

Anche quest'anno, grazie alla disponibilità di alcuni relatori, sono stati raccolti gli abstract delle presentazioni relative al Congresso Regionale ANCE 2023 “*il Cuore Sotto i Portici*” che ha offerto un “take away” formidabile per essere messo in pratica nella quotidianità professionale del cardiologo clinico. Con la certezza di offrire al lettore uno spunto di riflessione e aggiornamento, auguro buona lettura.

Giuseppe Trisolino

Segretario Nazionale ANCE

CONGRESSO REGIONALE ANCE EMILIA ROMAGNA '23 “*Il Cuore Sotto I Portici*”

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei paesi occidentali; la cardiopatia ischemica ne è la causa principale e l'aterosclerosi è il processo alla base di tale patologia. Ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, obesità sono i fattori di rischio principali per cui è importante per il medico essere a conoscenza dei progressi scientifici che riguardano la diagnosi e la terapia di tali condizioni. Il convegno ha consentito di fare un aggiornamento secondo i dettami delle linee guida più aggiornate e l'opinione di esperti dei principali quadri patologici. Nella prima sessione sono stati affrontati: il percorso diagnostico della sincope (Sassone), il rapporto tra fibrillazione atriale e scompenso cardiaco (Capucci), i criteri diagnostici delle aritmie ipercinetiche ventricolari (Martignani); nella seconda sessione sono state presentate le nuove linee guida delle cardiomiopatie (Biagini), l'amiloidosi cardiaca (Longhi) e il ruolo della risonanza magnetica cardiaca (Pasquale); nella terza sessione sono stati analizzate le novità delle linee guida della cardiopatia ischemica acuta (Casella), l'interessamento cardiaco nel diabete (Barbanti) e la gestione clinica dello scompenso cardiaco (Urbinati); nella quarta sessione le nuove terapie dell'ipercolesterolemia (D'Addato), le nuove opzioni terapeutiche dell'obesità (Ponzo) e il rapporto cuore e ormoni e donna (Alfieri). Inoltre è stato affrontato il tema delle indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra (Di Pasquale) e del ruolo attuale della telecardiologia per una medicina di precisione e personalizzata (Gaddi) e infine è stato fatto il punto sulle nuove possibilità terapeutiche per l'ipertensione arteriosa (Borghesi) e per l'ipercolesterolemia con i nutraceutici (Cicero).

Maurizio Baroni

Segretario regionale ANCE Emilia Romagna

Interessamento cardiaco nel diabete

Francesca Alessandra Barbanti

UOC Medicina Interna ad indirizzo Diabetologico, AUSL di Modena

Il paziente affetto da diabete mellito presenta un rischio da due a quattro volte maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari (CV) rispetto al non diabetico. A loro volta, le malattie CV rappresentano – insieme alla malattia renale – le principali cause di morbidità, ospedalizzazione e mortalità nel paziente diabetico¹. Da cosa dipende questo incremento del rischio nel paziente diabetico rispetto alla popolazione generale? I fattori che determinano il rischio CV nel diabete si possono distinguere in fattori diabete-specifici e fattori di rischio classici. I fattori diabete-specifici sono correlati sia alla durata di malattia diabetica quindi al tempo di esposizione del paziente all'iperglicemia (durata dell'esposizione) sia all'entità del compenso glucidico espresso dal valore dell'emoglobina glicata e dalla variabilità glicemica (entità dell'esposizione)². Più a lungo il paziente viene esposto a valori glicemici alterati e più questi valori si discostano dalla norma, maggiore sarà il rischio CV del paziente. Al contrario, più tempestivamente si interviene sull'ottimizzazione del compenso glucidico minore sarà l'impatto della malattia diabetica sul rischio CV del paziente a medio e lungo termine (il cosiddetto "diabetes legacy effect")³. I fattori di rischio CV classici sono frequentemente presenti nel paziente con diabete, e ciò è particolarmente vero nel diabete mellito di tipo 2 che si associa tipicamente alla sindrome metabolica (obesità viscerale, dislipidemia, ipertensione arteriosa). I farmaci normoglicemizzanti di nuova generazione (gliflozine e GLP1-RA) modulano positivamente sia i fattori di rischio classici sia quelli diabete-specifici conferendo una protezione CV mediata sia dall'effetto sul compenso glucidico sia dagli effetti pleiotropici di protezione CV⁴. Infatti, oltre ad essere efficaci nell'ottimizzazione del compenso glucidico riducendo la variabilità glicemica e non conferendo rischio di ipoglicemie, esercitano un effetto cardioprotettivo attraverso vari meccanismi. Meccanismi di tipo principalmente emodinamico per quanto riguarda le gliflozine, di tipo antiinfiammatorio e antitrombotico per quanto riguarda i GLP1-RA. In particolare, i GLP1-RA hanno dimostrato specifici effetti cardioprotettivi, diretti e indiretti: modulano positivamente i meccanismi coinvolti nella disfunzione endoteliale, alla base dell'insorgenza e del peggioramento del processo aterosclerotico⁵; riducono direttamente lo spessore del grasso epicardico, tessuto molto attivo che esercita stress meccanico, infiammatorio e metabolico sul miocardio⁶; proteggono dalla progressione dell'infiammazione e della fibrosi epatica nel paziente con epatopatia dismetabolica che è ormai riconosciuta a tutti gli effetti come un fattore di rischio CV nel paziente diabetico e nella popolazione generale⁷. Trattare dunque i pazienti diabetici con queste classi di farmaci permette di fatto di abbattere il loro rischio CV, il rischio di eventi ischemici maggiori, di mortalità CV e per tutte le cause.

