



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO



Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, di Medicina Interna e
Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro"

Dottorato in Medicina Molecolare e Clinica XXXVIII ciclo

Coordinatore: Prof. Antonino Tuttolomondo

**Effetti degli SGLT2-inibitori nello scompenso cardiaco:
studio multicentrico sull'impatto delle gliflozine
sull'accoppiamento ventricolo-arterioso e sul suo valore
prognostico, con approfondimento monocentrico sugli
effetti sui marcatori**

TESI DI DOTTORATO DI

Dott.ssa Francesca Macaione

TUTOR

CHIARISSIMA PROF.SSA GIUSEPPINA NOVO

ANNO ACCADEMICO 2024 - 2025

SOMMARIO

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1. SCOMPENSO CARDIACO	7
1.1 Epidemiologia, prevalenza e progressione clinica dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) in Europa e Italia	9
1.1.2 Prevalenza per sesso e confronto internazionale	10
1.1.3 Progressione clinica e ospedalizzazione come marker prognostico	11
1.2 Patogenesi della HFrEF	11
1.3 Manifestazioni cliniche della HFrEF	12
1.4 Meccanismi fisiopatologici della HFrEF	13
1.4.1 Attivazione neuro-ormonale e compensazioni sistemiche	13
1.4.2 IL Circolo vizioso nello HFrEF	14
1.4.3 Coinvolgimento del ventricolo destro	15
1.5 Diagnosi dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)	15
1.5.1. Valutazione funzionale e qualità di vita: il ruolo del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)	18
1.6 Obiettivi terapeutici nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta (HFrEF) e strategia basata su terapia medica guidata dalle linee guida	20
1.6.1 Terapia personalizzata e profilazione del paziente nello scompenso cardiaco	27
1.7 Dispositivi impiantabili per la prevenzione della morte improvvisa e resincronizzazione cardiaca	28
CAPITOLO 2. INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 (SGLT-2) NELLO SCOMPENSO CARDIACO CON FE RIDOTTA.	30
2.1 Inibitori SGLT2 nello scompenso cardiaco: meccanismi e effetti terapeutici	30
2.2 Evidenze cliniche: trial su sgl2-i principali nello scompenso cardiaco e malattie cardiovascolare	34
2.3 Ruolo terapeutico e posizionamento di sgl2-i nella GDMT	37
CAPITOLO 3 – ACCOPPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO: BASI TEORICHE E IMPLICAZIONI CLINICHE	38
3.1 Concetto e misurazione del VAC	39
3.2 meccanica ventricolo arteriosa attraverso le curve pressione-volume	40
3.3 Fasi del ciclo cardiaco rappresentate dal loop pressione-volume	41
3.4 Derivazione dei parametri elastici e significato fisiologico	41
3.5 Il lavoro del cuore: meccanica, energia e efficienza del ventricolo sinistro	43

3.6 Disaccoppiamento ventricolo-arterioso: meccanismi fisiopatologici e implicazioni funzionali	46
3.7 Calcolo dell'accoppiamento ventricolo-arterioso	48
3.8 Accoppiamento ventricolo-arterioso: rilevanza clinica	50
3.9 Limiti nell'uso del VAC.....	51
3.10 Accoppiamento ventricolo-arterioso destro: concetti e applicazioni cliniche	51
<i>CAPITOLO 4. INSUFFICIENZA CARDIACA E BIOMARCATORI.....</i>	53
4.1 Biomarcatori nell'Insufficienza Cardiaca: Definizione e classificazione dei biomarcatori	54
4.1.1 Natriuretic peptides.....	58
4.1.2 Biomarcatori dell'attivazione neuroormonale nello scompenso cardiaco	62
4.1.3 Biomarcatori di danno miocardico	63
4.1.4 Rimodellamento miocardico, infiammazione e stress ossidativo	64
4.1.5 Biomarcatori di infiammazione e stress ossidativo	65
4.2 Omics nell'Insufficienza Cardiaca	66
4.3 Il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e lo Scompenso Cardiaco	67
4.3 Introduzione alle Neurotrofine	68
4.3.2 Il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).....	69
<i>CAPITOLO 5. STUDIO SPERIMENTALE</i>	73
5.1. MATERIALI E METODI	74
5.1.1 Popolazione oggetto di studio	74
5.1.2 Disegno dello studio.....	75
5.1.3 Analisi biochimico-cliniche e dosaggio del BDNF.....	77
5.1.3 Valutazione ecocardiografica e analisi dell'accoppiamento ventricolo-arterioso	78
5.2. ANALISI STATISTICA.....	80
5.3. RISULTATI	80
5.3.1. ENDPOINT PRIMARIO	80
5.3.1 Follow-up a 6 mesi: evoluzione clinica, ecocardiografica e laboratoristica	82
5.3.2. ENDPOINT SECONDARIO	85
5.3.3 Obiettivo aggiuntivo: Analisi del VAC e predittività sul rimodellamento inverso ventricolare (LVRR)	92
5.3.4 Risultati – Sottogruppo pazienti arruolati presso il Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo.....	97
5.4. DISCUSSIONE.....	101
5.5. LIMITI DELLO STUDIO	105
5.6. CONCLUSIONI.....	106
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	107

INTRODUZIONE

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i o gliflozine), originariamente sviluppati come farmaci antidiabetici, hanno rappresentato una svolta significativa nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (Heart Failure, HF). La loro scoperta è stata definita “serendipity”, poiché in pochi anni questi farmaci hanno mostrato sorprendenti proprietà cardioprotettive cardiovascolare(1). Diversi trial randomizzati e controllati, tra cui DAPA-HF e DELIVER per il dapagliflozin per il dapagliflozin(2,3), e EMPEROR-Reduced ed EMPEROR-Preserved per l'empagliflozin (4) (5), hanno dimostrato che l'aggiunta degli SGLT2i alla terapia medica ottimizzata (OMT) riduce significativamente la mortalità cardiovascolare e il rischio di ospedalizzazione per scompenso, indipendentemente dalla presenza di diabete. Sulla base di queste evidenze, le Linee Guida ESC 2021, integrate dal Focused Update 2023, raccomandano l'uso degli SGLT2i in tutte le forme fenotipiche di HF con classe di raccomandazione I e livello di evidenza A (6) (7).

Sebbene i meccanismi alla base dei benefici cardioprotettivi delle gliflozine non siano ancora del tutto chiariti, si ipotizzano effetti su metabolismo energetico cardiaco, funzione endoteliale, riduzione dello stato infiammatorio e dello stress ossidativo(8,9). La performance cardiovascolare complessiva dipende dall'interazione tra la funzione contrattile del ventricolo sinistro e le proprietà emodinamiche del sistema arterioso, concettualizzata attraverso l'accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC) (10) (11) (12), definito come il rapporto tra elastanza arteriosa effettiva (E_a) ed elastanza ventricolare sinistra (E_{es}) ($VAC = E_a/E_{es}$) (13). E_a misura l'impedenza globale del sistema arterioso, mentre E_{es} riflette la contrattilità intrinseca e la rigidità del ventricolo, influenzata dalla geometria e dal rimodellamento strutturale. La determinazione gold standard del VAC richiede misurazioni invasive tramite cateterismo cardiaco(14) (15), ma metodi non invasivi, come quello di Chen et al., rappresentano oggi il modello più validato in ambito clinico(15). Nonostante le evidenze sui benefici degli SGLT2i sulla funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, restano lacune riguardo al loro effetto sulla meccanica integrata del sistema cardiovascolare e sul VAC nei pazienti con HFrEF.

Parallelamente, la diagnostica di laboratorio riveste un ruolo fondamentale nella gestione dello HF. I peptidi natriuretici (NPs), in particolare il NT-proBNP, costituiscono uno strumento consolidato per diagnosi (NT-proBNP < 125 pg/ml nel rule out) e prognosi (1,2). Tuttavia, non esiste un biomarcatore “ideale”: i NPs aumentano con l’età, risultano elevati in pazienti con insufficienza renale e non riflettono direttamente il grado di rimodellamento o disfunzione cardiaca. In questo contesto, la ricerca di nuovi biomarcatori circolanti capaci di individuare forme più avanzate di malattia è di grande interesse. Particolare attenzione è stata rivolta alle alterazioni del sistema nervoso autonomo, la cui iperattivazione simpatica contribuisce alla progressione dello SC. Tra le molecole emergenti, il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) si è rivelato promettente: noto per il suo ruolo nel mantenimento, nella crescita e nella plasticità dei neuroni attraverso l’attivazione del recettore tirosin-chinasico B, partecipa anche a processi di neurogenesi e riparazione neuronale. Evidenze recenti indicano che bassi livelli circolanti di BDNF si associano a un aumentato rischio cardiovascolare e a forme più gravi di scompenso(16–18).

Alla luce di queste considerazioni, gli obiettivi principali del nostro studio sono stati:

1. Valutare le modifiche del **VAC** in pazienti con HFrEF in terapia medica ottimizzata (OMT) dopo l’aggiunta di SGLT2i;
2. Determinare se un incremento del VAC possa essere un **predittore indipendente di eventi clinici avversi**;
3. Analizzare se la variazione del VAC potesse avere un valore predittivo indipendente sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro
4. Esplorare l’effetto delle gliflozine sui biomarcatori umorali associati allo scompenso cardiaco, in particolare NT-proBNP e BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), al fine di indagare i possibili meccanismi neuro-ormonali e biologici alla base dei benefici cardiovascolari degli SGLT-2i.

I primi tre obiettivi sono stati sviluppati utilizzando i dati del database multicentrico DISCOVER SGLT2i, cui il nostro centro ha partecipato con follow-up di 6 mesi. L’ultimo obiettivo, relativo ai biomarcatori umorali, è stato invece condotto su una

coorte indipendente di pazienti arruolati esclusivamente presso il nostro centro, con follow-up di 18 mesi.

CAPITOLO 1. SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco (Heart Failure, HF) è una sindrome clinica complessa caratterizzata dall'incapacità del cuore di pompare sangue in quantità sufficiente a soddisfare le esigenze metaboliche dei tessuti o di farlo solo a pressioni di riempimento elevate(16,19). È una condizione ad elevata morbilità e mortalità e rappresenta un importante problema di salute pubblica, con un'incidenza crescente in tutto il mondo a causa dell'invecchiamento della popolazione e della maggiore sopravvivenza dei pazienti con malattie cardiovascolari croniche(20,21).

La classificazione dello HF si basa principalmente sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), parametro che riflette la capacità contrattile del ventricolo sinistro. Secondo le linee guida della European Society of Cardiology (ESC, 2021), lo scompenso cardiaco si distingue in tre categorie principali:

1. HF con frazione di eiezione ridotta (HFrEF): $LVEF \leq 40\%$; è associata a compromissione significativa della funzione sistolica e comprende circa il 50-70% dei nuovi casi di HF(22,23).
2. HF con frazione di eiezione preservata (HFpEF): $LVEF \geq 50\%$; caratterizzata da disfunzione diastolica, con mantenimento della contrattilità ventricolare, ma ridotta compliance e alterazioni del rimodellamento cardiaco(19,24).
3. HF con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF): $LVEF 41-49\%$; categoria intermedia, con caratteristiche cliniche e prognostiche sia della HFrEF che della HFpEF(22,23).

La diagnosi non si fonda unicamente sulla LVEF: è richiesta la presenza di segni e sintomi compatibili con insufficienza cardiaca (es. dispnea, affaticamento, edema) e la conferma di disfunzione sistolica ventricolare tramite imaging cardiaco (ecocardiografia, risonanza magnetica, ecc.).

Inoltre, l'elevazione dei peptidi natriuretici (BNP, NT proBNP) è usata come supporto diagnostico per confermare l'ipotesi clinica nei pazienti con sospetto di insufficienza cardiaca (26).

Oltre alla classificazione basata sulla LVEF, lo scompenso cardiaco può essere distinto in acuto e cronico, a seconda della comparsa improvvisa dei sintomi o della persistenza di una condizione stabile, e può essere ulteriormente stratificato in base alla gravità dei sintomi secondo la NYHA (New York Heart Association) functional classification, che va dalla classe I (assenza di limitazioni) alla classe IV (sintomi anche a riposo) (25) (6)

Classe I	Nessuna limitazione dell'attività fisica: l'esercizio fisico abituale non provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe II	Lieve limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma l'esercizio fisico abituale provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe III	Grave limitazione dell'attività fisica: benessere a riposo ma il minimo esercizio fisico abituale provoca dispnea, affaticabilità o palpitazioni.
Classe IV	Impossibilità a svolgere qualsiasi attività fisica senza disturbi: sintomatologia presente anche a riposo e che peggiora con qualunque attività fisica.

Questa classificazione multiparametrica è fondamentale per guidare la gestione terapeutica, la stratificazione del rischio e la prognosi dei pazienti, poiché ogni categoria presenta caratteristiche cliniche, eziologiche e risposte ai trattamenti differenti.

La trattazione si focalizzerà sulle forme di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (*HFrEF*).

1.1 EPIDEMIOLOGIA, PREVALENZA E PROGRESSIONE CLINICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA (HFrEF) IN EUROPA E ITALIA

Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) continua a rappresentare una sfida rilevante per la sanità pubblica nei paesi europei, inclusa l'Italia. A livello globale, si stima che circa 23 milioni di persone convivano con lo scompenso cardiaco, e circa la metà di queste rientri nella categoria HFrEF, definita da una frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$ (26).

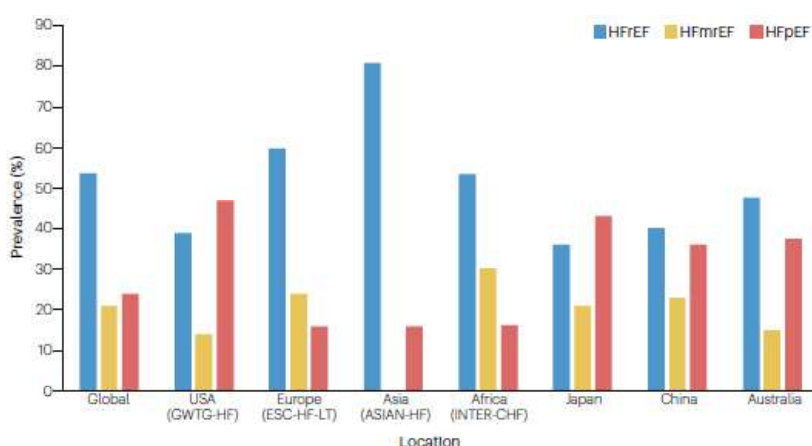


Figura 1.1 Prevalenza dello scompenso cardiaco secondo la frazione di eiezione. Negli USA aumenta la HFpEF, mentre in Europa l'HFrEF rimane il sottotipo più comune; differenze tra regioni riflettono età, comorbidità e pratiche sanitarie. (26)

In Europa, i dati del registro ESC EORP Heart Failure III (10.162 pazienti tra novembre 2018 e dicembre 2020, in 220 centri distribuiti in 41 paesi) indicano che il 57% dei casi di scompenso cardiaco era di tipo HFrEF, mentre il restante era classificato come HFmrEF o HFpEF (27). In Italia, pur non disponendo di dati aggregati recenti esclusivi per HFrEF a livello nazionale, studi real-world confermano la rilevanza clinica della malattia. Lo studio REAL.IT ha analizzato l'uso di sacubitril/valsartan nei pazienti con HFrEF, evidenziando risultati clinici coerenti con quelli osservati nei registri internazionali. La combinazione di invecchiamento della popolazione, aumento della cardiopatia ischemica e miglioramento della sopravvivenza dopo eventi cardiovascolari acuti suggerisce che il numero assoluto di

pazienti e il carico economico della HFrEF rimarranno elevati (23,27). La prevalenza stimata in Europa varia tra 0,4 % e 2 % nella popolazione generale, con un incremento significativo con l'età: 7,6 % nella fascia 60-69 anni, 12,7 % tra 70-79 anni e circa 16,1 % oltre gli 80 anni. In Italia, si stima che circa 600.000 persone siano affette da scompenso cardiaco, con un aumento marcato dopo i 65 anni, raggiungendo circa il 10 % nella fascia over 65. L'età media dei pazienti al ricovero è di 76,9 anni per gli uomini e 81,5 anni per le donne, con una degenza media ospedaliera di 9,3 giorni, variabile tra le diverse regioni (7,4-13,1) (28).

1.1.2 PREVALENZA PER SESSO E CONFRONTO INTERNAZIONALE

La HFrEF mostra differenze cliniche e epidemiologiche significative tra i sessi. Gli uomini risultano generalmente più colpiti, mentre le donne tendono a essere diagnosticate in età più avanzata e con un profilo clinico più complesso, spesso caratterizzato da ipertensione, diabete, valvulopatie e altre comorbidità(29,30). A livello europeo e internazionale, la prevalenza della HFrEF aumenta marcatamente con l'età, superando il 10 % nei soggetti di età superiore ai 70 anni, mentre nelle fasce più giovani (< 60 anni) la prevalenza rimane inferiore all'1 % (31). Questi dati evidenziano chiaramente come **età e sesso rappresentino fattori determinanti nella distribuzione della HFrEF**, con implicazioni rilevanti per la sorveglianza clinica e la gestione personalizzata della malattia.

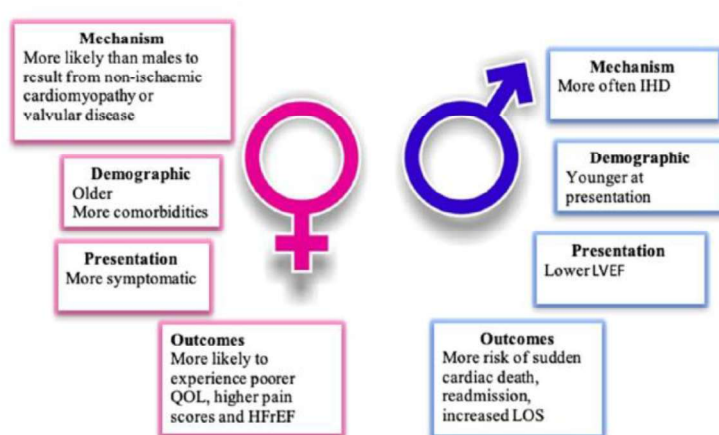


Figura 1.2. Il sesso influisce su HFrEF: gli uomini sviluppano più frequentemente HFrEF da secondaria a cardiopatia ischemica (IHD), con lower ejection fraction le viceversa le donne tendono ad avere HFrEF di origine non ischemica o di origine valvolare. Lo scompenso inoltre nelle donne è diagnosticato in un'età più avanzata e si associa a più comorbidità. (29)

1.1.3 PROGRESSIONE CLINICA E OSPEDALIZZAZIONE COME MARKER

PROGNOSTICO

La HFrEF è una malattia progressiva. L'ospedalizzazione per peggioramento clinico ("worsening heart failure", WHF) costituisce un indicatore chiave della progressione verso stadi più avanzati. Pazienti con ricoveri ripetuti presentano un rischio significativamente più elevato di mortalità e riammissione rispetto a chi non è stato ospedalizzato(32). Ogni episodio di decompensazione riflette alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo, tra cui remodelamento, fibrosi e ridotta capacità contrattile, insieme al peggioramento delle comorbidità. L'ospedalizzazione diventa quindi sia un evento clinico importante sia un marker della progressione della malattia. Ogni ricovero rappresenta un momento critico per intensificare la terapia e intervenire in modo mirato per modificare il decorso della HFrEF, riducendo il rischio di eventi avversi futuri.

1.2 PATOGENESI DELLA HFREF

La HFrEF si sviluppa generalmente a partire da un danno miocardico primario o da condizioni di carico cronico anomalo (ad esempio ipertensione, valvulopatie o cardiopatia ischemica (33)), che riducono la funzione contrattile del ventricolo sinistro. Questo deficit iniziale stimola meccanismi compensatori neuro-ormonali che, se prolungati, diventano maladattativi e contribuiscono alla progressione della malattia (34).

In dettaglio:

- **Insulto miocardico iniziale:** ischemico, tossico, infettivo o infiammatorio, determina una riduzione della gittata ventricolare e può causare dilatazione o alterazioni geometriche del ventricolo sinistro, fenomeno noto come remodelamento ventricolare(35)
- **Attivazione neuro-ormonale:** la ridotta gittata stimola il sistema nervoso simpatico (catecolamine) e il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), con vasocostrizione periferica, ritenzione idrosalina e aumento di precarico e post-carico. Questi adattamenti inizialmente compensatori, se

persistono, favoriscono ipertrofia, fibrosi miocardica e disfunzione endoteliale (35).

- **Rimodellamento ventricolare avanzato:** dilatazione, alterazioni geometriche e fibrosi interstiziale portano a peggioramento della funzione sistolica, aumento della rigidità ventricolare e maggiore suscettibilità alle aritmie (34).
- **Meccanismi molecolari e cellulari:** disfunzione mitocondriale, stress ossidativo, infiammazione cronica, alterata segnalazione intracellulare e modifiche del metabolismo energetico miocardico contribuiscono alla progressione della HFrEF(35)

In Europa e Italia, la cardiopatia ischemica rappresenta una delle principali cause di HFrEF: analisi recenti indicano che più della metà dei pazienti con HFrEF presentava età ischemica documentata(36)

In sintesi, la HFrEF rappresenta un processo multifattoriale e progressivo: da un danno iniziale miocardico, attraverso l'attivazione neuro-ormonale e il rimodellamento ventricolare, si giunge a una funzione sistolica gravemente compromessa e a un aumentato rischio di eventi clinici avversi (34,35)

1.3 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA HFREF

Nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), i sintomi e i segni possono comprendere:

- Dispnea da sforzo o a riposo, ortopnea e episodi di dispnea parossistica notturna;
- Sensazione di affaticamento e astenia, con riduzione della tolleranza agli sforzi;
- Limitazione della capacità funzionale nella vita quotidiana;
- Segni di congestione venosa periferica, come edema di caviglie e gambe, epatomegalia e ascite;
- Sovraccarico polmonare, evidenziabile con crepitii e possibile versamento pleurico;
- Manifestazioni di ridotta gittata cardiaca, inclusi ipotensione, progressivo declino della funzione renale, oliguria e alterazioni dello stato mentale.

È importante sottolineare che la presentazione clinica può essere complicata dalla presenza di comorbidità comuni, quali BPCO, obesità o insufficienza renale, rendendo talvolta difficile la diagnosi di HFrEF (23,33) .

1.4 MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLA HFREF

La HFrEF deriva da una serie di processi interconnessi che coinvolgono alterazioni strutturali, cellulari, molecolari e neuro-ormonali, creando un circolo degenerativo autoalimentante (38). Qualsiasi evento che riduca la massa miocardica funzionante o alteri l'equilibrio ventricolare può scatenare la malattia. A livello cellulare, si osservano morte miocitaria (necrosi o apoptosi), perdita di sarcomeri, disorganizzazione del citoscheletro e fibrosi interstiziale (37).

Rimodellamento ventricolare

L'insulto iniziale determina modificazioni strutturali del ventricolo sinistro, con dilatazione, alterazioni geometriche, incremento della massa e fibrosi della matrice extracellulare. Lo stress parietale crescente stimola ipertrofia e dilatazione secondo la legge di Laplace, mentre l'aumento della rigidità interstiziale compromette sia la forza contrattile sia la compliance diastolica (37).

1.4.1 ATTIVAZIONE NEURO-ORMONALE E COMPENSAZIONI SISTEMICHE

La ridotta perfusione tissutale attiva una serie di sistemi neuro-ormonali inizialmente compensatori, che nel lungo termine contribuiscono alla progressione della malattia:

- **Sistema nervoso simpatico (SNS):** la riduzione della gittata ventricolare stimola i barocettori, aumentando il tono simpatico e la liberazione di noradrenalina. Questo produce tachicardia, vasocostrizione periferica e aumento della contrattilità, mantenendo temporaneamente la perfusione. Tuttavia, la stimolazione cronica porta a down-regulation dei recettori β -adrenergici, desensibilizzazione del segnale, stress ossidativo, apoptosi miocitaria e progressivo peggioramento della funzione ventricolare (37) (38)
- **Sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):** l'ipoperfusione renale induce rilascio di renina, che trasforma l'angiotensinogeno in angiotensina I, successivamente convertita in angiotensina II dall'enzima ACE. L'angiotensina II provoca vasocostrizione, stimola la secrezione di aldosterone

e ADH, aumenta il post-carico e il precarico e promuove fibrosi e rimodellamento patologico (37) (38).

- **Aldosterone:** favorisce il riassorbimento renale di sodio e acqua, aumentando il volume intravascolare, il precarico e la pressione arteriosa. Sul lungo periodo contribuisce a rimodellamento sfavorevole, fibrosi interstiziale e danno vascolare (37).
- **ADH (vasopressina):** incrementa la ritenzione idrica, accentuando congestione e edema.
- **Peptidi natriuretici (ANP, BNP):** mediatori compensatori che promuovono natriuresi, vasodilatazione e inibizione del RAAS. In condizioni croniche di HFrEF, la loro efficacia diminuisce per degradazione enzimatica (neprilisina) e resistenza tissutale agli effetti dei peptidi (37).
- **Altri mediatori e disfunzione vascolare:** riduzione della produzione di ossido nitrico e alterazioni della via guanilato ciclasi-cGMP riducono la capacità di vasodilatazione, contribuendo a ipertensione periferica e peggioramento della perfusione (38).
- **Stress ossidativo e infiammazione:** la generazione di ROS e RNS danneggia proteine, lipidi e DNA, causando disfunzione mitocondriale e apoptosi miocitaria. L'infiammazione cronica, mediata da citochine come TNF- α e interleuchine, stimola degradazione miocitaria e fibrosi, favorendo il rimodellamento ventricolare patologico (37).

1.4.2 IL CIRCOLO VIZIOSO NELLO HFrEF

La combinazione di rimodellamento ventricolare, attivazione cronica neuro-ormonale, stress ossidativo e infiammazione genera un ciclo autoalimentato:

1. La lesione miocardica iniziale compromette la contrattilità, riducendo la gittata.
2. La ridotta perfusione attiva SNS e RAAS, inizialmente compensatori.
3. L'attivazione cronica di questi sistemi determina vasocostrizione, ritenzione idrica, rimodellamento e apoptosi, peggiorando la funzione ventricolare.
4. Rimodellamento e fibrosi riducono la compliance e la forza contrattile, aggravando ulteriormente la funzione cardiaca.

5. Il deterioramento incrementa la stimolazione neuro-ormonale e lo stress meccanico, perpetuando il danno e la progressione clinica (37).

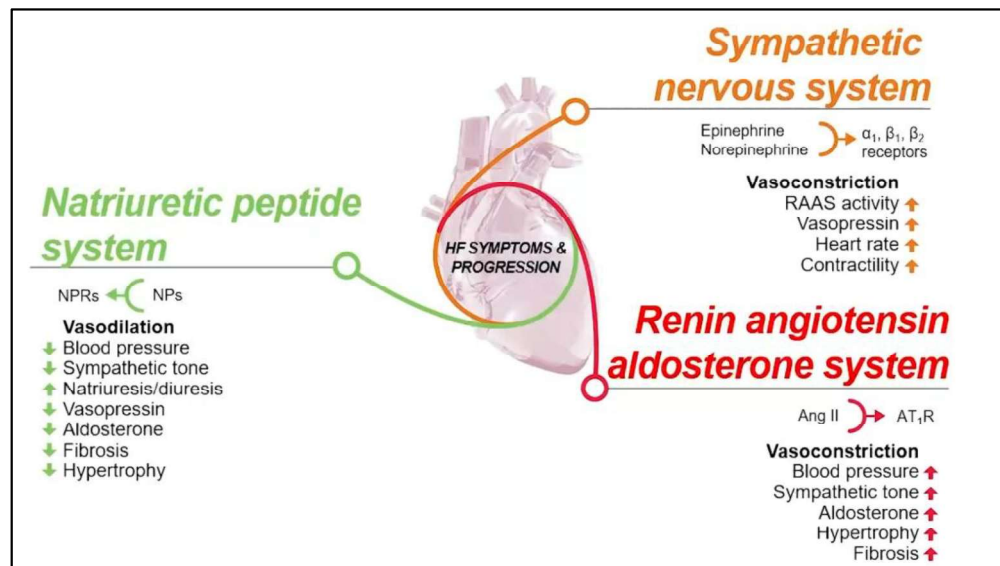


Figura 1.3: Chronic heart failure: a state of neurohormonal imbalance

1.4.3 COINVOLGIMENTO DEL VENTRICOLO DESTRO

Anche il ventricolo destro può essere compromesso, soprattutto in presenza di ipertensione polmonare secondaria a HFrEF sinistra. Altre cause includono infarto del ventricolo destro, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e malattie valvolari (6).

