ha dimostrato di inibire anche l'espressione della molecola di adesione vascolare cellulare 1 (VCAM-1), della monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) indotta dalla proteina C-reattiva (CRP) e della metalloproteinasi-9 (MMP-9), suggerendo un probabile effetto protettivo nei confronti del rimodellamento della matrice (124–126).

Effetto antiossidante

Uno studio condotto su modelli murini, ha valutato l'effetto antiossidante del clofibrato in condizioni di ischemia miocardica (127). I risultati hanno evidenziato come gli individui trattati con il fibrato presentassero una maggior espressione di enzimi protettivi nei confronti dello stress ossidativo, come superossido dismutasi SOD-1 e SOD-2, catalasi e ossido nitrico sintasi (eNOS).

Effetto anti-apoptotico

L'effetto antiapoptotico del fenofibrato potrebbe essere correlato all'attivazione della 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). Uno studio in vitro eseguito su cellule endoteliali glomerulari di origina umana, in cui veniva indotta l'apoptosi attraverso l'esposizione al glucosio, ha dimostrato che inibendo AMPK si perdeva l'effetto antiapoptotico del farmaco (128).

3.3.3 FENOFIBRATO E SCOMPENSO CARDIACO: RISULTATI DALL'ACCORD

Gli studi cardiovascolari sul fenofibrato si sono concentrati sulla valutazione del Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), un endpoint composito comprendente ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e morte cardiovascolare. Le metanalisi hanno evidenziato che la terapia con fibrati determina una riduzione del 10% del rischio relativo per eventi cardiovascolari principali, con un beneficio maggiore nei soggetti con dislipidemia aterogena (129,130) e nei portatori di polimorfismi di PPARA (con una riduzione di circa il 49%) (131). Sorprendentemente, però, nonostante le conoscenze e risultati che evidenziavano il ruolo di PPAR- α nella regolazione del metabolismo cardiaco, il potenziale beneficio del fenofibrato nella prevenzione dello scompenso cardiaco non era mai stato investigato, fino allo studio condotto da Ferreira et. al (3).

L'obiettivo dello studio "*Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD*" fu di analizzare l'effetto del fenofibrato sull'insufficienza cardiaca, rispetto al placebo, nei pazienti con DM2 trattati con simvastatina arruolati nello studio "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes lipid trial" (ACCORD Lipid). I risultati dello studio ACCORD Lipid evidenziarono una riduzione di eventi associati a scompenso cardiaco pari al 18% nei pazienti trattati con fenofibrato, sebbene non fu raggiunta la significatività statistica ($P = 0.1$). Considerando il disegno dello studio, l'impiego di una terapia ipoglicemizzante intensiva potrebbe aver confuso gli effetti del fenofibrato, soprattutto nei confronti dell'insufficienza cardiaca (132). Ferreira et. al (3) eseguirono una nuova analisi dei dati, utilizzando la terapia ipoglicemizzante come variabile di stratificazione, valutando un outcome composito comprendente il tempo intercorrente alla prima morte cardiovascolare o ricovero per scompenso cardiaco.

ACCORD e ACCORD Lipid

ACCORD fu uno studio clinico multicentrico condotto negli USA e in Canada, in cui 10251 pazienti furono randomizzati a ricevere una terapia ipoglicemizzante intensiva, con target di HbA1c < 6.0%, oppure una terapia standard con target

HbA1c compresa fra 7.0% e 7.9% (133). Un sottogruppo selezionato di 5518 pazienti fu ulteriormente arruolato nello studio ACCORD Lipid, secondo i criteri di eleggibilità riportati in *Figura 3.13*. L'obiettivo di ACCORD Lipid era di comparare l'effetto del fenofibrato in aggiunta alla simvastatina, rispetto placebo e simvastatina, su un outcome composito comprendente il tempo intercorso al primo IMA non fatale, stroke non fatale o morte cardiovascolare. I risultati dimostrarono che la combinazione fenofibrato e simvastatina non aveva beneficio su questo outcome (132).

	UOMINI		DONNE / AFROAMERICANI	
TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE	SI	NO	SI	NO
TG	< 400 mg/dL	< 750 mg/dL	< 400 mg/dL	< 750 mg/dL
HDL	< 50 mg/dL		< 55 mg/dL	
LDL	60 – 180 mg/dL			

Figura 3.13 Criteri di inclusione per lo studio ACCORD Lipid.

Sulla base dei risultati di questi studi, le attuali linee guida raccomandano target glicemici uguali a quelli testati nel gruppo con terapia ipoglicemica standard nell'ACCORD, per i pazienti con caratteristiche simili ai partecipanti allo studio ACCORD Lipid (134).

3.3.3.1 RISULTATI E CONCLUSIONI

Per l'outcome composito di ricovero per scompenso cardiaco o morte cardiovascolare, 228 pazienti manifestarono un evento nel gruppo trattato con placebo (8.3%) e 190 pazienti nel gruppo con fenofibrato (6.9%), a cui corrisponde un Hazard Ratio (HR) di 0.82, 95% CI 0.68 – 1.00 ($P = 0.048$) in favore del fenofibrato. Inoltre, se si analizzano separatamente i pazienti che hanno ricevuto fenofibrato in funzione della terapia ipoglicemia, si osserva che il beneficio è stato riscontrato solo nel gruppo in terapia ipoglicemizzante standard:

- nel gruppo con target HbA1c tra 7.0-7.9%, è stata riscontrata una riduzione del numero di ricoveri per IC o morte cardiovascolare del 36%, con un HR di 0.64, 95% CI 0.48 – 0.85;

- nel gruppo trattato con terapia ipoglicemizzante intensiva, si ottennero un HR di 1.02, 95% CI 0.79 – 1.33 ($P = 0.017$).

Risultati simili furono osservati anche valutando solamente il ricovero per IC, infatti nei pazienti in terapia ipoglicemizzante standard si manifestò una riduzione di ricoveri per scompenso del 40% (3). In *Figura 3.14* sono riportate le curve che descrivono il rapporto fra l'incidenza cumulativa di eventi ed il tempo intercorso al primo evento, suddivisi sulla base strategia ipoglicemizzante: il vantaggio è presente solo nel gruppo in terapia con target glicemico standard, mentre le due curve risultano pressochè sovrapposte nel gruppo in terapia intensiva (target HbA1c < 6%).

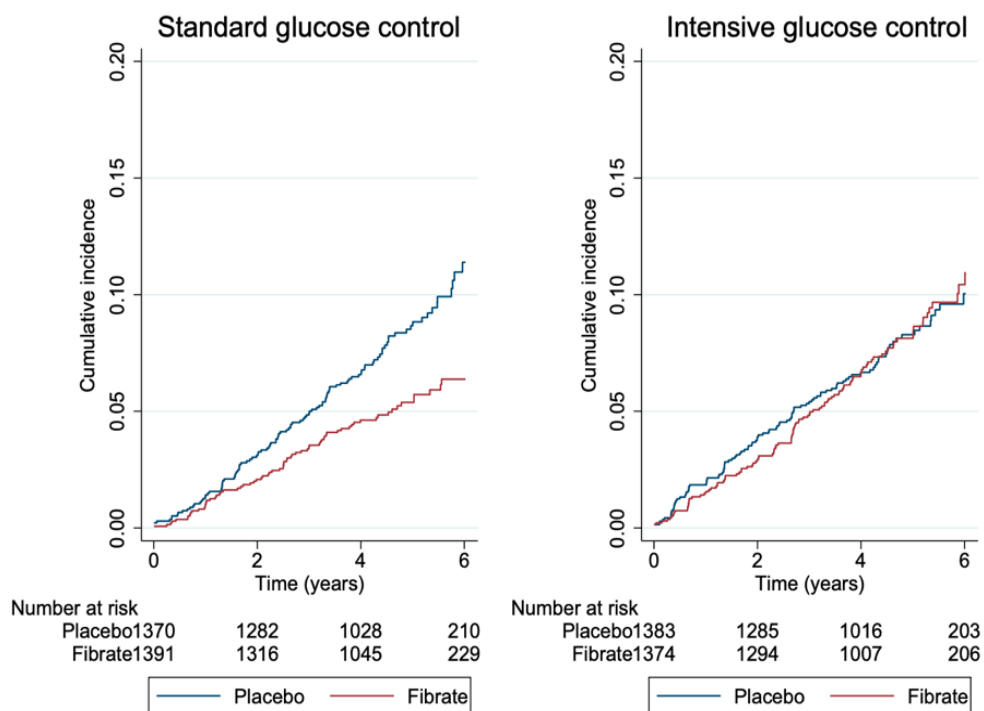


Figura 3.14. Rappresentazione dell'outcome composto in funzione del tempo intercorso al primo evento. Nel gruppo randomizzato al trattamento glicemico standard è stato registrato un HR di 0.64, 95% CI 0.48-0.85), mentre nel gruppo in terapia intensiva i dati hanno rilevato un HR 1.02, 95% CI 0.79-1.33 ($P_{\text{interaction}}=0.017$). (Ferreira; 2022)

Se si osservano, invece, il numero di ricoveri per scompenso o morte CV solamente nel gruppo randomizzato a ricevere una terapia ipoglicemica intensiva, si può essere che un target di HbA1c < 6.0% si è associato ad un effetto negativo nel gruppo trattato con fenofibrato, ma non nel gruppo che assumeva placebo. Considerando la mortalità, invece, la terapia ipoglicemica intensiva si dimostrò determinare un

effetto negativo indipendentemente dalla terapia con fenofibrato, con un HR di 1.3 in entrambi i gruppi ($P_{\text{interaction}} = 0.78$) (3). Come spiegazione alla mancanza di efficacia del fenofibrato in questo gruppo, gli autori proposero la maggior prescrizione di insulina e tiazolidindioni nel gruppo in terapia ipoglicemica intensiva, farmaci noti per aumentare il rischio di ricovero per IC (135,136).

Lo studio ha quindi dimostrato che il fenofibrato riduce l'incidenza cumulativa dell'outcome composito, formato dalla combinazione di ricovero per scompenso cardiaco e morte CV, con un effetto principalmente di riduzione dell'incidenza di ricovero nei pazienti in trattamento con obiettivi di glicata standard (per il periodo dello studio dell'ACCORD), ossia tra 7 e 8%.