Bibliografia

1. Rosengren A et al. "Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes". *Diabetologia* 2023
2. Menon V et al. "Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy". *JAHA* 2020
3. Lind M. et al. "Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88". *Diabetes Care* 2021
4. Giugliano D et al. "GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off". *Cardiovascular Diabetology* 2021
5. Luna-Marco C et al. "Effects of GLP-1 receptor agonists on mitochondrial function, inflammatory markers and leukocyte-endothelium interactions in type 2 diabetes". *Redox Biology* 2023
6. Iacobellis et al. "Effects of Semaglutide Versus Dulaglutide on Epicardial Fat Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes and Obesity". *J Endocr Soc* 2020
7. Newsome PN et al. "A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis". *N Engl J Med* 2021.

Novità Linee Guida Cardiomiopatie

Elena Biagini

Head of Echocardiography

Laboratory and Cardiomyopathies, Cardiology Unit

IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna; European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Disease of the Heart (ERNGUARD- Heart)

In occasione dell'ultimo Congresso della Società Europea di Cardiologia, tenutosi ad Amsterdam lo scorso agosto, sono state presentate le prime linee guida sulla gestione di pazienti con cardiomiopatie (1). Lo scopo è quello di fornire una guida all'approccio diagnostico delle cardiomiopatie e di evidenziare i punti centrali della gestione terapeutica, basandosi sulle evidenze disponibili. In questo ambito, infatti, ci sono poche evidenze generate da trial randomizzati controllati, motivo per cui la maggior parte delle raccomandazioni fornite proviene da documenti di consenso pubblicati e dall'accordo tra i vari esperti membri della Task Force. Si definisce cardiomiopatia una condizione in cui il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente anormale, in assenza di malattia coronarica, ipertensione, malattia valvolare e cardiopatia congenita sufficiente a causare il miocardio osservato anomalia. La classificazione proposta si declina in cinque fenotipi principali: di fianco ai già riconosciuti della cardiomiopatia ipertrofica, restrittiva, dilatativa e aritmogena del ventricolo destro, viene introdotto un nuovo fenotipo, quello della "non dilated left ventricular cardiomyopathy" (cardiomiopatia del ventricolo sinistro in assenza di dilatazione). È questa una condizione in cui il ventricolo sinistro ha dimensioni normali (considerati superficie corporea e sesso), ma sono evidenziate alterazioni strutturali in termini di fibrosi non ischemica o sostituzione adiposa, a prescindere dalla presenza di alterazioni della cinetica globale o segmentaria, oppure in pazienti che non hanno evidenza di fibrosi ma hanno ipocinesia del ventricolo sinistro (in assenza di dilatazione). Identificare il fenotipo tra quelli proposti è però solo un punto di partenza di un processo diagnostico che è complesso e sistematico, basato sull'integrazione di elementi clinici e strumentali e che si fonda sull'interrelazione di diverse figure specialistiche, cardiologiche e non, con l'obiettivo di portare alla fine a generare una diagnosi eziologica, fondamentale per poter mettere in atto terapie specifiche potenzialmente capaci di modificare la storia naturale della malattia in questione (esempio diagnosi di malattia di Anderson-Fabry partendo dal fenotipo cardiomiopatia ipertrofica che permette di intraprendere terapia enzimatica sostitutiva/chaperonica). Come detto, il processo diagnostico è articolato e parte da diversi scenari clinici: si può infatti sospettare una cardiomiopatia valutando un paziente con sintomi (quali dispnea, dolore toracico, cardiopalmo, sincope/pre-sincope, arresto cardiaco rianimato), oppure in pazienti asintomatici in cui viene riscontrato in maniera incidentale la

presenza ad esempio di alterazioni elettrocardiografiche; infine, vanno esclusi segni di cardiomiopatia quando si valuta familiari di primo grado di soggetti con diagnosi accertata o con morte cardiaca improvvisa. Tutti i pazienti con una sospetta cardiomiopatia (così come quelli con diagnosi stabilita che fanno controlli periodici), devono andare incontro ad una valutazione multiparametrica che includa attento esame obiettivo, analisi dell'albero genealogico di almeno tre generazioni, elettrocardiogramma, monitoraggio Holter, test di laboratorio completi, e tecniche di imaging multimodale. Integrando informazioni provenienti da queste diverse metodiche diagnostiche, si definiscono le alterazioni morfologiche e strutturali che indirizzano verso un determinato fenotipo. Sarà poi l'identificazione di elementi diagnostici specifici, le cosiddette "red-flag", a dirigere il sospetto verso la diagnosi eziologica specifica. Ad esempio, riscontrare una cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico nel contesto di uno scompenso a frazione di eiezione preservata, in un paziente che ha sindrome del tunnel carpale, deve far sospettare amiloidosi cardiaca (in particolare transtiretino-relata). L'elettrocardiogramma è una tecnica diagnostica di centrale importanza: se analizzato in un approccio di "cardiomyopathy mindset" in cui i classici concetti di ipertrofia, onde di necrosi, alterazioni ischemiche vengono reinterpretati e rivisti criticamente, e quando integrato con altre metodiche di imaging, permette di porre diagnosi di una determinata cardiomiopatia e di seguirne nel tempo l'evoluzione. Nell'analisi integrata, ruolo importante è poi svolto dalla correlazione di dati di risonanza magnetica cardiaca e test genetico, specialmente nel contesto del fenotipo di "non dilated left ventricular cardiomyopathy". Passo successivo alla diagnosi è l'impostazione di un approccio terapeutico che tenga conto delle varie complicanze delle specifiche cardiomiopatie. Ad esempio, nelle Linee Guida viene affrontata la gestione dell'ostruzione all'efflusso ventricolare nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica alla luce delle evidenze fornite sui farmaci inibitori della miosina (mavacamten). In base ai risultati del trial EXPLORER-HCM, questo farmaco viene infatti indicato in classe IIa livello di evidenza A in aggiunta ai beta-bloccanti/calcio antagonisti nei pazienti sintomatici e con significativa ostruzione, oppure in monoterapia nei pazienti intolleranti a beta-bloccanti/calcio antagonisti/disopiramide (classe IIa, livello di evidenza B). Altro esempio è la prevenzione delle complicanze tromboemboliche nei pazienti con cardiomiopatia e fibrillazione atriale/flutter atriale: in tutti i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e amiloidosi cardiaca è infatti indicata la terapia anticoagulante orale a prescindere dal CHA₂DS₂-VASc (classe I, livello di evidenza B), mentre negli altri fenotipi la terapia anticoagulante è indicata in caso di CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 nell'uomo e ≥ 3 nella donna (classe I, livello di evidenza B). Altro punto fondamentale è l'indicazione all'impianto di ICD in prevenzione primaria della morte improvvisa. Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica lo score proposto nelle Linee Guida specifiche del 2014 continua ad avere un ruolo centrale, declinando le classi di rischio alto, basso e intermedio, ma integrando dati non