1.5 DIAGNOSI DELLO SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA (HFrEF).

La diagnosi di scompenso cardiaco cronico richiede, secondo le linee guida ESC 2021 e l'aggiornamento 2023, la presenza combinata di (7,16):

1. **Sintomi e segni tipici di scompenso cardiaco**, come dispnea, affaticamento, ridotta tolleranza all'esercizio, edema periferico, crepitii polmonari, turgore giugulare o soffi di nuova insorgenza.
2. **Evidenza oggettiva di anomalie strutturali o funzionali del cuore** tramite imaging o altri test diagnostici: disfunzione ventricolare sinistra ($LVEF \leq 40\%$ per HFrEF), rimodellamento ventricolare, alterazioni valvolari, ipertrofia ventricolare sinistra.

3. **Elevazione dei peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP) o altri biomarcatori** che indicano stress miocardico o aumento delle pressioni di riempimento; valori normali rendono improbabile la diagnosi in presenza di sintomi o segni non chiari.

Il percorso diagnostico raccomandato si articola in più livelli:

1. Valutazione clinica

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono essenziali:

Sintomi: dispnea da sforzo o a riposo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, affaticamento, ridotta tolleranza all'esercizio.

Segni: edema periferico, congestione venosa, crepitii polmonari, versamenti pleurici, turgore giugulare.

Fattori di rischio e comorbidità: ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete, insufficienza renale.

2. Biomarcatori

- **Peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP)**

- I **peptidi natriuretici** sono marker sensibili di stress cardiaco. L'NT-proBNP è rilasciato in risposta a dilatazione ventricolare e aumento della pressione di riempimento, mentre il BNP è utile per test rapidi point-of-care.
- **NT-proBNP:** valori < 125 pg/mL indicano bassa probabilità di HFrEF; valori ≥ 125 pg/mL suggeriscono elevata probabilità e richiedono approfondimenti (7,16,39).
- **BNP:** valori < 35 pg/mL indicano bassa probabilità di scompenso; livelli più alti richiedono ulteriori accertamenti (39,40).

Vantaggi: elevata sensibilità, rapido dosaggio, utile sia in setting ambulatoriale sia ospedaliero, efficace per monitorare la risposta alla terapia.

Limiti: valori influenzati da età avanzata, insufficienza renale, obesità e altre comorbidità, richiedendo interpretazione clinica integrata (16,40).

- **Altri biomarcatori**

- **Troponine cardiache (cTnI, cTnT):** indicano danno miocardico subclinico e hanno valore prognostico .
- **Biomarcatori emergenti:** ST2 solubile e Galectina-3 forniscono informazioni sul rimodellamento e fibrosi ventricolare, utili in casi selezionati(41).

3. **Imaging cardiaco**

- **L'ecocardiogramma transtoracico** è la metodica di riferimento per la valutazione della funzione ventricolare e della LVEF, nonché per lo studio di rimodellamento e pressione di riempimento.

Parametri chiave:

- Dimensioni e geometria ventricolare.
- Funzione contrattile regionale (ischemia sospetta, miocardite, sindrome di Takotsubo).
- Funzione ventricolare destra: TAPSE, FAC, velocità sistolica dell'anello tricuspide (S').
- Valutazione valvolare e diastolica, eventuale ipertensione polmonare.
- **Risonanza magnetica cardiaca (CMR)** o altre tecniche avanzate sono raccomandate se la finestra acustica è sfavorevole (7,16):

4. **Elettrocardiogramma (ECG)**

L'**ECG** fornisce informazioni sul ritmo, conduzione e segni indiretti di ischemia o sovraccarico ventricolare:

Tracciato normale riduce la probabilità di HFrEF.

Anomalie indicative: fibrillazione atriale, onde Q patologiche, ipertrofia ventricolare sinistra, QRS allargato.

Vantaggi: rapido, economico, disponibile ovunque.

Limiti: non misura direttamente la funzione ventricolare; anomalie possono essere aspecifiche (1,2).

5. **Radiografia del torace**

La **radiografia toracica** supporta la diagnosi mostrando:

Cardiomegalia, congestione polmonare, versamenti pleurici.

Possibilità di escludere patologie polmonari primarie che mimano la HFrEF.

Vantaggi: rapida, disponibile, utile nel monitoraggio della congestione.

Limiti: scarsa sensibilità per HFrEF lieve o precoce; non quantifica la funzione ventricolare (7,16):

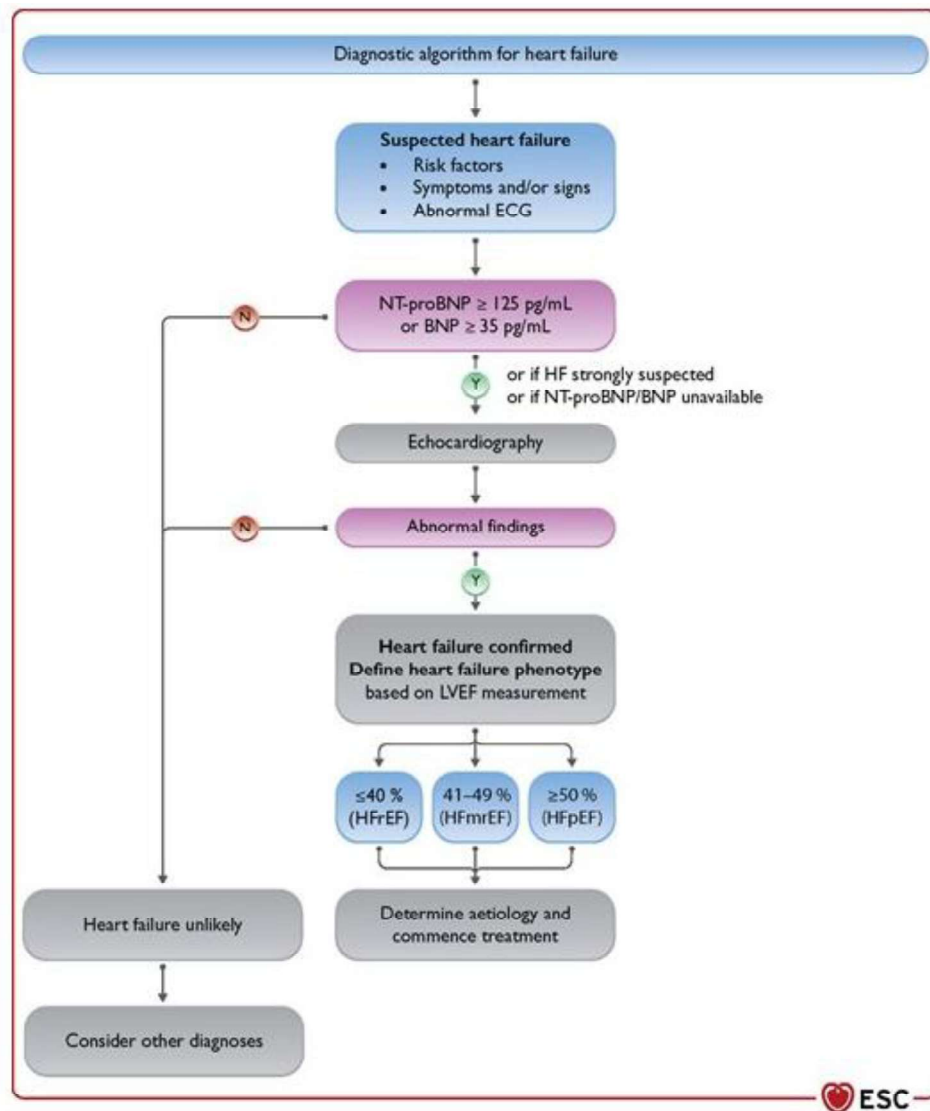


Figura 1.4. Algoritmo diagnostico dello scompenso cardiaco (16)

1.5.1. VALUTAZIONE FUNZIONALE E QUALITÀ DI VITA: IL RUOLO DEL KANSAS CITY CARDIOMYOPATHY QUESTIONNAIRE (KCCQ)

Oltre agli strumenti diagnostici oggettivi, la valutazione della capacità funzionale e della qualità di vita riveste un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con

HFrEF. Accanto alla classificazione NYHA, che fornisce una misura clinica della limitazione fisica, strumenti validati come il *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) consentono una valutazione più ampia e sensibile dello stato di salute percepito dal paziente.

Il KCCQ è uno strumento validato di autovalutazione, specificamente sviluppato per misurare lo stato di salute, i sintomi, le limitazioni funzionali e la qualità di vita nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico(42). Si tratta di un questionario a 23 item, articolato in domini che valutano cinque aree principali: frequenza e gravità dei sintomi, limitazioni fisiche, stato sociale e qualità di vita, percezione dello stato di salute e stabilità dei sintomi nel tempo(43). Ogni risposta è convertita in un punteggio da 0 a 100, dove valori più alti indicano una migliore condizione clinica e qualità di vita.

Il KCCQ rappresenta uno degli strumenti più sensibili per cogliere variazioni clinicamente significative nello stato di salute del paziente, risultando complementare alle tradizionali valutazioni cliniche e strumentali, come la classe NYHA e il dosaggio dei peptidi natriuretici(44). Diversamente dalle misure oggettive, il KCCQ consente di esplorare la percezione soggettiva del benessere e della funzionalità quotidiana, aspetti spesso trascurati ma fondamentali nella gestione dello scompenso cardiaco cronico.

Numerosi studi hanno dimostrato che il punteggio del KCCQ correla in modo significativo con prognosi, rischio di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti con HFrEF e HFpEF(45,46). In particolare, una riduzione ≥ 5 punti nel punteggio totale del KCCQ è considerata clinicamente significativa e associata a un peggioramento dello stato clinico, mentre un incremento ≥ 5 punti riflette un miglioramento percepito dal paziente(47).

Il suo impiego è oggi raccomandato nelle linee guida internazionali come strumento complementare per la valutazione globale del paziente con HF, poiché consente un monitoraggio più completo e centrato sul paziente, utile sia nella pratica clinica che nella ricerca (7,16,22,48) (6,151,162,309).

1.6 OBIETTIVI TERAPEUTICI NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA A FRAZIONE D'EIEZIONE RIDOTTA (HFrEF) E STRATEGIA BASATA SU TERAPIA MEDICA GUIDATA DALLE LINEE GUIDA

Le linee guida ESC 2021 identificano chiaramente tre grandi obiettivi della terapia farmacologica nei pazienti con HFrEF:

- Riduzione della mortalità cardiovascolare e totale (7,16).
- Prevenzione delle riospedalizzazioni per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (e più in generale delle ospedalizzazioni per tutte le cause) (7,16).
- Miglioramento dello stato clinico, della capacità funzionale e della qualità della vita (symptoms, functional status, QOL) (7,16).

La terapia farmacologica (unitamente ad interventi non farmacologici, di monitoraggio e di gestione interdisciplinare) costituisce il pilastro per raggiungere questi obiettivi (7,16,49) (vedi figura 1.5)

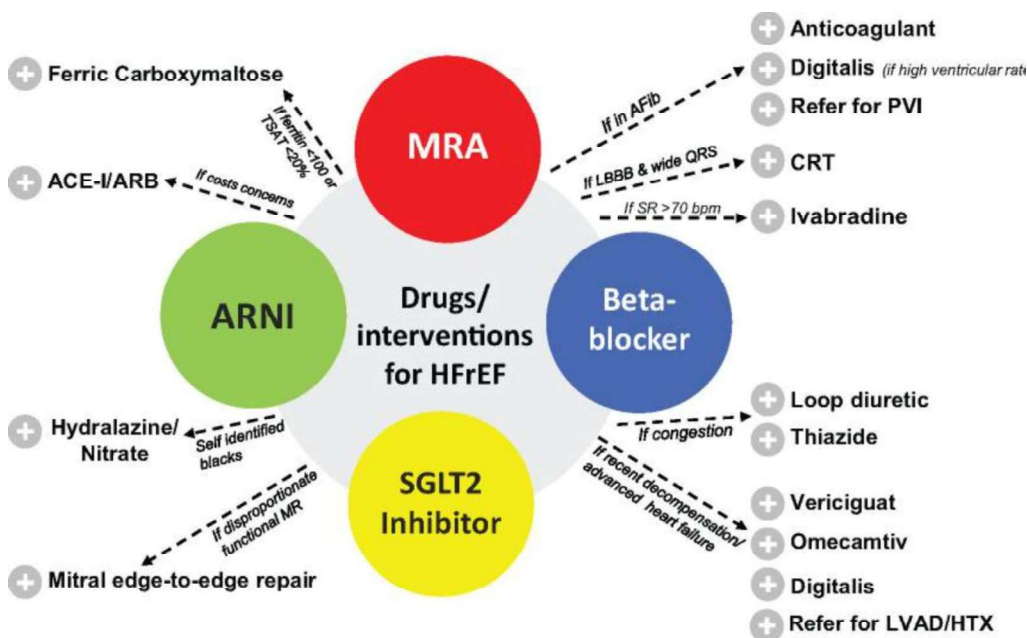


Fig1.5. Trattamento farmacologico, interventistico e con dispositivi per l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) (49)

In pratica, ciò significa che ogni paziente con HFrEF deve essere considerato non solo sul piano dei sintomi (edema, dispnea, affaticamento) ma anche in termini prognostici

(sopravvivenza, ri-ospedalizzazioni) ed economici (costo-ospedalizzazione, gestione cronicità).

La figura 1.12 riassume l'algoritmo terapeutico proposto dalle ultime Linee Guida ESC del 2021 per la gestione dell'insufficienza cardiaca a FE ridotta.

L'algoritmo terapeutico proposto (16) per la gestione dell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta propone di inserire in terapia sin da principio: ACE-i, beta-bloccanti, MRA, SGLT-2 inibitori e diuretici dell'ansa. Successivamente è possibile ottimizzare ulteriormente la terapia mediante il ricorso a "device therapy" con ICD o CRT-D.

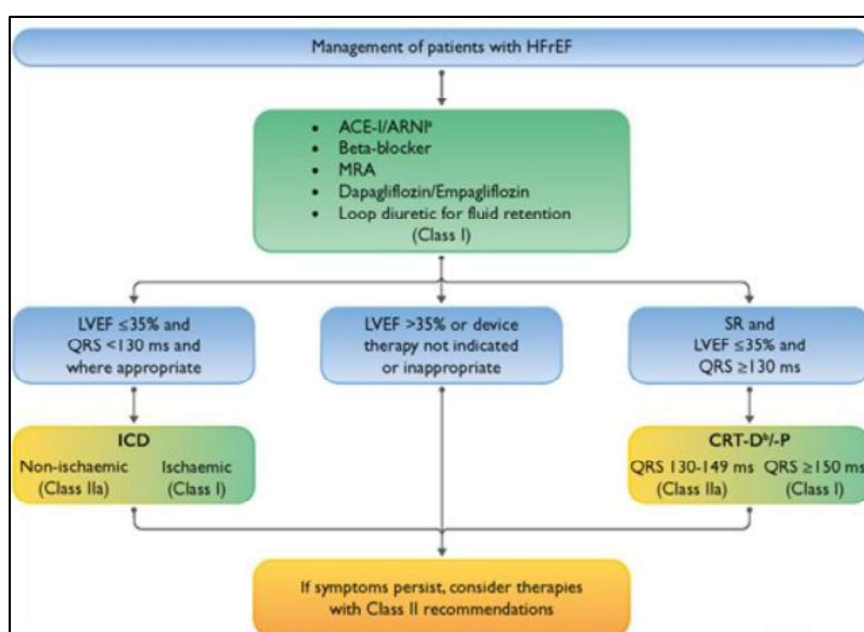


Figura 1.6. Gestione dei pazienti con HFrEF. Implementare sin da subito ACE-i, beta-bloccanti, MRA, SGLT-2 inibitori e diuretici dell'ansa per la ritenzione idrica. Solo dopo, cercare di ottimizzare ulteriormente la terapia mediante il ricorso a "device therapy" con ICD o CRT-D(16).

La terapia ottimizzata raccomandata per HFrEF (Classe I, livello di evidenza A) è caratterizzata dalla combinazione di quattro classi farmacologiche, che insieme costituiscono la cosiddetta "quadruple therapy" o "four-pillar therapy". Questa strategia terapeutica è indicata, salvo controindicazioni specifiche, in tutti i pazienti idonei.

Le quattro classi con descritto accanto il razionale dell'utilizzo sono:

- **Inibitori del sistema renina-angiotensina / antagonisti del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI) / ARB.** Questa categoria include gli ACE-inibitori, gli ARB e, in posizione di superiorità, gli ARNI (sacubitril/valsartan). Questi farmaci sono stati i primi a dimostrare una riduzione significativa della mortalità e delle ospedalizzazioni nei pazienti con HFrEF, come dimostrato dallo studio PARADIGM-HF, che ha sancito la superiorità di sacubitril/valsartan rispetto all'enalapril. (50)
- **Beta-bloccanti.:** I beta-bloccanti rappresentano un cardine terapeutico per la loro capacità di ridurre mortalità e riospedalizzazioni, migliorando la funzione ventricolare e la sopravvivenza quando associati ad ACE-i o ARNI. I trial MERIT-HF, COPERNICUS e CIBIS-II ne hanno consolidato il ruolo (51–53).
- **Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA):** ulteriori riduzioni di mortalità e ospedalizzazioni, in aggiunta ai due precedenti. I trial RALES (spironolattone), EPHESUS (eplerenone) e EMPHASIS-HF (eplerenone) ne hanno consolidato il ruolo (54–56). Di recente è entrato nella pratica clinica anche il finerenone, un MRA non steroideo, ad oggi approvato nei pazienti affetti da diabete mellito e malattia renale cronica per la prevenzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD)(57) (58)
- **Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)** (es. dapagliflozin, empagliflozin) indipendentemente dalla presenza di diabete: riconosciuti come classe I nelle linee guida ESC 2021 per HFrEF sia con che senza diabete; i trial recenti (es. DAPA-HF, EMPEROR-Reduced (3,5)) hanno evidenziato significativi benefici in termini di mortalità e ospedalizzazioni.

Tuttavia, non è sufficiente che i 4 farmaci “disease-modifying” vengano semplicemente prescritti: la reale ottimizzazione, cioè la combinazione precoce, simultanea e a dosi efficaci dei quattro pilastri (ARNI, beta-bloccante, MRA, SGLT2-inibitore), rappresenta l'elemento cruciale per ottenere i massimi benefici in termini di sopravvivenza e riduzione degli eventi.

L'implementazione della GDMT quindi deve considerare due aspetti fondamentali: inizio precoce e sincronizzazione/orchestratura dei farmaci

Circa il primo aspetto Le evidenze mostrano che l'effetto benefico delle terapie fondamentali si osserva già nelle prime settimane dall'inizio. Ad esempio, review recenti evidenziano che l'effetto sulla mortalità o ospedalizzazioni può emergere già a 2-4 settimane dopo l'inizio della terapia. (59)

Le linee guida ESC 2023 sottolineano che la farmacoterapia è il cardine del trattamento per HFrEF e « “Pharmacotherapy should be implemented before considering device therapy» (classe di evidenza IB) per i pazienti candidati(7). Inoltre il consiglio è di avviare la terapia entro e al più presto dopo la stabilizzazione clinica.

Il secondo aspetto punta sulla sequenza e sincronicità dell'avvio della terapia. Recenti studi (es. STRONG-HF)(60) suggeriscono che un avvio rapido e contemporaneo o quasi dei farmaci della terapia fondamentale (anche durante la degenza o immediatamente dopo la dimissione) è associato a migliori risultati rispetto alla titolazione lenta.

L'idea centrale è che l'effetto dei singoli farmaci sia additivo e sinergico: ogni classe agisce su differenti vie fisiopatologiche dello scompenso (neuro-ormonale, emodinamica, renale e metabolica), determinando una riduzione cumulativa del rischio e bisogna evitare che la progressione terapeutica si dilati nel tempo, con conseguente “perdita” di potenziale beneficio.

Pertanto, la prescrizione e l'ottimizzazione tempestiva dei quattro farmaci non è solo raccomandata, ma rappresenta lo standard di cura per la HFrEF secondo le evidenze attuali. Questi dati, ripresi nelle update delle Linee Guida ESC 2023 e confermati da Savarese et al. nel registro Swedish Heart Failure (SwedeHF) Registry (61) e da Rosano, Volterrani e Seferovic (62) sottolineano che la prescrizione tempestiva e sincrona dei quattro pilastri non è solo raccomandata, ma rappresenta oggi lo standard di cura nella HFrEF. In tal senso, la logica di trattamento “step-wise” tradizionale, basata sull'introduzione graduale dei farmaci, è oggi superata in favore di un approccio “parallel initiation”, che permette di ottenere benefici clinici misurabili già nelle prime settimane di trattamento (riduzione NT-proBNP, miglioramento sintomi, diminuzione eventi).

Accanto alla quadruple therapy, i diuretici dell'ansa (es. furosemide, torasemide, bumetanide) rivestono un ruolo cruciale nella gestione dei pazienti con HFrEF sintomatici. Il loro effetto principale è la riduzione della congestione venosa e degli edemi, migliorando rapidamente la dispnea, l'affaticamento e la tolleranza all'attività fisica(63).

È importante sottolineare che i diuretici non hanno dimostrato effetti sulla sopravvivenza né sulla riduzione delle riospedalizzazioni; pertanto, la loro funzione è palliativa e sintomatica, ma fondamentale per la qualità della vita e la stabilizzazione clinica dei pazienti congesti. Il loro uso deve essere personalizzato e adattato nel tempo, evitando ipotensione, ipokaliemia o peggioramento della funzione renale(64).

In pratica, i diuretici vengono utilizzati come terapia di supporto, mentre la riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni è garantita dalla GDMT ottimizzata (ARNI/ACE-i, beta-bloccante, MRA, SGLT2i). Nei pazienti ricoverati per scompenso acuto, i diuretici sono spesso somministrati per via endovenosa con titolazione attenta, prima dell'inizio o durante l'ottimizzazione della terapia "four-pillars". Gli effetti dei diuretici sulla mortalità e sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono incerti, per tale motivo non vanno mai utilizzati da soli.

Oltre ai quattro pilastri fondamentali, le linee guida e la letteratura recente sottolineano che in pazienti con HFrEF che persistono in peggioramento nonostante ottimizzazione della GDMT, possono essere prese in considerazione terapie aggiuntive. Una di queste è il Vericiguat, uno stimolatore della guanilato ciclasi solubile (sGC), che agisce bypassando il deficit di via NO-sGC-cGMP presente nell'insufficienza cardiaca avanzata (65).

Lo studio VICTORIA ha mostrato che Vericiguat riduce il rischio di morte cardiovascolare e ospedalizzazione in pazienti con HFrEF avanzata nonostante terapie ottimali (66)

Nella pratica clinica, Vericiguat va considerato come opzione in pazienti che, nonostante la GDMT ottimizzata (o quasi), presentano ancora decompensazioni ricorrenti o deterioramento della funzione ventricolare e sono candidati a terapia avanzata. Deve essere visto non come alternativa ai quattro pilastri, ma come complemento in un quadro di trattamento personalizzato.

Infine oltre alle terapie generali considerate altre terapie sono appropriate da considerare in pazienti selezionati. Queste sono trattate in dettaglio nelle sezioni dedicate delle linee guida ESC 2021. Alcune delle principali (ovvero quelle con indicazioni di mortalità/ospedalizzazione di Classe I e IIa) sono illustrate nella figura sotto acquisita dalle linee guida.

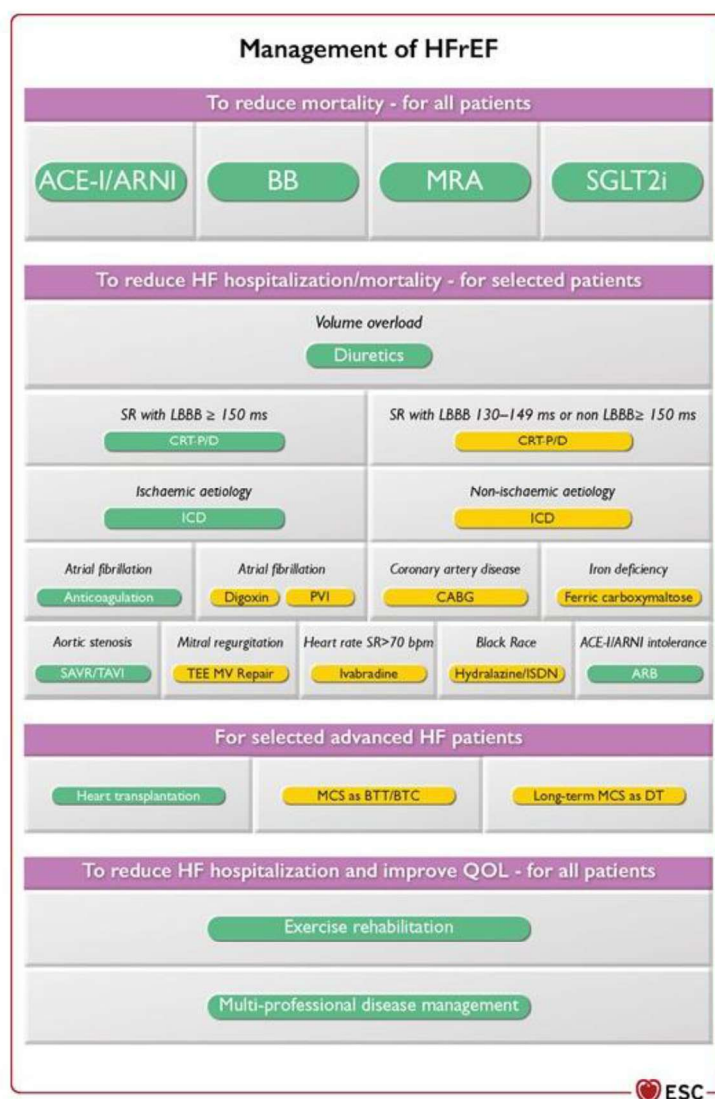


Fig 1.6. Panoramica fenotipica strategica della gestione dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta(63).

Nonostante le raccomandazioni, la piena implementazione della quadruple therapy nella pratica clinica rimane sotto-ottimale. Alcuni contributi recenti chiariscono le barriere e le strategie di miglioramento.

- Savarese G. et al. (67) hanno condotto un sondaggio internazionale tra cardiologi della HF Association/ESC Council: sebbene l'87 % dei rispondenti fosse "a proprio agio" con la quadruple therapy, solo il 12 % stimava che >90 % dei pazienti eleggibili la ricevessero. Le principali barriere percepite: ipotensione (70 %), aumento della creatinina (47 %), iper-potassiemia (45 %), aderenza del paziente (42 %).

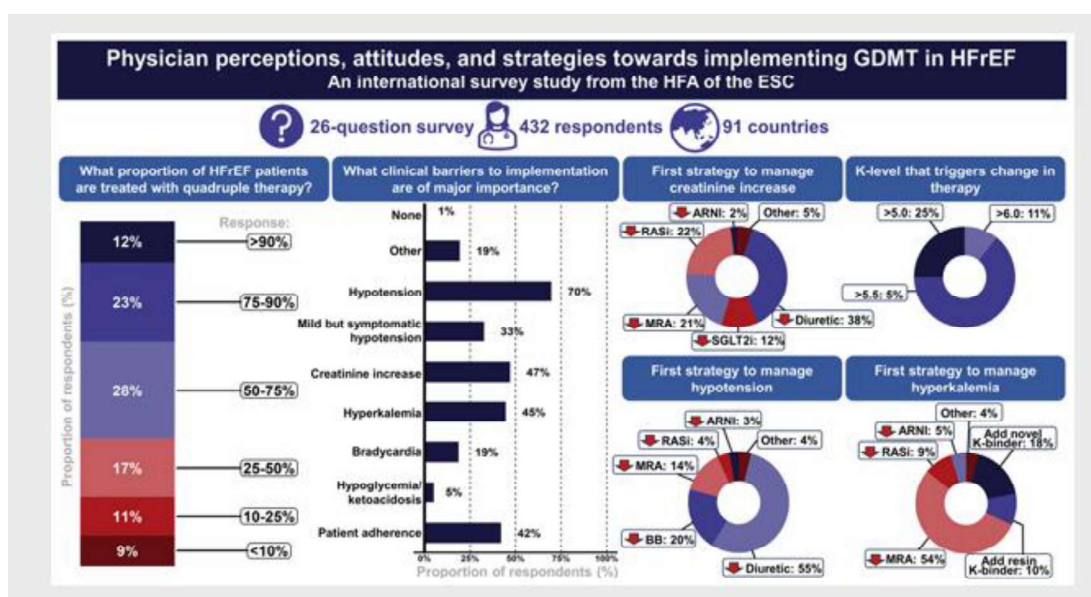


Fig 1.7. Percezioni dei medici sullo stato attuale e sulle strategie per migliorare l'implementazione della terapia medica basata sulle linee guida (GDMT) nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF).(67)

- Volterrani M. et al.(68) hanno analizzato l'implementazione della terapia in Europa: nonostante l'evidenza, l'adesione alle terapie raccomandate e il raggiungimento delle dosi target restano ancora subottimali, con impatto negativo su sopravvivenza e ricoveri.
- Un'analisi del registro HELP-HF(69) (Tomasoni et al., 2023) mostra che in pazienti con HFrEF avanzata, meno del 60 % ricevono MRA e solo circa il 22 % raggiunge ≥ 50 % della dose target di ACEi/ARB/ARNI; il trattamento con BB e ACEi/ARB/ARNI era associato a riduzione di morte o ospedalizzazione (HR ~ 0.63 e 0.74).