Inoltre, analisi post-hoc di un altro studio (precedente all'ACCORD), il "Veterans Affairs HDL Intervention Trial" (VA-HIT in cui furono randomizzati a gemfibrozil vs placebo 2581 uomini con coronaropatia o bassi livelli plasmatici di HDL, di cui il 25% era diabetico), hanno riscontrato come il trattamento con fibrati si associava ad un minor rischio di ricovero per insufficienza cardiaca (riduzione del rischio relativo pari al 22%, $P = 0.04$) (137).

Non è al momento chiaro quale sia il meccanismo tramite cui il fenofibrato (o i fibrati) possano ridurre l'incidenza dello scompenso cardiaco. L'effetto non sembra riconducibile all'azione sui livelli plasmatici di TG o lipoproteine. Un possibile fattore che potrebbe aver giocato un ruolo di mediazione è la modificata dalla eGFR. Nei primi 4 mesi dall'inizio dello studio, nel gruppo assegnato al fenofibrato è stata registrata una riduzione della eGFR (ben nota tra gli effetti del fenofibrato), ma se si considera l'effetto nel lungo termine, al contrario, si è dimostrato protettivo, con una preservazione della funzionalità renale. Tuttavia, l'analisi di post-hoc di mediazione, né la variazione di eGFR né del profilo lipidico si sono mostrati capaci di spiegare l'effetto del fenofibrato (3).

L'analisi post-hoc di ACCORD Lipid, presenta alcuni limiti, riassunti in *Figura 3.15*. Oltre ad essere una analisi post-hoc (e quindi utile a generare ipotesi senza poter fornire evidenze di grado elevato), non è al momento chiaro il meccanismo che renda plausibile la mancanza di efficacia del fenofibrato nel gruppo con controllo glicemico intensivo. Confermare o confutare questa interazione potrebbe avere significato utile sia dal punto di vista della fisiopatologia dello scompenso cardiaco che clinico. Infine, vi è una limitazione intrinseca dovuta al

completamento dello studio prima dell'ingresso nella pratica clinica degli SGLT2i, farmaci che si sono dimostrati molto efficaci sia nella terapia del diabete che nel trattamento dello scompenso cardiaco. Inoltre, dal punto di vista farmacodinamico, le gliflozine agiscono modulando la sintesi dei corpi chetonici attraverso la via PPAR- α /SIRT-1/FGF-21: è necessario indagare se, considerata la convergenza dei meccanismi d'azione, vi sia una limitazione reciproca dell'efficacia di questi farmaci nella protezione contro lo scompenso cardiaco (138).

Risulta quindi importante cercare di studiare più nel dettaglio l'associazione tra fenofibrato e scompenso cardiaco nel paziente con diabete tipo 2, non solo per validare i risultati dell'ACCORD, ma anche per comprenderne meglio i meccanismi fisiopatologici.

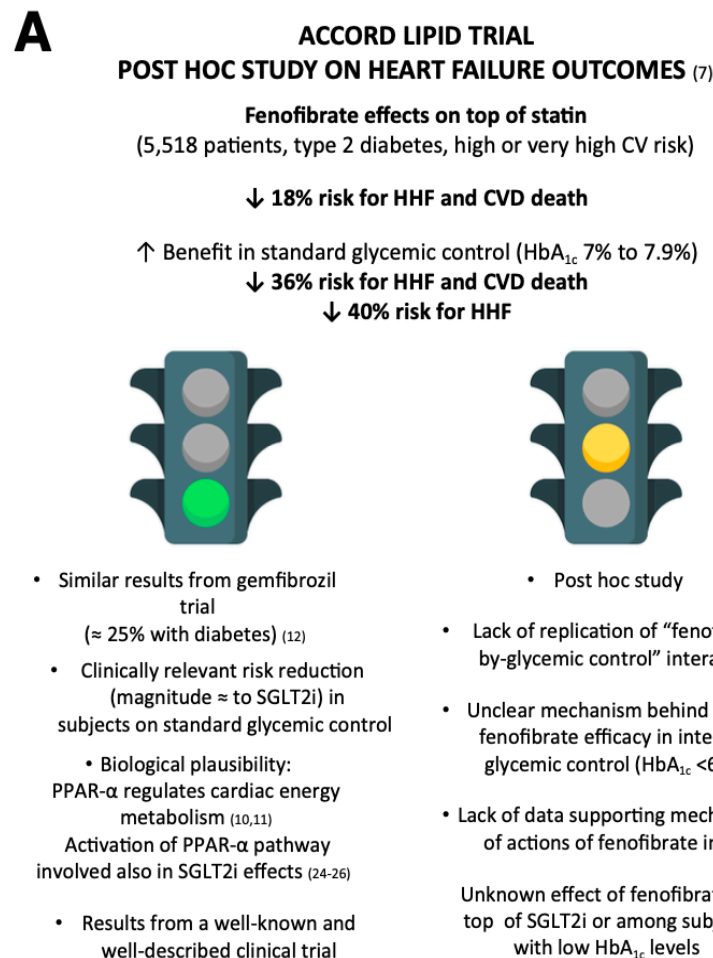


Figura 3.15 Punti di forza e Limiti dello studio “Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD”: al di sotto del semaforo verde sono elencati i punti di forza dello studio, mentre sotto il semaforo giallo i limiti. (Morieri; 2022)

4. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è stato la validazione dei risultati del clinical trial, attraverso la valutazione dell'associazione tra uso di fenofibrato e incidenza di scompenso cardiaco in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, in un contesto "real-world". Per validare i risultati del clinical trial è stato analizzato un outcome composito (HHF-CVM) comprendente l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (Hospitalization for Heart Failure, HHF) e la mortalità cardiovascolare (CardioVascular Mortality, CVM).

5. MATERIALI E METODI

5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio è di tipo longitudinale retrospettivo, condotto in un singolo centro. I dati analizzati si riferiscono ai pazienti con diabete di tipo 2 seguiti regolarmente presso il Servizio di Diabetologia dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova, nel periodo compreso dal 2008 al 2018 (*Figura 5.1*). In particolare, sono stati incrociati i dati provenienti dalle cartelle cliniche ambulatoriali informatizzate, da cui sono stati estrapolati dati demografici, storia clinica e terapie somministrate, con i codici di dimissione ospedaliera (SDO) ed i certificati di morte (Schede ISTAT) contenuti nei database amministrativi.

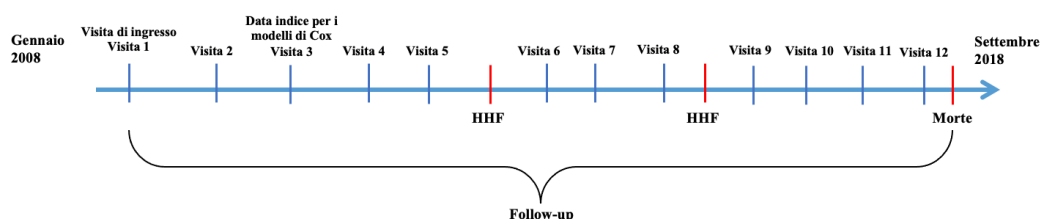


Figura 5.1 Rappresentazione temporale del follow-up: gli indici in blu rappresentano le visite di FU, gli indici rossi gli eventi di HHF-CVM.

5.2 POPOLAZIONE

Sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di DM2 seguiti presso il nostro centro nel periodo tra il 2008 e il 2018. Come data di inizio del FU è stata considerata la prima visita disponibile nel database nell'arco temporale tra il 1° gennaio 2008 e il 1° giugno 2018, mentre come termine è stata considerata l'ultima data disponibile nel database amministrativo entro il 1° settembre 2018 (compresi i certificati di morte e i codici di dimissione ospedaliera) o l'ultimo giorno in cui il paziente era presente nel database (ad esempio, se un paziente si fosse trasferito in un'altra regione) o la data di morte, a seconda di quale evento si è verificato per primo. I pazienti effettuavano almeno una visita ambulatoriale all'anno, ed erano considerati persi e censurati dallo studio se, per due o più anni, non si fossero presentati al FU

o non avessero subito ricoveri. I pazienti per cui erano presenti meno di 3 visite nel database, oppure un periodo di osservazione inferiore a 6 mesi, sono stati esclusi dallo studio.

5.3 DEFINIZIONE DI ESPOSIZIONE E OUTCOME

Per definire l'esposizione, sono state analizzate le cartelle cliniche ambulatoriali per identificare i pazienti che presentavano almeno una prescrizione di fibrati.

L'outcome primario analizzato è di tipo composito (HHF-CVM) e comprende gli eventi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (Hospitalization for Heart Failure, HHF) e le mortalità cardiovascolare (CVM). Il totale degli eventi è stato calcolato combinando i dati estrapolati dai codici di dimissione ospedaliera e dei certificati di morte, con le informazioni contenute nelle cartelle cliniche ambulatoriali, ricercando gli eventi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e il tempo intercorso fra l'ingresso nello studio e la data in cui si è verificato lo stesso.

I codici di dimissione ospedaliera tra il 2008 e 2018 sono stati ottenuti dal registro della regione Veneto e sono stati utilizzati per identificare i casi di HHF sulla base del codice ICD-9 identificativo di scompenso cardiaco (428).

La causa di morte riportata nei certificati (schede ISTAT) è stata definita cardiovascolare in presenza di codici ICD-10 compresi fra 120-125 oppure uguali a 146.

L'outcome composito HHF-CVM, dunque, è stato definito in presenza di tutti i codici ICD-9 (428), ICD-10 (120-125, 146) e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca riportate in cartella ambulatoriale.

5.4 RACCOLTA DATI

Per ogni visita sono stati estrapolati in maniera anonimizzata dalla cartella clinica informatizzata i seguenti dati: età, sesso, data della diagnosi di diabete mellito tipo 2, durata del diabete, HbA1c, BMI, eGFR, colesterolemia totale, HDL-C, LDL-C, trigliceridemia, farmaci antidiabetici e altre terapie farmacologiche, anamnesi

positiva per precedenti eventi cardiovascolari (cardiopatía ischemica, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica, ictus) o precedente diagnosi di insufficienza cardiaca cronica, presenza di microangiopatia (definita come presenza di retinopatia, neuropatia o nefropatia), diagnosi di nefropatia diabetica (definita come riduzione della eGFR < 60 ml/min/1.73 m² e/o albuminuria) o steatosi epatica non alcolica (NAFLD). Questi dati sono stati utilizzati per stratificare la popolazione, al fine di bilanciare bias e fattori di confondimento.