presenti nello score, come ad esempio la presenza di disfunzione sistolica (frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 50%) e la presenza di estesa cicatrice fibrotica (area di late gadolinium enhancement \geq 15%). Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia del ventricolo sinistro-non dilatato, la decisione all'impianto in prevenzione primaria non deve basarsi solo sulla frazione di eiezione (come classicamente viene fatto nei pazienti con cardiopatia ischemica): difatti alcuni genotipi (filamina C, desmoplakina, fosfolambano tra gli altri) sono correlati ad alto rischio di eventi aritmici fatali anche in presenza di disfunzione sistolica di grado lieve/moderato, specialmente se associati a sostituzione fibro-adiposa. In conclusione, le Linee Guida hanno lo scopo di fornire un metodo, che a partire dall'attribuzione di un fenotipo porti alla definizione di una diagnosi eziologica, in modo da personalizzare i trattamenti e la gestione il più possibile in un approccio multidisciplinare e multiparametrico.

Riferimenti bibliografici

2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC)

E. Arbelo, A. Protonotarios, J R Gimeno...Elena Biagini et al. European Heart Journal (2023) 44, 3503–3626

Terapia delle dislipidemie: oltre le statine

Sergio D'Addato

Università degli studi di Bologna, IRCCS S.Orsola Bologna

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la prima causa di morte nei paesi industrializzati e la seconda nei paesi in via di sviluppo. Numerosi sono i fattori di rischio identificati per queste patologie. In particolare, il colesterolo LDL (LDL) ne rappresenta uno dei principali. L'utilizzo di farmaci come le statine rappresentano una pietra miliare nella terapia delle alterazioni dei livelli di colesterolemia. La terapia con statine ha dimostrato, che attraverso la riduzione delle LDL, si riducono gli eventi Cardiovascolari, la mortalità per cause cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause. Gli studi con le statine hanno permesso di indicare quali devono essere i target terapeutici per LDL in varie tipologie di popolazioni. A volte però è difficile raggiungere questi target, per varie ragioni, i livelli esternamente elevati di LDL di partenza, la comparsa di effetti collaterali, la scarsa compliance farmacologica da parte del paziente, la scarsa propensione da parte del Medico a intensificare la terapia. La farmacologia ha messo a disposizione nuove molecole, che si affiancano alle statine e quando non è possibile utilizzare questi farmaci li possono sostituire. L'Ezetimibe è un potente inibitore dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. Che si concretizza in una riduzione di LDL attorno al 20%. Il vantaggio di questa molecola è la possibilità di essere associata alle statine garantendo una riduzione di LDL sempre del 20% ma che si somma a quella della statina al dosaggio utilizzato. In pratica ci permette di utilizzare una statina a basso dosaggio, ottenendo una riduzione di LDL pari o superiore a quella che si otterrebbe con la stessa statina al dosaggio massimo consentito. L'associazione Statina+ Ezetimibe rappresenta una importante opportunità terapeutica in termini di raggiungimento del Target di LDL, di compliance farmacologica e di risparmio sulla spesa farmacologica. Molecole più innovative immesse nell'armamentario medico sono rappresentate dagli inibitori del PCSK9. I meccanismi di azione volti alla riduzione di questa substilina (induttrice di un mancato riciclo dei recettori per LDL a livello epatico) sono al momento due. L'azione di anticorpi monoclonali (Alirocumab e Evolocumab) e l'inibizione della produzione (Inclisiran). Queste molecole hanno dimostrato una riduzione di LDL tra il 50 e il 60%. Per le prime abbiamo dimostrazione dell'efficacia nella riduzione degli eventi CV. Per Inclisiran sono in corso studi che si concluderanno nei prossimi 2/3 anni che ricercano anch'essi l'efficacia di questa molecola sulla riduzione degli eventi CV. Recentemente è stata messa in prontuario un'altra molecola l'Acido Bempedoico. L'azione di questo farmaco è legata alla riduzione della produzione del colesterolo da parte della cellula epatica, agendo come inibitrice dell'ATP citrato liasi che agisce sulla via della produzione del colesterolo a monte dell'HMG- CoA reduttasi. Se usata da sola riduce il colesterolo

LDL di circa il 20%. Anche'essa può essere utilizzata in associazione alle statine e in triplice terapia con Ezetimibe e Statine. Abbiamo studi su end-point clinici che ne dimostrano efficacia in termini di riduzione di event CV in particolare nei soggetti intolleranti alle statine. Altre molecole sono in corso di sviluppo es. gli inibitori di APOC3, e altre ancora che agiscono sempre su PCSK9. Si attendono gli studi registrativi e con end point clinici.