Queste evidenze suggeriscono la necessità di strategie operative mirate a ridurre l'inerzia terapeutica: cliniche di insufficienza cardiaca, titolazione rapida, monitoraggio intensivo, educazione paziente e medico, infrastrutture adeguate.

1.6.1 TERAPIA PERSONALIZZATA E PROFILAZIONE DEL PAZIENTE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Negli ultimi anni, si è affermato il concetto di terapia personalizzata, che mira a profilare il paziente in base a caratteristiche cliniche, biomolecolari e fenotipiche al fine di massimizzare la risposta terapeutica. Come sottolineato da Volterrani et al.(68) e Savarese e Rosano(70), l'approccio moderno va oltre le linee guida universali, mirando a una gestione realmente *patient-tailored*.

- **Profilazione clinica e comorbidità.** Età, fragilità, pressione arteriosa, funzione renale, frequenza cardiaca e comorbidità (diabete, BPCO, obesità, anemia) influenzano la tolleranza e la scelta delle classi farmacologiche(70,71). . Ad esempio, nei pazienti con ipotensione sintomatica, può essere appropriato avviare inizialmente SGLT2i o MRA, rinviando l'ARNI; viceversa, nei pazienti con tachicardia e FE molto ridotta, la priorità spetta ai beta-bloccanti.(72)
- **Profilazione biologica e biomarcatori.** L'impiego di NT-proBNP, troponina, ST2 e GDF-15, associato a parametri ecocardiografici avanzati, consente una migliore stratificazione del rischio e una guida alla decisione terapeutica(70). In prospettiva, la combinazione con dati genetici e metabolomici potrà favorire un approccio di precision medicine nello scompenso cardiaco.
- **Personalizzazione dinamica e rivalutazione periodica.** La terapia nello scompenso è un processo dinamico e adattivo: richiede rivalutazione continua della risposta, della tolleranza e del rischio residuo. Come evidenziato da Volterrani e Rosano (70), un approccio personalizzato aumenta l'aderenza, riduce gli effetti collaterali e migliora gli outcome clinici.

La **gestione moderna dell'HFrEF** si basa dunque su due pilastri concettuali:

1. **Standardizzazione dell'approccio terapeutico**, attraverso l'applicazione sincrona della **quadruple therapy**;

2. **Personalizzazione della cura**, tramite la **profilazione clinico-biologica** e la **flessibilità terapeutica** in base alle caratteristiche individuali del paziente.

Questa integrazione tra **evidence-based medicine** e **precision medicine** rappresenta oggi la frontiera più avanzata nella cura dello scompenso cardiaco cronico.

1.7 DISPOSITIVI IMPIANTABILI PER LA PREVENZIONE DELLA MORTE IMPROVVISA E RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Gli **ICD** (implantable cardioverter-defibrillator) rappresentano uno strumento fondamentale nella gestione delle aritmie ventricolari potenzialmente letali e, nel caso dei sistemi transvenosi, possono prevenire episodi di bradicardia significativa.

Il loro impiego si distingue in due principali contesti clinici:

- **Prevenzione primaria:** indicata in pazienti con insufficienza cardiaca sia ischemica (classe I-A) sia non ischemica (classe IIa-A), con NYHA II-III e frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\leq 35\%$, dopo almeno 3 mesi di terapia medica ottimizzata per lo scompenso di natura non ischemica e dopo almeno 40 gg per lo scompenso di natura (73). Non è raccomandata nei pazienti con sintomi severi, refrattari alla terapia medica (NYHA IV) o entro 40 giorni da un infarto miocardico acuto (classe III).
- **Prevenzione secondaria:** indicata in soggetti che hanno già subito un'aritmia ventricolare instabile o un arresto cardiaco recuperato, con aspettativa di vita superiore a 1 anno e senza cause reversibili, purché l'evento non sia avvenuto entro 48 ore da un episodio ischemico acuto (classe I-A) (74) (75).

La **terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)** è mirata a correggere l'asincronia elettro-meccanica nei pazienti selezionati. Essa ha mostrato benefici significativi in termini di mortalità, ospedalizzazioni, miglioramento della funzione ventricolare e qualità di vita (76). La CRT può indurre un rimodellamento cardiaco inverso, che sembra meno pronunciato nei pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica (77).

Studi clinici indicano che i pazienti con **blocco di branca sinistro (BBS)** rispondono meglio alla CRT rispetto a coloro con morfologia non-BBS, poiché il BBS rappresenta un disturbo avanzato della conduzione ventricolare; associato a alterazioni

strutturali, il rischio di mortalità aumenta (78). Tuttavia, rimane dibattuto se la risposta alla CRT dipenda maggiormente dalla durata o dalla morfologia del QRS.

Le attuali raccomandazioni ESC per la CRT (6) comprendono:

- Pazienti in ritmo sinusale con $QRS \geq 150$ ms e BBS, $LVEF \leq 35\%$, nonostante terapia medica ottimizzata (classe I-A).
- Pazienti con HFrEF, anche in fibrillazione atriale, che richiedono pacing ventricolare per blocco atrio-ventricolare avanzato, indipendentemente dalla durata del QRS o dalla classe NYHA (classe I-A).
- Pazienti sintomatici con $QRS \geq 150$ ms e morfologia non-BBS o con QRS 130-149 ms e BBS (classe IIa-B).
- Può essere considerata nei pazienti con QRS 130-149 ms e morfologia non-BBS (classe IIb-B)(79) (80) (81)
- La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) non è raccomandata nei pazienti con durata del QRS <130 ms che non hanno indicazione al pacing per blocco atrio-ventricolare di alto grado (III)

CAPITOLO 2. INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2 (SGLT-2) NELLO SCOMPENSO CARDIACO CON FE RIDOTTA.

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), Gli SGLT2-i, anche chiamati gliflozine, sono farmaci inizialmente sviluppati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Tuttavia, numerosi studi clinici hanno evidenziato che essi possiedono effetti benefici anche nei pazienti con scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza di diabete. Le evidenze a supporto dell'uso degli SGLT2-i nell'HFrEF derivano principalmente da due grandi RCT, il DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) (82) e l'EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) (83). In entrambi gli studi il risultato è stato una riduzione pari al 25-26% dell'endpoint primario composito, ricovero per scompenso cardiaco e morte cardiovascolare. È importante sottolineare che in entrambi gli studi l'uso della terapia medica raccomandata per l'HFrEF era ottimale (~95% dei pazienti trattati con betabloccanti e ~71% trattati con antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi in entrambi gli studi; 83% trattati con RASi nel DAPA-HF, 70% nell'EMPEROR-Reduced). I risultati di questi studi hanno portato ad ampliare il numero di farmaci raccomandati dalle linee guida internazionali per il trattamento dello scompenso cardiaco. Pertanto, la combinazione di effetti emodinamici, metabolici e renali delle gliflozine ha giustificato la loro inclusione nella **quadruple therapy (ARNI, beta-bloccante, MRA, SGLT2i)**, raccomandata dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) che dell'American College of Cardiology/American Heart Association(48) per HFrEF (7,63).

2.1 INIBITORI SGLT2 NELLO SCOMPENSO CARDIACO: MECCANISMI E EFFETTI TERAPEUTICI

Nonostante la solida evidenza a favore dell'utilizzo degli SGLT2-inibitori nei pazienti con scompenso cardiaco, i meccanismi biologici alla base dei benefici clinici non sono ancora del tutto chiariti. Gli effetti noti, come la glicosuria e la modesta

natriuresi, non sembrano spiegare appieno i risultati positivi osservati anche nei pazienti normoglicemici. Per questo motivo, sono stati ipotizzati ulteriori meccanismi, quali il miglioramento della funzione endoteliale, la modulazione del sistema nervoso simpatico, l'aumento della produzione di eritropoietina e l'ottimizzazione dell'omeostasi ionica dei cardiomiociti. Rimane tuttavia aperto il dibattito sul peso relativo di questi effetti: non è ancora chiaro se i benefici derivino principalmente dall'azione emodinamica sul tubulo renale o se essa rappresenti solo uno dei molteplici contributi (75). In condizioni fisiologiche, il glucosio filtrato a livello renale — circa 160-180 g/die — viene quasi completamente riassorbito nel tubulo prossimale, per cui l'urina è normalmente priva di glucosio. Quando la glicemia supera la “soglia renale” (circa 180 mg/dl), il riassorbimento tubulare diventa insufficiente, portando alla comparsa di glucosio nelle urine, fenomeno noto come glicosuria (84)

Il riassorbimento del glucosio è mediato principalmente dal co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), localizzato nei segmenti S1 e S2 del tubulo prossimale, responsabile del 90% circa del glucosio filtrato. La quota residua viene riassorbita dal SGLT1, presente nei segmenti più distali del tubulo (84)

Gli **SGLT2i** agiscono bloccando il co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 a livello del tubulo prossimale renale, aumentando l'escrezione urinaria di glucosio e sodio e riducendo la glicemia plasmatica senza dipendere dall'insulina, limitando così il rischio di ipoglicemia (85) (figura 2.1)

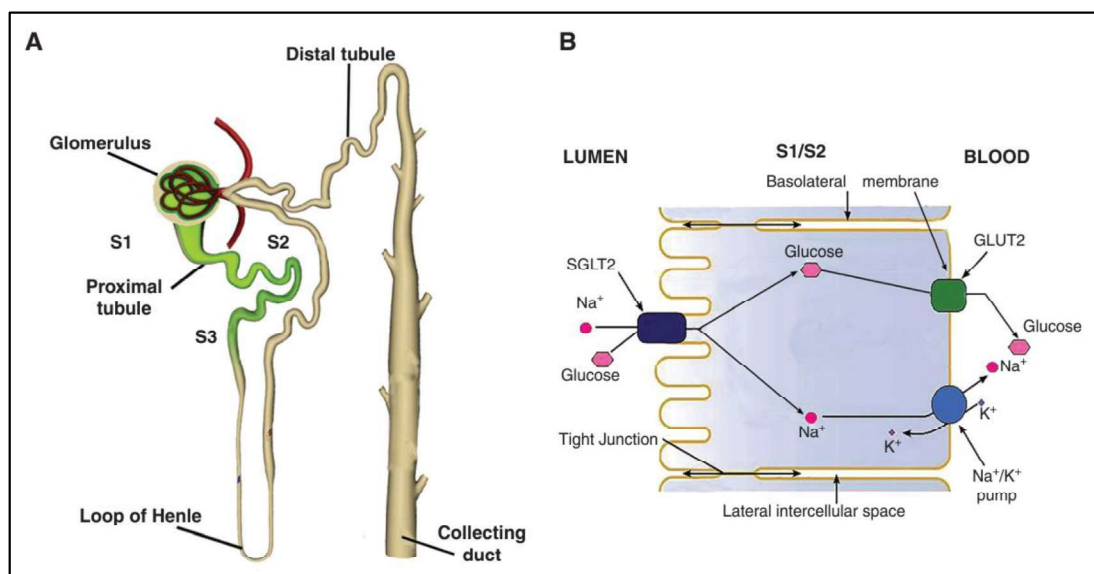


Figura 2.1. A. Organizzazione del nefrone corticale. In condizioni fisiologiche il glucosio passa liberamente nel filtrato glomerulare, ma è completamente riassorbito nel tubulo prossimale a livello di S1 ed S2 grazie a SGLT2 (soglia renale del glucosio 180 mg/dl). B. Modello di riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare ad opera dell'epitelio che riveste i segmenti S1 ed S2 del tubulo prossimale. Il glucosio viene riassorbito da SGLT2 seguendo il gradiente elettro-chimico del sodio per poi passare nel versante ematico tramite il GLUT2 presente nella membrana baso-laterale (86)

Oltre alla loro azione sulla glicemia, le gliflozine presentano altri possibili meccanismi d'azione che giustificerebbero il loro effetto significativo di protezione cardiovascolare che va oltre la semplice azione glicosurizzante ed ipoglicemizzante. Ulteriori effetti pleiotropici documentati includono (figura 2.2):

1. **Riduzione del volume plasmatico e della pressione arteriosa** grazie alla natriuresi e alla diuresi osmotica, con diminuzione del precarico e postcarico ventricolare.
2. **Modulazione del metabolismo cardiaco:** gli SGLT2i promuovono un passaggio dal metabolismo glucidico a quello lipidico, aumentando l'ossidazione degli acidi grassi e la chetogenesi epatica, effetti osservati anche a livello cardiaco e ritenuti alla base dei benefici cardiovascolari infatti l'aumentato utilizzo dei corpi chetonici, come fonte energetica è più efficiente per il miocardio (87) (88) (89)

3. **Effetti diretti sul tessuto cardiaco e renale:** riduzione dello stress ossidativo, infiammazione e fibrosi, migliorando la funzione miocardica e renale.
4. **Riduzione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale,** con conseguente aumento della pressione tubuloglomerulare e protezione renale (90,91).
5. **Incremento dell'ematocrito:** principalmente dovuto a emoconcentrazione, ma anche a stimolazione dell'eritropoiesi, associato a minore rischio di mortalità cardiovascolare (92) (93)
6. **Effetti sul tessuto adiposo:** diminuzione della produzione di leptina e riduzione del grasso periviscerale, perivasale ed epicardico, con implicazioni favorevoli su infiammazione e fibrosi cardiaca (94) (95) (96)
7. **Riduzione dell'HbA1c:** comparabile ad altri antidiabetici, ma con impatto superiore sugli outcome cardiovascolari. L'insorgenza precoce dei benefici suggerisce meccanismi non strettamente legati al glucosio (97)
8. **Azione antinfiammatoria e antiossidante:** riduzione di citochine pro-infiammatorie, stress ossidativo e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone(98) (99).
9. **Effetti sulla struttura cardiaca:** miglioramento della funzione diastolica e riduzione della massa ventricolare sinistra, mediati da effetti emodinamici e metabolici; inibizione dello scambiatore sodio/idrogeno riduce stress ossidativo e migliora l'efficienza meccanica dei cardiomiociti (100) (101) (102) (103)
10. **Altri effetti:** riduzione dell'acido urico, aumento dell'HDL, riduzione dei trigliceridi e diminuzione della steatosi epatica(104).

Questi meccanismi combinati contribuiscono a spiegare perché gli SGLT2i abbiano un impatto così significativo nella prevenzione di eventi cardiovascolari e renali nei pazienti con scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza di diabete.

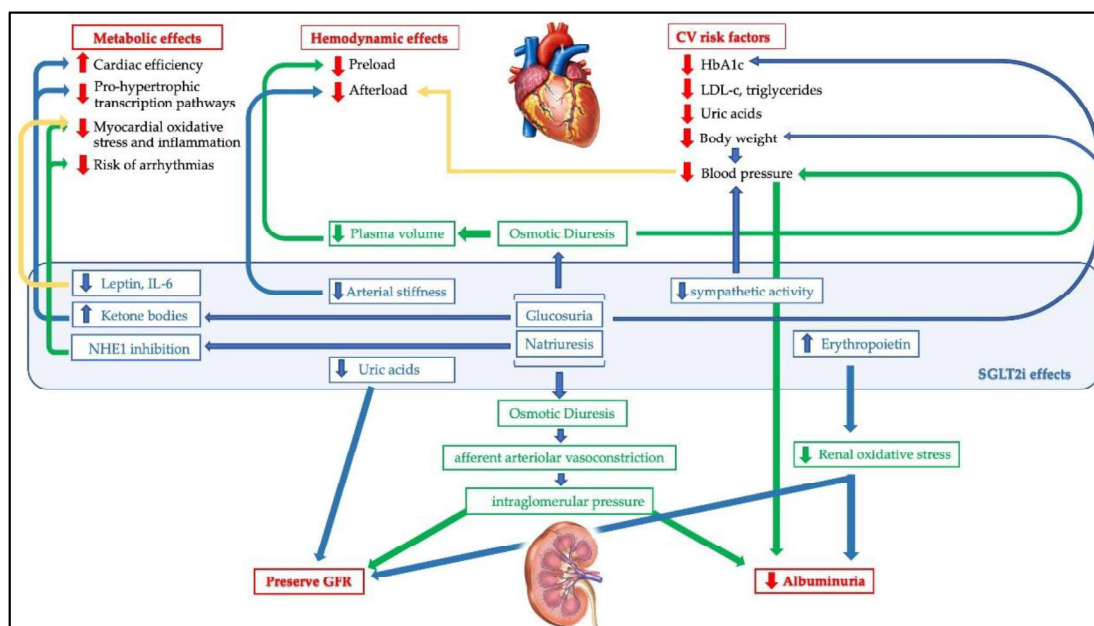


Fig2.2. Mappa dei principali meccanismi potenzialmente coinvolti nell'impatto cardiorenale degli inibitori del SGLT2.

Gli effetti emodinamici e metabolici delle gliflozine, insieme alla loro azione sui fattori di rischio cardiovascolare indipendenti, si intrecciano determinando un impatto positivo sugli esiti cardiovascolari. Inoltre, i loro effetti glicosurici e natriuretici favoriscono una riduzione del grado di albuminuria e contribuiscono a preservare il filtrato glomerulare (GFR).(105)

2.2 EVIDENZE CLINICHE: TRIAL SU SGLT2-I PRINCIPALI NELLO SCOMPENSO CARDIACO E MALATTIE CARDIOVASCOLARE

Gli SGLT2i sono stati studiati in numerosi trial clinici, sia in pazienti diabetici che non diabetici, con HFrEF o HFpEF. I principali trial che hanno definito il ruolo delle gliflozine nello scompenso cardiaco sono stati includono:

- **DAPA-HF** (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure)): studio multicentrico randomizzato doppio cieco (placebo contro dapagliflozin 10 mg/die aggiunto alla terapia standard) che ha valutato l'effetto di dapagliflozin in pazienti con HFrEF (LVEF $\leq 40\%$) con o senza diabete. Su un follow-up mediano di circa 18 mesi il farmaco ha ridotto significativamente il rischio di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso e peggioramento dello scompenso rispetto al placebo(82) .

- **EMPEROR-Reduced (empagliflozin):** studio randomizzato, doppio cieco (empagliflozin 10 mg/die vs placebo) in pazienti con HFrEF e con compromissione renale; follow-up mediano di circa 16 mesi. Lo studio ha confermato i benefici di empagliflozin in HFrEF in termini di riduzione rischio combinato di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco e miglioramento della funzione renale(83).
- **DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY:** hanno ulteriormente confermato l'effetto renoprotettivo degli SGLT2i, con riduzione del declino della funzione renale nei pazienti con scompenso cardiaco e/o malattia renale cronica(106,107) .
- **EMPEROR-Preserved e DELIVER:** studi in pazienti con HFpEF e frazione di eiezione preservata, che hanno dimostrato la riduzione di ospedalizzazioni per scompenso anche in questa popolazione(2,108).

Altri trial hanno evidenziato l'effetto protettivo cardiovascolare delle gliflozine, suggerendo che i benefici non si limitano al controllo glicemico, ma coinvolgono anche meccanismi emodinamici e metabolici che riducono gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici ad alto rischio:

- **EMPA-REG OUTCOME:** Questo studio ha incluso 7020 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare documentata. L'impiego di empagliflozin ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint composito primario, costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus (HR 0.86; $p = 0.04$) (92)
- **CANVAS:** Lo studio ha arruolato 10.142 pazienti con diabete mellito. Canagliflozin ha mostrato una riduzione del 14% del MACE complessivo ($p = 0.02$), sebbene le singole componenti dell'endpoint composito non abbiano raggiunto significatività statistica (109)
- **DECLARE-TIMI 58:** In questo trial sono stati arruolati 17.160 pazienti, molti dei quali senza storia nota di malattia cardiovascolare. Dapagliflozin non ha prodotto una riduzione significativa dei MACE nell'intera popolazione, ma nelle analisi di sottogruppo dei pazienti con CVD

documentata i risultati erano coerenti con quelli osservati negli altri studi (110).

Studio clinico (anno)	Popolazione studiata (n. pazienti inclusi nello studio)	Farmaco studiato	Endpoint primario	Risultati principali
Studi che hanno valutato la sicurezza cardiovascolare nei pazienti con DM2				
EMPA-REG OUTCOME (2016) ⁴	Pazienti con DM2, malattia cardiovascolare e eGFR >30 ml/min/1.73 m ² (n = 7020)	Empagliflozin 10 mg o 25 mg vs placebo	Ricovero per scompenso o morte cardiovascolare	HR 0.66; IC 95% 0.55-0.79; p<0.001
DECLARE-TIMI 58 (2019) ⁵	Pazienti con DM2, malattia cardiovascolare o multipli fattori di rischio e eGFR >60 ml/min/1.73 m ² (n = 17 160)	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	Ricovero per scompenso o morte cardiovascolare	HR 0.83; IC 95% 0.73-0.95; p=0.005
Studi che hanno valutato gli outcome correlati allo scompenso cardiaco in pazienti con scompenso e FEVS <40%				
DAPA-HF (2019) ⁶	Pazienti con scompenso cardiaco, classe NYHA ≥II, FEVS <40% (n = 4744)	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	Composito di peggioramento dello scompenso cardiaco (ricovero o necessità di terapia endovenosa) o morte per cause cardiovascolari	HR 0.74; IC 95% 0.65-0.85; p<0.001
EMPEROR-Reduced (2020) ⁷	Pazienti con scompenso cardiaco, classe NYHA ≥II, FEVS <40% (n = 3730)	Empagliflozin 10 mg vs placebo	Composito di ricovero per peggioramento dello scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari	HR 0.75; IC 95% 0.65-0.86; p<0.001
Studi che hanno valutato gli outcome correlati allo scompenso cardiaco in pazienti con scompenso e FEVS >40%				
EMPEROR-Preserved (2021) ¹³	Pazienti con scompenso cardiaco e FEVS >40% (n = 5988)	Empagliflozin 10 mg vs placebo	Composito di peggioramento dello scompenso cardiaco (ricovero o necessità di visita urgente) o morte per cause cardiovascolari	HR 0.77; IC 95% 0.67-0.87; p<0.0001
DELIVER (2022) ¹⁴	Pazienti con scompenso cardiaco e FEVS >40% (n = 6263)	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	Composito di peggioramento dello scompenso cardiaco (ricovero o necessità di visita urgente) o morte per cause cardiovascolari	HR 0.82; IC 95% 0.73-0.92; p<0.001

Tabella 1. Studi clinici randomizzati controllati che hanno valutato l'impatto dell'impiego di dapagliflozin e empagliflozin sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco (111)

In chi e quando?	Indicazioni	Pazienti con HFrEF indipendentemente dalla presenza di DM2
	Controindicazioni	Gravidanza o allattamento eGFR <20 o 25 ml/min/1.73 m ² per empagliflozin e dapagliflozin rispettivamente Ipovolemia o PAS <95 mmHg DM1 per mancanza di dati su efficacia e sicurezza Storia di chetoacidosi
Quale dosaggio?	Dapagliflozin Empagliflozin	Dose iniziale/di mantenimento 10 mg/die Dose iniziale/di mantenimento 10 mg/die
Come usarli?	Definire la funzione renale all'inizio della terapia e monitorarla regolarmente Monitorare la glicemia (soprattutto nei pazienti diabetici) Identificare eventuali fattori di rischio per chetoacidosi ed eliminarli Monitorare regolarmente il bilancio di liquidi, particolarmente se il paziente assume diuretici, se è anziano o fragile	
Effetti collaterali	Glicosuria: predisposizione ad infezioni fungine genito-urinarie Ipoglicemia: usare con cautela in associazione a insulina, sulfoniluree e altri insulino-secretagoghi Ipotensione: valutare lo stato di idratazione e ridurre o sospendere eventuale terapia diuretica in atto Chetoacidosi: da sospettare in caso di nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà a respirare, confusione, insolita fatica Fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier	

Tabella 2. Considerazioni pratiche per l'impiego degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta.(111)

2.3 RUOLO TERAPEUTICO E POSIZIONAMENTO DI SGLT2-I NELLA GDMT

Gli SGLT2i rappresentano oggi una terapia **fondamentale e disease-modifying** nello scompenso cardiaco (classe di evidenza IA)(7,63):

- Migliorano la **sopravvivenza cardiovascolare e totale**.
- Riduzione delle **ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso**.
- Effetti **renoprotettivi** e miglioramento della **qualità della vita**.

Inoltre, gli studi suggeriscono che l'inizio precoce degli SGLT2i, anche subito dopo la stabilizzazione clinica di uno scompenso acuto, è sicuro ed efficace (112). La loro azione sinergica con gli altri pilastri della GDMT li rende essenziali per l'ottimizzazione della terapia dello scompenso cardiaco.

CAPITOLO 3 – ACCOPPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO: BASI TEORICHE E IMPLICAZIONI CLINICHE

La relazione tra cuore e sistema arterioso rappresenta un nodo centrale nella fisiologia cardiovascolare. Interventi terapeutici capaci di migliorare simultaneamente la funzione ventricolare e la compliance vascolare possono rallentare la progressione dello scompenso cardiaco (HF) e influire positivamente sugli esiti clinici dei pazienti (13) (113)

Il cuore e le arterie non operano mai in isolamento: fattori di rischio cardiovascolare e patologie sistemiche possono compromettere entrambe le componenti, alterando l'equilibrio tra di esse. Questa disarmonia, presente sia in fasi subcliniche che in condizioni clinicamente manifeste, aumenta il rischio di eventi avversi (114) (115)

Le modificazioni strutturali e funzionali che coinvolgono simultaneamente ventricolo e vasi arteriosi, nonché la loro interazione dinamica, sono raccolte sotto il concetto di **accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC, ventricular-arterial coupling)**. Il VAC è considerato un indicatore chiave dell'efficienza globale del sistema cardiovascolare (13) e consente di valutare lo stato funzionale del cuore in connessione con l'albero arterioso nella sua **integrità** (116) (117).

Dal punto di vista funzionale, il VAC misura quanto il ventricolo sinistro riesce a generare pressione sufficiente per garantire una gittata sistolica efficace e quanto il sistema arterioso sia in grado di accogliere e distribuire il flusso ematico in maniera efficiente(118) (119) . Un rapporto ventricolo-arterioso equilibrato indica buona funzionalità cardiovascolare, mentre alterazioni del rapporto possono suggerire compromissione ventricolare, arteriosa o mista, richiedendo ulteriori valutazioni diagnostiche per definire strategie terapeutiche adeguate.

3.1 CONCETTO E MISURAZIONE DEL VAC

Il VAC nasce dall'idea di integrare in un unico indice due strutture strettamente interconnesse, ovvero il cuore e il sistema vascolare, sia dal punto di vista anatomico sia funzionale (120) (121) (122).

Entrambe le componenti vengono quantificate tramite il parametro **elastanza**, che esprime la variazione di pressione per unità di volume (mmHg/ml). In termini pratici, il VAC si calcola come rapporto tra **elastanza arteriosa (Ea)** ed **elastanza telesistolica ventricolare (Ees)**:

$$\text{VAC} = \text{Ea}/\text{Ees} \quad (123)$$

- **Elastanza arteriosa (Ea):** rappresenta la resistenza totale che il sistema arterioso oppone all'eiezione ventricolare, combinando componenti statiche e dinamiche del post-carico. L'Ea riflette quindi la “rigidità funzionale” del sistema arterioso e varia in base al tono periferico, alla frequenza cardiaca e alle condizioni generali del sistema cardiovascolare. Un aumento di Ea indica maggiore ostacolo al lavoro ventricolare e può ridurre l'efficienza della contrazione sistolica(123).
- **Elastanza telesistolica ventricolare (Ees):** indica la capacità contrattile intrinseca del ventricolo sinistro ed è un indice della sua rigidità. Valori elevati di Ees corrispondono a ventricoli più rigidi, che devono generare pressioni maggiori per mantenere la gittata. Diversamente da Ea, Ees è relativamente indipendente dal carico e consente quindi di valutare la performance intrinseca del miocardio. Tuttavia, Ees è influenzata da massa ventricolare, geometria, contrattilità intrinseca e stimoli inotropi mediati dal sistema nervoso autonomo(124) (125).