Durante la raccolta dati, sono state raccolte quando possibile una serie di informazioni aggiuntive ad integrare le informazioni sull'outcome principale (come spiegato nel paragrafo successivo composto da ricovero per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare). In particolare, sono state raccolte informazioni su Compenso emodinamico del paziente, valutato sulla base di quanto riportato in cartella ambulatoriale, nelle lettere di dimissione successive ad eventuali ricoveri e nei referti delle visite cardiologiche specialistiche. Il paziente è stato considerato in condizione di compenso emodinamico quando esplicitamente riportato dal medico, oppure quando classificato come appartenente alle classi NYHA ≤ 1. Diversamente, è stato considerato in condizione di scompenso quando riportati segni e/o sintomi riferiti dal paziente od osservati dal medico durante la visita ambulatoriale, come dispnea, limitazioni all'attività fisica, presenza di crepitii bibasali e/o edemi declivi, oppure quando riferito appartenente alle classi NYHA ≥ 2. Considerando la poca specificità del dato clinico, sono stati integrati con l'anamnesi e le patologie pregresse che potessero giustificare in modo alternativo tale presentazione clinica;

- Segni indicativi di aumento della volemia;
- Segni di alterato rilasciamento diastolico alla valutazione eco-cardiografica, considerando il dato positivo quando esplicitamente riportato;
- Valutazione della frazione d'eiezione, riportando il dato percentuale ove possibile. Nei casi in cui non era presente il dato numerico, è stata considerata normale o depressa sulla base di quanto riportato nel referto;
- Quadri elettrocardiografici alterati, considerando l'ECG patologico quando descritta la presenza di segni di IMA e di infarto pregresso (NSTEMI, STEMI, onde Q), ritardi di conduzione (BAV di qualsiasi grado, ritardi di conduzione atrio-ventricolare, blocchi ed emblocchi di branca),

tachiaritmie (Fibrillazione Atriale, Battiti Ectopici Sopraventricolari e Ventricolari), segni di disfunzione ventricolare sinistra.

5.5 VALUTAZIONE DELLA TERAPIA

I pazienti sono stati stratificati sulla base della terapia registrata alla visita indice e successivamente rivalutata durante il follow-up. In particolare, sono stati suddivisi in base al trattamento farmacologico:

- Terapia ipoglicemizzante (si; no);
- Monoterapia con metformina (si; no);
- Terapia insulinica, con/senza altri antidiabetici orali (si; no);
- Terapia con sulfaniluree (si; no);
- Terapia con tiazolidindioni (si; no);
- Terapia con farmaci innovativi (DPP4i, GLP1-RA, SGLT2i) (si; no);
- Terapia antiaggregante (si; no);
- Terapia con farmaci ipolipemizzanti:
 - Terapia con statine (si; no);
 - Terapia con fibrati (si; no);
 - Terapia con omega-3 (si; no);
- Terapia con ACEi/ARBs (si; no);
- Terapia con Beta-bloccanti (si; no);
- Terapia con calcio-antagonisti (CCB) (si; no);
- Terapia diuretica (si; no).

5.6 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state riportate come media \pm deviazione standard, mentre le variabili categoriche come percentuale. La comparazione tra i pazienti nei due gruppi è stata effettuata utilizzando il “t” test di Student o il test del Chi-quadrato, in base all’appropriatezza.

L'associazione fra terapia con fibrati e l'outcome composito primario è stata verificata mediante utilizzo dei modelli di regressione multipla di Cox con covariate dipendenti dal tempo.

Abbiamo anche stratificato i pazienti in base alle principali caratteristiche iniziali per valutare se l'impatto dell'esposizione sugli esiti fosse influenzato dal fenotipo clinico dei pazienti. Abbiamo eseguito ulteriori analisi di sensibilità utilizzando i Modelli Strutturali Marginali di Cox (MSM, implementati tramite la macro %MSM di SAS), mediante una ponderazione inversa della probabilità di trattamento valutata alle visite di follow-up, i modelli Cox MSM consentono un adeguato aggiustamento del confondimento quando sono presenti fattori confondenti variabili nel tempo e che potrebbero essere a loro volta influenzati dall'esposizione al trattamento precedenti. Queste analisi permettono di correggere per i principali bias di confondimento per indicazione. In particolare, sono stati utilizzati tre modelli con complessità crescente:

- Modello 1, che includeva età, sesso, anno di ingresso nello studio, durata del diabete e le seguenti co-variate variabili nel tempo: presenza di malattia cardiovascolare, precedente diagnosi di CHF, presenza di microangiopatia, precedente diagnosi di nefropatia diabetica, precedente diagnosi di NAFLD, HbA1c e BMI;
- Modello 2: Modello 1 + aggiunta di variabili riferite alla terapia antidiabetica e gli altri trattamenti farmacologici (farmaci antiaggreganti, statine, ACEi/ARBs, antagonisti del canale del Ca^{2+} , beta-bloccanti, diuretici, anticoagulanti);
- Modello 3, in cui al Modello 2 si aggiungevano anche i fattori socioeconomici (stato civile, livello di scolarità e cittadinanza).

5.7 ANALISI DI FALSIFICAZIONE

Sebbene le analisi effettuate (analisi di Cox per covariate modificabili nel tempo e MSM) siano ottimizzate per considerare e limitare l'effetto dei possibili bias tipici degli studi osservazionali, è stata condotta anche una analisi di "falsificazione", attraverso la valutazione della relazione tra utilizzo di omega-3 e l'outcome primario. Gli omega-3 vengono infatti prescritti primariamente con indicazione

simile a quella dei fibrati, e primariamente per il trattamento dell'ipertrigliceridemia. Tale analisi (comunque aggiustata per i vari fattori confondenti come l'analisi principale) permette quindi di valutare se la minor incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti trattati con fibrati sia quindi dovuta alle caratteristiche dei pazienti (simili tra gli utilizzatori di fibrati e omega-3) piuttosto che alle caratteristiche della popolazione.

6. RISULTATI

6.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

In *Tabella 6.1* sono riportate le principali caratteristiche demografiche, antropometriche e laboratoristiche della popolazione registrate alla visita indice. Dopo aver applicato le opportune esclusioni (*Figura 6.1*), in totale sono stati inclusi nello studio 5419 pazienti, di cui 256 in terapia con fibrati (92% fenofibrato) e un totale di 37988 persona-anni di follow-up.

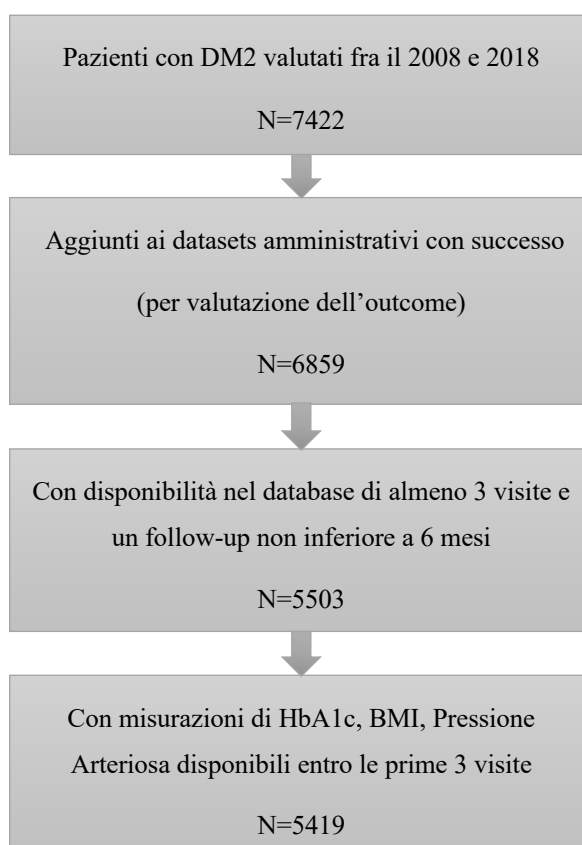


Figura 6.1 Processo di selezione dei pazienti inclusi nello studio: da una popolazione iniziale di 7422 pazienti, sono stati esclusi i soggetti non presenti nei datasets amministrativi, i soggetti per cui non erano presenti almeno 3 visite e almeno 6 mesi di follow-up, i soggetti per cui non erano disponibili HbA1c, BMI e PA nelle prime 3 visite.

Il periodo di osservazione medio è stato di 7.3 anni (IQR 4.2-10.3) e ogni paziente è stato valutato per una mediana di 12 visite (IQR 6-18). L'età media della popolazione era di 66 anni, il 41% era di sesso femminile e il tempo medio trascorso dalla diagnosi di diabete era di 8.0 ± 7.4 anni nel gruppo che ha assunto fibrati, e 8.7 ± 8.5 anni nell'altro gruppo. Si segnala che i soggetti in terapia con fibrati erano tendenzialmente più giovani, con un'età media 60.7 ± 11.9 anni, in confronto all'altro gruppo in cui l'età media era di 67.5 ± 11.2 anni. Inoltre, erano più frequentemente di sesso maschile (68.7% vs 58.8%), avevano un BMI maggiore (30.4 ± 4.7 kg/m² vs 28.8 ± 4.9 kg/m²) e un peggior controllo della glicemia (HbA1c $7.6\% \pm 1.4$ vs $7.3\% \pm 1.3$). Anche il profilo lipidico era peggiore nel gruppo in terapia con fibrati, con livelli medi di TG pari a 253.5 ± 227.4 e LDL-C di 109.1 ± 32.1 , rispetto ai valori riscontrati nel gruppo che non ha assunto il farmaco, in cui i livelli plasmatici medi di TG e LDL-C erano rispettivamente 129.8 ± 71.1 e 105.0 ± 33.2 (Tabella 6.1).

Caratteristiche	No Fibrati (n=5154)	Fibrati (n=265)	P
Età, anni	67.5 ± 11.2	60.7 ± 11.9	<.0001
Donne, n (%)	2123 (41.2%)	83 (31.3%)	0.001
Durata del diabete, anni	8.7 ± 8.5	8.0 ± 7.4	0.14
HbA1c (%)	7.3 ± 1.3	7.6 ± 1.4	0.002
BMI, kg/m²	28.8 ± 4.9	30.4 ± 4.7	<.0001
eGFR	76.7 ± 20.8	79.4 ± 20.1	0.76
HDL-C (mg/dl)	51.0 ± 14.8	40.8 ± 11.9	<.0001
TRIG (mg/dl)	129.8 ± 71.1	253.5 ± 227.4	<.0001
LDL-C (mg/dl)	105.0 ± 33.2	109.1 ± 32.1	0.07

Tabella 6.1 Principali caratteristiche della popolazione all'ingresso nello studio.