Indicazioni alla rivascularizzazione miocardica nei pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra

Giuseppe Di Pasquale

Editor Giornale Italiano di Cardiologia; Coordinamento di rete cardiologica e chirurgica cardiovascolare regione Emilia-Romagna

La ricerca di miocardio vitale mediante le metodiche di imaging ha rappresentato da oltre 30 anni uno strumento fondamentale per selezionare i pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra e malattia coronarica (CAD) da sottoporre a rivascularizzazione mediante bypass aorto-coronarico (BPAC) o angioplastica coronarica (PCI). Il presupposto fisiopatologico è il concetto del miocardio ibernato, termine proposto nel 1985 da S. Rahimtoola per descrivere uno stato di prolungata disfunzione contrattile secondaria alla riduzione del flusso coronarico, potenzialmente reversibile con il ripristino del flusso. Lo studio CASS (1) negli anni '80 aveva dimostrato una sopravvivenza significativamente migliore con il BPAC rispetto alla terapia medica in pazienti con CAD e FE ventricolare sinistra $\leq 35\%$, e sulla base di questo studio si basano le linee guida ESC sulla rivascularizzazione miocardica. Successivamente lo studio STICH (2) non ha dimostrato differenze significative sulla mortalità totale per il BPAC rispetto alla terapia medica in pazienti con estesa CAD e FE ventricolare sinistra $\leq 35\%$ in un follow-up di 56 mesi, benchè il BPAC fosse associato a una riduzione della mortalità cardiovascolare e delle nuove ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. L'estensione del follow-up dello studio STICH a 10 anni è riuscita a dimostrare una superiorità del BPAC sulla terapia medica relativamente alla mortalità totale (3). Nello studio STICH, tuttavia, i risultati sulla mortalità erano sovrapponibili indipendentemente dalla dimostrazione della presenza o assenza di vitalità miocardica (4). Recentemente lo studio REVIVED-BCIS2 (5) ha randomizzato 700 pazienti con FE $\leq 35\%$, estesa CAD e documentazione di miocardio vitale mediante RM cardiaca o eco-stress con dobutamina a PCI o terapia medica ottimale. In un follow-up mediano di 3,4 anni l'endpoint primario di morte o ospedalizzazione per scompenso non è risultato significativamente diverso nei due bracci di trattamento. Un maggiore recupero della FE ventricolare sinistra, indipendentemente dal braccio di trattamento, è risultato invece correlato con un outcome migliore. Non sono state trovate inoltre interazioni significative per l'endpoint primario in relazione all'entità di miocardio vitale dei segmenti disfunzionanti, mentre la quantità di fibrosi miocardica valutata mediante RM cardiaca con Gadolinio è risultata significativamente correlata ad una prognosi peggiore.

I pazienti dello studio REVIVED-BCIS2 erano in terapia farmacologica ottimale con un ampio utilizzo di ICD e CRT, significativamente migliore rispetto ai pazienti dello studio STICH. In

presenza di questo background farmacologico e elettrico ottimale la PCI non è riuscita a dimostrare un beneficio clinico aggiuntivo. Il messaggio principale di questo studio è che nei pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra l'obiettivo principale è l'ottimizzazione della terapia medica insieme all'utilizzo dei device elettrici. La decisione per la rivascolarizzazione miocardica andrebbe attuata nel singolo paziente cercando di capire se la CAD abbia un ruolo causale o sia solo casualmente associata con la cardiomiopatia. Una maggiore propensione per la rivascolarizzazione è verosimilmente legittima nei pazienti con angina, coronaropatia trivasale, FE ventricolare sinistra particolarmente depressa e rimodellamento ventricolare sinistro.

Bibliografia

1. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68:785-795.
2. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al., for the STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-1616.
3. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH e et al., for the STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374:1511-1520.
4. Panza JA, Ellis AM, Al-Khhalid HR et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381-739-748.
5. Perera D, Clayton T, O'Kane PD et al., for the REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022; 387:1351-1360.

TeleCardiologia: Linee Guida e Medicina di Precisione e Personalizzata.

Antonio Vittorino Gaddi, MD, PhD

Presidente Società Italiana di Telemedicina

La telemedicina è sostanzialmente medicina, così come la telecardiologia è cardiologia a tutti gli effetti. Dobbiamo dunque cambiare paradigma e cercare una definizione di carattere generale, non focalizzata sulla singola tecnologia e sulla singola prestazione. Ecco la definizione più opportuna, di cui in realtà le Linee Guida di Telecardiologia, di prossima pubblicazione sul sistema nazionale delle Linee Guida tengono conto: “La telemedicina è quella componente della scienza medica che, grazie all’impiego delle tecnologie più avanzate (ICT e altre), aggiornata e sistematicamente applicata in tempo reale e nella vita reale, si prefigge lo scopo di incontrare e soddisfare i bisogni reali e percepiti dei malati, del personale sanitario e dei cittadini e di implementare la ricerca, al fine di migliorare l’utilità e l’efficacia della medicina in campo preventivo, predittivo, terapeutico e riabilitativo (.....), sia nell’ottica clinica, ovvero sull’individuo, sia in quella della sanità pubblica, ovvero sulla comunità. La telemedicina tende anche a superare le difficoltà legate alla distanza tra gli attori o alla localizzazione delle tecnologie, e si prefiggere, in subordine a quanto indicato sopra, la scopo aggiuntivo di ottimizzare processi di cura in termini di efficienza e appropriatezza, a parità di risultati in termini di efficacia”. Nel prossimo futuro sarà proprio la telecardiologia a sostanziare al massimo questa prospettiva, fortemente clinica. Infatti, a fianco di schemi e proposte organizzative per la telecardiologia territoriale che si applicherà in prima fase per lo scompenso cardiaco, per i GUCH, i portatori di PM e altre tipologie di malati, si attueranno progetti di medicina di precisione ad alto livello di “predittività individuale” (leggasi prognosi). Questa cardiologia personalizzata (n=1) si avvale di informazioni della genetica, del paziente e dei suoi familiari, di analiti di II livello, di informazioni strumentali dettagliate che consentono la diagnosi ultra-precoce e la identificazione del rischio individuale vero, che non è la trasposizione tout court del rischio stimato per la media di una popolazione di 100mila persone al nostro (povero) paziente.

Amiloidosi cardiaca: una patologia ancora poco conosciuta

Simone Longhi, MD, PhD

Cardiology Unit, Cardiac Thoracic and Vascular Department, IRCCS Azienda Ospedaliero- Universitaria di Bologna, Italy; European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart-ERN GUARD-Heart.