3.2 MECCANICA VENTRICOLO ARTERIOSA ATTRAVERSO LE CURVE PRESSIONE-VOLUME.

La relazione tra il ventricolo sinistro e il sistema arterioso può essere efficacemente descritta mediante l'analisi delle **curve pressione-volume**, che rappresentano graficamente le variazioni simultanee di pressione e volume durante l'intero ciclo cardiaco. Questo approccio, introdotto grazie agli studi sperimentali di **Suga e Sagawa**, si basa su rilievi emodinamici ottenuti con microcateteri ad alta conduttanza in differenti condizioni di carico, permettendo di definire con precisione la **meccanica intraventricolare** (126).

La **figura 3.1** illustra un tipico loop pressione-volume: sull'asse delle ordinate è rappresentata la **pressione ventricolare sinistra**, mentre sull'asse delle ascisse compare il **volume ventricolare sinistro**. La configurazione chiusa del diagramma sintetizza le modificazioni di pressione e volume che si verificano durante le fasi di contrazione e rilasciamento del ventricolo durante il ciclo cardiaco (120) (94).

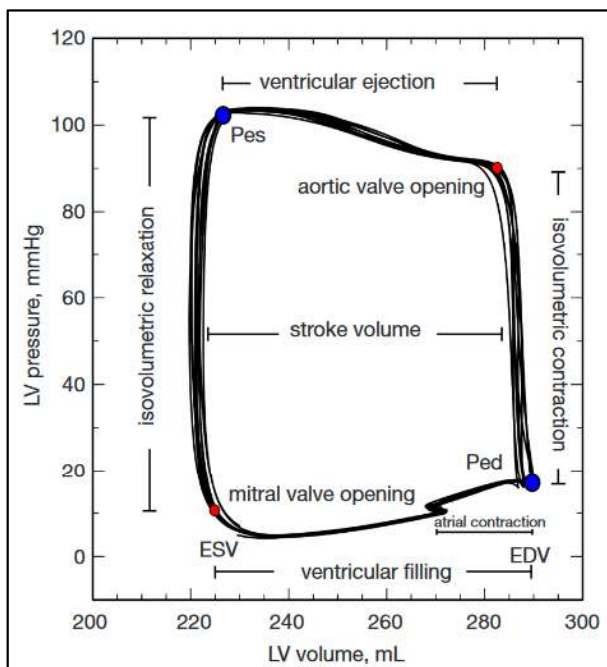


Figura 3.1 Curva pressione-volume. Rappresentazione grafica di un intero ciclo cardiaco. Sull'asse delle ordinate la pressione ventricolare sinistra; sull'asse delle ascisse il volume ventricolare sinistro. ESV: volume tele-sistolico ventricolare; EDV: volume tele-diastolico ventricolare. Pes: pressione tele-sistolica ventricolare; ped: pressione tele-diastolica ventricolare. (93)

3.3 FASI DEL CICLO CARDIACO RAPPRESENTATE DAL LOOP PRESSIONE-VOLUME

Le principali fasi del ciclo possono essere identificate all'interno del loop come segue:

- **Contrazione isovolumetrica:** fase in cui la pressione intraventricolare aumenta rapidamente a volume costante, poiché tutte le valvole sono chiuse.
- **Eiezione o contrazione isotonica:** inizia con l'apertura della valvola aortica, consentendo la fuoriuscita del sangue; la pressione resta elevata mentre il volume ventricolare diminuisce.
- **Rilasciamento isovolumetrico:** segue la chiusura della valvola aortica; il ventricolo si rilassa senza variazioni di volume, con conseguente rapido calo pressorio.
- **Riempimento diastolico (isotonico):** si verifica con l'apertura della valvola mitrale, determinando un aumento del volume intracavitario a basse pressioni per effetto dell'allungamento delle fibre miocardiche (127)

Dal tracciato pressione-volume è possibile derivare parametri fondamentali quali la **pressione telesistolica (Pes)**, la **pressione telediastolica (Ped)** e la **gittata sistolica (SV)**, calcolata come:

$$SV = EDV - ESV$$

dove **EDV** è il volume telediastolico e **ESV** il volume telesistolico.

3.4 DERIVAZIONE DEI PARAMETRI ELASTICI E SIGNIFICATO FISIOLOGICO

Le curve pressione-volume possono variare in funzione del **precarico** e del **postcarico**, producendo differenti configurazioni per ciascun ciclo cardiaco. Collegando i punti corrispondenti alle pressioni telesistoliche in condizioni di carico diverse, si ottiene la **relazione pressione-volume telesistolica (ESPVR)**, la cui pendenza definisce l'**elastanza telesistolica ventricolare (Ees)**(128). Questo parametro, espresso in mmHg/ml, quantifica la variazione di pressione prodotta da un'unità di variazione di volume ed è considerato un indice sensibile della **contrattilità miocardica** e della **rigidità ventricolare**.

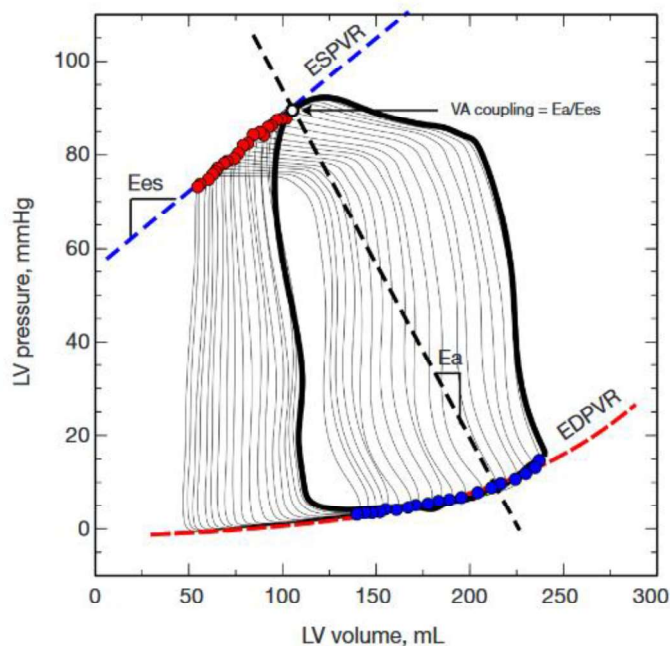


Figura 3.2. Curva pressione-volume. Relazione pressione tele-sistolica ventricolare/volume (ESPVR) (93)

Parallelamente, il comportamento del sistema arterioso può essere sintetizzato mediante il concetto di **elastanza arteriosa (Ea)**, che rappresenta la resistenza complessiva opposta dal compartimento arterioso all'eiezione ventricolare. Gli studi condotti da **Sunagawa e collaboratori**(129) (130) (131) hanno evidenziato una relazione pressoché lineare tra la **gittata sistolica** e la **pressione arteriosa telesistolica**: la pendenza di tale retta corrisponde appunto all'elastanza arteriosa.

L'analisi combinata di **Ees** e **Ea** consente di valutare l'**accoppiamento ventricolo-arterioso**, parametro integrato che riflette l'efficienza globale del sistema cardiovascolare e rappresenta un indicatore chiave per comprendere le modificazioni fisiopatologiche nello scompenso cardiaco e in altre condizioni emodinamiche.

3.5 IL LAVORO DEL CUORE: MECCANICA, ENERGIA E EFFICIENZA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Dal rapporto pressione-volume è possibile ricavare il lavoro miocardico, che rappresenta la quantità di energia meccanica sviluppata dal cuore durante il ciclo cardiaco.

Tradizionalmente, il lavoro cardiaco viene distinto in lavoro “esterno” e lavoro “interno”.

Il lavoro esterno, o lavoro sistolico, è quello effettivamente utile per spingere il sangue dal ventricolo nel sistema arterioso, mentre il lavoro interno è necessario per lo stiramento e l'allungamento delle fibre muscolari cardiache durante la contrazione e il rilasciamento.

In fisica, il lavoro è definito come una forza che causa lo spostamento di un oggetto, ed è misurato in joule.

In modo analogo, il cuore può essere considerato una pompa che, durante la sistole, sviluppa una forza per muovere un determinato volume di sangue all'interno dell'albero arterioso.

Nel compiere questa attività, il cuore produce dunque lavoro meccanico.

Dall'analisi delle curve pressione-volume è possibile calcolare il lavoro sistolico o stroke work (SW), che corrisponde all'area sottesa dalla curva stessa (132) (133). Assumendo che il ciclo cardiaco abbia una forma approssimativamente rettangolare, lo stroke work può essere stimato come il prodotto tra la base (EDV – ESV, cioè il volume telediastolico meno quello telesistolico) e l'altezza (ESP, la pressione telesistolica) :

$$SW = SV \times ESP.$$

I parametri presenti in questa relazione — gittata sistolica (SV), pressione telesistolica (ESP) e volumi ventricolari — sono a loro volta influenzati da variabili fisiologiche indipendenti.

In termini funzionali, lo stroke work rappresenta la quota di energia utile a mantenere un flusso ematico anterogrado efficace nel sistema arterioso .

Sebbene la gittata dei due ventricoli sia pressoché identica, le pressioni sviluppate risultano differenti, con valori maggiori nel ventricolo sinistro rispetto al destro.

Per generare questo lavoro, il miocardio deve convertire la propria energia potenziale (PE) in energia cinetica, necessaria per la contrazione. L'area compresa tra la relazione di elastanza telesistolica (ESPVR), la curva di riempimento diastolico (EDPVR) e la fase di rilasciamento isovolumetrico rappresenta l'energia potenziale, che può essere intesa come la frazione di energia ventricolare dissipata durante la fase di rilassamento isovolumetrico(126)

Il lavoro cinetico può essere espresso con la formula fisica $\frac{1}{2} m \times v^2$, dove m rappresenta la massa di sangue e v la velocità con cui esso viene espulso dal ventricolo attraverso la valvola semilunare. Questo valore è inferiore nel ventricolo destro a causa delle minori pressioni generate rispetto a quelle del ventricolo sinistro (94).

La somma tra il lavoro cardiaco e l'energia potenziale corrisponde all'energia meccanica totale prodotta dal ventricolo sinistro durante la sistole, nota come area pressione-volume (PVA).

È stato dimostrato che la PVA correla linearmente con il consumo miocardico di ossigeno, rappresentando un indice affidabile dell'efficienza energetica del cuore (134) (Figura 3.3).

Da tale concetto deriva il calcolo della performance o efficienza miocardica (LV efficiency), definita come il rapporto tra il lavoro sistolico e l'energia meccanica totale generata dal ventricolo sinistro:

$$\text{LV efficiency} \approx \text{SW} / \text{PVA}.$$

Numerosi studi, tra cui quelli condotti da Burkhoff e Sagawa, hanno evidenziato che l'efficienza cardiaca massima si ottiene quando l'accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC) è pari a 0,5 (135).

In questa condizione, l'elastanza arteriosa (E_a) risulta approssimativamente pari alla metà dell'elastanza telesistolica ventricolare (E_{es}).

Ciò corrisponde a un funzionamento ottimale del sistema cardiovascolare, in cui il cuore raggiunge la massima efficienza energetica producendo una **frazione di eiezione (LVEF)** di circa **60–65%**, valore considerato fisiologico in un soggetto sano.

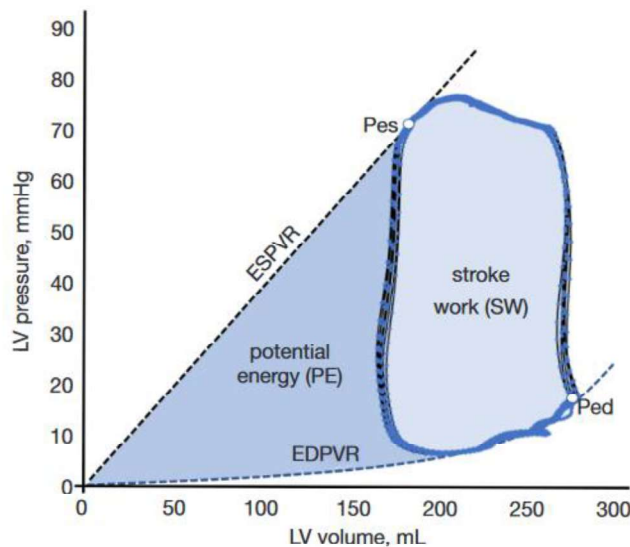


Figura 3.3. Modello di energetica ventricolare sinistra derivato dalle curve pressione-volume (93).

La relazione tra accoppiamento ventricolo-arterioso e frazione di eiezione può essere espressa matematicamente come:

$$\text{LVEF} = \text{Ees} / (\text{Ees} + \text{Ea})$$

Interpretando la LVEF come un indice di accoppiamento ventricolo-arterioso, si comprende perché in condizioni fisiologiche essa mantenga valori prossimi al 65%. In condizioni patologiche o di stress emodinamico, invece, il ventricolo sinistro tende a sacrificare parte della propria efficienza per massimizzare il lavoro prodotto, portando il rapporto Ea/Ees verso valori prossimi a 1 (Figura 3.4).

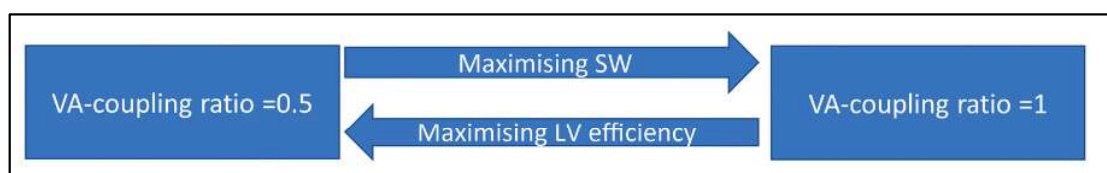


Figura 3.4. valori di VAC ed energetica ventricolare

In altre parole, il cuore in condizioni normali lavora per **ottimizzare il bilancio energetico e metabolico**, minimizzando il consumo di ossigeno e massimizzando l'efficienza contrattile.

Solo quando il sistema cardiovascolare è sottoposto a condizioni di sovraccarico o di stress prevale l'obiettivo di **massimizzare il lavoro meccanico**, con E_a ed E_{es} che tendono a uguagliarsi (136) (137)

3.6 DISACCOPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO: MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E IMPLICAZIONI FUNZIONALI

Il disaccoppiamento ventricolo-arterioso si verifica quando il rapporto E_a/E_{es} supera il valore di 1, condizione in cui si osserva una perdita di efficienza del lavoro cardiaco e una riduzione della performance globale del sistema cardiovascolare. In tale situazione, il ventricolo sinistro e l'albero arterioso non risultano più meccanicamente sincronizzati, con conseguente deterioramento della trasmissione dell'energia meccanica dal cuore ai vasi.

Quando il fattore iniziale del disaccoppiamento è rappresentato da un aumento delle resistenze periferiche — e quindi dell'elastanza arteriosa (E_a) — il cuore tenta di mantenere un adeguato accoppiamento ventricolo-arterioso incrementando la propria forza contrattile. Questo compenso, tuttavia, avviene a scapito di un maggiore dispendio energetico: il rapporto E_a/E_{es} può temporaneamente rimanere stabile, ma a prezzo di un incremento del lavoro cardiaco e di una riduzione dell'efficienza meccanica.

Un esempio tipico di questa condizione è rappresentato dal processo fisiologico di invecchiamento, in cui l'irrigidimento delle pareti arteriose e la conseguente ipertensione arteriosa determinano un aumento progressivo delle resistenze vascolari periferiche (138)

Nel tempo, questo meccanismo adattativo induce il ventricolo a sviluppare una ipertrofia concentrica, risposta compensatoria finalizzata a contrastare l'elevato post-carico.

Tale rimodellamento, pur inizialmente vantaggioso, risulta alla lunga maladattativo, poiché promuove il deterioramento della funzione ventricolare e l'instaurarsi di uno

scompenso cardiaco. L'ipertrofia concentrica, infatti, è tipica di tutte le condizioni in cui il ventricolo sinistro opera contro pressioni cronicamente elevate, come nell'ipertensione arteriosa o nella stenosi aortica. Con il progredire della malattia, l'aumento del lavoro richiesto al miocardio conduce a una dilatazione endocavitaria, dovuta alla perdita di capacità contrattile e al progressivo assottigliamento parietale, che si accompagna a un incremento della tensione di parete e a un'ulteriore espansione cavitaria. Questo circolo vizioso rappresenta il preludio alla comparsa di scompenso cardiaco diastolico, espressione clinica tipica dell'ipertrofia concentrica. Viceversa, quando il disaccoppiamento ventricolo-arterioso origina da una riduzione dell'elastanza telesistolica ventricolare (E_{es}) — come avviene nei casi di insufficienza ventricolare sinistra acuta — il mantenimento di un rapporto E_a/E_{es} fisiologico può essere perseguito solo tramite una diminuzione dell'elastanza arteriosa (E_a). In questi casi, il razionale terapeutico si fonda sull'impiego di vasodilatatori (come nitrati o nitroprussiato di sodio) e/o di inodilatatori (quali dobutamina), farmaci in grado di ridurre il post-carico e migliorare la performance ventricolare (126). Alla base dello scompenso cardiaco sistolico, invece, si riscontra una ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro, conseguente alla sovradistensione cronica e alla perdita della capacità contrattile. Ciò comporta una riduzione della gittata sistolica e della portata cardiaca, un aumento del volume telesistolico e della pressione intracavitaria telesistolica, con ulteriore dilatazione del ventricolo e aggravamento del quadro funzionale. In sintesi, mentre l'ipertrofia concentrica rappresenta il principale adattamento al carico pressorio, la dilatazione eccentrica riflette un sovraccarico di volume e una perdita di contrattilità. Entrambe le condizioni determinano un disaccoppiamento ventricolo-arterioso, con grave compromissione della meccanica cardiaca e dell'efficienza energetica globale del cuore. Di seguito, una tabella riassuntiva dei principali parametri derivati dall'analisi delle curve pressione-volume, utile per sintetizzare le variazioni emodinamiche associate alle diverse forme di accoppiamento e disaccoppiamento ventricolo-arterioso.

Parametro	Formula
Pressione telesistolica (ESP)	Pressione sanguigna sistolica x 0,9
Elastanza arteriosa (Ea)	ESP/gittata sistolica (SV)
Elastanza LV telesistolica (Ees)	ESP/volume telesistolico
Elastanza LV telediastolica (Eed)	EDP/volume telediastolico
Accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC)	Ea/Ees
Stroke work (SW)	ESP x SV
Energia potenziale (EP)	ESP x ESV/2
Area pressione-volume (PVA)	PE + SW
Efficienza del lavoro LV	100 x SW/PVA

Tabella 1. Principali parametri di meccanica ed energetica e relative formule

3.7 CALCOLO DELL'ACCOPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO

La misurazione diretta dell'**elastanza arteriosa** richiederebbe un approccio invasivo tramite cateterismo cardiaco. In pratica clinica, tuttavia, questa può essere stimata in modo non invasivo assumendo che la pressione telesistolica arteriosa corrisponda approssimativamente al 90% della pressione arteriosa sistolica. La formula utilizzata è:

$$Ea = 0.9 \times \frac{SBP}{SV}$$

dove SBP indica la pressione arteriosa sistolica misurata con bracciale e SV lo stroke volume del ventricolo sinistro(139) (140)

Per quanto riguarda l'elastanza telesistolica ventricolare (Ees), il metodo più accurato rimane quello invasivo descritto da Kono et al., che prevede il cateterismo cardiaco per ottenere curve pressione-volume in condizioni di carico variabile e stimare la ESPVR, la cui pendenza riflette l'elastanza ventricolare (118) .

Per semplificare la valutazione di Ees, sono stati sviluppati approcci basati su misurazioni a singolo battito, più rapidi ma meno precisi. Il metodo non invasivo più diffuso è quello di Chen et al., derivato dagli studi di Senzaki et al., che utilizza valori normalizzati e ponderati sulla popolazione (End(est)) (141).

Le informazioni necessarie per il calcolo di Ees possono essere raccolte tramite ecocardiografia Doppler e misurazioni non invasive della pressione arteriosa (15). In

questo modo è possibile stimare non solo Ees ed Ea, ma anche l'accoppiamento ventricolo-arterioso, lo stroke work (SW), l'energia potenziale (PE) e l'efficienza del ventricolo sinistro senza ricorrere a procedure invasive.

Secondo il metodo di Chen et al., l'elastanza telesistolica ventricolare può essere calcolata come:

$$Ees = \frac{DBP - (End(est) \times 0.9 \times SBP)}{End(est) \times SV}$$

dove DBP e SBP sono rispettivamente la pressione diastolica e sistolica, End(est) l'elastanza ventricolare normalizzata all'inizio della sistole e SV lo stroke volume misurato con Doppler (142).

Attualmente, calcolatori online e app, come iElastance, permettono di stimare rapidamente e in modo riproducibile l'accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC). Per calcolare lo stroke volume, queste applicazioni si basano su misure ecocardiografiche:

- Diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro in proiezione parasternale asse lungo.
- VTI del tratto di efflusso, misurato con Doppler pulsato.

La frazione di eiezione viene calcolata con il metodo biplano di Simpson dalle proiezioni apicali a 4 e 2 camere. Vengono inoltre considerati i tempi di pre-eiezione e di eiezione totale. Inserendo questi dati nell'app, il software calcola automaticamente i parametri di VAC secondo le formule precedentemente descritte.

Il metodo non invasivo di Chen, pur pratico, presenta alcuni limiti:

- Possibile inaccuratezza nelle misure Doppler.
- Assunto che End(est) rimanga costante in varie condizioni cliniche, che può non essere sempre valido patologiche(143) (144).

Nonostante ciò, rimane il metodo più indicato per la stima dell'accoppiamento ventricolo-arterioso nella pratica clinica (13) .

Secondo l'**attuale documento di consenso europeo** sul ruolo del VAC nella malattia cardiaca, i valori di riferimento sono:

- **Ea:** $2,2 \pm 0,8$ mmHg/mL
- **Ees:** $2,3 \pm 1,0$ mmHg/mL (13) .

Un rapporto Ea/Ees vicino a 1,0 (cut-off ottimale 0,7–1,0) indica un ventricolo sinistro e un sistema arterioso ben accoppiati, con lavoro efficiente. Valori $\geq 1,0$ suggeriscono invece un accoppiamento sub-ottimale e una ridotta efficienza ventricolare (131) (145).

3.8 ACCOPPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO: RILEVANZA CLINICA

L'accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC, rapporto Ea/Ees) ha dimostrato rilevanza prognostica in diverse condizioni cardiache e sistemiche, migliorando la stratificazione del rischio in scompenso, valvulopatie, coronaropatia e malattie sistemiche, come riportato nel documento di consenso ESC (13). Anche il **VAC del ventricolo destro**, valutato tramite strain e pressione arteriosa polmonare, si associa a peggior prognosi nello scompenso cronico (146).

In terapia intensiva, lo studio del VAC aiuta a valutare la gravità della compromissione cardiovascolare, prevedere outcome e guidare terapie emodinamiche (fluidi, vasopressori, inotropi) ventricolo-arterioso(147). Asanoi et al. hanno individuato tre pattern di VAC:

1. **Funzione sistolica normale:** VAC 0,5–0,7 → massima efficienza energetica.
2. **LVEF 40–50%:** VAC variabilmente alterato.
3. **LVEF < 40%:** VAC > 2 → grande suscettibilità a variazioni di Ea.(148)

Nello scompenso con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), la diminuzione di Ees porta a un aumento di Ea/Ees >1, riducendo la capacità di perfusione e attivando meccanismi compensatori (RAAS, sistema simpatico). La persistente attivazione di questi sistemi incrementa Ea, aggravando il disaccoppiamento e compromettendo l'efficienza cardiovascolare (149) (150). E' stata dimostrata una correlazione tra VAC con classe NYHA, peptidi natriuretici, LVEF, GLS e outcome avversi (148)

Studi su HFrEF acuto e cronico mostrano che valori di VAC alterati predicono peggiori outcome e mortalità (Ea/Ees >1,2 in pazienti con riacutizzazione di scompenso) (150). Trattamenti farmacologici (carvedilolo, sacubitril-valsartan, spironolattone) e interventi come la resincronizzazione cardiaca migliorano il VAC, aumentando l'efficienza energetica e riducendo la classe NYHA benefici(151) (152) (153) (154)

Nello scompenso con frazione di eiezione preservata (HFpEF), il disaccoppiamento ventricolo-arterioso deriva da rigidità ventricolare e arteriosa, con aumento dello stress parietale, riduzione della compliance e alterazioni della curva pressione-volume. Le comorbidità (ipertensione, obesità, diabete) contribuiscono a un ambiente pro-fibrotico, promuovendo il disaccoppiamento e aumentando il consumo energetico miocardico (155) (156)

Anche in cardiopatia ischemica cronica, la valutazione non invasiva del VAC permette di stimare la performance ventricolare globale. Ad esempio, una riserva di VAC ridotta durante stress o valori di VAC $>1,47$ sono associati a maggiore mortalità (155) (156)

3.9 LIMITI NELL'USO DEL VAC

1. **Elastanza arteriosa (E_a):** considerata come indice globale del post-carico, non riflette tutte le componenti dell'impedenza aortica, come la propagazione e le riflessioni d'onda arteriosa (157) (158)
2. **ESPVR rettilinea:** l'assunto di linearità dell'elastanza telesistolica ventricolare non rispecchia la curvilinearità reale di un ventricolo sano curvilinea(159).

Questi limiti devono essere considerati quando si interpreta il VAC nella pratica clinica, soprattutto per studi comparativi o per guidare decisioni terapeutiche.

3.10 ACCOPPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO DESTRO: CONCETTI E APPLICAZIONI CLINICHE

I principi dell'accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC) del ventricolo sinistro si applicano anche al ventricolo destro e al circolo polmonare. Il ventricolo destro è particolarmente sensibile all'aumento del post-carico polmonare, che può derivare da ipertensione polmonare, malattie polmonari croniche o embolia. Un carico eccessivo provoca stress meccanico, dilatazione, rimodellamento e scompenso. Il VAC destro integra carico arterioso e contrattilità ventricolare, misurando quanto il ventricolo si adatta al post-carico polmonare: quando la risposta contrattile (E_{es}) non compensa l'aumento di E_a polmonare, si verifica disaccoppiamento ventricolare(160) (161)

Il gold standard per la stima del VAC destro (R-VAC) è il cateterismo cardiaco destro(162) (163), ma approcci non invasivi basati su ecocardiografia e risonanza

magnetica sono oggi diffusi cardiaca(164) (165). Tra questi, il rapporto TAPSE/PAPS (escursione sistolica del piano anulare tricuspidale / pressione arteriosa polmonare sistolica) rappresenta una stima affidabile di R-VAC (166), validata in diversi studi (167) (168) (169) (170) (171) (172)e con valore prognostico indipendente dalla funzione ventricolare sinistra.

- **TAPSE:** misurata con ecocardiogramma transtoracico M-mode dalla proiezione apicale 4 camere.
- **PAPS:** stimata tramite velocità del rigurgito tricuspidale ($V_{max\ TR}$) e pressione atriale destra stimata dalla vena cava inferiore:

$$PAPS = 4(V_{maxTR})^2 + RAP$$

Cut-off per il VAC destro: <0,36 nei pazienti con scompenso e <0,31 in ipertensione polmonare (173) (174) (175)

Altri indici ecocardiografici includono $S'/PAPS$ e $RVFWLS/PAPS$, basati su TDI e speckle-tracking bidimensionale (176) (177). La risonanza cardiaca permette di stimare il rapporto Ea/Ees usando volumi ventricolari e stroke volume Ea/Ees (178)

Il VAC destro ha rilevanza prognostica: $RV\ GLS/PAPS$ e $RVFWLS/PAPS$ si associano a mortalità indipendentemente da NYHA, LVEF e biomarcatori(146).

Farmaci come sacubitril/valsartan e interventi di resincronizzazione cardiaca migliorano il R-VAC e gli outcome clinici destre(179) (180).