Analizzando la popolazione all'inizio dello studio, è stata riscontrata una storia pregressa di eventi cardiovascolari maggiori rispettivamente nel 10.2% dei pazienti che hanno assunto fibrati, e nel 15.1% dei pazienti che non hanno assunto il farmaco. I pazienti in terapia con fibrati, inoltre, presentavano a priori una minore prevalenza di scompenso cardiaco (2.6%) rispetto all'altro gruppo (5.7%), ma avevano una maggiore prevalenza di Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD, 57.7% nel gruppo che assumeva fibrati in confronto ad una prevalenza del 39.5% nell'altro gruppo). La prevalenza di nefropatia diabetica, invece, era simili fra i due gruppi (*Tabella 6.2*).

Complicanze	No Fibrati (n=5154)	Fibrati (n=265)	P
Pregressa CVD	779 (15.1%)	27 (10.2%)	0.03
Pregresso CHF	296 (5.7%)	7 (2.6%)	0.03
Microangiopatia	2213 (47.5%)	107 (44.0%)	0.29
Nefropatia diabetica	1725 (35.7%)	85 (34.1%)	0.61
NAFLD	2034 (39.5%)	153 (57.7%)	<.0001

Tabella 6.2 Prevalenza delle principali complicanze della malattia diabetica calcolate all'inizio dello studio: malattia cardiovascolare, scompenso cardiaco cronico, microangiopatia, nefropatia diabetica, NAFLD.

Per quanto riguarda la terapia (*Tabella 6.3*), i pazienti che assumevano fibrati utilizzavano un maggior numero di farmaci per il diabete: il 74.0% assumeva regolarmente metformina, il 28.7% insulina e il 36.6% utilizzava sulfaniluree/glinidi, mentre nell'altro gruppo, rispettivamente, la metformina era utilizzata dal 56.7% della popolazione, l'insulina dal 28.5% e sulfaniluree/glinidi dal 35.1%. Solo lo 0.4% assumeva SGLT2i, con una percentuale uguale fra i due gruppi. La terapia ipolipemizzante vedeva un minor utilizzo di statine (27.9%) rispetto al gruppo che non assumeva fibrati (51.8%) ed un maggior utilizzo di omega-3 (17.4% vs 4.8%). La terapia anti-ipertensiva, invece, era abbastanza simile fra i due gruppi.

Terapie	No Fibrati (n=5154)	Fibrati (n=265)	P
Linea di trattamento	1.6 ± 1.0	1.9 ± 1.0	<.0001
Metformina	2922 (56.7%)	196 (74.0%)	<.0001
Insulina	1467 (28.5%)	76 (28.7%)	0.54
SU/glinide	1808 (35.1%)	97 (36.6%)	0.21
TZD	72 (1.4%)	12 (4.5%)	0.0005
DPP4i	293 (5.7%)	16 (6.0%)	0.87
GLP1Ras	72 (1.4%)	12 (4.5%)	<0.01
SGLT2i	22 (0.4%)	1 (0.4%)	0.39
Anti-aggreganti	2318 (45.0%)	111 (41.9%)	0.49
Statine	2668 (51.8%)	74 (27.9%)	<.0001
Omega-3	249 (4.8%)	46 (17.4%)	<.0001
ACEi/ARBs	3205 (62.2%)	158 (59.6%)	0.51
Beta-bloccanti	1338 (26.0%)	73 (27.5%)	0.75
CCB	1393 (27.0%)	57 (21.5%)	0.13
Diuretici	2206 (42.8%)	98 (37.0%)	0.05

Tabella 6.3 Principali terapie assunte dai pazienti.

6.2 FIBRATI E RISCHIO DI SCOMPENSO CARDIACO

Durante il periodo di follow-up sono stati registrati in totale 1710 eventi di HHF-CVM su 1136 pazienti, con un'incidenza complessiva di 30.5 eventi/1000 persone-anno.

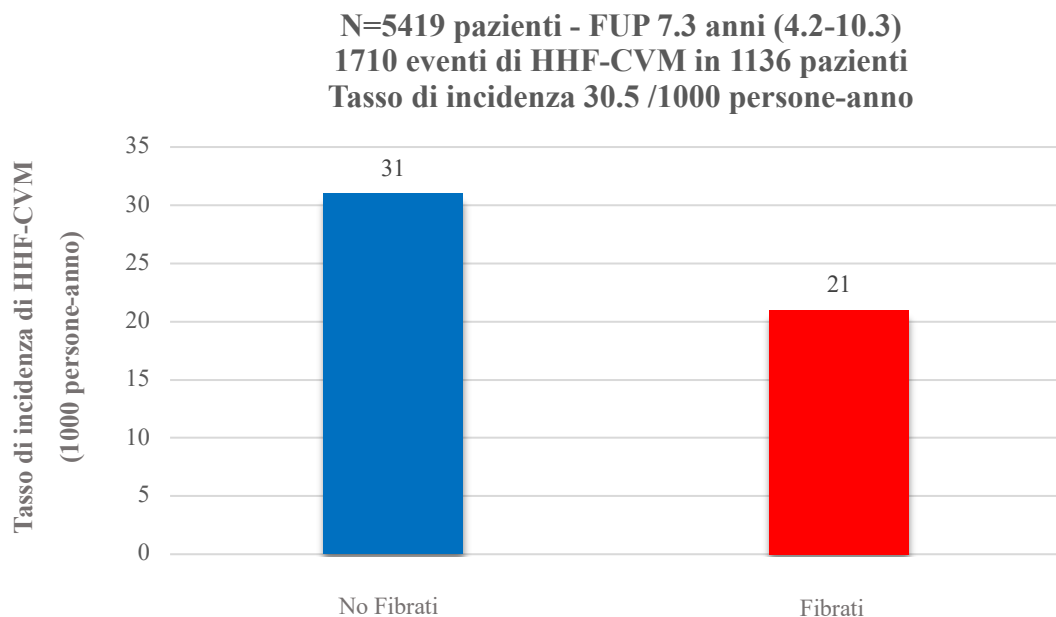


Figura 6.2 Incidenza di HHF-CVM nei due gruppi: in totale sono stati registrati 1710 eventi in 5419 pazienti durante il FU (7.3 anni); nel gruppo che non ha assunto fibrati è stata registrata un'incidenza di 31 eventi/1000 persone-anno; nel gruppo che ha assunto fibrati è stata registrata un'incidenza di 21 eventi/1000 persone-anno.

Nel gruppo di soggetti che hanno assunto fenofibrato durante il FU sono stati registrati 60 eventi in totale, con un'incidenza di 21 eventi/1000 persone anno, mentre nel gruppo che non ha fatto uso di fibrati si sono verificati 1650 eventi, con un'incidenza di 31 eventi/1000 persone anno (*Figura 6.2*). Secondo quanto riportato, nel gruppo in terapia con fibrati è stato registrato un tasso di incidenza inferiore rispetto l'altro gruppo.

Date le numerose differenze delle caratteristiche cliniche dei due gruppi al basale, sono stati quindi applicati test statistici avanzati con modello di regressione di Cox per misure ripetute e applicazione dei modelli MSM, in modo da valutare l'associazione tra trattamento con fibrati e l'outcome in maniera indipendente da questi possibili fattori confondenti.

Come riportato in *Figura 6.3*, nel modello non aggiustato il fenofibrato è risultato un fattore protettivo rispetto l'outcome primario (HR 0.50; IC al 95% 0.33-0.74; $p=0.0007$), e questo fenomeno è stato confermato anche successivamente nei modelli aggiustati. Nel Modello 1 (*aggiustato secondo le variabili riportate nel capitolo 3.6*) è stato riscontrato un HR di 0.61 (IC al 95% 0.41-0.92; $p=0.02$), con una riduzione del rischio per HHF-CVM pari al 39%. Anche nel Modello 2, aggiustato per i trattamenti farmacologici oltre ai parametri considerati nel Modello 1, è stato registrato un effetto protettivo nel gruppo di pazienti trattati con il fenofibrato (HR 0.65; IC al 95% 0.43-0.98; $p=0.014$). Nel modello 3 è stato riscontrato un HR di 0.64, simile ai valori riscontrati per gli altri modelli, sebbene il limite destro dell'intervallo di confidenza coincida con il valore 1 (IC al 95% 0.41-1.00). L'apparente assenza di significatività deve essere, però, contestualizzata con la tipologia di variabili usate in questi aggiustamenti, che ha portato all'esclusione del 37% dei pazienti valutati per mancanza di tali informazioni. Si sottolinea inoltre che risultati simili sono stati ottenuti anche nei modelli MSM di Cox.

Uso di fibrati e rischio di HHF o morte CV (95% C.I.)

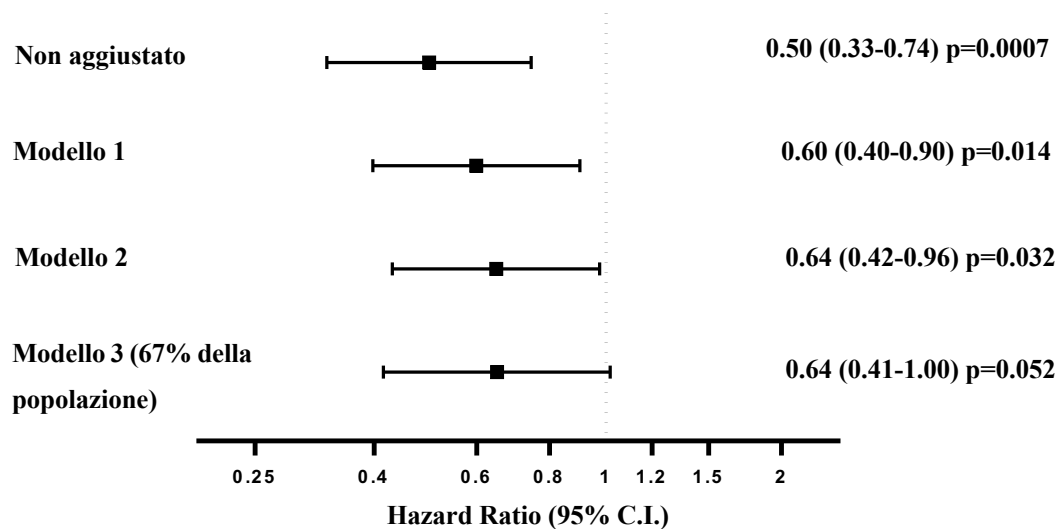


Figura 6.3 Forest-plot di confronto fra popolazione non aggiustata e modelli MSM: in tutti i modelli è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa fra utilizzo di fibrati e riduzione del rischio di HHF-CVM. Il forest-plot mostra l'Hazard Ratio (HR) con 95% CI. N di soggetti=5419, HHF-CVM=1710.