L'amiloidosi cardiaca (CA) è considerata una malattia rara. Tuttavia l'epidemiologia dell'AC si sta evolvendo per due ragioni: in primo luogo, la possibilità di eseguire una diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca transtiretina-relata (ATTR-CA) nella maggioranza dei casi (grazie alla flow-chart di Gillmore del 2016)¹ e, in secondo luogo, l'efficacia dimostrata dal 2018 dai trattamenti specifici per l'infiltrazione di transtiretina². Tutti questi elementi riducono i ritardi diagnostici nell'AC e ne aumentano potenzialmente l'incidenza e la prevalenza. E, anche se l'esatta prevalenza dell'ATTR-CA non è nota, questa è quasi certamente la causa più comune di CA negli ultimi anni. Attraverso lo screening di diverse condizioni considerate a rischio di CA abbiamo appreso che la prevalenza della malattia in alcuni sottogruppi di pazienti può essere superiore a quanto inizialmente considerato. Fra questi ricordiamo studi inerenti pazienti sottoposti a scintigrafia total body con traccianti ossei per ragioni diverse dal sospetto di CA, analisi inerenti ricoveri per scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata, le osservazioni cliniche e strumentali nei pazienti affetti da stenosi aortica e concomitante amiloidosi cardiaca etc..³ L'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma possono generare il sospetto clinico e condurre all'esecuzione di esami di secondo livello per confermare la patologia. La discrepanza ECG/ecocardiogramma rappresenta sicuramente l'elemento distintivo dell'amiloidosi cardiaca: l'aumento di spessore parietale del ventricolo sinistro associato ad ECG in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra deve far sorgere il sospetto di infiltrazione miocardica da parte di amiloide.⁴ Altri elementi clinici suggestivi della patologia sono la presenza di tunnel carpale, spesso bilaterale e spesso con carattere di recidiva post-operatoria, la stenosi del canale lombare e la rottura del tendine distale del bicipite.³ Alla luce delle suddette "red flags" è essenziale eseguire esami volti alla ricerca di clone plasmacellulare (dosaggio delle catene leggere libere circolanti Kappa, Lambda e rapporto), immunofissazione sierica ed urinaria e scintigrafia total body con tracciante osseo. Nel caso in cui gli esami di laboratorio documentino clone plasmacellulare e la scintigrafia total body risultasse negativa è possibile orientare la diagnosi su una amiloidosi AL. In caso di scintigrafia total body positiva ed esami ematochimici negativi per clone plasmacellulare, la successiva analisi genetica verrà effettuata per dirimere fra transtiretina familiare o wild-type. In tutti gli altri casi è necessario eseguire ulteriori accertamenti (per es. biopsia endomiocardica).¹ Il rapido raggiungimento di una diagnosi eziologica è importante perché l'amiloidosi AL richiede un precoce inizio di trattamento chemioterapico; la

forma transtiretino-relata prevede l'utilizzo di farmaci eziologici specifici, alcuni dei quali già disponibili in commercio mentre altri sono in fase di studio.

Riferimenti bibliografici

1. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404-12.
2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018, 379(11):1007-16.
2. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *European Journal of Heart Failure* (2022); 24: 2342–2351.
4. Quarta C, Perlini S, Longhi S, et al. A simple voltage/mass index improves diagnosis of cardiac amyloidosis: an electrocardiographic and echocardiographic study of 570 patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: E1586.

Aritmie ipercinetiche ventricolari: approccio clinico ragionato

Cristian Martignani

Unità di Cardiologia – Polo Cardio-Toraco-Vascolare – IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna – Policlinico di Sant’Orsola

Le aritmie ventricolari, come le extrasistoli ventricolari, la tachicardia ventricolare sostenuta e non sostenuta, e la tachicardia ventricolare polimorfa e monomorfa, la torsione di punta sono disturbi del ritmo cardiaco che possono avere un significativo impatto sulla salute del paziente.

Extrasistoli ventricolari Le extrasistoli ventricolari sono battiti cardiaci prematuri che originano dai ventricoli. Si possono presentare in soggetti sani o con cardiopatia strutturale. Possono essere: - Monomorfe: se il loro QRS è sempre identico all'ECG - Polimorfe: se il loro QRS è di diversa morfologia all'ECG. Le extrasistoli ventricolari sono eventi elettrici prematuri che originano in uno dei due ventricoli, causandone un'attivazione meccanica anticipata. Esse possono essere asintomatiche o manifestarsi come una sensazione di palpitazione. Talora, in alcuni pazienti, possono anche causare vertigini o dispnea. Le extrasistoli ventricolari possono essere causate da alterazioni strutturali del cuore, come cardiomiopatia, infarto del miocardio o malattie delle valvole cardiache. Altre cause includono squilibri elettrolitici, uso di sostanze stimolanti o condizioni come l'ipertiroidismo. Nella maggior parte dei casi, se le extrasistoli ventricolari sono asintomatiche e non sono presenti altre patologie cardiache significative, non è necessario alcun trattamento specifico. Tuttavia, le extrasistoli ventricolari sintomatiche o associate a condizioni cardiovascolari sottostanti richiedono una valutazione completa e potrebbero richiedere terapia farmacologica o, in casi selezionati, ablazione con cateterismo. Per diagnosticare le extrasistoli ventricolari si utilizzano:

- ECG standard: per valutare la morfologia, la frequenza e il rapporto con il ritmo sinusale
- ECG dinamico (Holter): per quantificare il numero e la distribuzione delle extrasistoli nell'arco della giornata
- Ecocardiogramma: per escludere o valutare la presenza di cardiopatia strutturale
- Test da sforzo: per valutare l'effetto dell'esercizio fisico sulle extrasistoli
- Studio elettrofisiologico: per individuare il meccanismo e il sito di origine delle extrasistoli e per guidare eventuali procedure ablativo. Il trattamento delle extrasistoli ventricolari dipende dalla presenza o meno di cardiopatia strutturale, dalla sintomatologia e dal rischio aritmogeno. Le opzioni terapeutiche sono: - Nessun trattamento: se le extrasistoli sono isolate, sporadiche e asintomatiche in un cuore sano
- Farmaci antiaritmici: se le extrasistoli sono frequenti, sintomatiche o ad alto rischio aritmogeno. I farmaci più usati sono i beta-bloccanti, gli antagonisti del calcio, l'amiodarone e i farmaci antiaritmici

di classe 1 C in particolari circostanze - Ablazione transcateretere: se le extrasistoli sono refrattarie alla terapia farmacologica o se il paziente non tollera gli effetti collaterali dei farmaci.