Lo strain longitudinale del ventricolo destro ($RV\ GLS$ e $RVFWLS$) valuta la deformazione miocardica e rileva disfunzione subclinica, con maggiore sensibilità rispetto a TAPSE o FAC destro (181) (182).

.Valori normali: $RVFWLS > -20\%$; valori $< -15\%$ indicano disfunzione significativa destra(183). Peggioramenti di 1% nello strain aumentano mortalità e rischio di ospedalizzazione (184) (185) (186) Il rapporto $RVFWLS/PAPS$ inferiore a 0,34%/mmHg indica scompenso destro clinico manifesto (177).

CAPITOLO 4. INSUFFICIENZA CARDIACA E BIOMARCATORI

L'insufficienza cardiaca (IC) rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello globale, con significative implicazioni economiche e sociali (23,187). La gestione dell'IC è complessa a causa della molteplicità di eziologie, dei meccanismi fisiopatologici eterogenei e delle risposte terapeutiche individuali(188). Tradizionalmente, diagnosi e trattamento si basano su valutazioni cliniche e peptidi natriuretici (NP), ormoni con funzione cardioprotettiva prodotti dai cardiomiociti in risposta a sovraccarico di pressione o volume (189). In particolare, il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il suo frammento N-terminale pro-BNP (NT-proBNP) sono stati storicamente considerati i “biomarcatori ideali” per la diagnosi e la stratificazione del rischio dell'IC, costituendo lo standard di riferimento per la valutazione di nuovi indicatori, sebbene studi più recenti abbiano identificato numerosi altri biomarcatori promettenti(41,190). L'eterogeneità dell'IC ha promosso l'adozione di un approccio di medicina di precisione, finalizzato a personalizzare le strategie terapeutiche in base alle caratteristiche individuali del paziente(190,191). In questo contesto, i progressi nelle discipline omiche — genomica, proteomica, metabolomica e trascrittomica — hanno consentito l'identificazione di numerosi biomarcatori non natriuretici(192). Tra questi figurano troponine ad alta sensibilità, proteina sST2 (soluble suppression of tumorigenesis-2), galectina-3, fattore di differenziazione della crescita 15 (GDF-15), pro-adrenomedullin mid-regionale e marcatori di disfunzione renale.

Oltre ai biomarcatori consolidati (come i peptidi natriuretici, le troponine e la galectina-3), accurati, sensibili e facilmente dosabili, stanno emergendo nuove molecole legate all'attivazione del sistema nervoso autonomo (SNA) come potenziali strumenti utili nella pratica clinica. Tra queste, un interesse crescente riguarda il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), una **neurotrofina** prodotta e rilasciata localmente e sistemicamente dai neuroni, la cui espressione è regolata dai **recettori**

adrenergici(193), recentemente riconosciuto come promettente biomarcatore per la prognosi e la stratificazione del rischio nell'IC(192,194). Questi biomarcatori forniscono informazioni complementari ai NP, migliorando la fenotipizzazione dei pazienti e guidando strategie terapeutiche più mirate. L'impiego di punteggi multi-biomarker, integrati con analisi omiche, promette di ottimizzare ulteriormente la personalizzazione della gestione clinica dell'IC (190). La ricerca di biomarcatori affidabili è fondamentale per migliorare diagnosi precoce, stratificazione del rischio e gestione terapeutica. I biomarcatori, definiti come parametri biologici misurabili e quantificabili indicativi di processi normali, patologici o risposte a terapie, devono essere accurati, interpretabili e in grado di fornire informazioni aggiuntive rispetto agli esami convenzionali, guidando diagnosi e trattamento (41,190,195). L'emergere di questi nuovi biomarcatori ha rivoluzionato la gestione dell'IC, offrendo strumenti per diagnosi precoce, stratificazione del rischio e terapie mirate, pur rimanendo sfide legate a standardizzazione, interpretazione dei dati, costo-efficacia e implicazioni etiche della medicina personalizzata. In questo capitolo verranno brevemente presentati i principali biomarcatori utilizzati per la prognosi e la stratificazione dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, con un'attenzione particolare ai peptidi natriuretici, e verrà introdotto un nuovo potenziale biomarcatore: il BDNF.

4.1 BIOMARCATORI NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA: DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI BIOMARCATORI

L'introduzione dei biomarcatori ha rivoluzionato la diagnosi, il trattamento e la gestione dell'insufficienza cardiaca (IC), una condizione cardiovascolare diffusa e di grande impatto(196). L'ampio utilizzo dei biomarcatori ha permesso un miglioramento significativo nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti e nella gestione personalizzata dei pazienti (189). Nell'IC, i biomarcatori sono generalmente classificati in base al meccanismo fisiopatologico che ne determina la produzione e alla loro utilità clinica (Figura 1)

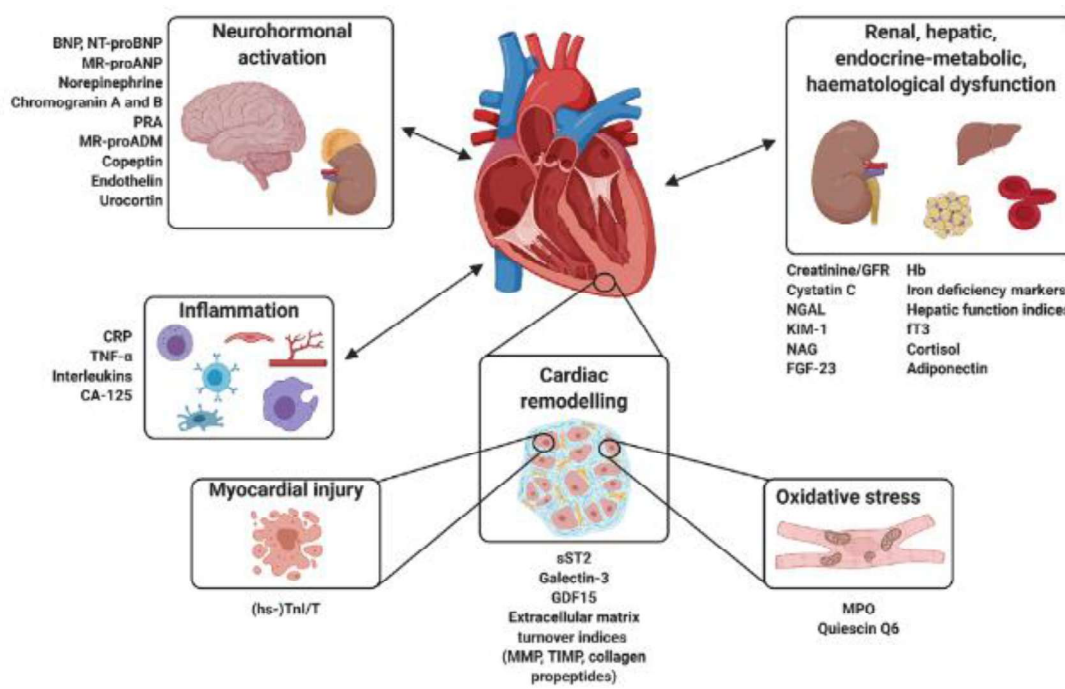


Figura 4.1. Principali meccanismi coinvolti nell'insufficienza cardiaca che portano alla produzione di biomarcatori specifici.(197)

Le principali categorie comprendono:

- **Peptidi natriuretici (NP)**, come il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento N-terminale pro-BNP (NT-proBNP), che si avvicinano maggiormente al concetto di “biomarcatori ideali” per l'IC e fungono da standard di riferimento per altri. Questi biomarcatori, prodotti in risposta allo stress cardiaco, sono fondamentali per la diagnosi, la stratificazione del rischio e la gestione dell'IC.
- **Marcatori di attivazione neuroormonale**, come norepinefrina e cromogranina, che riflettono la gravità dell'IC, e l'attività della renina plasmatica (PRA), predittiva di morte cardiaca.
- **Adrenomedullina (ADM) e il suo derivato mid-regionale pro-ADM (MR-proADM)**, sintetizzati in risposta a sovraccarico di volume o pressione, che hanno mostrato potenziale come marcatori prognostici (196).

- **Biomarcatori di danno cardiaco**, in particolare le troponine cardiache (TnT e TnI), essenziali nella stratificazione prognostica sia dell'IC acuta sia cronica.
- Altri biomarcatori emersi nell'ultimo decennio includono quelli correlati a rimodellamento miocardico, infiammazione e stress ossidativo (198).

Questa classificazione sottolinea la natura multifattoriale dell'IC e l'importanza di un approccio sfaccettato alla sua diagnosi e gestione. Ogni categoria di biomarcatori fornisce informazioni su aspetti diversi dell'insufficienza cardiaca, contribuendo a strategie terapeutiche più mirate ed efficaci (189).

Il riconoscimento della loro utilità da parte delle principali linee guida, come quelle dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (22) e della European Society of Cardiology (ESC)(63), in particolare per i peptidi natriuretici, ha rappresentato una svolta nella gestione dell'IC. Queste linee guida hanno evidenziato l'uso dei NP non solo per la diagnosi di IC, ma anche per la prognosi, il monitoraggio terapeutico e la prevenzione di disfunzione ventricolare sinistra o di nuova insorgenza di IC. Tuttavia, nonostante la loro comprovata utilità nella diagnosi e nella prognosi dello scompenso cardiaco, l'integrazione di nuovi biomarcatori nella pratica clinica di routine incontra diverse sfide. La principale tra queste è la variabilità nei livelli dei biomarcatori, influenzata da fattori non correlati allo scompenso cardiaco, come la funzionalità renale, che può influenzare la specificità e la sensibilità di marcatori come galectina-3 e sST2. Inoltre, il rapporto costo-efficacia e la standardizzazione dei test dei biomarcatori nei diversi contesti sanitari rimangono ostacoli sostanziali alla loro adozione diffusa.

La tabella 1 fornisce una panoramica dettagliata dei principali biomarker dell'insufficienza cardiaca, categorizzandoli in base alle loro origini patofisiologiche ed evidenziando la loro rilevanza clinica, offrendo uno strumento completo per i medici nella diagnosi e nella gestione dell'insufficienza cardiaca(190). La tabella 2, invece, analizza i biomarcatori associati all'insufficienza cardiaca, evidenziandone i vantaggi, i limiti e le differenze nelle raccomandazioni secondo le linee guida ACC/AHA e ESC2021 (48,63,190).

Infine la tabella 3 (41) fornisce una panoramica dei biomarcatori dell'insufficienza cardiaca in base al relativo meccanismo fisiopatologico, secondo la classificazione proposta da Braunwald nel 2008. (199)

Category	Examples	Key Features
Natriuretic Peptides (NPs)	B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), Atrial natriuretic peptide (ANP)	Reflect cardiac stress; crucial for diagnosing, staging, prognostication, and management of HF
Neurohormonal Activation Biomarkers	Norepinephrine, Chromogranin, Plasma renin activity (PRA), Adrenomedullin (ADM), Mid-regional pro-ADM (MR-proADM)	Indicate severity and predict outcomes in HF; include hormones and enzymes related to the body's stress response
Cardiac Damage Biomarkers	Cardiac Troponins (TnT and TnI)	Indicate myocardial injury; useful prognostic stratification in acute and chronic HF
Markers of Myocardial Remodeling, Inflammation, and Oxidative Stress	sST2, Galectin-3, GDF 15	Predict mortality and hospitalization risks; reflect structural changes, inflammation, and oxidative stress in the heart

Tabella 1. Classificazione e caratteristiche principali dei biomarcatori dell'insufficienza cardiaca più importanti e studiati.

Biomarker	Advantages	Limitations	Guideline Recommendations
B-type Natriuretic Peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP)	Sensitive indicators Reflect hemodynamic changes Prognostic value	Influenced by age, renal function, and obesity Variability in cut-off values	Diagnosis: ESC I A ACC/AHA IIa C
			Prognosis: ACC/ AHA at admission I A and at discharge IIa B
			Screening: ACC/ AHA IIa B
MR-proANP	Stable measure of ANP activity Additive diagnostic value over BNP or NT-proBNP	The role in clinical practice is still evolving	Diagnosis: ESC I A
Cardiac Troponins	Indicate myocardial injury High specificity	Elevation can be caused by other cardiac and non-cardiac conditions	Diagnosis: ESC I C Prognosis: ACC/ AHA at admission I A
Galectin-3 Soluble ST2 (sST2)	Reflects fibrosis and inflammation Predictor of remodeling and progression	Elevated in other conditions like renal failure	Prognosis: ACC/ AHA at admission IIb B

Tabella 2. Panoramica dei principali biomarcatori dell'insufficienza cardiaca, evidenziandone vantaggi, limiti e raccomandazioni attuali delle linee guida secondo ACC/AHA (2017) e ESC (2021)

Table 5 Heart failure biomarkers

Neurohormonal activation	
Natriuretic peptides (<i>BNP</i> , <i>NT-proBNP</i> , <i>ANP</i> , <i>MR-proANP</i>)	Vasopressin/ <i>copeptin</i>
<i>Norepinephrine</i>	<i>Endothelin</i> (ET-1, big ET-1, CT-proET-1)
<i>Chromogranin A and B</i>	<i>Urocortin</i>
<i>Renin/PRA</i>	Neprilysin
Angiotensin II	Neuregulin
Aldosterone	CD146
Adrenomedullin/ <i>MR-proADM</i>	
Myocardial injury	
(<i>hs</i> -)TnT/I	HSP-60
CK-MB	sFAS
Myosin light chain 1	sTRAIL
hFABP	
Cardiac remodelling	
<i>sST2</i>	Myostatin
<i>Galectin-3</i>	Syndecan-4
<i>GDF15</i>	Osteopontin
<i>MMP</i> (2, 3, 4, 8, 9)	IGFBP7
<i>TIMP</i> (1, 4)	α 1-antitrypsin
<i>Collagen propeptides</i> (PIIINP, ICTP)	
Inflammation	
<i>CRP</i>	sTNFR-1 and -2
<i>TNF-α</i>	YKL-40
<i>Interleukin</i> (1, 2, 6, 8, 10, 18)	IL-1RA
<i>CA-125</i>	LRG
Procalcitonin	Soluble endoglin
LP-PLA ₂	Serin protease PR3
TWEAK	Complex S100A8/A9
Fas/APO-1	Pentraxin-3
Osteoprotegerin	Midkine
Oxidative stress	
<i>MPO</i>	Urinary and plasmatic isoprostanes
<i>Quiescin Q6</i>	Urinary 8-OHdG
Oxidized LDL	Plasmatic malondialdehyde
Urinary biopyrrins	
Comorbidity	
Renal function and injury	Hematological parameters
<i>Creatinine/GFR</i>	<i>Hemoglobin</i>
Plasma albumin, albuminuria	<i>Iron deficiency (ferritin, transferrin saturation)</i>
Urinary albumin/creatinine ratio	RDW
<i>Cystatin C</i>	Endocrine-metabolic changes
<i>NGAL</i>	<i>fT3, fT4, TSH</i>
<i>KIM-1</i>	<i>Cortisol</i>
<i>NAG</i>	<i>Adiponectin</i>
<i>FGF-23</i>	Orexin
β -trace protein	Leptin
β 2-microglobulin	Resistin
Hepatic function	IGF-1, GH
AST, ALT	
GGT	
Bilirubin	
miRNA	

Tabella 3 I biomarcatori evidenziati sono quelli maggiormente studiati nell'insufficienza cardiaca (25,197)

4.1.1 NATRIURETIC PEPTIDES

La scoperta dell'atrial natriuretic peptide (ANP) nel 1981(200) e successivamente del BNP (201) ha evidenziato la funzione endocrina del cuore e introdotto l'uso di questi peptidi come biomarcatori dell'insufficienza cardiaca (IC). BNP e NT-proBNP

derivano da un precursore di 134 aminoacidi codificato dal gene NPPB e, in risposta a sovraccarico di pressione o volume, aumentano significativamente nei pazienti con IC come meccanismo compensatorio (202). BNP promuove vasodilatazione, diuresi, natriuresi, effetti anti-ipertrofici e anti-fibrotici, e contrasta RAAS, SNS e sistemi dell'endotelina. BNP è eliminato parzialmente dai reni e tramite degradazione enzimatica, mentre NT-proBNP viene eliminato principalmente dai reni, con emivita più lunga e concentrazioni plasmatiche più elevate (202).

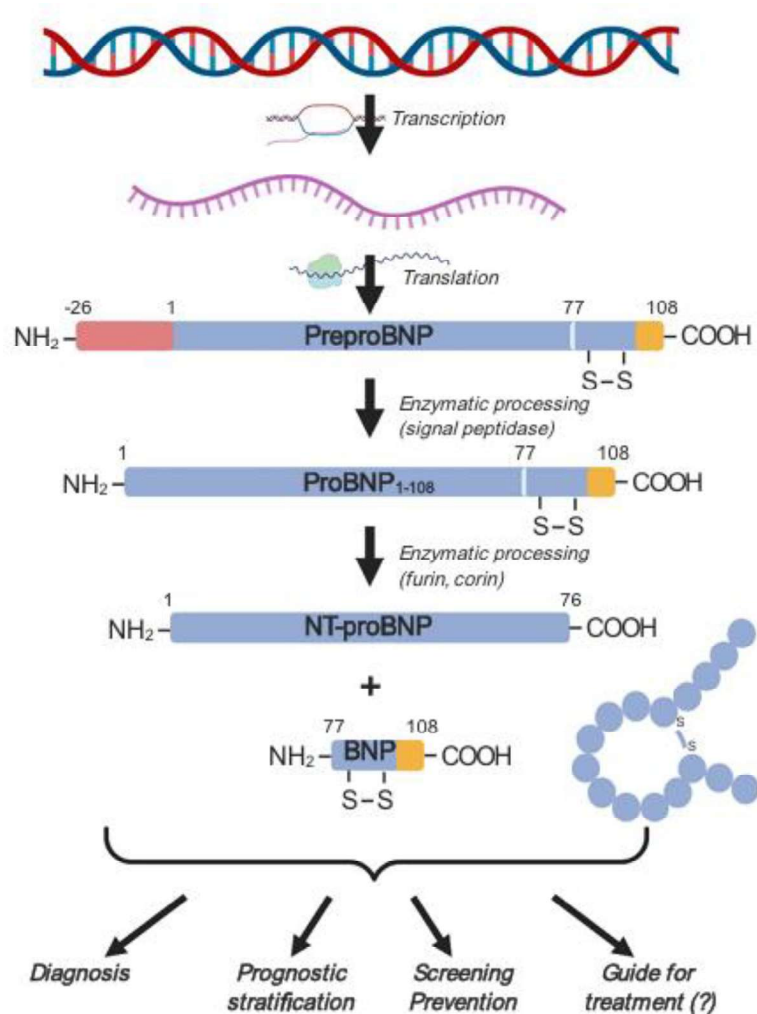


Figura 4.2. Elaborazione dei peptidi natriuretici di tipo B e loro ruolo come biomarcatori nell'insufficienza cardiaca. BNP: peptide natriuretico di tipo B; NT-proBNP: frammento N-terminale del peptide natriuretico di tipo B.(197)

BNP e NT-proBNP sono strumenti diagnostici consolidati nell'IC acuta, con soglie differenziate per età per migliorare la performance diagnostica(203,204). Le linee guida ACC/AHA raccomandano il loro utilizzo per la diagnosi (classe I, LOE A)(22), mentre le linee guida ESC li indicano per escludere IC in base a valori di riferimento specifici(21,205). Essi hanno anche valore prognostico: predicono mortalità intra-ospedaliera e rischio di ospedalizzazione a 1 anno, e le variazioni nel tempo si correlano con rimodellamento ventricolare(206–208). Elevati livelli basali predicono lo sviluppo futuro di IC nei soggetti asintomatici, e strategie basate sui livelli di NP hanno dimostrato di ridurre eventi cardiovascolari attraverso terapia ottimizzata con RAAS-inibitori e beta-bloccanti (209,210) . Le terapie raccomandate riducono i livelli di NP, che possono servire come endpoint surrogati per valutare l'efficacia di nuove terapie [34]. Tuttavia, l'uso dei NP per guidare la terapia rimane controverso: studi e meta-analisi mostrano risultati contrastanti(211–213), e il trial GUIDE-IT non ha evidenziato benefici significativi della strategia guidata da NT-proBNP rispetto allo standard di cura (214,215). Nonostante la loro comprovata utilità, vi sono dei limiti: la variabilità dei livelli dei biomarcatori, influenzata da fattori non correlati allo scompenso cardiaco, come la funzione renale, può ridurre la specificità (216).

I livelli di NP sono influenzati da età, sesso, etnia, varianti genetiche, funzione renale, obesità, aritmie, stress ventricolare e condizioni iperdinamiche(205,217,218). Donne e pazienti con HFrEF tendono ad avere valori più alti(219,220), mentre soggetti neri mostrano NT-proBNP più basso, sebbene l'incremento rimanga predittivo di mortalità (221). Polimorfismi genetici in NPPB e NPPA possono aumentare i livelli circolanti e ridurre il rischio di ipertensione e mortalità cardiovascolare(217,222). Farmaci come gli inibitori della neprilisina aumentano temporaneamente BNP, mentre NT-proBNP diminuisce e resta il biomarcatore preferenziale(205,223) . Nei soggetti obesi, NP sono più bassi, richiedendo cut-off ridotti del 50% per la diagnosi, pur mantenendo valore prognostico(197,205,218). Condizioni acute come tamponamento cardiaco, pericardite costrittiva o edema polmonare possono causare livelli di NP insolitamente bassi rispetto alla gravità clinica(205). Nella tabella 4 sono descritti Principali fattori di confondimento nell'interpretazione clinica dei peptidi natriuretici

In conclusione ad oggi BNP e NT-proBNP rappresentano lo standard di riferimento per la diagnosi prognostica e la stratificazione dell'insufficienza cardiaca (IC), e il loro utilizzo è raccomandato sia dalle linee guida ESC sia ACC/AHA. La misurazione dei peptidi natriuretici (NP) può consentire di identificare pazienti con disfunzione ventricolare sinistra subclinica, permettendo interventi preventivi per rallentare la progressione verso l'IC clinica. Il ruolo dei NP come guida alla terapia rimane comunque incerto. BNP e NT-proBNP presentano differenti cut-off diagnostici, e le loro concentrazioni devono essere interpretate considerando numerosi fattori, tra cui età, funzione renale, aritmie e obesità. Livelli elevati di peptidi natriuretici (NP) supportano la diagnosi di insufficienza cardiaca (IC), ma sono necessarie ulteriori indagini per confermare la diagnosi. Un recente documento di posizione ESC sull'uso dei NP propone cut-off sia per l'esclusione ("rule-out") sia per la conferma ("rule-in") della IC per BNP e NT-proBNP, con valori stratificati per età nel caso di IC acuta (tabella 5)(205).

Factors that increase natriuretic peptides concentrations	Factors that decrease natriuretic peptides concentrations
Advanced age	Obesity
Nephrilysin inhibitor therapy*	Acute (flash) pulmonary oedema
Kidney disease	Constrictive pericarditis
Cardiotoxic drugs	Cardiac tamponade
Acute coronary syndrome	
Right ventricular dysfunction	
Pulmonary hypertension	
Pulmonary embolism	
Arrhythmias (atrial fibrillation)	
Anemia/conditions with hyperdynamic circulation (sepsis, hyperthyroidism)	

Tabella 4. Principali fattori di confondimento nell'interpretazione clinica dei peptidi natriuretici(197)

	BNP (ng/L)	NT-proBNP (ng/L)		MR-proANP (ng/L)
Chronic heart failure				
Heart failure unlikely	< 35	< 125		
"Grey area"	35–150	125–600		
Heart failure likely	> 150	> 600		
Acute heart failure		Age < 50	Age 50–75	Age > 75
Heart failure unlikely	< 100	< 300	< 300	< 300
"Grey area"	100–400	300–450	300–900	300–1800
Heart failure likely	> 400	> 450	> 900	> 1800

Tabella 5. Cut-off dei peptidi natriuretici per la diagnosi di insufficienza cardiaca acuta(224)

4.1.2 BIOMARCATORI DELL'ATTIVAZIONE NEUROORMONALE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

L'attivazione neuroormonale rappresenta uno dei meccanismi centrali nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco. La riduzione della gittata cardiaca stimola una risposta compensatoria mediata dal sistema nervoso simpatico, dal sistema renina–angiotensina–aldosterone (RAAS) e da altri ormoni vasoattivi, che nel tempo contribuiscono al rimodellamento miocardico e alla progressione della malattia. I biomarcatori che riflettono questa attivazione forniscono informazioni preziose sullo stato emodinamico e sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco, integrando il valore diagnostico e prognostico dei peptidi natriuretici. Tra i principali si annoverano la

- **Norepinefrina plasmatica** è stata inizialmente identificata come predittore di outcome nei pazienti con IC(225) e confermata in studi clinici precoci (226); tuttavia, studi più recenti suggeriscono che non aggiunge valore predittivo rispetto a modelli che includono BNP e il Seattle Heart Failure Model (227). Le cellule neuroendocrine contengono anche **cromogranina A e B**, la cui produzione aumenta proporzionalmente alla gravità dell'IC, e cromogranina A si è dimostrata predittiva di mortalità nei pazienti con IC cronica(228,229).
- La **plasma renin activity (PRA)** predice la mortalità cardiaca indipendentemente da NT-proBNP e LVEF, come dimostrato in uno studio su 996 pazienti con IC cronica(230). Nel trial ASTRONAUT, un basso valore basale di PRA prediceva mortalità e ospedalizzazione per IC, mentre la riduzione della PRA durante la terapia con aliskiren non ha migliorato l'outcome(230) .
- **Adrenomedullina (ADM)** è un ormone prodotto da vari tessuti in risposta a sovraccarico di volume o pressione, con effetti vasodilatatori, natriuretici, inotropici e cardioprotettivi (231). La misura diretta di ADM è complicata dalla breve emivita, ma il frammento del precursore, **MR-proADM**, è facilmente dosabile e si è rivelato un valido predittore prognostico. Nello studio BACH,

MR-proADM ha superato BNP nella predizione della sopravvivenza a 90 giorni in IC acuta (accuratezza 74% vs. 62%, $p < 0.001$) [42], confermato anche in analisi del PRIDE e in studi su IC cronica (232,233). Tuttavia, MR-proADM non è specifico cardiaco e la sua interpretazione può essere influenzata da altri fattori (231).

- La **vasopressina**, ormone antidiuretico e vasocostrittore, aumenta in maniera sproporzionata nell'IC a causa della ridotta gittata cardiaca. Il frammento C-terminale del suo precursore, **copeptina**, è più facilmente misurabile. Pazienti con copeptina elevata mostrano maggiore congestione e mortalità a 3 mesi (HR 3,85 [1,83–8,09]; $p < 0,001$), soprattutto se affetti da iponatriemia(234). Una meta-analisi su 4.473 pazienti ha confermato la capacità predittiva di morte per tutte le cause della copeptina, comparabile a NT-proBNP (RR 2,64 [2,09–3,32]) (235).

4.1.3 BIOMARCATORI DI DANNO MIOCARDICO

Le troponine cardiache (TnT e TnI) rappresentano i principali biomarcatori di danno miocardico e risultano elevate nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco (SC) acuto o cronico, in particolare quando misurate con test ad alta sensibilità (hs-TnT e hs-TnI). L'aumento dei loro livelli riflette prevalentemente la necrosi o il danno subletale dei cardiomiociti, dovuto a uno squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno, ma può derivare anche dal rilascio cronico di vescicole citoplasmatiche in risposta a stress ossidativo, infiammazione e attivazione neuroormonale(236).

Le troponine ad alta sensibilità hanno dimostrato un forte valore prognostico nello SC acuto. In uno studio su 144 pazienti, oltre il 99% presentava hs-TnI sopra il 99° percentile, con valori >23 ng/L associati a un aumento di mortalità o riospedalizzazione, specialmente in caso di incremento progressivo durante il ricovero (237). Pascual-Figal et al. hanno riscontrato hs-TnT >20 ng/L nell'81% dei pazienti, predittivo di mortalità(238), mentre un'analisi su 1499 pazienti ha confermato l'associazione tra hs-TnT e mortalità intraospedaliera e a lungo termine, anche se con prestazioni inferiori rispetto a NT-proBNP (239).

Nello scompenso cronico, i dati del Val-HeFT (4053 pazienti) hanno mostrato che hs-TnT era misurabile nel 92% dei casi e risultava predittivo di mortalità per tutte le cause (240). Una meta-analisi su 9289 pazienti con SC cronico ha confermato che hs-TnT prediceva la mortalità totale (HR 1.48 [1.41–1.55]), cardiovascolare (HR 1.40 [1.33–1.48]) e le ospedalizzazioni cardiovascolari (HR 1.42 [1.36–1.49]), indipendentemente da età, sesso, eziologia, LVEF, funzione renale e NT-proBNP(241).