6.3 ANALISI PER SOTTOGRUPPI

E' stata poi analizzata l'associazione tra fibrati e outcome stratificando i pazienti sulla base delle principali caratteristiche cliniche registrate alla visita basale. Come si può vedere in *Figura 6.4*, non sono emerse evidenze di particolari fenotipi clinici che modifichino l'effetto protettivo del fenofibrato rispetto l'outcome HHF-CVM. In particolare, non sono state riscontrate interazione fra il trattamento con fibrati e il controllo glicemico.

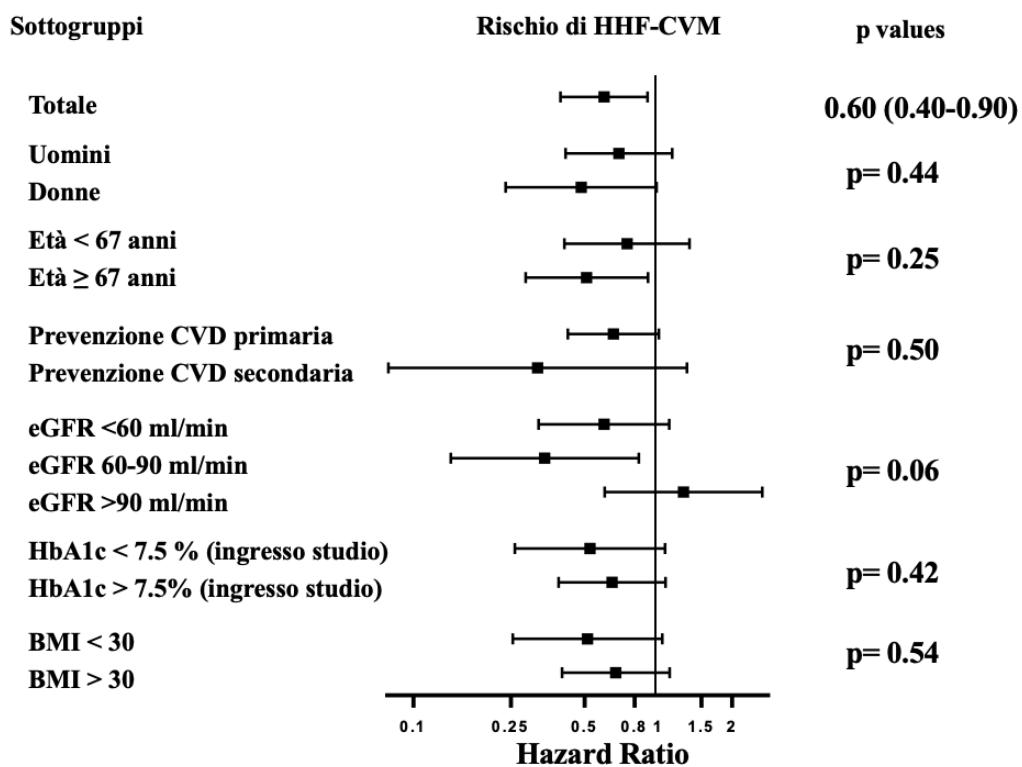


Figura 6.4 Analisi per sottogruppi. L'associazione tra somministrazione di fenofibrato e l'outcome HHF-CVM è stata valutata all'interno di sottogruppi della popolazione definiti dalle caratteristiche cliniche iniziali. Il forest-plot riporta gli Hazard Ratio (HR) ed i rispettivi intervalli di confidenza al 95%.

6.4 ANALISI DI FALSIFICAZIONE

Come precedentemente esplicitato (*capitolo 5.7*), l'obiettivo dell'analisi di falsificazione era di verificare se vi fosse una riduzione del tasso di incidenza per l'outcome primario anche nei pazienti in terapia con omega-3, in quanto, se l'effetto del fenofibrato fosse correlato ad alcune caratteristiche intrinseche della

popolazione che ha assunto il farmaco, tale effetto si sarebbe presentato anche nei pazienti in terapia con omega-3, considerata la somiglianza per caratteristiche cliniche fra i due gruppi.

Nella popolazione in esame durante il periodo dello studio, 513 pazienti hanno assunto continuativamente omega-3. Come mostrato in *Figura 6.5*, i risultati riferiti a questo sottogruppo riflettono un HR di 1.18 (IC 0.99-1.41, P=0.07) per l'outcome HHF-CVM, per cui è possibile affermare che non è stato registrato un effetto protettivo degli omega-3 nei confronti della progressione dello scompenso cardiaco.

**OMEGA-3 (n=513) e rischio di HHF o morte CV
(95% C.I.)**

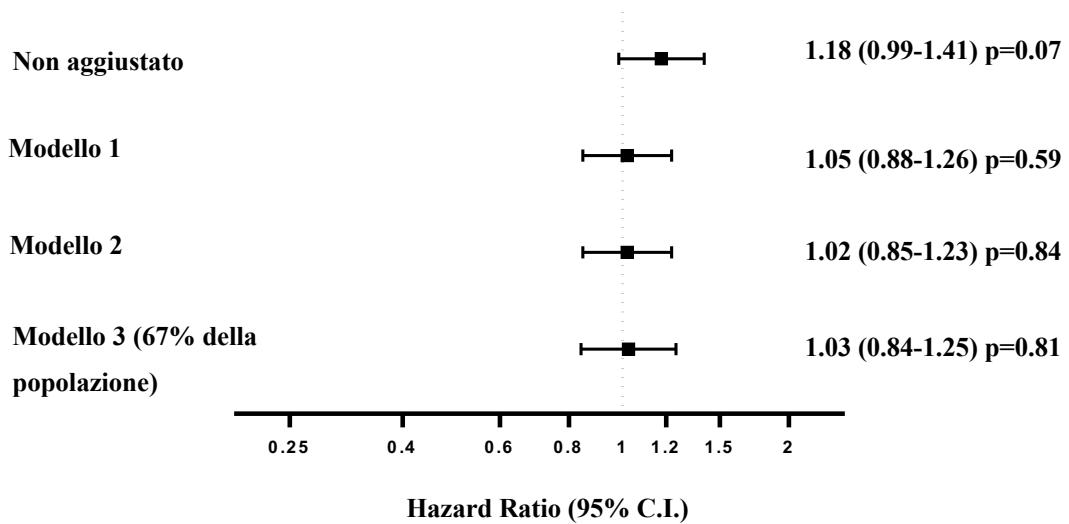


Figura 6.5 Forest-plot rappresentativi del gruppo di pazienti in terapia con omega-3: per nessun modello è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa fra utilizzo di omega-3 e riduzione del rischio di HHF-CVM.

7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il nostro studio longitudinale retrospettivo ha analizzato l'efficacia del fenofibrato nel ridurre l'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte cardiovascolare in una popolazione real-world composta da soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, confermando i risultati ottenuti nell'analisi post-hoc dello studio ACCORD-Lipid (3). Per analizzare i risultati, sono stati utilizzati test statistici avanzati (modelli di regressione multipla di Cox con co-variate dipendenti dal tempo e Modelli Strutturali Marginali) per ridurre l'impatto di possibili bias e fattori di confondimento legati alla natura stessa di uno studio osservazionale. Tramite queste analisi, abbiamo riscontrato un'associazione significativa fra uso di fibrati e riduzione di incidenza dell'outcome HHF-CVM, che non è stata osservata invece nei pazienti in terapia con omega-3.

Questi risultati sono promettenti, e creano le fondamenta per studiare ulteriormente il possibile impiego dei fibrati come nuova prospettiva nella terapia di prevenzione dello scompenso cardiaco in pazienti diabetici. Considerando l'elevata prevalenza di queste patologie nella popolazione generale e l'impatto che determinano sulla qualità di vita dei pazienti affetti, se questi dati saranno confermati in futuro attraverso trial clinici randomizzati, i fibrati, e in particolar modo il fenofibrato, potrebbero rivelarsi ottimi strumenti per prevenire l'insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici, oltre che per correggere la dislipidemia aterogena per la quale vengono generalmente utilizzati.

Più precisamente, si ricorda che lo scompenso cardiaco è una patologia che interessa più di 23 milioni di persone nel mondo, con una prevalenza destinata ad aumentare nel prossimo futuro. Questo aumento è in parte correlato anche all'aumento di prevalenza del diabete che, come analizzato, rappresenta un fattore di rischio indipendente per insorgenza di scompenso cardiaco, con un rischio dalle due alle quattro volte maggiore nei pazienti diabetici (2). Una manifestazione di questo fenomeno è osservabile considerando l'aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco: negli Stati Uniti sono stati registrati più di 1,2 milioni di HHF nel 2018, di cui il 49% circa interessavano pazienti diabetici (139). Inoltre, dal punto di vista

prognostico, i pazienti con insufficienza cardiaca e diabete presentano una mortalità dal 50% al 90% più alta rispetto i pazienti con insufficienza cardiaca ma senza diabete (33).