Tachicardia ventricolare La tachicardia ventricolare è caratterizzata da un ritmo cardiaco rapido, regolare o irregolare, che origina dai ventricoli. Se la tachicardia ventricolare dura per più di 30 secondi, o causa un impatto emodinamico (lipotimia o sincope) viene definita "sostenuta"; se dura meno di 30 secondi, viene definita "non sostenuta". I sintomi possono includere palpitazioni, svenimenti, dispnea o, nei casi più gravi, arresto cardiaco. A seconda della morfologia dei complessi QRS che la costituiscono alla registrazione elettrocardiografica, le tachicardie ventricolari possono essere definite monomorfe o polimorfe. La tachicardia ventricolare polimorfa si caratterizza da ritmi ventricolari rapidi e irregolari, con complessi QRS che variano di forma. La tachicardia ventricolare monomorfa, invece, presenta un ritmo regolare con complessi QRS uniformi. Le tachicardie ventricolari possono essere causate da malattie cardiache strutturali, come ischemia cardiaca, cardiomiopatia, malformazioni congenite del cuore o cicatrici da interventi cardiocirurgici. Altre cause includono squilibri elettrolitici, uso di farmaci cardiologici specifici o stimolanti. Possono anche essere causate da canalopatie, come la sindrome del QT lungo, la sindrome di Brugada, la sindrome del QT corto. La tachicardia ventricolare polimorfa può essere congenita o acquisita e spesso è associata a squilibri elettrolitici, intossicazioni da farmaci o sindrome del QT lungo. La tachicardia ventricolare monomorfa è generalmente correlata a malattie cardiache strutturali (pregresso infarto miocardico, cardiomiopatia, fenomeni infiammatori acuti o cronici) e dalla presenza di una cicatrice intramiocardica dalla quale prendono origine. Il trattamento della tachicardia ventricolare dipende dalla presenza o meno di cardiopatia strutturale, dalla sintomatologia e dal rischio aritmogeno. Le opzioni terapeutiche sono: - Nessun trattamento: se la tachicardia è non sostenuta, asintomatica e in assenza di cardiopatia strutturale - Farmaci antiaritmici: se la tachicardia è sostenuta, sintomatica o ad alto rischio aritmogeno. I farmaci più usati sono l'amiodarone, il sotalolo, la lidocaina e la propafenone - Ablazione transcateretere: se la tachicardia è refrattaria alla terapia farmacologica o se il paziente non tollera gli effetti collaterali dei farmaci. Consiste nell'inserire dei cateteri nel cuore e applicare energia termica o fredda per eliminare il circuito aritmico - Defibrillatore impiantabile (ICD): se la tachicardia è associata a una grave disfunzione ventricolare sinistra o a una cardiopatia ad alto rischio di morte improvvisa

Torsione di punta La torsione di punta è una forma particolare di tachicardia ventricolare polimorfa che si verifica in pazienti con intervallo QT lungo. Si caratterizza per la presenza di complessi QRS rapidi e irregolari, il cui asse elettrico si torce intorno alla linea isoelettrica dell'ECG. La torsione di punta può essere causata da: - Sindrome del QT lungo congenita: una malattia ereditaria dovuta a mutazioni dei geni che codificano per i canali ionici cardiaci - Sindrome del QT lungo acquisita: una

condizione secondaria all'uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT, a squilibri elettrolitici, a bradicardia estrema o a ischemia miocardica. La torsione di punta può provocare una grave compromissione emodinamica e degenerare in fibrillazione ventricolare, causando morte cardiaca improvvisa. Un intervallo QTc > 0,50 secondi, o la presenza di onde T giganti possono essere elementi che precedono la torsione. Il trattamento della torsione di punta consiste in: - Magnesio EV: il farmaco di prima scelta, che riduce la durata dell'intervallo QT e previene le recidive - Misure per accorciare l'intervallo QT: come aumentare la frequenza cardiaca con isoproterenolo o pacing transvenoso, correggere gli squilibri elettrolitici, sospendere i farmaci che prolungano l'intervallo QT

La prognosi delle aritmie ventricolari dipende dalla gravità, dalla durata e dalla risposta al trattamento. La presenza di aritmie ventricolari può aumentare il rischio di morte improvvisa, soprattutto in pazienti con malattie cardiache sottostanti. L'efficacia del trattamento farmacologico può variare a seconda delle cause sottostanti e della risposta individuale alla terapia. L'ablazione o l'impianto di un ICD possono migliorare significativamente la prognosi e ridurre il rischio di eventi cardiaci gravi. In conclusione, le aritmie ventricolari rappresentano una sfida clinica nel campo della medicina. Una corretta comprensione del quadro clinico, delle cause, del trattamento farmacologico e delle alternative terapeutiche è essenziale per una gestione adeguata di queste condizioni. Gli obiettivi principali nel trattamento delle aritmie ventricolari sono prevenire le recidive, ridurre il rischio di morte improvvisa e migliorare la sopravvivenza dei pazienti.