Le linee guida ACC/AHA raccomandano la misurazione di hs-TnT/I nei pazienti con SC acuto o cronico per la stratificazione prognostica (classe I, LOE A) [17], mentre le linee guida ESC ne consigliano l'uso solo nei casi di sospetto SC acuto per escludere una sindrome coronarica acuta (classe I, LOE C) (22).

L'avvento dei test ad alta sensibilità ha permesso di rilevare troponine anche nel 50–80% dei soggetti sani, in particolare negli anziani e nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare(236). In una coorte di 2794 soggetti asintomatici >65 anni, hs-TnT >13 ng/L era predittivo di sviluppo di SC (HR 2.48 [2.04–3.00]) e mortalità cardiovascolare (HR 2.91 [2.37–3.58])(242). Una meta-analisi su 67.063 individui ha confermato che valori elevati di hs-TnT/I aumentano significativamente il rischio di sviluppare SC (hs-TnT: HR 2.11 [1.69–2.63]; hs-TnI: HR 2.09 [1.53–2.85])(243).

4.1.4 RIMODELLAMENTO MIOCARDICO, INFIAMMAZIONE E STRESS OSSIDATIVO

Tra i biomarcatori più studiati nei processi di rimodellamento, infiammazione e stress ossidativo nello scompenso cardiaco (SC) vi sono sST2, galectina-3, GDF-15 e alcuni marcatori della matrice extracellulare (ECM). Il sST2 è il recettore solubile dell'interleuchina-33 (IL-33), appartenente alla famiglia dei Toll-like receptor(244). L'asse IL-33/ST2L esercita un'azione protettiva anti-fibrotica e anti-ipertrofica, mentre il sST2 ne blocca gli effetti benefici. Sebbene non cardio-specifico, il sST2 è un potente biomarcatore prognostico: livelli elevati si associano a maggiore mortalità e riospedalizzazione nei pazienti con SC acuto e cronico (245–247). Il suo valore prognostico è indipendente da NT-proBNP e hs-TnT (247), meno influenzato dall'età(248) e simile in HFrEF e HFpEF. Le linee guida ACC/AHA ne raccomandano la misurazione per la stratificazione prognostica nello SC cronico(22) , mentre le ESC

non ne raccomandano ancora l'uso clinico(63) [2]. I cut-off più usati sono 35 ng/mL o 28 ng/mL(249).

La galectina-3, lectina prodotta dai macrofagi e coinvolta nei processi fibrotici(250) , non è utile nella diagnosi di SC acuto ma ha valore prognostico nella predizione di riospedalizzazioni a breve termine(251,252). Tuttavia, la sua accuratezza è inferiore rispetto a NT-proBNP e sST2 ed è influenzata dalla funzione renale(253). Anche in questo caso, le linee guida ACC/AHA ne supportano l'uso prognostico(239) , mentre le ESC restano più caute(25).

Il GDF-15 è una citochina di stress prodotta da cardiomiociti e cellule endoteliali con effetti anti-infiammatori e anti-apoptotici(236). Pur non essendo specifico cardiaco, il suo incremento è correlato a un'aumentata mortalità e a un peggior outcome nello SC acuto e cronico(254–256). A differenza del NT-proBNP, non è influenzato dalla fibrillazione atriale (257).

Infine, i biomarcatori della matrice extracellulare (ECM) riflettono i processi di rimodellamento miocardico. L'aumento di MMP-2, TIMP-4 e PIIINP, insieme alla riduzione di MMP-8, è associato alla presenza di HFpEF(258). Studi come RALES e PARAGON-HF hanno mostrato che il trattamento con spironolattone o sacubitril/valsartan riduce i marker di degradazione del collagene (TIMP-1 e PIIINP), suggerendo un effetto antifibrotico e di rimodellamento favorevole(259,260).

4.1.5 BIOMARCATORI DI INFIAMMAZIONE E STRESS OSSIDATIVO

L'infiammazione nell'insufficienza cardiaca (IC) può essere scatenata da danni diretti ai cardiomiociti (ad esempio ischemia o sovraccarico di pressione) oppure riflettere uno stato infiammatorio sistemico legato a comorbidità. Quest'ultimo meccanismo sembra particolarmente rilevante nell'IC con frazione di eiezione preservata (HFpEF) (261). La prima dimostrazione di un aumento della proteina C-reattiva (CRP) nell'IC risale al 1956(262). Da allora numerosi studi hanno indagato questa associazione, evidenziando il valore prognostico di CRP, del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α)

e dell'interleuchina-6 (IL-6) nell'IC cronica [99]. L'aumento di questi tre biomarcatori è stato inoltre associato a un rischio maggiore di sviluppare IC in soggetti anziani (263,264).

Recentemente, ha suscitato interesse l'antigene tumorale 125 (CA-125), una glicoproteina sintetizzata dalle cellule mesoteliali in risposta a incremento della pressione idrostatica e/o infiammazione. CA-125 è ampiamente utilizzato come biomarcatore nella diagnosi e stratificazione prognostica di diversi tumori, in particolare quello ovarico(265) . I livelli di CA-125 correlano con segni e sintomi di congestione nell'IC, e uno studio multicentrico recente su pazienti con peggioramento dell'IC ha evidenziato un'associazione con mortalità e rischio di ospedalizzazione per IC a 1 anno(265).

La disfunzione mitocondriale è tipica dell'IC e porta a una maggiore produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e danni cellulari (261). La natura instabile delle ROS rende difficile la loro misurazione diretta. Tuttavia, molecole che interagiscono con le ROS, come gli antiossidanti, rappresentano buoni indicatori dello stato ossidativo. Tra i biomarcatori più promettenti per la stratificazione del rischio nell'IC vi sono la mieloperossidasi (MPO) e, in misura minore, l'acido urico(261). La MPO viene rilasciata dai leucociti come parte della risposta infiammatoria. La MPO plasmatica aumenta nell'IC cronica ed è associata alla classe NYHA e ai livelli di BNP (266). In uno studio su 667 pazienti con dispnea acuta, la MPO era elevata sia nei soggetti con dispnea non cardiaca sia in quelli con dispnea cardiaca, ma prediceva comunque la mortalità a 1 anno indipendentemente dai valori di BNP(267).

4.2 OMICS NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Le discipline *-omics* studiano geni (genomica), modificazioni epigenetiche (epigenomica), RNA trascritti (trascrittomica), proteine (proteomica) e metaboliti (metabolomica)(268) .

- **Genomica:** identifica cardiomiopatie monogeniche e studia l'interazione tra predisposizione genetica e ambiente; Studi di associazione genome-wide

(GWAS) hanno esplorato il ruolo di singoli polimorfismi (SNP) nella progressione dell'IC, hanno risultati limitati (268,269).

- **Trascrittomica:** individua pattern genici distinti tra HFpEF e HFrEF; le microRNA circolanti possono discriminare i fenotipi, ma l'evidenza per stratificazione clinica resta limitata(270,271) .
- **Proteomica:** identifica biomarcatori come quiescin Q6 per distinguere IC acuta da dispnea non cardiaca e definisce impronte proteiche specifiche per fenotipi di IC(272–274).
- **Metabolomica:** individua nuovi biomarcatori e pannelli multi-marker; ad esempio, acilcarnitine a catena lunga associate a prognosi e mortalità, con profili di 13 metaboliti predittivi oltre NT-proBNP(275–277) [139–141].

4.3 IL BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) E LO SCOMPENSO CARDIACO

Nella progressione dello scompenso cardiaco (SC), un ruolo cruciale a livello molecolare è attribuito al dialogo alterato tra cervello e cuore, in particolare alle modifiche con cui il sistema nervoso autonomo (SNA) regola la funzione cardiaca(278–280). È noto, infatti, che l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) contribuisce sia alla progressione della malattia sia al peggioramento della prognosi nei pazienti con SC.

Oltre ai biomarcatori tradizionali, oggi stanno emergendo nuove molecole legate all'attivazione del SNA, che rappresentano potenziali strumenti utili nella pratica clinica(278,281) . Tra queste, particolare interesse ha suscitato il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), una neurotrofina prodotta e rilasciata dai neuroni sia localmente sia sistemicamente. Il BDNF si sta profilando come un nuovo biomarcatore diagnostico e prognostico dello SC, facilmente dosabile e potenzialmente utile nella valutazione delle complicanze, inclusi mortalità, riospedalizzazione e eventi cardiaci maggiori(194).

4.3 INTRODUZIONE ALLE NEUROTROFINE

Le neurotrofine (NT) costituiscono una famiglia di proteine essenziali per lo sviluppo, la sopravvivenza e la funzione del sistema nervoso. Tra le più studiate vi sono il Nerve Growth Factor (NGF), il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), la Neurotrophin-3 (NT-3) e la Neurotrophin-4/5 (NT-4/5). Il NGF fu il primo ad essere isolato negli anni '50 da Rita Levi-Montalcini e Victor Hamburger, come fattore capace di stimolare la proliferazione neuronale negli embrioni di pollo (282). Questa scoperta aprì la strada all'identificazione di altre neurotrofine, oggi riconosciute come mediatori chiave della crescita e della plasticità neuronale.

Le neurotrofine regolano processi fondamentali come la neurogenesi, la risposta ai danni neuronali, la memoria e l'apprendimento (283). Sono espresse in numerose aree cerebrali, tra cui ippocampo, corteccia, amigdala e ipotalamo, e sono prodotte sia nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia in quello periferico (SNP)(284). Alterazioni nella loro espressione sono state associate a malattie neurodegenerative e disturbi psichiatrici, come Alzheimer, Parkinson, depressione e disturbi bipolari (285).

Questi effetti delle neurotrofine sono mediati principalmente da due classi di recettori:

- p75NTR, un recettore a bassa affinità che può indurre apoptosi in contesti specifici
- i recettori Trk (TrkA, TrkB, TrkC), tirosin-chinasici e ad alta affinità, che promuovono la sopravvivenza, la crescita e la plasticità dei neuroni (286,287).

L'attivazione dei recettori Trk innesca molteplici vie intracellulari, tra cui PLC- γ , MAPK/ERK e PI3K/Akt, che convergono nel supporto della sopravvivenza cellulare e nella modulazione della plasticità sinaptica(287) .

Le neurotrofine (NT) oltre alle loro funzioni neuronali, influenzano il sistema cardiovascolare supportando i neuroni sensoriali, simpatici e parasimpatici durante sviluppo e maturazione e contribuendo all'omeostasi cardiovascolare(284).

Regolano il cross-talk tra nervi, cardiomiociti, fibroblasti e cellule vascolari, con effetti sulla funzione cardiaca sia normale sia patologica. Alterazioni dei livelli di NT o dei

loro recettori, osservate in aterosclerosi, ipertensione, diabete, infarto e insufficienza cardiaca, modulano la resistenza vascolare e la funzione cardiaca (288).

In particolare, il NGF promuove l'angiogenesi nei tessuti ischemici (289), mentre il BDNF regola funzione cardiaca e vascolarizzazione tramite specifici pathway molecolari(290).

4.3.2 IL BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)

Il **BDNF**, isolato negli anni '80, è una neurotrofina fondamentale per la differenziazione neuronale, la sopravvivenza, la crescita e la plasticità sinaptica, svolgendo un ruolo cruciale nello sviluppo e nel funzionamento del sistema nervoso centrale(283,291). Mostra un effetto neuroprotettivo in condizioni di stress, come ischemia cerebrale, stimolazione glutammatergica e neurotossicità, ed è espresso in molte aree cerebrali, tra cui ippocampo, corteccia, tronco encefalico e midollo spinale(283,291).

Oltre al SNC, il BDNF è presente anche in tessuti periferici, tra cui retina, reni, muscoli scheletrici, prostata e saliva, e in cellule cardiovascolari come cardiomiociti, cellule endoteliali e muscolari lisce vascolari [67]. Questa distribuzione diffusa suggerisce che il BDNF possieda funzioni extracerebrali, tra cui la modulazione della **funzione cardiaca, vascolare e dell'omeostasi energetica**. Studi su modelli animali hanno evidenziato che il BDNF regola la sopravvivenza dei cardiomiociti, la contrazione e il rilasciamento cardiaco, promuove angiogenesi e neovascolarizzazione e contribuisce alla stabilità vascolare(292–295).

Il BDNF è sintetizzato come precursore **pre-proBDNF** (32–35 kDa), convertito in **pro-BDNF** nel reticolo endoplasmatico e ulteriormente clivato in **mBDNF** da plasmina o metalloproteasi (MMP2/9), sia intracellulare sia extracellularmente(296,297) . La complessità genetica del BDNF — con promotori alternativi, siti di poliadenilazione e splicing alternativo — consente una regolazione fine della sua espressione in risposta a stimoli cellulari, ambientali e fisiologici (298,299).

L'**mBDNF** si lega al recettore **TrkB**, promuovendo dimerizzazione e autofosforilazione, che attiva vie intracellulari chiave:

- **PLC- γ $\rightarrow$ IP3 $\rightarrow$ rilascio di Ca^{2+} $\rightarrow$ attivazione CaMK**, modulando plasticità sinaptica;
- **PI3K $\rightarrow$ PDK1 $\rightarrow$ Akt/PKB**, che inibisce apoptosi e sostiene sopravvivenza neuronale e cardiomiocitaria;
- **MAPK/ERK**, che promuove trascrizione genica associata alla sopravvivenza e rigenerazione cellulare(300) .

Queste vie possono agire simultaneamente, generando una risposta **neuroprotettiva, cardiovascolare e neuroproliferativa ridondante**, essenziale per la plasticità sinaptica, la resilienza neuronale e la funzione cardiaca. L'evidenza sperimentale supporta un ruolo del BDNF come potenziale **biomarcatore e target terapeutico** nello scompenso cardiaco, grazie alla sua capacità di modulare sopravvivenza dei cardiomiociti, angiogenesi e rimodellamento ventricolare(289,301–307) .

4.3.2.1 RUOLO DEL BDNF NEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE E NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Il **BDNF** gioca un ruolo cruciale nel sistema cardiovascolare, bassi livelli sierici sono associati a un aumento del rischio cardiovascolare e a prognosi sfavorevole nei pazienti con scompenso cardiaco (HF)(308) . La proteina è prodotta da numerose cellule, tra cui cardiomiociti, cellule endoteliali, muscolari lisce vascolari, megacariociti e piastrine, che rappresentano la principale fonte periferica e regolano la sua biodisponibilità (301). Il BDNF agisce sui recettori TrkB presenti su cellule cardiache, endoteliali e muscolari lisce, modulando **vasodilatazione, vasocostrizione, sopravvivenza cellulare e angiogenesi**. L'interazione con TrkB attiva vie intracellulari chiave, come **ERK/MAPK e PI3K/Akt**, che promuovono

sopravvivenza, sintesi di ossido nitrico (NO) e protezione contro stress ossidativo e infiammazione(289,302,303) .

Il BDNF inoltre modula la **bioenergetica cardiaca** attraverso il fattore di trascrizione (309). In ambito clinico, **bassi livelli circolanti di BDNF** sono stati associati a **rimodellamento cardiaco avverso** e a **livelli più elevati di NT-proBNP**(310) . In uno studio di **Barman et al.**, una riduzione del BDNF periferico è risultata correlata a **mortalità e riospedalizzazione** in pazienti con **scompenso a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)**, con valori inferiori rispetto ai controlli sani appaiati per età e sesso(311) [19].

Studi sperimentali hanno evidenziato che il BDNF è essenziale per lo sviluppo cardiaco: topi con deficit di BDNF presentano difetti del setto inter-atriale, fragilità dei vasi cardiaci e ridotta frazione di eiezione, mentre la sovraespressione genetica promuove ipervascolarizzazione e aumento della densità capillare (312). Nel cuore adulto, il pathway **BDNF-TrkB** mantiene integrità strutturale e funzione dei cardiomiociti, migliorando contrattilità e rilassamento mediante regolazione dei segnali Ca^{2+} /CaMKII e protein-chinasi (305).

Nel contesto dello **scompenso cardiaco**, bassi livelli plasmatici di BDNF sono associati a maggiore gravità della malattia, ridotta funzione ventricolare sinistra, mortalità e riospedalizzazioni(306) . Il BDNF esercita effetti protettivi sul miocardio, attivando vie anti-apoptotiche e riducendo stress ossidativo, favorendo la sopravvivenza dei cardiomiociti, il rimodellamento positivo e la rigenerazione tissutale(286,307,313) .

In sintesi, il BDNF costituisce un ponte tra **sistema nervoso e cardiovascolare**, agendo come biomarcatore prognostico e potenziale target terapeutico nello scompenso cardiaco, con effetti sia sul **rimodellamento e la sopravvivenza miocardica** sia sulla modulazione della **funzione vascolare e del metabolismo energetico**.

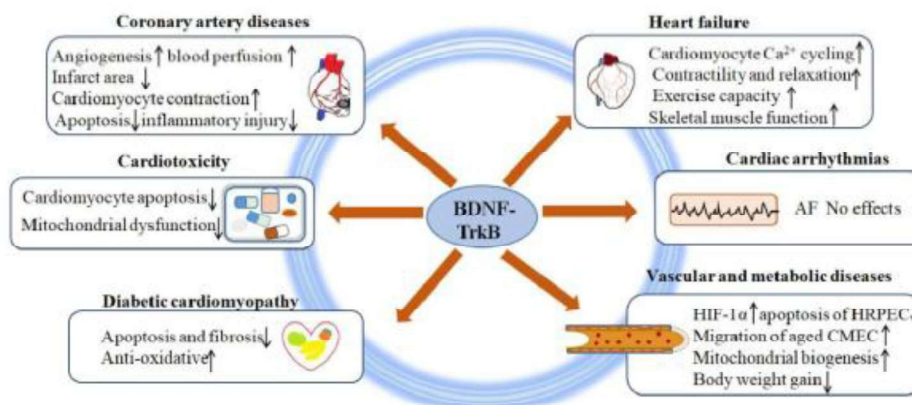


Figura 4.3 Rappresentazione schematica del ruolo del BDNF nelle malattie cardiovascolari: fibrillazione atriale (AF); *hypoxia inducible factor 1 alpha* (HIF-1 α), cellule epiteliali retiniche umane (HRPEC); cellule endoteliali microvascolari cardiache (CMEC) (314)

CAPITOLO 5. STUDIO SPERIMENTALE

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i o gliflozine), inizialmente sviluppati come antidiabetici, hanno dimostrato significativi benefici cardiovascolari, riducendo mortalità e ospedalizzazioni nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF), indipendentemente dalla presenza di diabete, come evidenziato dai principali trial DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Reduced ed EMPEROR-Preserved (2,5,82,83). Sulla base di tali evidenze, le Linee Guida ESC 2021 e il Focused Update 2023 (7,63) includono le gliflozine tra i quattro pilastri della terapia per l'HFrEF, insieme ad ACE-inibitori/ARNI, beta-bloccanti e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), raccomandandole come trattamento di prima linea con classe di raccomandazione I e livello di evidenza A(63). Ipotizzati meccanismi cardioprotettivi comprendono il miglioramento del metabolismo energetico, della funzione endoteliale e la riduzione dello stato infiammatorio e dello stress ossidativo (8,9). La performance cardiovascolare globale riflette l'interazione tra la contrattilità ventricolare e le proprietà del sistema arterioso, concettualizzata attraverso l'accoppiamento ventricolo-arterioso ($VAC = Ea/Ees$) (10–13), valutabile anche mediante metodiche non invasive(15). Sebbene sia noto l'effetto favorevole delle gliflozine sulla funzione sistolica e diastolica, mancano dati sul loro impatto sull'accoppiamento ventricolo-arterioso e sul valore prognostico di tale parametro nei pazienti con HFrEF.

Accanto alla valutazione ecocardiografica, la diagnostica laboratoristica riveste un ruolo cruciale, includendo i peptidi natriuretici (NT-proBNP) e biomarcatori emergenti come il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), associato a un aumentato rischio cardiovascolare e a forme più severe di scompenso cardiaco(63,188,310).

Alla luce di queste premesse, il presente studio si è posto i seguenti obiettivi principali:

1. Valutare le modifiche del VAC in pazienti con HFrEF in terapia medica ottimizzata (OMT) dopo l'introduzione di SGLT2i;
2. Determinare se un incremento del VAC possa rappresentare un predittore indipendente di eventi clinici avversi;

3. Analizzare se la variazione del VAC abbia un valore predittivo indipendente sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro;
4. Esplorare l'effetto delle gliflozine sui biomarcatori umorali associati allo scompenso cardiaco, in particolare NT-proBNP e BDNF, per indagare i potenziali meccanismi neuro-ormonali e biologici alla base dei benefici cardiovascolari degli SGLT2i.

Lo studio è stato articolato in due fasi complementari:

- **Fase 1 (studio multicentrico – DISCOVER SGLT2i):** analisi prospettica osservazionale condotta in 17 centri italiani su pazienti con HFrEF in OMT al momento dell'inizio della terapia con SGLT2i (T0), con follow-up a 6 mesi (T1);
- **Fase 2 (coorte locale – studio BDNF):** sottostudio indipendente condotto presso il Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo, comprendente pazienti seguiti fino a 18 mesi, con controlli clinico-ecocardiografici e laboratoristici a 12 (T2) e 18 mesi (T3).

5.1. MATERIALI E METODI

5.1.1 POPOLAZIONE OGGETTO DI STUDIO

Nel presente studio sono stati analizzati 459 pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione ridotta (HFrEF, LVEF < 40%) di eziologia mista, già in terapia medica ottimizzata (OMT) da almeno sei mesi, comprendente ACE-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina o ARNI, beta-bloccante e antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA). A tutti i pazienti è stata aggiunta una molecola appartenente alla classe degli SGLT2-inibitori (empagliflozin 10 mg/die o dapagliflozin 10 mg/die).

I soggetti arruolati fanno parte del database multicentrico DISCOVER SGLT2i, studio osservazionale prospettico condotto in 17 centri italiani, volto a valutare gli effetti delle gliflozine nei pazienti con HFrEF in terapia medica ottimizzata. Tra questi, 72 pazienti sono stati arruolati e seguiti presso il nostro centro, il Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo, dove è stato effettuato un follow-up clinico, ecocardiografico e laboratoristico prolungato fino a 18 mesi.

I criteri di inclusione prevedevano:

- età ≥ 18 anni;
- diagnosi documentata di scompenso cardiaco con almeno un ricovero per riacutizzazione;
- frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\leq 40\%$ nell'anno precedente;
- terapia medica ottimizzata, comprese dosi stabili di diuretici dell'ansa assunti per via orale;
- valori di NT-proBNP > 600 pg/mL in condizioni ambulatoriali, ≥ 400 pg/mL se ricoverati per scompenso cardiaco nell'anno precedente, o ≥ 900 pg/mL in presenza di fibrillazione atriale.

I criteri di esclusione comprendevano:

- utilizzo di gliflozine nei sei mesi precedenti;
- diagnosi di diabete mellito di tipo 1;
- riacutizzazione o peggioramento dello scompenso cardiaco nelle quattro settimane precedenti l'arruolamento, anche in assenza di ospedalizzazione;
- velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m²;
- ipotensione arteriosa, sintomatica o meno, definita come pressione arteriosa sistolica (PAS) < 95 mmHg.
-

5.1.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti, al momento dell'arruolamento (T0), a una valutazione clinica completa, ad analisi di laboratorio e a un esame ecocardiografico dettagliato. Successivamente, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere dapagliflozin 10 mg o empagliflozin 10 mg una volta al giorno, in aggiunta alla terapia medica ottimizzata (OMT).

Dopo 6 mesi (T1), tutte le valutazioni effettuate al basale sono state ripetute per monitorare i cambiamenti clinici, laboratoristici ed ecocardiografici. La classe NYHA, il punteggio Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) — nei pazienti del sottogruppo di Palermo — e i livelli di NT-proBNP sono stati utilizzati per quantificare la capacità funzionale, i sintomi e lo stato di congestione.

Un sottogruppo di 72 pazienti, arruolati e seguiti presso il Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo, è stato sottoposto a un follow-up prolungato a 12 mesi

(T2) e 18 mesi (T3), durante i quali sono state ripetute tutte le valutazioni clinico-laboratoristiche ed ecocardiografiche. In 40 di questi pazienti è stato inoltre effettuato il dosaggio del *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) su campioni di siero raccolti al basale (T0) e dopo 6 mesi (T1), con l'obiettivo di valutarne le variazioni nel tempo e la possibile correlazione con i parametri clinici ed ecocardiografici.

Durante il follow-up è stato definito un **endpoint clinico composito** comprendente:

- mortalità per tutte le cause;
- ricoveri per scompenso cardiaco;
- aritmie maggiori;
- scariche appropriate del defibrillatore;
- visite urgenti per riacutizzazione dello scompenso;
- trapianto cardiaco urgente o impianto di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD).

Gli eventi sono stati ulteriormente classificati come “**hard**” (morte, ospedalizzazione per scompenso, aritmie maggiori, impianto di LVAD o trapianto urgente) e “**soft**” (aggiustamenti terapeutici o visite ambulatoriali urgenti per peggioramento dei sintomi).

Endpoint primario:

- Valutare le modifiche dell'**accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC)** nei pazienti con HFrEF dopo l'introduzione della terapia con SGLT2-inibitori.

Endpoint secondario (non valutato nel sottogruppo di Palermo):

- Determinare se il **valore basale di VAC** potesse rappresentare un marker prognostico indipendente di eventi clinici avversi.

Obiettivi aggiuntivi:

Gruppo multicentrico (DISCOVER SGLT2i, 17 centri italiani):

1. Analizzare se la variazione del VAC avesse un valore predittivo indipendente sul rimodellamento inverso del ventricolo sinistro (LVRR), definito come un miglioramento del volume telediastolico o della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 10\%$.

Sottogruppo locale – Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo (studio BDNF, follow-up fino a 18 mesi):

1. Esplorare l'effetto delle gliflozine sui biomarcatori umorali associati allo scompenso cardiaco, in particolare NT-proBNP e BDNF.
2. Valutare la capacità funzionale e la qualità di vita tramite classe NYHA e punteggio KCCQ.

Nota: Gli eventi clinici avversi non sono stati valutati in questo sottogruppo a causa del numero limitato di pazienti.

Tutti i pazienti hanno fornito consenso informato scritto, e il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico locale di ciascun centro partecipante, in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki.

5.1.3 ANALISI BIOCHIMICO-CLINICHE E DOSAGGIO DEL BDNF

Nei pazienti arruolati nello studio, i campioni di sangue intero sono stati centrifugati a 10.000 rpm per 10 minuti; il siero ottenuto è stato quindi aliquotato e conservato a -80°C fino al momento dell'analisi. Su ciascun campione sono stati eseguiti esami ematochimici di routine comprendenti emocromo completo, profilo lipidico ed epatico, valutazione della funzione renale (creatininemia), dell'omeostasi glucidica (glicemia e HbA1c), azotemia, elettroliti, albumina e ferritina. Le analisi sono state condotte mediante sistema ematologico automatizzato Sysmex, che consente una valutazione standardizzata e accurata dei parametri ematici. Inoltre, sono stati dosati i principali biomarcatori cardiaci, BNP e NT-proBNP, utilizzando la piattaforma automatizzata "Cobas e801" (Roche Diagnostics) basata sulla tecnologia ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza (ECLIA). I valori di riferimento per la l'NT-proBNP sono compresi tra 5 e 125 pg/mL.

Parallelamente, il dosaggio del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è stato effettuato solo su un sottogruppo di 40 pazienti arruolati presso il Policlinico Universitario "Paolo Giaccone" di Palermo, selezionati tra quelli con follow-up clinico ed ecocardiografico prolungato. Il dosaggio è stato eseguito su siero, scelto come matrice in quanto la concentrazione di BDNF risulta oltre 100 volte superiore rispetto al plasma per la degranulazione piastrinica durante la coagulazione. I campioni, dopo centrifugazione e conservazione a -80°C , sono stati analizzati mediante saggio immunoenzimatico (ELISA) utilizzando kit commerciali (Fine Test, Wuhan, Cina) secondo le istruzioni del produttore. Il metodo presenta una sensibilità di 18,75 pg/mL,

un coefficiente di variazione (CV) <20% e un range di rilevazione compreso tra 31,25 e 2000 pg/mL. Il principio del test si basa sulla tecnologia “sandwich”: i pozzetti della micropiastre, pre-coattati con anticorpi monoclonali anti-BDNF, vengono incubati con i campioni e con l’anticorpo coniugato a biotina, seguiti da una seconda incubazione con streptavidina coniugata a perossidasi (HRP); la successiva reazione cromogenica, letta a 450 nm, produce un segnale la cui intensità è direttamente proporzionale alla concentrazione di BDNF nel campione.