Dal punto di vista bio-molecolare, vi sono diverse ipotesi che supportano la plausibilità biologica alla base dell'effetto cardioprotettivo del fenofibrato riscontrato nel nostro studio. In particolare, questo effetto non sembra essere mediato dai noti effetti del farmaco sul profilo lipidico, come descritto da Ferreira e confermato dalla nostra analisi: la riduzione dell'incidenza per l'outcome HHF-CVM è stata osservata indipendentemente dai livelli dei lipidi nel plasma, aspetto che è stato possibile valutare aggiustando le nostre analisi per il profilo lipidico con co-variate variabili nel tempo. Questi risultati supportano ulteriormente l'ipotesi per cui i fibrati, ed in particolare il fenofibrato, potrebbero avere degli effetti cardioprotettivi attraverso meccanismi diversi dalla regolazione della concentrazione di lipidi nel plasma. Fra questi meccanismi, potrebbe svolgere un ruolo centrale l'effetto del farmaco sul metabolismo cardiomiocitario. Nelle fasi precoci dello scompenso cardiaco si verifica una riduzione dell'utilizzo di acidi grassi, mentre nelle fasi avanzate si riduce anche il consumo di glucosio, con conseguente riduzione della produzione di energia da parte del cardiomiocita (92). La mancata produzione di un'adeguata quantità di energia contribuisce a determinare insufficienza meccanica del muscolo cardiaco (92). Inoltre, è stato osservato che l'ipertrofia cardiaca patologica, condizione che predispone allo scompenso cardiaco, si associa al passaggio dagli acidi grassi al glucosio come principale fonte energetica (140), diversamente dal cuore sano in cui fino al 90% dell'energia è prodotta attraverso l'ossidazione di acidi grassi (64). L'attivazione di PPAR- α potrebbe svolgere un ruolo importante in questi processi inducendo uno stato cardioprotettivo simile al digiuno ("*fasting-like*"), in quanto svolge un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo lipidico cardiomiocitario, nell'autofagia e nell'ipertrofia cardiaca (118). In questo contesto partecipa Sirt-1, una proteina ad attività istonico-deacetilasi la cui attività è correlata a PPAR- α , che è in grado di prevenire l'ipertrofia cardiaca, promuovere l'espressione dei geni dell'ossidazione degli acidi grassi e bloccare la via pro-infiammatoria di NF-kB (118). In particolare, Sirt-1 è in grado di attivare la trascrizione dei geni coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi, attraverso la deacetilazione ed attivazione di PGC-1 α . A supporto

dell'interazione fra PPAR- α e Sirt-1, è stato osservato che in modelli murini PPAR- $\alpha^{-/-}$ viene perso l'effetto protettivo di Sirt-1 nei confronti dell'ipertrofia cardiaca (118). Un altro aspetto interessante dell'asse PPAR- α /Sirt-1 è che regola il flusso autofagico nei cardiomiociti, come osservato in diverse forme di cardiomiopatia (141): aumentando l'autofagia, si promuove l'eliminazione dei mitocondri disfunzionali che producono specie reattive dell'ossigeno e che, come osservato (*capitolo 3.2.3.1*), sono in quantità aumentata nella cardiomiopatia diabetica (84). Altro target influenzato da PPAR- α /Sirt-1 è FGF-21, una epatochina prodotta durante gli stadi di digiuno, che svolge un ruolo chiave nello switch fra le varie pathway metaboliche del cardiomiocita, attraverso la regolazione dell'ossidazione degli acidi grassi, chetogenesi ed insulino-resistenza (119). In particolare, uno studio condotto su topi KO per il gene codificante FGF-21 ha evidenziato una loro maggiore suscettibilità a fibrosi cardiaca, accumulo di collagene e comparsa di disfunzione cardiaca (120).

Un'altra classe di farmaci che si ritiene agisca in parte tramite l'asse PPAR- α /Sirt-1/FGF-21 sono gli SGLT2i. SGLT2 è un biomarker dell'eccesso di nutrienti (142), mentre la via Sirt-1/PGC-1 α /FGF21 viene attivata durante stati di deprivazione energetica: di conseguenza, le attività di SGLT2 e di Sirt-1/PGC-1 α /FGF-21 sono reciprocamente correlate tra loro. Questo suggerisce indirettamente che l'inibizione di SGLT2 potrebbe indurre un segnale simile a quello presente in condizioni di carenza di nutrienti, similmente a quanto visto per PPAR- α . Infatti, è stato dimostrato che gli SGLT2i promuovono uno stato "*fasting-like*" in modelli sperimentali, proprio attraverso l'attivazione di Sirt-1/PGC-1 α /FGF-21 (37,143) e, in particolare, questo effetto è stato osservato in cellule che non esprimono SGLT2, come il cardiomiocita (144). L'attivazione di questa via potrebbe aumentare l'uso di acidi grassi come fonte energetica e promuovere la chetogenesi (37). Quest'ultima, in particolare, potrebbe contribuire a ridurre stress ossidativo e danno cardiaco (145). Inoltre, gli inibitori di SGLT2 sembrano promuovere il flusso autofagico nei cardiomiociti (146,147) e, conseguentemente, attenuare lo stress ossidativo (118,148). La convergenza del fenofibrato e SGLT2i sulla stessa pathway, tuttavia, apre all'ipotesi per cui, se la stessa via è già "saturata" dagli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i), l'aggiunta di agonisti del PPAR- α potrebbe fornire meno benefici rispetto a quanto riportato da Ferreira et al.

Tuttavia, anche se dovesse confermarsi questo fenomeno, il fenofibrato potrebbe rivelarsi una valida alternativa nei pazienti intolleranti agli SGLT2i. Contrariamente, se fossero coinvolti altri meccanismi, l'aggiunta di fenofibrato agli SGLT2i potrebbe avere benefici aggiuntivi nella prevenzione dello scompenso cardiaco.

Dal punto di vista clinico, attualmente, gli SGLT2i sono una tra le classi di farmaci maggiormente raccomandate per il trattamento del diabete e dello scompenso cardiaco. Questi farmaci rappresentano, dunque, un ottimo parametro di confronto per stimare l'efficacia del fenofibrato nella pratica clinica, confronto che non è stato possibile effettuare nello studio di Ferreira et al., in quanto basato sui dati dello studio ACCORD Lipid, condotto prima dell'arrivo nella pratica clinica delle gliflozine. Secondo una recente metanalisi, che ha analizzato dati provenienti da 6 diversi trials per un totale di 46989 pazienti con diabete mellito tipo 2, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 sono stati associati ad una significativa riduzione del rischio per gli eventi di HHF-CVM (HR 0.78; IC 95%; 0.73-0.84;) (149). Se si considera come outcome esclusivamente HHF, è stata registrata una riduzione dell'incidenza del 32% (HR 0.68; IC 95%, 0.61-0.76). Confrontando l'entità dell'effetto degli SGLT2i a quello del fenofibrato riscontrato nel gruppo assegnato a terapia ipoglicemizzante standard nello studio condotto da Ferreira et al. (HR 0.64; IC 95%; 0.48-0.85) e ai risultati ottenuti nel nostro studio (HR 0.65; IC 95%; P=0.014), è possibile osservare un certo grado di similarità. Con le dovute precauzioni, legate alla comparazione di studi condotti su diverse popolazioni con diverse terapie, si può ipotizzare una significativa efficacia del fenofibrato nel ridurre il tasso di ricoveri per scompenso cardiaco, di entità simile a quello riscontrato per gli SGLT2i.

Si sottolinea che gli effetti protettivi del fenofibrato sull'apparato cardiovascolare non si limitano esclusivamente allo scompenso cardiaco, ma sono stati descritti anche per altre complicanze macro-vascolari: è stato osservato che l'assunzione di fenofibrato si associa ad una riduzione significativa dell'incidenza di MACE nei pazienti arruolati nello studio ACCORD Lipid con dislipidemia aterogena oppure portatori del polimorfismo rs6008845 a carico del gene PPARA. In particolare, i soggetti omozigoti T/T hanno sperimentato un beneficio cardiovascolare indipendentemente dalla presenza di dislipidemia aterogena (131). Da sottolineare

come anche gli effetti protettivi per la progressione della retinopatia diabetica (per cui il fenofibrato ha già indicazione clinica in diversi paesi) siano similmente indipendenti dal profilo lipidico al basale o dagli effetti del fenofibrato sui lipidi plasmatici (150).

Un aspetto di notevole importanza del nostro studio è che abbiamo documentato l'efficacia protettiva del fenofibrato in maniera indipendente dai valori di HbA1c e in una popolazione real-world, e quindi per definizione in terapia ipoglicemizzante standard. Questo beneficio è emerso in modo coerente sia nei pazienti con valori di HbA1c inferiori al 7,5% che in quelli con HbA1c superiori al 7,5%, confermando l'assenza di interazioni fra fenofibrato e controllo glicemico. I nostri risultati permettono quindi di superare, in parte, una limitazione dello studio di Ferreira et al., legata all'assenza di efficacia protettiva nei confronti dell'outcome HHF-CVM riscontrata nei pazienti in terapia ipoglicemizzante intensiva (HR 1.02, 95% CI 0.79–1.33), la quale indicava indirettamente che l'efficacia del fenofibrato poteva essere attenuata nel braccio con controllo glicemico intensivo. Attualmente, non è possibile affermare con certezza se l'efficacia sia presente anche per bassi valori di HbA1c (il numero esiguo di pazienti con HbA1c inferiore al 6.5 o 7 % e in trattamento con fenofibrato non permetteva tale analisi), per cui saranno necessari ulteriori studi.

Un altro aspetto interessante riguarda i risultati ottenuti dall'analisi di falsificazione. Per indagare se l'associazione osservata tra fenofibrato e minore incidenza di HHF-CVM fosse reale e non legata esclusivamente a caratteristiche intrinseche della popolazione in cui questi farmaci venivano prescritti, abbiamo valutato se risultati simili si presentassero anche negli utilizzatori di omega-3, in quanto hanno indicazione simile a quella dei fibrati. Secondo i nostri risultati, nei pazienti che assumevano omega-3 non è stata registrata una riduzione dell'incidenza di HHF-CVM, dato che supporta ulteriormente l'ipotesi per cui il fenofibrato abbia realmente un effetto cardioprotettivo.

Sebbene i risultati del nostro studio siano promettenti, sono da considerarsi le opportune limitazioni. Trattandosi di uno studio osservazionale, non è stata eseguita una randomizzazione dei soggetti inclusi nello studio, per cui non è possibile escludere con certezza possibili fattori confondenti residui o non misurati, che

minacciano la validità interna dello studio. Inoltre, è presente un bias di informazione legato alla mancanza del dato di aderenza alla terapia, anche se, trattandosi di un “bias toward the null”, dovrebbe ridurre la forza d’associazione tra esposizione al fenofibrato ed outcome. Infine, va considerato che si tratta di uno studio monocentrico e, a fronte di una popolazione totale di 5419 pazienti, solo pochi di questi hanno assunto fenofibrato (n=265).