Bibliografia

- Kim YG, Choi YY, Han KD, Min KJ, Choi HY, Shim J, Choi JI, Kim YH. Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Sci Rep.* 2021 Jun 16;11(1):12698.
- Viskin S, Chorin E, Viskin D, Hochstadt A, Schwartz AL, Rosso R. Polymorphic Ventricular Tachycardia: Terminology, Mechanism, Diagnosis, and Emergency Therapy. *Circulation.* 2021 Sep 7;144(10):823-839
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
- Lin CY, Chang SL, Chung FP, Chen YY, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chao TF, Liao JN, Chang YT, Lin CH, Allamsetty S, Walia R, Te AL, Yamada S, Chiang SJ, Tsao HM,

- Chen SA. Long-Term Outcome of Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts. *PLoS One*. 2016 Aug 22;11(8):e0160181.
- Muser D, Tritto M, Mariani MV, Di Monaco A, Compagnucci P, Accogli M, De Ponti R, Guarracini F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Oct 5;11(10):1840.
 - Piers SR, Androulakis AF, Yim KS, van Rein N, Venlet J, Kapel GF, Siebelink HM, Lamb HJ, Cannegieter SC, Man SC, Zeppenfeld K. Nonsustained Ventricular Tachycardia Is Independently Associated With Sustained Ventricular Arrhythmias in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 Feb;15(2):e009979.
 - Lambiase PD, Maclean E. Review of the National Institute for Health and Care Excellence guidelines on the management of atrial and ventricular arrhythmias. *Heart*. 2023 Jul 24;heartjnl-2022-322122.
 - Kariki O, Georgopoulos M, Katsillis N, Chatziantoniou A, Koskina S, Zygouri A, Saplaouras A, Bazoukis G, Gkouziouta A, Vlachos K, Dragasis S, Mililis P, Adamopoulos S, Efremidis M, Letsas KP. Contemporary management of ventricular arrhythmias in heart failure. *Am J Cardiovasc Dis*. 2023 Aug 15;13(4):207-221.
 - Whitaker J, Wright MJ, Tedrow U. Diagnosis and management of ventricular tachycardia. *Clin Med (Lond)*. 2023 Sep;23(5):442-448.
 - Sassone B, Muser D, Casella M, Luzi M, Virzì S, Balla C, Nucifora G; Task Force on Imaging and Task Force on Ablation of Ventricular Tachycardia of the Italian Association of Arrhythmias and Cardiac Pacing (AIAC). Detection of concealed structural heart disease by imaging in patients with apparently idiopathic premature ventricular complexes: A review of current literature. *Clin Cardiol*. 2019 Dec;42(12):1162-1169.
 - Apte N, Kalra DK. Pharmacotherapy in Ventricular Arrhythmias. *Cardiology*. 2023;148(2):119-130.
 - Whitaker J, Wright MJ, Tedrow U. Diagnosis and management of ventricular tachycardia. *Clin Med (Lond)*. 2023 Sep;23(5):442-448.
 - Kantharia BK, Shah AN. Are antiarrhythmic agents indicated in premature ventricular complex-induced cardiomyopathy and when? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Sep 7. doi: 10.1111/jce.16055. Epub ahead of print.
 - Obstetric and fetal/neonatal outcomes in pregnant women with frequent premature ventricular complexes and structurally normal heart Chung-Chuan Chou a,b , Hui-Ling Lee c , Hung-Ta Wo a , Po-Cheng Chang a,b , Chi-Yuan Chiang d , Kai-Pin Chiu a , Hao-Tien Liu

Ruolo della RM cardiaca oggi

Pasquale Fernando

Cardiology Unit, Cardiac Thoracic and Vascular Department, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

La risonanza magnetica cardiaca è una metodica unica per la caratterizzazione delle cardiomiopatie e il suo ruolo è stato ampiamente riconosciuto nelle ultime Linee Guida Europee a riguardo. Il suo ruolo è evidente in tutti i fenotipi con cui si possono presentare le cardiomiopatie e considerati tutti i possibili overlap tra le varie forme, la RM cardiaca aiuta a discriminare l'eziologia in particolare se integrata con le altre metodiche indispensabili quali ECG e ecocardiogramma. Resta essenziale integrazione delle informazioni derivate dalle metodiche strumentali con la clinica del paziente che si presenta con un sospetto di cardiomiopatia tenendo conto dell'anamnesi familiare e degli esami di laboratorio che possono indirizzare nella richiesta di esami di secondo o terzo livello. La presentazione verterà sull'analisi dei differenti fenotipi e sulle informazioni che la RM può dare per ognuno di essi per arrivare a una diagnosi eziologica e guidare un'eventuale analisi molecolare.

Colesterolemia subottimale: nuove opportunità per la terapia delle dislipidemie con i nutraceutici