5.1.3 VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA E ANALISI DELL’ACCOPIAMENTO VENTRICOLO-ARTERIOSO

L’esame ecocardiografico completo è stato eseguito in tutti i pazienti secondo le raccomandazioni dell’American Society of Echocardiography (ASE), seguendo gli standard internazionali di riferimento per la valutazione della funzione ventricolare sinistra(315).

La funzione diastolica del ventricolo sinistro è stata classificata in base ai criteri aggiornati proposti dalla stessa società scientifica(316).

Oltre alla valutazione convenzionale, è stata effettuata la misurazione non invasiva dell’accoppiamento ventricolo-arterioso (Ventricular–Arterial Coupling, VAC), calcolata come rapporto tra l’elastanza arteriosa (Ea) e l’elastanza telesistolica ventricolare sinistra (Ees), secondo il metodo Doppler-guidato descritto da Chen et al. e successivamente validato in diversi studi(311,317). Il VAC e gli altri indici emodinamici sono stati stimati a partire dai parametri derivati dalla curva pressione-volume del ventricolo sinistro, inclusi lo *stroke work*, l’energia potenziale e l’efficienza meccanica globale del ventricolo.

L’elastanza arteriosa (Ea) è stata calcolata come il rapporto tra la pressione telesistolica (ESP) e la gittata sistolica (SV), secondo la formula:

$$Ea = ESP/SV$$

L’elastanza telesistolica ventricolare (Ees) è stata stimata come il rapporto tra la pressione telesistolica (ESP) e il volume telesistolico (ESV):

$$Ees = ESP/ESV$$

Di conseguenza, il rapporto VAC può essere espresso come:

$$VAC = Ea/Ees = ESV/SV$$

Secondo il consensus europeo sul ruolo fisiopatologico del VAC nelle malattie cardiovascolari (13), i valori di riferimento per Ea e Ees sono rispettivamente $2,2 \pm 0,8$ mmHg/mL e $2,3 \pm 1,0$ mmHg/mL. Un rapporto Ea/Ees prossimo a 1,0 (con cut-off ottimale tra 0,7 e 1,0) indica un accoppiamento ventricolo-arterioso efficiente, con massima produzione di lavoro sistolico (*stroke work*) a fronte di un dispendio energetico minimo. Al contrario, un $VAC \geq 1,0$ riflette un disaccoppiamento ventricolo-arterioso, condizione tipica di una ridotta efficienza cardiaca.

Tutte le formule e i parametri utilizzati per la stima dei valori derivati dal ciclo pressione-volume sono riportati in Figura 5.1.

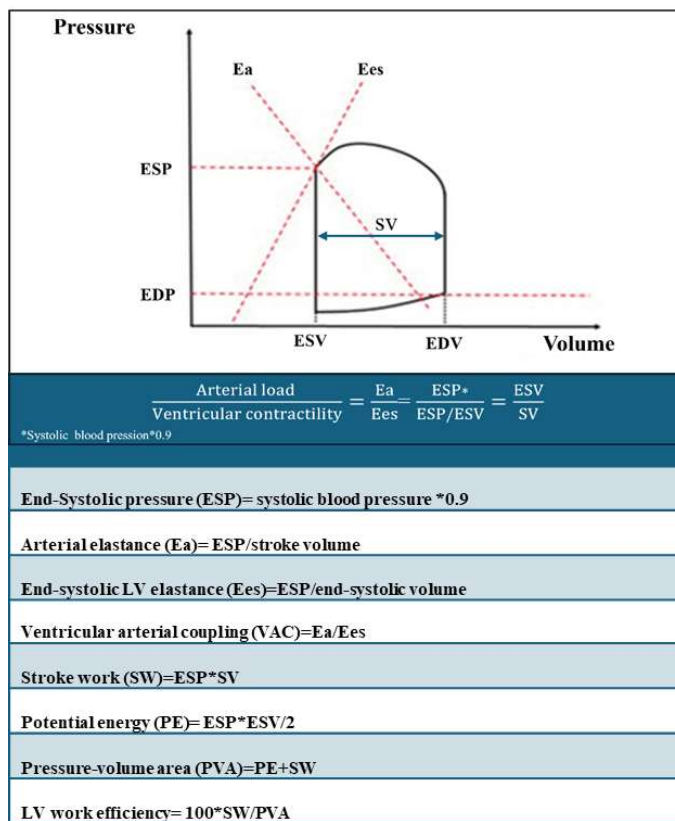


FIGURA 5.1 Il concetto di accoppiamento ventricolo arterioso e della misurazione di parametri derivati dalla curva pressione-volume. Ea, elastanza arteriosa; Ees, elastanza telesistolica ventricolare; EDP, pressione telediastolica; EDV, volume telediastolico; ESP, pressione telesistolica; ESV volume telesistolico; LV, ventricolo sinistro; SV, stroke volume.

5.2. ANALISI STATISTICA

Le misure continue sono state espresse come valore medio $\pm$ deviazione standard o mediana e IQR rispettivamente per variabili distribuite normali o asimmetriche. Il test T o il test di Mann-Whitney è stato utilizzato per confrontare due campioni indipendenti, mentre il test T accoppiato o il test di Wilcoxon sono stati utilizzati per confronti di campioni accoppiati, in base alle distribuzioni variabili. Le variabili categoriali sono state presentate come percentuali e confrontate utilizzando il test del chi-quadrato o il test di McNemar per analizzare rispettivamente due campioni indipendenti o accoppiati. Sono state eseguite analisi di regressione logistica univariata e multivariata, inclusi i predittori emersi e altri potenziali fattori confondenti ben noti, per valutare l'associazione indipendente con l'esito avverso. Le variabili da includere nell'analisi multivariata sono state scelte in base alla plausibilità biologica e incluse in blocco. Quindi, è stato utilizzato un modello graduale come analisi di conferma. L'analisi della curva ROC è stata utilizzata per valutare l'accuratezza prognostica dell'accoppiamento ventricolare-arterioso (VAC) e per determinare i valori di cut-off ottimali per la sensibilità e la specificità nella previsione degli eventi clinici. Le analisi di correlazione (Pearson e Spearman) sono state utilizzate per testare la relazione tra le caratteristiche demografiche, i fattori di rischio, la classe funzionale di HF, la funzione LV e i biomarcatori e la variazione di VA dopo la terapia con gliflozine. Un valore $P < 0,05$ è stato considerato significativo. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando i pacchetti statistici Statistical Package for Social Science versione 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e per Windows versione 7.2.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgio).

5.3. RISULTATI

5.3.1. ENDPOINT PRIMARIO

Un totale di 459 pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) è stato arruolato in modo prospettico e avviato a trattamento con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), di cui il 77% con dapagliflozin e il 23% con empagliflozin. L'età mediana della popolazione era di 68 anni (IQR 59–76) e la maggior parte dei soggetti era di sesso maschile (82%).

Le caratteristiche cliniche basali sono riportate nella Tabella 2: l'ipertensione arteriosa risultava presente nel 67% dei casi, la dislipidemia nel 75%, mentre il diabete mellito era documentato nel 32%. La fibrillazione atriale permanente è stata riscontrata nel 17% dei pazienti, e il 28% presentava una cardiomiopatia dilatativa. Circa un terzo dei soggetti era portatore di defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD), mentre il 21% disponeva di un sistema CRT-D; procedure valvolari aortiche o mitraliche pregresse sono state riportate nel 5% della coorte.

Tutti i pazienti risultavano in terapia medica ottimizzata (OMT) secondo le linee guida al momento dell'arruolamento, con un'elevata aderenza ai trattamenti raccomandati: beta-bloccanti (94%), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA, 77%), inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI, 59%), ACE-inibitori o sartani (34%) e diuretici dell'ansa (68%)

Caratteristiche	Totale (N=459)
Età (anni)	68 (59-76)
Maschi (%)	378 (82%)
Altezza (cm)	170 (165-176)
Peso (Kg)	78 (69-89)
Ipertensione arteriosa <i>n</i> (%)	302 (67%)
PAS (mmHg)	120 (110-130)
Frequenza cardiaca (b.p.m.)	69 (60-77)
Diabete mellito <i>n</i> (%)	145 (32%)
Dislipidemia <i>n</i> (%)	337 (75%)
Fumo attivo <i>n</i> (%)	70 (15%)
Fibrillazione atriale permanente <i>n</i> (%)	80 (17%)
Malattia coronarica <i>n</i> (%)	229 (52%)
Cardiomiopatia dilatativa <i>n</i> (%)	128 (28%)
Altre cardiomiopatie <i>n</i> (%)	11 (2.39 %)
ICD <i>n</i> (%)	143 (31%)
CRT-D <i>n</i> (%)	97 (21%)
Dapagliflozin <i>n</i> (%)	354 (77%)
Empagliflozin <i>n</i> (%)	104 (23%)
ACE inhibitors/ARBs <i>n</i> (%)	155 (34%)
ARNI <i>n</i> (%)	273 (59%)
Beta-blockers <i>n</i> (%)	431 (94%)
MRA <i>n</i> (%)	352 (77%)
Diuretici dell'ansa <i>n</i> (%)	314 (68%)
Ivabradina <i>n</i> (%)	5 (1.1%)

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti alla valutazione basale.

5.3.1 FOLLOW-UP A 6 MESI: EVOLUZIONE CLINICA, ECOCARDIOGRAFICA E LABORATORISTICA

Al controllo a 6 mesi (T1) è stato osservato un miglioramento clinico e funzionale significativo dell'intera coorte rispetto al basale (Tabella 3). La proporzione di pazienti con classe NYHA > II si è ridotta in modo rilevante, passando dall'81,7% al 65% ($p<0,001$), indicando un netto miglioramento della capacità funzionale.

Dal punto di vista emodinamico ed ecocardiografico, si è rilevato un incremento dell'elastanza telesistolica ventricolare sinistra (Ees) [0,94 (0,68–1,29) vs. 1,04 (0,74–1,53); $p<0,001$] e una contestuale riduzione dell'elastanza arteriosa (Ea) [2,01 (1,61–2,44) vs. 1,84 (1,50–2,25); $p=0,004$], con conseguente diminuzione del rapporto Ea/Ees (VAC) [2,07 (1,69–2,61) vs. 1,72 (1,31–2,25); $p<0,001$], indicativa di un miglior accoppiamento ventricolo-arterioso.

Il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro è stato documentato da una riduzione significativa dei volumi telediastolico (VTD) e telesistolico (VTS), accompagnata da una contrazione dei diametri ventricolari (DTD: 62,2±9,0 mm vs. 60,1±9,5 mm; $p<0,001$; DTS: 53,9±10,6 mm vs. 51,5±10,2 mm; $p<0,001$) e da una diminuzione del rigurgito mitralico moderato-severo (31,5% vs. 20,9%; $p=0,003$). Parallelamente, è stato osservato un aumento significativo della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) [32,3% (27,4–36,9) vs. 36,7% (30,8–43,2); $p<0,001$] e della work efficiency [49 (43–54) vs. 54 (47–60); $p<0,001$], a conferma di una migliore performance globale.

Sul piano biochimico, si è registrata una marcata riduzione dei livelli di NT-proBNP [1.140 (476–2.698) vs. 656 (265–1.705) pg/mL; $p<0,001$], in parallelo a un lieve incremento dell'emoglobina ($p<0,001$). La creatininemia è rimasta pressoché stabile, con variazioni clinicamente non rilevanti (1,1 vs. 1,2 mg/dL; $p=0,020$).

La funzione diastolica è migliorata, come evidenziato dal calo del rapporto E/e' (da 11,1 a 9,6; $p<0,001$). Anche la funzione ventricolare destra ha mostrato un trend positivo, con incremento del TAPSE ($p<0,001$) e riduzione della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) ($p<0,001$).

Complessivamente, i dati confermano che, dopo 6 mesi di trattamento con gliflozine in aggiunta alla terapia medica ottimizzata, i pazienti con HFrEF hanno mostrato un

significativo miglioramento clinico, strutturale e funzionale, associato a una riduzione dei marker di congestione e a una più efficiente interazione ventricolo-arteriosa.

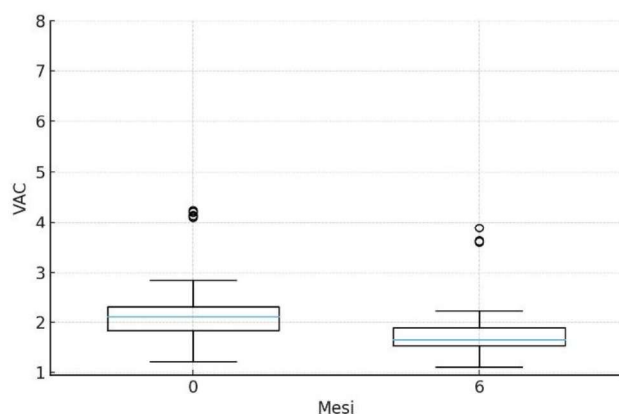
TABELLA 2 Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche della popolazione al basale e dopo sei mesi di terapia con gliflozine.

FOLLOW UP	T0 (N=459)	T6 (N=459)	P value
NYHA classe > II n (%)	376 (81.73%)	299 (65%)	<0.001
PAS (mmHg)	120.0 (110.0–130.0)	120.0 (110.0–130.0)	0.078
PAD (mmHg)	70.0 (65.0–80.0)	70.0 (65.0–80.0)	0.557
Pressione telesistolica	105 (99-117)	108 (99-117)	0.302
End-systolic LV elastance (Ees)	0.94 (0.68-1.29)	1.04 (0.74-1.53)	<0.001
Arterial elastance (Ea)	2.01 (1.61-2.44)	1.84 (1.5-2.25)	0.004
Ventricular-arterial coupling (VAC)	2.07 (1.69-2.61)	1.72 (1.31-2.25)	<0.001
Stroke work (SW)	5,710 (4,475-7194)	5899 (4680-7462)	0.206
Potential energy (PE)	6,142 (4,501-7,938)	5022 (3533-6912)	<0.001
Pressure-volume area (PVA)	11952 (9,536-15,015)	11115 (8655-14105)	0.004
LV work efficiency	49 (43-54)	54 (47-60)	<0.001
Frequenza cardiaca (b.p.m.)	69.0 (60.0–77.0)	66.0 (60.0–75.0)	0.002
NT-proBNP (pg/L)	1,140 (476-2,698)	655.5 (264.8–1705.2)	<0.001
Emoglobina (g/dl)	13.7 (12.3–14.9)	14.4 (13.0–15.4)	<0.001
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.9–1.4)	1.2 (1.0–1.4)	0.020
EGFR (ml/min)	62.5 (48.0–82.2)	59.0 (48.0–80.2)	0.028
Volume atrio sinistro indicizzato (ml/mq)	77.0 (59.0–101.0)	45.5 (35.3–57.1)	<0.001
Diametro telediastolico (mm)	62.2 ± 9.0	60.1 ± 9.5	<0.001
Diametro telesistolico (mm)	53.9 ± 10.6	51.5 ± 10.2	<0.001
Volume telediastolico (ml)	169.5 (134.2–217.0)	155.0 (123.0–203.5)	<0.001
Volume telesistolico (ml)	114.0 (88.0–150.8)	97.0 (70.0–136.8)	<0.001
LVEF (%)	32.3 (27.4–36.9)	36.7 (30.8–43.2)	<0.001
Stroke volume (ml/mq)	56.0 (47.0–69.0)	59.0 (49.0–76.0)	0.024
E/e' medio	11.1 (8.3–15.2)	9.6 (7.1–12.5)	<0.001
PAPs (mmHg)	35.0 (29.0–42.0)	30.0 (25.0–37.0)	<0.001
TAPSE	19.0 (16.0–21.5)	20.0 (17.0–22.0)	<0.001
FAC	42.0 (38.0–48.0)	43.0 (38.0–49.0)	0.926
Rigurgito mitralico >2 n (%)	145(31.52%)	96(20.86%)	0.003

Come evidenziato in Figura 5.2, dopo il trattamento con inibitori SGLT2 si è osservato uno spostamento significativo della distribuzione dei valori di VAC verso valori più bassi, indicativo di un miglior accoppiamento tra funzione ventricolare e carico

arterioso e di un effetto complessivamente favorevole della terapia sul rapporto ventricolo-arterioso.

FIGURA 5.2 BOX AND WHISKER. VAC, ventricular-arterial coupling



Le analisi di correlazione (Figure 5.3 e 5.4) hanno evidenziato una marcata associazione inversa tra l'accoppiamento ventricolo-arterioso e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro ($r = -0,74$; $p < 0,001$), insieme a una correlazione diretta significativa tra la riduzione del VAC e la diminuzione dei livelli di NT-proBNP ($r = 0,30$; $p < 0,001$), come illustrato in Figura 5.3.

Tali risultati confermano il valore del VAC come indicatore integrato della performance ventricolare e della risposta emodinamica alla terapia.

FIGURA 5.3 Correlazione tra modifiche del VAC (accoppiamento ventricolo arterioso) e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE)

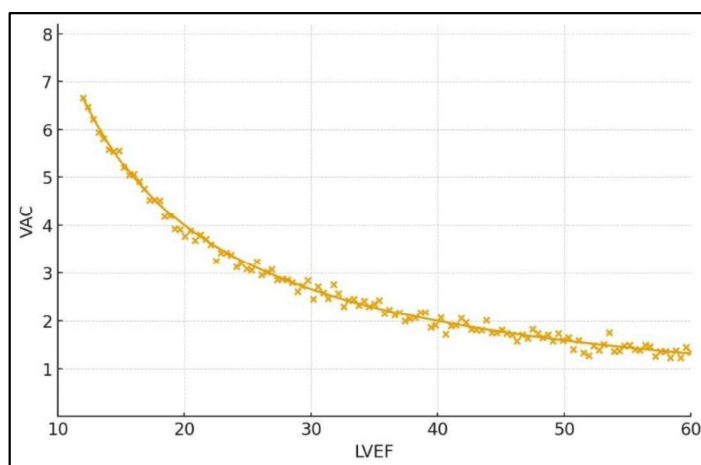
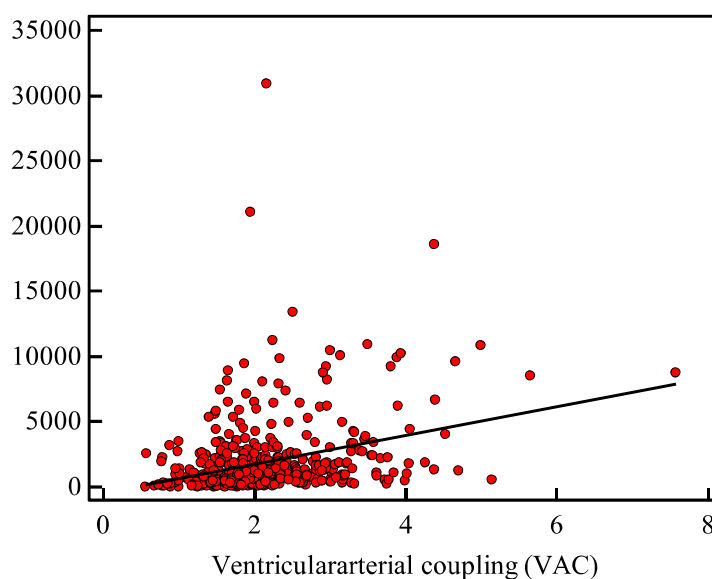


FIGURA 5.4 Correlazione tra modifiche del VAC (accoppiamento ventricolo arterioso) e NT-PRO-BNP.



5.3.2. ENDPOINT SECONDARIO

Durante il follow-up di sei mesi, nella popolazione complessiva sono stati registrati 141 eventi cardiovascolari avversi, di cui 24 eventi hard (maggiori), comprendenti 3 decessi per tutte le cause, 14 ricoveri per scompenso cardiaco e 5 eventi aritmici maggiori, e 117 eventi soft (minori), rappresentati principalmente da modifiche della terapia per lo scompenso (Tabella 3).

TABELLA 3 Eventi clinici maggiori e minori durante il follow up a sei mesi.

141 EVENTI DOPO FOLLOW UP DI SEI MESI	
Morte per tutte le cause	3 (0,65%)
Morte per causa cardiovascolare	1 (0,21%)
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	14 (9,29%)
Modifiche della terapia per lo scompenso cardiaco	117 (25,43%)
Trapianto di cuore o impianto di LVAD	1 (0,21%)
Aritmie maggiori o scariche del defibrillatore impiantabile	5 (1,08%)
Fibrillazione atriale di nuova insorgenza	0 (0%)

Analizzando le caratteristiche cliniche basali, i pazienti che hanno sviluppato eventi avversi (hard e soft) mostravano un VAC basale significativamente più elevato rispetto a quelli senza eventi (2,15 [1,81–2,80] vs. 2,01 [1,67–2,57], $p = 0,011$), peggiore funzionalità renale, valori di NT-proBNP più elevati e una ridotta efficienza del lavoro del ventricolo sinistro (Tabella 5).

TABELLA 4 Caratteristiche cliniche dei pazienti alla valutazione basale dividendo la popolazione in due gruppi sulla base di eventi hard o soft alla valutazione a sei mesi.

Characteristic	Totale	Assenza di eventi	Eventi soft + hard	p-value ²
	N = 459 ¹	N = 318 ¹	N = 141 ¹	
Età	68 (59-76)	69 (58-76)	67 (59-77)	0.6
Maschi	378 (82%)	257 (81%)	121 (86%)	0.2
Altezza (cm)	170 (165-176)	171 (165-177)	170 (167-175)	0.6
Peso (Kg)	78 (69-89)	78 (70-89)	77 (68-88)	0.6
Ipertensione arteriosa n (%)	302 (66%)	202 (64%)	100 (72%)	0.083
Diabete mellito n (%)	145 (32%)	101 (33%)	44 (32%)	0.9
Dislipidemia n (%)	337 (74%)	232 (75%)	105 (77%)	0.7
Fumo attivo n (%)	70 (15%)	46 (14%)	24 (17%)	0.5
Fibrillazione atriale permanente n (%)	80 (17%)	46 (14%)	34 (24%)	0.012
Malattia coronarica n (%)	229 (52%)	158 (51%)	71 (54%)	0.6
Altre cardiomiopatie n (%)	11 (2.39%)	11 (3.45%)	0 (0%)	0.6
Cardiomiopatia dilatativa n (%)	128 (28%)	92 (29%)	36 (26%)	0.5
ICD n (%)	143 (31%)	101 (32%)	42 (30%)	0.7
CRT-D n (%)	362 (79%)	246 (77%)	116 (82%)	0.28
Tipologia di gliflozina				0.15
Dapagliflozin	354 (77%)	251 (79%)	103 (73%)	0.19
Empagliflozin	104 (23%)	66 (21%)	38 (27%)	0.19
ACE inhibitors/ARBs n (%)	155 (34%)	92 (29%)	63 (45%)	<0.001
ARNI n (%)	273 (59%)	206 (65%)	67 (48%)	<0.001
Beta-blockers n (%)	431 (94%)	297 (93%)	134 (95%)	0.5
MRA n (%)	352 (77%)	239 (75%)	113 (80%)	0.2
Diuretici dell'ansa n (%)	314 (68%)	207 (65%)	107 (76%)	0.022
Ivabradina n (%)	5 (1.1%)	4 (1.3%)	1 (0.7%)	>0.9

TABELLA 5 Caratteristiche basali cliniche ed ecocardiografiche dei pazienti divisi in due gruppi in base alla presenza di eventi hard o soft alla valutazione a sei mesi.

	Overall	No Events	Hard+Soft Events	
Characteristic	N = 459	N = 318	N = 141	p-value ²
NYHA class				
1	269 (59%)	173 (54%)	96 (68%)	0.006
> 2	108 (24%)	86 (27%)	22 (16%)	0.147
PAS (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-130)	113 (110-130)	0.2
PAD (mmHg)	70 (65-80)	70 (65-80)	70 (63-80)	0.9
ESP	108 (99-117)	108 (99-117)	102 (99-117)	0.2
End-systolic LV elastance (Ees)	0.94 (0.68-1.29)	1.01 (0.71-1.29)	0.86 (0.64-1.18)	0.017
Arterial elastance (Ea)	2.01 (1.61-2.44)	2.03 (1.61-2.46)	2.01 (1.60-2.40)	0.8
Ventricular-arterial coupling (VAC)	2.07 (1.69-2.61)	2.01 (1.67-2.57)	2.15 (1.81-2.80)	0.011
Stoke work (SW)	5,724 (4,644-7,290)	5,832 (4,644-7,169)	5,423 (4,547-7,353)	0.5
Potential energy (PE)	6,158 (4,554-7,956)	5,940 (4,536-7,475)	6,654 (4,672-8,629)	0.045
Pressure-volume area (PVA)	12,128 (9,558-15,030)	11,934 (9,558-14,616)	12,589 (9,583-15,431)	0.2
LV work efficiency	49 (43-54)	50 (44-55)	48 (42-53)	0.014
Frequenza cardiaca (b.p.m.)	69 (60-77)	69 (60-77)	70 (60-76)	0.7
NT-proBNP (pg/L)	1,140 (476-2,698)	925 (407-2,266)	1,512 (717-3,000)	0.007
Emoglobina (g/dl)	13.58 ± 1.79	13.59 ± 1.77	13.57 ± 1.84	>0.9
Creatinina (mg/dl)	1.12 (0.92-1.40)	1.11 (0.90-1.35)	1.14 (0.96-1.50)	0.017
EGFR (ml/min)	65 (50-87)	67 (50-89)	59 (45-78)	0.024
Volume atrio sinistro indicizzato (ml/mq)	45 (35-57)	44 (34-55)	50 (38-61)	0.003
Diametro telediastolico (mm)	62 ± 9	62 ± 9	63 ± 9	0.3
Volume telediastolico (ml)	168 (134-215)	160 (132-210)	180 (140-229)	0.042
Volume telesistolico (ml)	114 (87-150)	107 (85-142)	124 (92-158)	0.017
LVEF (%)	32 (27-37)	33 (28-38)	32 (26-36)	0.058
Stroke volume (ml/mq)	58 (46-69)	57 (46-70)	59 (45-69)	0.8
E/e' medio	11 (8-15)	11 (8-14)	12 (9-17)	<0.001
Mean RVEDD (mm)	30 (26-35)	30 (27-35)	30 (25-35)	0.3
TRV (m/s)	2.70 (2.36-3.00)	2.60 (2.29-2.96)	2.78 (2.51-3.15)	0.013
PAPs (mmHg)	35 (27-41)	33 (25-40)	38 (30-45)	0.002
TAPSE	19.0 (16.0-21.0)	19.0 (16.0-21.0)	18.0 (16.0-21.0)	0.2
FAC	42 (38-48)	42 (38-48)	45 (39-48)	0.6

La regressione logistica univariata ha evidenziato come predittori di eventi avversi combinati la fibrillazione atriale permanente, l'uso di diuretici dell'ansa, un VAC elevato, NT-proBNP elevato, pressione arteriosa polmonare sistolica aumentata, efficienza del lavoro ventricolare ridotta e volume atriale sinistro indicizzato aumentato. Nell'analisi multivariata, i predittori indipendenti sono risultati essere: fibrillazione atriale permanente (OR 1,69, $p = 0,047$), VAC elevato (OR 1,42, $p = 0,007$), PAPS elevata (OR 1,03, $p = 0,002$), aumento del rapporto E/e' (OR 1,05, $p = 0,003$) e NT-proBNP ($p = 0,041$), mentre la terapia con ARNI (OR 0,54, $p = 0,004$) e una maggiore efficienza del lavoro ventricolare (OR 0,97, $p = 0,019$) si sono confermati fattori protettivi. L'analisi limitata agli eventi hard ha confermato il ruolo sfavorevole di un VAC e di NT-proBNP elevati (Tabelle 6–7).

Le variazioni assolute del VAC tra basale e 6 mesi non differivano in modo significativo tra pazienti con e senza eventi combinati (Δ VAC mediano 0,35 vs. 0,28, $p = 0,40$) né nella percentuale di pazienti con riduzione $>10\%$ (66% vs. 60%, $p = 0,30$) (Tabella 8). Tuttavia, i pazienti con eventi avversi presentavano valori residui di VAC significativamente più elevati al follow-up (2,15 [1,81–2,80] vs. 2,00 [1,67–2,55], $p = 0,009$). Analogamente, considerando solo gli eventi hard, la riduzione del VAC non differiva tra i gruppi, mentre il VAC residuo restava più alto nei pazienti con eventi (2,42 [2,13–2,74] vs. 2,05 [1,69–2,61], $p = 0,02$) (Tabella 9).