Complessivamente, la terapia con fenofibrato sembra avere potenziali effetti protettivi cardiaci, macro- e micro-vascolari, attraverso dei meccanismi che trascendono il puro controllo del profilo lipidico. Il fenofibrato, quindi, potrebbe risultare un farmaco, che se utilizzato nelle popolazioni appropriate potrebbe prevenire le complicanze cardiovascolari maggiori (in presenza di dislipidemia aterogena o nei portatori del genotipo T/T del polimorfismo rs6008845) (131), per prevenire la retinopatia diabetica (soprattutto nelle popolazioni con retinopatia diabetica al basale) (150) e, come sembrerebbe evidenziare il nostro studio e i dati dell’ACCORD (3), prevenire lo scompenso cardiaco.

In conclusione, il nostro studio ha osservato che, dopo aggiustamento per i possibili fattori confondenti, l’uso di fenofibrato in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 si associa ad una minor incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e morte cardiovascolare, validando i risultati riscontrati precedentemente da studi post-hoc di trial clinici randomizzati. Questi risultati supportano pertanto la conduzione di nuovi studi (idealmente trial clinici randomizzati adeguatamente dimensionati) al fine di stabilire se la terapia sia in grado di ridurre il rischio di sviluppo e progressione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete tipo 2.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep.* dicembre 2014;11(4):404–15.
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. *IDF DIABETES ATLAS* [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [citato 13 settembre 2023]. (IDF Diabetes Atlas). Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
3. Ferreira JP, Vasques-Nóvoa F, Ferrão D, Saraiva F, Falcão-Pires I, Neves JS, et al. Fenofibrate and Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Analysis From ACCORD. *Diabetes Care.* 7 luglio 2022;45(7):1584–91.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 3 maggio 2022;145(18):e895–1032.
5. Kasper DL. *Harrison. 1. 19. ed.* Rozzano: CEA; 2017.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21 settembre 2021;42(36):3599–726.
7. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* novembre 2006;27(22):2725–36.
8. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* novembre 2019;21(11):1338–52.
9. Miró Ò, García Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A,

et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *Eur J Heart Fail.* ottobre 2019;21(10):1231–44.

10. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med.* 28 aprile 2008;168(8):847–54.

11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 21 gennaio 2014;129(3):399–410.

12. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* maggio 2013;6(3):606–19.

13. Buja A, Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, et al. Prevalence of Heart Failure and Adherence to Process Indicators: Which Socio-Demographic Determinants are Involved? *Int J Environ Res Public Health.* 19 febbraio 2016;13(2):238.

14. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* dicembre 2017;19(12):1574–85.

15. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail.* giugno 2017;10(6):e003875.

16. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation.* 8 settembre 2015;132(10):923–31.

17. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* maggio 2018;20(5):853–72.
18. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* aprile 2017;23(Suppl 2):1–87.
19. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1 giugno 2001;37(7):1943–9.
20. Van Hoesven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation.* settembre 1990;82(3):848–55.
21. Mueller C, McDonald K, De Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* giugno 2019;21(6):715–31.
22. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 20 ottobre 2014;176(3):611–7.
23. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* maggio 2013;34(19):1404–13.
24. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation.* 21 marzo 2006;113(11):1424–33.
25. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow

GC, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care*. 1 dicembre 2019;42(12):2298–306.

26. Magrini G, Nicolosi GL, Chiariello M, Ferrari R, Remme P, Tavazzi L. [Rationale, characteristics and study design of PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infraction)]. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol*. novembre 2005;6 Suppl 7:14S-23S.

27. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 19 novembre 1987;317(21):1349–51.

28. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 10 maggio 1995;273(18):1450–6.

29. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 7 dicembre 1999;100(23):2312–8.

30. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1 agosto 1991;325(5):293–302.

31. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. febbraio 2002;82(2):149–58.

32. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail*. febbraio 2018;20(2):345–54.

33. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 settembre 2014;371(11):993–1004.

34. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* giugno 2016;18(6):613–25.
35. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 20 gennaio 2005;352(3):225–37.
36. Horie I, Abiru N, Hongo R, Nakamura T, Ito A, Haraguchi A, et al. Increased sugar intake as a form of compensatory hyperphagia in patients with type 2 diabetes under dapagliflozin treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* gennaio 2018;135:178–84.
37. Osataphan S, Macchi C, Singhal G, Chimene-Weiss J, Sales V, Kozuka C, et al. SGLT2 inhibition reprograms systemic metabolism via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *JCI Insight.* 7 marzo 2019;4(5):e123130, 123130.
38. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* dicembre 2018;17(1):6.
39. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* febbraio 2020;75(4):422–34.
40. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* marzo 2018;61(3):722–6.
41. Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events. *Circulation.* 6 agosto 2019;140(6):443–5.
42. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol.* aprile 2019;73(15):1931–44.

43. Lehrke M. SGLT2 Inhibition. *J Am Coll Cardiol.* aprile 2019;73(15):1945–7.
44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 novembre 2019;381(21):1995–2008.
45. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 8 ottobre 2020;383(15):1413–24.
46. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* aprile 2020;162:108086.
47. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care.* marzo 2005;28(3):612–6.
48. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA.* 11 maggio 1979;241(19):2035.
49. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* agosto 2004;27(8):1879–84.
50. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 18 gennaio 2008;29(11):1377–85.
51. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, et al. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* ottobre 2005;12(5):465–71.
52. Deedwania P, Patel K, Fonarow GC, Desai RV, Zhang Y, Feller MA, et al.

Prediabetes is not an independent risk factor for incident heart failure, other cardiovascular events or mortality in older adults: findings from a population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 9 ottobre 2013;168(4):3616–22.

53. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and Mortality in Diabetics In the Framingham Population: Sixteen Year Follow-up Study. *Diabetes.* 1 febbraio 1974;23(2):105–11.

54. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 7 settembre 1999;100(10):1134–46.

55. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 8 novembre 1972;30(6):595–602.

56. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* maggio 2012;17(3):325–44.

57. Yadava SK, Dolma N, Lamichhane G, Poudel N, Barakoti M, Karki DB. Prevalence of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Kathmandu Univ Med J KUMJ.* settembre 2017;15(59):212–6.

58. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 26 gennaio 2010;55(4):300–5.

59. Kansakar U, Varzideh F, Jankauskas SS, Gambardella J, Trimarco B, Santulli G. Advances in the understanding of excitation-contraction coupling: the pulsing quest for drugs against heart failure and arrhythmias. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 3 novembre 2021;7(6):e91–3.

60. Zhao Q, Sun Q, Zhou L, Liu K, Jiao K. Complex Regulation of Mitochondrial Function During Cardiac Development. *J Am Heart Assoc.* 2 luglio 2019;8(13):e012731.

61. Wang Y, Christopher BA, Wilson KA, Muoio D, McGarrah RW, Brunengraber H, et al. Propionate-induced changes in cardiac metabolism, notably

CoA trapping, are not altered by l-carnitine. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1 ottobre 2018;315(4):E622–33.

62. Zhang Y, Taufalele PV, Cochran JD, Robillard-Frayne I, Marx JM, Soto J, et al. Mitochondrial pyruvate carriers are required for myocardial stress adaptation. *Nat Metab.* novembre 2020;2(11):1248–64.

63. Turer A, Altamirano F, Schiattarella GG, May H, Gillette TG, Malloy CR, et al. Remodeling of substrate consumption in the murine sTAC model of heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* settembre 2019;134:144–53.

64. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* luglio 2005;85(3):1093–129.

65. Bing RJ, Siegel A, Ungar I, Gilbert M. Metabolism of the human heart. II. Studies on fat, ketone and amino acid metabolism. *Am J Med.* aprile 1954;16(4):504–15.

66. Rijzewijk LJ, Jonker JT, Van Der Meer RW, Lubberink M, De Jong HW, Romijn JA, et al. Effects of Hepatic Triglyceride Content on Myocardial Metabolism in Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* luglio 2010;56(3):225–33.

67. Li X, Wu Y, Zhao J, Wang H, Tan J, Yang M, et al. Distinct cardiac energy metabolism and oxidative stress adaptations between obese and non-obese type 2 diabetes mellitus. *Theranostics.* 2020;10(6):2675–95.

68. Nakamura M, Liu T, Husain S, Zhai P, Warren JS, Hsu CP, et al. Glycogen Synthase Kinase-3 α Promotes Fatty Acid Uptake and Lipotoxic Cardiomyopathy. *Cell Metab.* 7 maggio 2019;29(5):1119-1134.e12.

69. Yin Z, Zhao Y, He M, Li H, Fan J, Nie X, et al. MiR-30c/PGC-1 β protects against diabetic cardiomyopathy via PPAR α . *Cardiovasc Diabetol.* 11 gennaio 2019;18(1):7.

70. Sikder K, Shukla SK, Patel N, Singh H, Rafiq K. High Fat Diet Upregulates Fatty Acid Oxidation and Ketogenesis via Intervention of PPAR- γ . *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2018;48(3):1317–31.

71. Pettersen IKN, Tusubira D, Ashrafi H, Dyrstad SE, Hansen L, Liu XZ, et al. Upregulated PDK4 expression is a sensitive marker of increased fatty acid oxidation. *Mitochondrion.* novembre 2019;49:97–110.

72. Burkhoff D, Weiss RG, Schulman SP, Kalil-Filho R, Wannenburg T, Gerstenblith G. Influence of metabolic substrate on rat heart function and metabolism at different coronary flows. *Am J Physiol.* settembre 1991;261(3 Pt 2):H741-750.
73. Hütter JF, Schweickhardt C, Piper HM, Spieckermann PG. Inhibition of fatty acid oxidation and decrease of oxygen consumption of working rat heart by 4-bromocrotonic acid. *J Mol Cell Cardiol.* gennaio 1984;16(1):105–8.
74. Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* aprile 2000;278(4):H1345-1351.
75. Boardman NT, Larsen TS, Severson DL, Essop MF, Aasum E. Chronic and acute exposure of mouse hearts to fatty acids increases oxygen cost of excitation-contraction coupling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* maggio 2011;300(5):H1631-1636.
76. Skulachev VP. Fatty acid circuit as a physiological mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation. *FEBS Lett.* 9 dicembre 1991;294(3):158–62.
77. Weiss J, Hiltbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oxidative metabolism in isolated rabbit heart. *J Clin Invest.* febbraio 1985;75(2):436–47.
78. Jeremy RW, Koretsune Y, Marban E, Becker LC. Relation between glycolysis and calcium homeostasis in postischemic myocardium. *Circ Res.* giugno 1992;70(6):1180–90.
79. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 16 febbraio 2018;122(4):624–38.
80. Ducheix S, Magré J, Cariou B, Prieur X. Chronic O-GlcNAcylation and Diabetic Cardiomyopathy: The Bitterness of Glucose. *Front Endocrinol.* 2018;9:642.
81. Qin L, Wang J, Zhao R, Zhang X, Mei Y. Ginsenoside-Rb1 Improved Diabetic Cardiomyopathy through Regulating Calcium Signaling by Alleviating

Protein O-GlcNAcylation. *J Agric Food Chem.* 26 dicembre 2019;67(51):14074–85.