Arrigo F.G. Cicero

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Negli ultimi decenni abbiamo assistito ad un crescente interesse da parte della comunità scientifica per l'impiego di integratori ad azione ipocolesterolemizzante in prevenzione cardiovascolare, arrivando ad essere citati nelle linee guida ESC/EAS (dall'edizione del 2011 in avanti) e da altri documenti di indirizzo internazionali.ⁱ Gli integratori ipocolesterolemizzanti si distinguono grossolanamente sulla base del meccanismo d'azione in inibitori della sintesi epatica del colesterolo (es.: riso rosso fermentato, frazione polifenolica del bergamotto), inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo (es.: fibre solubili, fitosteroli, alcuni ceppi probiotici) ed induttori dell'escrezione per via biliare del colesterolo (es.: berberina, estratti di carciofo). Gli integratori commerciali spesso associano uno o più ingredienti con meccanismo d'azione diverso per sfruttarne una presumibile (non sempre dimostrata) azione additiva. Il riso rosso fermentato è uno degli integratori più impiegati in Italia. Viene prodotto a partire dal riso comune fermentato da un battere specifico (usualmente il *Monascus purpureus*) con produzione di un pigmento rosso e di sostanze statino-simili. Il suo principio attivo principale, la monacolina K, ha infatti struttura chimica identica a quella della lovastatina (salvo il fatto che la monacolina K si presenta in rapporto variabile fra forma acida e lattonica, dove la prima agisce direttamente sulla HMGCoA reductasi, mentre la seconda, identica alla lovastatina, è un profarmaco che richiede attivazione a livello epatico). L'analogia strutturale con la lovastatina ne spiega l'efficacia ipocolesterolemizzante e la dimostrazione di effetti statino-simili (es.: riduzione dei livelli plasmatici di proteina C reattiva, di altri marcatori infiammatori, miglioramento della reattività endoteliale, etc.). Per lo stesso motivo, pazienti risultati in precedenza intolleranti a basse dosi di statina potrebbero manifestare eventi avversi muscolari anche col riso rosso fermentato.ⁱⁱ L'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare è in procinto di proibire la commercializzazione di integratori che contengano più di 3 mg di monacoline per dose giornaliera a seguito di rari casi di eventi avversi (segnalati, ma di dubbia correlazione causale).ⁱⁱⁱ Dati interessanti esistono per la frazione polifenolica del bergamotto, ma l'effetto ipocolesterolemizzante sembra molto variabile a seconda del tipo di estratto testato. Fra gli inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo, i più studiati sono gli steroli vegetali o fitosteroli, in grado di inibire l'attività della Niemann-Pick C1-Like 1 protein avendo analogia strutturale col colesterolo. Sono prodotti altamente sicuri per dosi comprese fra 800 mg e 3 gr, tanto da poter essere somministrati

anche in età pediatrica ed in corso di gravidanza, in quanto fisiologicamente non assorbiti dall'intestino (tranne che nel rarissimo caso di sitosterolemia familiare, malattia autosomica recessiva che interessa meno di un soggetto su 1 milione).^{iv} Fra le fibre alimentari, quelle col maggiore effetto ipocolesterolemizzante sembrano essere i beta-glucani dell'avena.^v L'effetto ipocolesterolemizzante di alcuni lactobacilli (es.: *Lactobacillus plantarum* LDL®) che adsorbirebbero sulla loro superficie il colesterolo presente nel lume intestinale è di interesse ma ancora da definire per entità e durata. La berberina è un alcaloide estremamente amaro estraibile da diverse piante medicinali (in primis quelle del gruppo Berberis) che funge da inibitore naturale di PCSK9 attivo alla dose di 500 mg/die, dotato anche di blanda azione euglicemizzante ed insulino-sensibilizzante. La tollerabilità è molto buona, salvo intolleranza intestinale in soggetti predisposti.^{vi} L'effetto ipocolesterolemizzante dei singoli integratori più venduti in Italia è riassunto in tabella 1. L'associazione preconstituita più studiata clinicamente è quella del riso rosso fermentato (con 3 mg di monacolina/die) e berberina (500 mg/die).^{vii} L'integratore nutrizionale si presta alla gestione delle ipercolesterolemie lievi-moderate in pazienti con basso rischio cardiovascolare aggiunto e, in pazienti statino-intolleranti in prevenzione primaria con indicazione al trattamento statinico. Il paziente ideale è il giovane con colesterolemia subottimale nel quale si vuole ridurre il carico di esposizione life-time ad LDL, perseguendo l'assioma "the sooner, the better". In altre parole, gli integratori presenti sul mercato possono essere utili in pazienti che, seguendo uno stile di vita il più possibile ottimizzato, abbiano la necessità di ridurre la propria colesterolemia di un 10-20%. Mancano dati long-term a supporto di questo tipo di approccio in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari, al momento solo estrapolabile sulla base della relazione chiara fra riduzione della colesterolemia LDL e riduzione del rischio di eventi.^{viii}

Tabella 1 – Effetto dei principali integratori ipocolesterolemizzanti sulla colesterolemia LDL (mod. da ref I)

Integratore (non associato ad altri componenti)	Effetto atteso
Riso rosso fermentato (titolazione in monacolina K 2.9-3 mg)	- 10-15%
Fitosteroli/Fitostanoli	- 8-12%
Fibra d'avena	- 5-8%
Lactobacilli	- 10-15%
Berberina	- 10-12%
Frazione polifenolica del bergamotto	- 10-12%
Estratto standardizzato di carciofo	

Bibliografia

-
- ⁱ Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Graham IM, Katsiki N, Langlois M, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP). SLIPID-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
- ⁱⁱ Cicero AF, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(5):620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.
- ⁱⁱⁱ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Kuhnle GG, Lambré C, Leblanc JC, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stankovic I, Waalkens-Berendsen I, Woutersen RA, Andrade RJ, Fortes C, Mosesso P, Restani P, Pizzo F, Smeraldi C, Wright M. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA J.* 2018;16(8):e05368. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5368.
- ^{iv} Poli A, Marangoni F, Corsini A, Manzato E, Marrocco W, Martini D, Medea G, Visioli F. Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2021;13(8):2810. doi: 10.3390/nu13082810.
- ^v Hui S, Liu K, Lang H, Liu Y, Wang X, Zhu X, Doucette S, Yi L, Mi M. Comparative effects of different whole grains and brans on blood lipid: a network meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2019;58(7):2779-2787. doi: 10.1007/s00394-018-1827-6.
- ^{vi} Ye Y, Liu X, Wu N, Han Y, Wang J, Yu Y, Chen Q. Efficacy and Safety of Berberine Alone for Several Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:653887. doi: 10.3389/fphar.2021.653887.
- ^{vii} Cicero AFG, Kennedy C, Knežević T, Bove M, Georges CMG, Šatrauskienė A, Toth PP, Fogacci F. Efficacy and Safety of Armolipid Plus[®]: An Updated PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Nutrients.* 2021;13(2):638. doi: 10.3390/nu13020638.
- ^{viii} Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, Toth PP, Rizzo M. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(10):57. doi: 10.1007/s11883-021-00955-y.