82. Hegyi B, Fasoli A, Ko CY, Van BW, Alim CC, Shen EY, et al. CaMKII Serine 280 O-GlcNAcylation Links Diabetic Hyperglycemia to Proarrhythmia. *Circ Res.* 25 giugno 2021;129(1):98–113.

83. Ednie AR, Bennett ES. Intracellular O-linked glycosylation directly regulates cardiomyocyte L-type Ca²⁺ channel activity and excitation-contraction coupling. *Basic Res Cardiol.* 10 settembre 2020;115(6):59.

84. Duncan JG. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta.* luglio 2011;1813(7):1351–9.

85. Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1 aprile 2021;1867(4):166044.

86. Bell DSH. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care.* ottobre 2003;26(10):2949–51.

87. Siwik DA, Chang DL, Colucci WS. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro. *Circ Res.* 23 giugno 2000;86(12):1259–65.

88. Szendroedi J, Roden M. Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol.* febbraio 2009;20(1):50–6.

89. Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vazquez E, Reszko A, Martini WZ, et al. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* ottobre 2004;287(4):H1538-1543.

90. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* luglio 2005;85(3):1093–129.

91. Osorio JC, Stanley WC, Linke A, Castellari M, Diep QN, Panchal AR, et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor-alpha in pacing-induced heart failure. *Circulation.* 30 luglio 2002;106(5):606–12.

92. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 15

marzo 2007;356(11):1140–51.

93. Sher T, Yi HF, McBride OW, Gonzalez FJ. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*. 1 giugno 1993;32(21):5598–604.

94. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. settembre 2010;6(5):657–91.

95. Viswakarma N, Jia Y, Bai L, Vluggens A, Borensztajn J, Xu J, et al. Coactivators in PPAR-Regulated Gene Expression. *PPAR Res*. 2010;2010:250126.

96. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 luglio 1994;91(15):7355–9.

97. Abbott BD. Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod Toxicol Elmsford N*. giugno 2009;27(3–4):246–57.

98. Chen YE, Fu M, Zhang J, Zhu X, Lin Y, Akinbami MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and the cardiovascular system. *Vitam Horm*. 2003;66:157–88.

99. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascul Pharmacol*. luglio 2006;45(1):19–28.

100. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3124–31.

101. Patsouris D, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptor ligands for the treatment of insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. ottobre 2004;5(10):1045–50.

102. Zandbergen F, Plutzky J. PPARalpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. agosto 2007;1771(8):972–82.

103. Shipman KE, Strange RC, Ramachandran S. Use of fibrates in the metabolic syndrome: A review. *World J Diabetes*. 10 marzo 2016;7(5):74–88.
104. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 10 novembre 1998;98(19):2088–93.
105. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. giugno 2004;27(6):1496–504.
106. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 11 ottobre 2012;11:125.
107. Azhar S, Kelley G. PPAR α : its role in the human metabolic syndrome. *Future Lipidol*. 1 febbraio 2007;2(1):31–53.
108. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest*. marzo 2006;116(3):571–80.
109. Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res*. marzo 2006;45(2):120–59.
110. Duval C, Müller M, Kersten S. PPARAlpha and dyslipidemia. *Biochim Biophys Acta*. agosto 2007;1771(8):961–71.
111. Contreras AV, Torres N, Tovar AR. PPAR- α as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. *Adv Nutr Bethesda Md*. 1 luglio 2013;4(4):439–52.
112. Park SY, Cho YR, Finck BN, Kim HJ, Higashimori T, Hong EG, et al. Cardiac-specific overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha causes insulin resistance in heart and liver. *Diabetes*. settembre 2005;54(9):2514–24.
113. Smati S, Polizzi A, Fougerat A, Ellero-Simatos S, Blum Y, Lippi Y, et al. Integrative study of diet-induced mouse models of NAFLD identifies PPAR α as a sexually dimorphic drug target. *Gut*. aprile 2022;71(4):807–21.

114. Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ramírez E, Egido J, Tuñón J. Potential role of nuclear factor κ B in diabetic cardiomyopathy. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:652097.
115. Mariappan N, Elks CM, Sriramula S, Guggilam A, Liu Z, Borkhsenius O, et al. NF-kappaB-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes. *Cardiovasc Res.* 1 febbraio 2010;85(3):473–83.
116. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α . *Future Cardiol.* maggio 2017;13(3):259–78.
117. Guarente L. Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature.* 14 dicembre 2006;444(7121):868–74.
118. Planavila A, Iglesias R, Giralt M, Villarroya F. Sirt1 acts in association with PPAR to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res.* 1 maggio 2011;90(2):276–84.
119. Vernia S, Cavanagh-Kyros J, Garcia-Haro L, Sabio G, Barrett T, Jung DY, et al. The PPAR α -FGF21 hormone axis contributes to metabolic regulation by the hepatic JNK signaling pathway. *Cell Metab.* 2 settembre 2014;20(3):512–25.
120. Zhang C, Huang Z, Gu J, Yan X, Lu X, Zhou S, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway. *Diabetologia.* agosto 2015;58(8):1937–48.
121. Wu F, Wang B, Zhang S, Shi L, Wang Y, Xiong R, et al. FGF21 ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating the AMPK-paraoxonase 1 signaling axis in mice. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1 agosto 2017;131(15):1877–93.
122. Fenofibrato - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. AIFA; 2017.
123. Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem.* 5 novembre 1999;274(45):32048–54.
124. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive

protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 29 maggio 2001;103(21):2531–4.

125. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*. 22 giugno 1999;99(24):3125–31.

126. Shu H, Wong B, Zhou G, Li Y, Berger J, Woods JW, et al. Activation of PPARalpha or gamma reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 7 gennaio 2000;267(1):345–9.

127. Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E, Torres-Narváez JC, Pérez-Severiano F, Del Valle-Mondragón L, et al. Clofibrate PPAR α activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. ottobre 2012;60(4):323–34.

128. Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T, Hattori S, Kasai K. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation. *Metabolism*. aprile 2011;60(4):513–22.

129. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 29 maggio 2010;375(9729):1875–84.

130. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 agosto 2010;363(7):692–4; author reply 694-695.

131. Morieri ML, Shah HS, Sjaarda J, Lenzini PA, Campbell H, Motsinger-Reif AA, et al. PPARA Polymorphism Influences the Cardiovascular Benefit of Fenofibrate in Type 2 Diabetes: Findings From ACCORD-Lipid. *Diabetes*. aprile 2020;69(4):771–83.

132. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 29 aprile 2010;362(17):1563–74.

133. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive

glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 12 giugno 2008;358(24):2545–59.

134. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* febbraio 2020;43(2):487–93.

135. Wallach JD, Wang K, Zhang AD, Cheng D, Grossetta Nardini HK, Lin H, et al. Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: individual patient and summary level meta-analyses. *BMJ.* 5 febbraio 2020;17078.

136. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, et al. Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *Eur J Heart Fail.* maggio 2018;20(5):888–95.

137. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 5 agosto 1999;341(6):410–8.

138. Morieri ML. Heart Failure Burden in Diabetes: Can Fenofibrate Provide Additional Hope? *Diabetes Care.* 7 luglio 2022;45(7):1500–2.

139. Clark KAA, Reinhardt SW, Chouairi F, Miller PE, Kay B, Fuery M, et al. Trends in Heart Failure Hospitalizations in the US from 2008 to 2018. *J Card Fail.* febbraio 2022;28(2):171–80.

140. van Bilsen M, van der Vusse GJ, Reneman RS. Transcriptional regulation of metabolic processes: implications for cardiac metabolism. *Pflugers Arch.* dicembre 1998;437(1):2–14.

141. Caragnano A, Aleksova A, Bulfoni M, Cervellin C, Rolle IG, Veneziano C, et al. Autophagy and Inflammasome Activation in Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 21 settembre 2019;8(10):1519.

142. Packer M. Mitigation of the Adverse Consequences of Nutrient Excess on

the Kidney: A Unified Hypothesis to Explain the Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Am J Nephrol.* 2020;51(4):289–93.

143. Swe MT, Thongnak L, Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Chatsudthipong V, Lungkaphin A. Dapagliflozin not only improves hepatic injury and pancreatic endoplasmic reticulum stress, but also induces hepatic gluconeogenic enzymes expression in obese rats. *Clin Sci.* 12 dicembre 2019;133(23):2415–30.

144. Ying Y, Jiang C, Zhang M, Jin J, Ge S, Wang X. Phloretin protects against cardiac damage and remodeling via restoring SIRT1 and anti-inflammatory effects in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Aging.* 10 maggio 2019;11(9):2822–35.

145. Packer M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors. *Circ Heart Fail.* settembre 2020;13(9):e007197.

146. Salazar G, Cullen A, Huang J, Zhao Y, Serino A, Hilenski L, et al. SQSTM1/p62 and PPARGC1A/PGC-1alpha at the interface of autophagy and vascular senescence. *Autophagy.* 2 giugno 2020;16(6):1092–110.

147. Ren Z, Xiao W, Zeng Y, Liu M, Li G, Tang Z, et al. Fibroblast growth factor-21 alleviates hypoxia/reoxygenation injury in H9c2 cardiomyocytes by promoting autophagic flux. *Int J Mol Med [Internet].* 21 gennaio 2019 [citato 5 ottobre 2023]; Disponibile su: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2019.4071>

148. Alcendor RR, Gao S, Zhai P, Zablocki D, Holle E, Yu X, et al. Sirt1 Regulates Aging and Resistance to Oxidative Stress in the Heart. *Circ Res.* 25 maggio 2007;100(10):1512–21.

149. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 1 febbraio 2021;6(2):148–58.

150. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.*

15 luglio 2010;363(3):233-44.