L'analisi della curva ROC ha confermato il valore prognostico del VAC. Per gli eventi hard, il cutoff ottimale è stato 2,10, con sensibilità 85%, specificità 53% e AUC 0,673 (95% CI 0,627–0,716). Per la combinazione di eventi hard e soft, il cutoff di VAC ottimale è stato 1,89, con sensibilità 74%, specificità 43% e AUC 0,590 (95% CI 0,543–0,636). Questi dati indicano che pazienti con valori di VAC al di sopra della soglia avevano maggior rischio di sviluppare eventi avversi, confermando il VAC basale come importante marcatore prognostico, più predittivo dei cambiamenti assoluti nel tempo, e sottolineando la sua rilevanza nella stratificazione del rischio nei pazienti con HFrEF trattati con SGLT2i.

TABELLA 6 Caratteristiche cliniche dei pazienti al baseline della popolazione divisi in due gruppi sulla base di eventi avversi maggiori – hard o assenza di eventi avversi a sei mesi di follow up

Characteristic	Overall	No events	Hard Events	p-value ²
	N = 459 ¹	N = 435 ¹	N = 24 ¹	
Età	68 (59-76)	68 (58-76)	67 (61-80)	0.5
Maschi	378 (82%)	358 (82%)	20 (83%)	0.88
Altezza (cm)	170 (165-176)	170 (165-177)	170 (165-175)	0.2
Peso (Kg)	78 (69-89)	78 (70-89)	73 (69-80)	0.079
BMI	26.4 (23.9-29.3)	26.4 (24.0-29.3)	24.6 (23.7-27.7)	0.2
BSA	1.90 (1.77-2.02)	1.90 (1.77-2.03)	1.86 (1.76-1.93)	0.089
Ipertensione arteriosa n (%)	302 (67%)	285 (66%)	17 (74%)	0.4
Diabete mellito n (%)	145 (32%)	139 (33%)	6 (26%)	0.5
Dislipidemia n (%)	337 (75%)	321 (76%)	16 (73%)	0.8
Fumo attivo n (%)	70 (15%)	69 (16%)	1 (4.2%)	0.2
Fibrillazione atriale permanente n (%)	80 (17%)	74 (17%)	6 (25%)	0.3
Malattia coronarica n (%)	229 (52%)	215 (51%)	14 (61%)	0.4
Altre cardiomiopatie n (%)	11 (2.39%)	11 (2.52%)	0 (0%)	0.92
Cardiomiopatia dilatativa n (%)	128 (28%)	124 (29%)	4 (17%)	0.2
ICD n (%)	143 (31%)	133 (31%)	10 (42%)	0.3
CRT-D n (%)	97 (21%)	93 (21%)	4 (17%)	0.6
Tipologia di gliflozina				
Dapagliflozin	354 (77%)	334 (77%)	20 (83%)	0.6
Empagliflozin	104 (23%)	100 (23%)	4 (17%)	0.6
ACE inibitori/ARBs n (%)	155 (34%)	147 (34%)	8 (33%)	>0.9
ARNI n (%)	273 (59%)	259 (60%)	14 (58%)	>0.9
Beta-bloccanti n (%)	431 (94%)	409 (94%)	22 (92%)	0.7
MRA n (%)	352 (77%)	334 (77%)	18 (75%)	0.8
Diuretici dell'ansa n (%)	314 (68%)	294 (68%)	20 (83%)	0.11
Ivabradina n (%)	5 (1.1%)	5 (1.1%)	0 (0%)	>0.9

TABELLA 7 Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei pazienti al baseline divisi in due gruppi sulla base di eventi clinici maggiori – hard al follow up a sei mesi.

Characteristic	Overall	No events	Hard Events	p-value ²
	N = 459 ¹	N = 435 ¹	N = 24 ¹	
NYHA class				
1	269 (59%)	252 (58%)	17 (71%)	0.29
>2	108 (24%)	101 (23%)	7 (29%)	0.668
Pas (mmHg)	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (110-128)	0.3
Pad (mmHg)	70 (65-80)	70 (65-80)	68 (60-80)	0.2
End-systolic LV elastance (Ees)	0.94 (0.68-1.29)	0.94 (0.68-1.29)	0.88 (0.72-1.40)	>0.9
Arterial elastance (Ea)	2.01 (1.61-2.44)	2.01 (1.60-2.41)	2.06 (1.82-2.86)	0.2
Ventricular-arterial coupling (VAC)	2.07 (1.69-2.61)	2.05 (1.69-2.61)	2.42 (2.13-2.74)	0.02
Stoke work (SW)	5,724 (4,644-7,290)	5,738 (4,653-7,290)	5,198 (3,857-6,903)	0.14
Potential energy (PE)	6,158 (4,554-7,956)	6,158 (4,606-7,983)	6,161 (3,713-7,756)	0.7
Pressure-volume area (PVA)	12,128 (9,558-15,030)	12,150 (9,639-15,019)	11,554 (7,909-15,107)	0.4
LV work efficiency	49 (43-54)	49 (43-54)	47 (42-51)	0.2
Frequenza cardiaca (b.p.m.)	69 (60-77)	69 (60-77)	65 (65-71)	>0.9
NT-proBNP (pg/L)	1,140 (476-2,698)	1,083 (472-2,372)	3,012 (2,266-3,498)	0.015
Emoglobina (g/dl)	13.58 ± 1.79	13.57 ± 1.77	13.83 ± 2.09	0.3
Creatinina (mg/dl)	1.12 (0.92-1.40)	1.12 (0.91-1.38)	1.09 (0.94-1.52)	0.7
EGFR (ml/min)	65 (50-87)	65 (50-87)	65 (32-73)	0.2
Volume atriale sinistro (ml/mq)	45 (35-57)	46 (35-57)	45 (36-58)	0.7
Diametro telediastolico (mm)	62 ± 9	62 ± 9	62 ± 10	0.6
Diametro telesistolico (mm)	53 ± 11	53 ± 11	59 ± 10	0.091
Volume telediastolico (ml)	168 (134-215)	166 (135-217)	173 (111-196)	0.6
Volume teslesistolico (ml)	114 (87-150)	113 (88-150)	119 (79-147)	>0.9
LVEF (%)	32 (27-37)	33 (27-37)	30 (26-35)	0.2
Stroke volume (ml/mq)	58 (46-69)	57 (46-69)	64 (47-103)	0.5
E/e' mean	11 (8-15)	11 (8-15)	12 (9-15)	0.5
Diametro telediastolico Vdx (mm)	30 (26-35)	30 (26-35)	34 (27-37)	0.3
Velocità insufficienza tricuspidale (m/s)	2.70 (2.36-3.00)	2.70 (2.31-3.00)	2.72 (2.44-3.10)	0.6
Pressione arteriosa polmanare (mmHg)	35 (27-41)	35 (27-41)	40 (30-45)	0.2
TAPSE	19.0 (16.0-21.0)	19.0 (16.0-21.0)	17.5 (14.0-20.0)	0.085
Frazione di accorciamento Vdx	42 (38-48)	42 (39-48)	33 (29-40)	0.007

TABELLA 8. Modifiche del VAC nella popolazione oggetto di studio divisa in due gruppi sulla base di eventi clinici maggiori – hard al follow up.

Characteristic	No events N 318 ¹	Hard and soft events N 141 ¹	P value ²
VAC change (T1-T0)	0.28 (0.00, 0.78)	0.35(0.04, 0.79)	0.4
Accoppiamento ventricolo arterioso	2.00 (1.67–2.55)	2.15 (1.81–2.80)	0.009
Riduzione del VAC in percentuale	16 %	17 %	0.6

¹ Median (Q1, Q3); n (%); ² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

TABELLA 9 Modifiche del vac nella popolazione oggetto di studio divisa in due gruppi sulla base di eventi clinici maggiori – hard al follow up.

Characteristic	No events N 435 ¹	Hard events N 24 ¹	P value ²
VAC change (T1-T0)	0,28 [-0,03-0,79]	0,31 [0,00-0,79]	>0,90
Accoppiamento ventricolo arterioso	2,05 [1,69-2,61],	2,42 [2,13-2,74]	0,02
Riduzione del VAC in percentuale	63%	62%	0,90

¹ Median (Q1, Q3); n (%); ² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

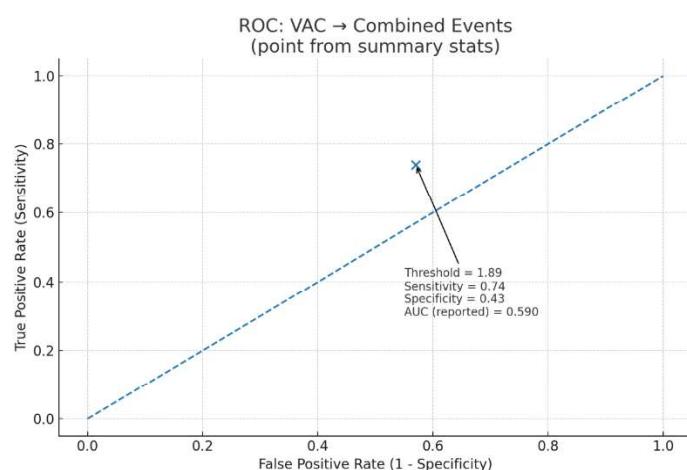


FIGURA 5.5 Curve ROC che mostrano la sensibilità e la specificità dell'accoppiamento ventricolo arterioso nel predire eventi avversi maggiori – hard e minori – soft.

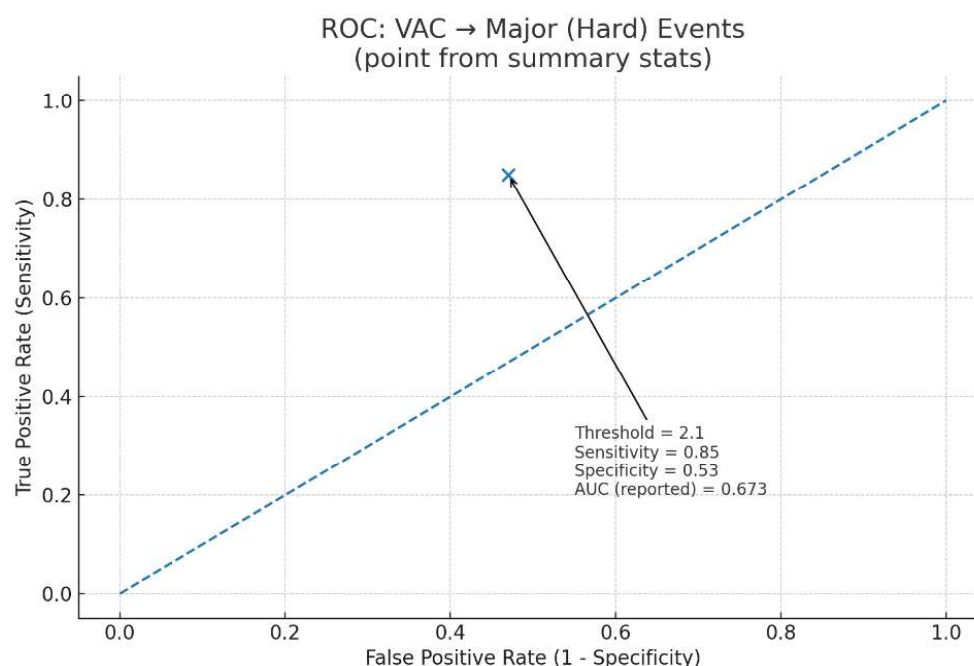


FIGURA 5.6 Curve ROC che mostrano la sensibilità e specificità dell'accoppiamento ventricolo arterioso nel predire eventi avversi maggiori – hard.

5.3.3 OBIETTIVO AGGIUNTIVO: ANALISI DEL VAC E PREDITTIVITÀ SUL RIMODELLAMENTO INVERSO VENTRICOLARE (LVRR)

Nella coorte multicentrica dello studio DISCOVER (N=459, 17 centri italiani), i pazienti che hanno mostrato LVRR dopo 6 mesi di trattamento con SGLT2i (N=210) presentavano valori di ventricular-arterial coupling (VAC) significativamente più elevati al basale rispetto ai pazienti senza LVRR (2,15 [1,77–2,75] vs 1,96 [1,64–2,58]; $p=0,012$).

Durante il follow-up, la variazione del VAC (Δ VAC) era significativamente maggiore nei pazienti con LVRR rispetto a quelli senza (0,41 [0,07–0,85] vs 0,24 [-0,02–0,71]; $p=0,005$), con una percentuale di riduzione media del VAC più elevata nel gruppo LVRR (20% [4–41] vs 14% [0–34]; $p=0,019$) e una maggiore proporzione di pazienti che raggiungevano una riduzione $\geq 10\%$ (68% vs 56%; $p=0,010$).

Tabella 10. Caratteristiche cliniche basali dei pazienti della popolazione in studio, suddivisi in due gruppi in base alla presenza di rimodellamento inverso precoce del ventricolo sinistro (LVRR) dopo 6 mesi di trattamento con SGLT2i.

	Overall (N=459)	NO LVRR (N=249)	LVRR (N=210)	P value
Età (anni)	68 (59-76)	67 (59-76)	69 (59-77)	0.8
Sesso maschile (%)	378 (82%)	209 (84%)	169 (80%)	0.3
Altezza (cm)	170 (165-176)	170 (165-176)	170 (165-176)	0.8
Peso (Kg)	78 (69-89)	78 (69-88)	78 (70-89)	0.5
BMI	26.4 (23.9-29.3)	26.4 (23.8-28.7)	26.4 (24.1-29.4)	0.4
BSA	1.90 (1.77-2.02)	1.89 (1.76-2.01)	1.90 (1.78-2.02)	0.7
Ipertensione n (%)	302 (67%)	153 (62%)	149 (72%)	0.028
Pas (mmHg)	120 (110-130)	115 (106-130)	120 (110-130)	0.007
Pad (mmHg)	70 (65-80)	70 (60-80)	70 (66-80)	0.019
Frequenza cardiaca (b.p.m.)	69 (60-77)	69 (60-75)	70 (61-80)	0.076
Dibete n (%)	145 (32%)	79 (33%)	66 (32%)	>0.9
Dislipidemia n (%)	337 (75%)	183 (76%)	154 (75%)	0.8
Tabagismo n (%)	70 (15%)	36 (14%)	34 (16%)	0.6
Fibrillazione atriale permanente n (%)	80 (17%)	40 (16%)	40 (19%)	0.4
Malattia coronarica n (%)	229 (52%)	138 (57%)	91 (46%)	0.014
Cardiomiopatia dilatativa n (%)	128 (28%)	64 (26%)	64 (30%)	0.3
ICD n (%)	143 (31%)	96 (39%)	47 (22%)	<0.001
CRT-D n (%)	97 (21%)	63 (25%)	34 (16%)	0.017
Dapagliflozin n (%)	354 (77%)	197 (79%)	157 (75%)	0.3
Empagliflozin n (%)	104 (23%)	51 (21%)	53 (25%)	0.3
ACE inibitori/ARBs n (%)	155 (34%)	75 (30%)	80 (38%)	0.072
ARNI n (%)	273 (59%)	156 (63%)	117 (56%)	0.13
Beta-bloccanti n (%)	431 (94%)	234 (94%)	197 (94%)	>0.9
MRA n (%)	352 (77%)	187 (75%)	165 (79%)	0.4
Diuretici dell'ansa n (%)	314 (68%)	176 (71%)	138 (66%)	0.3
Ivabradina n (%)	5 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	0.7
NYHA class > II n (%)	108 (24%)	53 (21%)	55 (26%)	0.4

Tabella 10. Caratteristiche ecocardiografiche e dati derivati dalle curve pressione-volume basali dei pazienti della popolazione in studio, suddivisi in due gruppi in base alla presenza di rimodellamento inverso precoce del ventricolo sinistro (LVRR) dopo 6 mesi di trattamento con SGLT2i.

	Overall (N=459)	NO LVRR (N=249)	LVRR (N=210)	P value
ESP	108 (99-117)	104 (95-117)	108 (99-117)	0.007
End-systolic LV elastance (Ees)	0.94 (0.68-1.29)	0.93 (0.68-1.29)	0.96 (0.68-1.29)	0.8
Arterial elastance (Ea)	2.01 (1.61-2.44)	1.95 (1.59-2.36)	2.06 (1.61-2.53)	0.074
Ventricular-arterial coupling (VAC)	2.07 (1.69-2.61)	1.96 (1.64-2.57)	2.15 (1.78-2.75)	0.010
Stoke work (SW)	5,724 (4,644-7,290)	5,729 (4,455-7,290)	5,711 (4,644-7,290)	0.8
Potential energy (PE)	6,158 (4,554-7,956)	5,879 (4,374-7,740)	6,469 (4,812-8,370)	0.074
Pressure-volume area (PVA)	12,128 (9,558-15,030)	11,667 (9,495-15,066)	12,690 (9,702-15,005)	0.2
LV work efficiency	49 (43-54)	51 (44-55)	48 (42-53)	0.011
NT-proBNP (pg/L)	1,140 (476-2,698)	1,281 (442-3,000)	998 (522-2,387)	0.8
Emoglobina (g/dl)	13.58 ± 1.79	13.52 ± 1.75	13.66 ± 1.83	0.5
Creaatinina (mg/dl)	1.12 (0.92-1.40)	1.20 (0.98-1.49)	1.08 (0.90-1.27)	<0.001
EGFR (ml/min)	65 (50-87)	63 (48-87)	67 (53-88)	0.3
Volume atriale sinistro (ml/mq)	45 (35-57)	46 (35-58)	45 (35-55)	0.3
Diametro telediastolico (mm)	62 ± 9	63 ± 9	61 ± 9	0.13
Diametro telesistolico (mm)	53 ± 11	54 ± 11	52 ± 10	0.069
Volume telediastolico (ml)	168 (134-215)	168 (133-214)	167 (136-218)	0.7
Volume teslesistolico (ml)	114 (87-150)	114 (85-150)	112 (88-155)	0.5
LVEF (%)	32 (27-37)	33 (28-38)	32 (27-36)	0.022
Stroke volume (ml/mq)	58 (46-69)	55 (43-65)	61 (51-71)	0.044
E/e' mean	11 (8-15)	11 (8-15)	11 (8-15)	>0.9
Diametro telediastolico Vdx (mm)	30 (26-35)	30 (26-35)	30 (26-35)	>0.9
Velocità insufficienza tricuspidale (m/s)	2.70 (2.36-3.00)	2.70 (2.36-3.06)	2.60 (2.31-3.00)	0.5
Pressione arteriosa polmonare (mmHg)	35 (27-41)	35 (27-44)	33 (28-40)	0.2
TAPSE	19.0 (16.0-21.0)	19.0 (16.0-21.0)	18.0 (16.5-21.0)	0.9
Frazione di accorciamento Vdx(%)	42 (38-48)	42 (36-49)	42 (39-46)	0.9

Tabella 11. Differenze del ventricular-arterial coupling (VAC) al basale e variazione durante il follow-up nei pazienti con e senza rimodellamento inverso del ventricolo sinistro (LVRR) dopo 6 mesi di trattamento con SGLT2i.

	NO LVRR (N=249)	LVRR (N=210)	pvalue
variazione del VAC (Δ VAC)	0.24 (-0.02, 0.71)	0.41(0.07,0.85)	0.005
VAC	1.96 (1.64,2.58)	2.15 (1.77; 2.75)	0.012
percentuale di riduzione media del VAC	14 (0,34)	20 (4,41)	0.019
Riduzione VAC $\geq 10\%$	135 (56%)	141 (68%)	0.010

L'analisi di regressione logistica univariata e multivariata ha confermato il ruolo predittivo indipendente sia del **VAC basale** sia della sua **riduzione** sul LVRR (OR Δ VAC multivariata: 1,24; 95% CI 1,03–1,52; p=0,031; OR VAC basale: 1,26; 95% CI 1,01–1,59; p=0,039), suggerendo che una maggiore disfunzione ventricolo-arteriosa iniziale e la sua modulazione durante il trattamento siano associate a un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra.

Questi dati indicano che il **VAC** rappresenta un parametro ecocardiografico sensibile e predittivo, utile per identificare i pazienti più suscettibili al **rimodellamento inverso ventricolare** in seguito alla terapia con SGLT2i.

Tabella 12. Regressione logistica univariata e multivariata per l'associazione con il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro dopo 6 mesi di terapia con inibitori SGLT2.

Characteristic	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Età (anni)	1.00	0.99, 1.02	0.647			
Sesso maschile	0.79	0.49, 1.28	0.333			
Iipertensione	1.56	1.05, 2.33	0.028			
Diabete mellito	0.98	0.66, 1.46	0.919			
Dislipidemia	0.94	0.61, 1.45	0.774			
Tabagismo	1.14	0.69, 1.90	0.607			
Fibrillazione atriale permanente	1.23	0.76, 2.00	0.402			
Cardiopatia ischemica cronica	0.62	0.43, 0.91	0.014	0.70	0.47 – 1.04	0.081
ICD	0.46	0.30, 0.69	<0.001			
CRT-D	0.57	0.36, 0.90	0.018	0.55	0.33, 0.90	0.018
ACE inibitori/ARBs <i>n</i> (%)	1.43	0.97, 2.11	0.072			
ARNI <i>n</i> (%)	0.75	0.52, 1.09	0.132			
Beta-bloccanti	0.97	0.45, 2.12	0.941			
Antagonisti dei mineralcorticoidi	1.22	0.79, 1.89	0.381			
Diuretici dell'ansa	0.79	0.54, 1.18	0.254			
Ivabradina	1.79	0.29, 13.7	0.526			
Classe Nyha	1.12	0.84, 1.49	0.456			
Differenza .VAC	1.22	1.03, 1.48	0.035	1.24	1.03, 1.52	0.031
Pressione arteriosa sistolica (PAS)	1.02	1.01, 1.03	0.004			
Pressione arteriosa diastolica (PAD)	1.02	1.00, 1.04	0.015			
ESP	1.02	1.01, 1.03	0.004			
Endsystolic.LV.elastance..Ees.	1.04	0.96, 1.29	0.450			
Arterial.elastance..Ea.	0.98	0.87, 1.06	0.602			
Ventriculararterial.coupling.VAC.	1.26	1.01, 1.59	0.039			
Stoke.work..SW.	1.00	1.00, 1.00	0.891			
Potential.energy..PE.	1.00	1.00, 1.00	0.077	1.00	1.00, 1.00	0.029
Pressurevolume.area.PVA	1.00	1.00, 1.00	0.228			
LV.work. efficiency	0.99	0.97, 1.01	0.283			
Frequenza cardiaca base	1.02	1.01, 1.04	0.009			
NT-proBNP	1.00	1.00, 1.00	0.326			
Emoglobina (g/dl)	1.05	0.94, 1.16	0.405			
Creaatinina (mg/dl)	0.46	0.27, 0.76	0.003	0.48	0.28, 0.82	0.008
EGFR (ml/min)	1.00	0.99, 1.01	0.503			
Volume atriale sinistro (ml/mq)	0.99	0.98, 1.00	0.134			
Diametro telediastolico (mm)	0.98	0.96, 1.01	0.157			
Diametro telesistolico (mm)	0.98	0.95, 1.00	0.104			
Volume telediastolico (ml)	1.00	1.00, 1.00	0.419			
Volume teslesistolico (ml)	1.00	1.00, 1.01	0.303			
LVEF (%)	0.99	0.97, 1.01	0.236			
Stroke volume (ml/mq)	1.01	0.99, 1.03	0.205			
E/e' mean	0.99	0.96, 1.02	0.600			
Diametro telediastolico Vdx (mm)	1.00	0.97, 1.03	0.987			
Velocità insufficienza tricuspide (m/s)	1.15	1.00, 1.58	0.165			
Pressione arteriosa polmanare (mmHg)	0.98	0.96, 1.00	0.062			
TAPSE	1.02	0.99, 1.07	0.305			
Frazione di accorciamento Vdx(%)	1.01	0.98, 1.04	0.573			

5.3.4 RISULTATI – SOTTOGRUPPO PAZIENTI ARRUOLATI PRESSO IL POLICLINICO UNIVERSITARIO “PAOLO GIACCONE” DI PALERMO

Nel sottogruppo di 72 pazienti arruolati presso il Policlinico Universitario “Paolo Giaccone” di Palermo, il follow-up a 18 mesi ha evidenziato miglioramenti significativi in più parametri laboratoristici, ecocardiografici e clinici (tabelle 13-14-15-16). L'**accoppiamento ventricolo-arterioso (VAC)** ha mostrato una progressiva riduzione, passando da $2,41 \pm 1,34$ al basale (T0) a $1,35 \pm 1,04$ a 18 mesi (T3; $p < 0,001$), con il maggiore impatto osservato nei primi 6 mesi di terapia con SGLT2-inibitori. L'elastanza telesistolica ventricolare (Ees) ha mostrato un trend verso l'aumento, mentre l'elastanza arteriosa (Ea) tendeva a ridursi, sebbene senza raggiungere significatività statistica ($p = 0,134$ e $p = 0,266$). Parallelamente, si è osservata una riduzione significativa dell'**energia potenziale (PE)**, da $5986,63 \pm 2660,86$ a $3716,05 \pm 2358,03$ ($p < 0,001$), indice di maggiore efficienza meccanica del ventricolo sinistro.

Il **rimodellamento ventricolare** è stato confermato da una riduzione dei volumi telediastolici e telesistolici del ventricolo sinistro (VTD e VTS), da $164,8 \pm 63,8$ ml e $112,7 \pm 55,0$ ml al basale a $138,2 \pm 50,1$ ml e $76,4 \pm 44,1$ ml a 18 mesi ($p < 0,001$ per entrambi), insieme a un aumento della frazione di eiezione da $33,3 \pm 11,5\%$ a $47,3 \pm 12,5\%$ ($p < 0,001$). Anche il **volume atriale sinistro** ha mostrato un trend di riduzione, coerente con un miglioramento della funzione diastolica.

Sul piano **clinico e funzionale**, si è osservata una riduzione significativa della classe NYHA III (dal 19,4% al 11,1%; $p = 0,032$) e un incremento della quota di pazienti in classe NYHA I (dal 13,9% al 48,6%; $p < 0,001$). Il punteggio del **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)** è aumentato da $61,9 \pm 10,5\%$ al basale a $82,1 \pm 12,9\%$ a 18 mesi ($p < 0,001$), confermando un miglioramento soggettivo della qualità di vita. Parallelamente, si è osservata una significativa **riduzione dei livelli di NT-proBNP**, da 2.603 ± 3.341 pg/mL al basale a 1.678 ± 2.831 pg/mL a 18 mesi ($p < 0,001$), indicativa di un miglior controllo dello stato di congestione e della gravità dello scompenso.

Per quanto riguarda i **biomarcatori**, il sottogruppo di 40 pazienti selezionati ha mostrato un incremento significativo dei livelli di **BDNF**: 706 pg/mL (IQR 510–980) al basale, 890 pg/mL (IQR 710–960) a 6 mesi ($p < 0,001$ vs T0) e 940 pg/mL (IQR 750–990) a 12 mesi (T2; $p < 0,001$ vs T0), indicando un recupero parziale della funzione neurotrofica, **restano inferiori ai livelli tipici osservati in soggetti sani, suggerendo nei pazienti con HFrEF una condizione neurotrofica compromessa**. L'analisi di correlazione ha evidenziato una relazione inversa tra BDNF e **NT-proBNP** ($r = -0,46$, $p = 0,003$), una correlazione positiva tra BDNF e punteggio **KCCQ** ($r = 0,42$, $p = 0,006$) e una correlazione inversa tra BDNF e classe **NYHA** ($r = -0,39$, $p = 0,01$), confermando la coerenza tra il miglioramento neurotrofico e la funzione cardiaca. Per validare ulteriormente il BDNF come biomcatore, è stato incluso un gruppo di controllo costituito da 40 soggetti sani, appaiati per età e sesso. I livelli mediani di BDNF nel gruppo di controllo erano significativamente più elevati rispetto ai pazienti con HFrEF (11.215 pg/mL [IQR 10.061–12.640] vs 706 pg/mL [IQR 510–980] al basale, $p < 0,0001$), confermando che lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta è caratterizzato da valori sierici di BDNF patologicamente bassi. Questi risultati supportano il ruolo del BDNF come marcatore integrativo dello stato clinico e funzionale e ne confermano la validità del dosaggio su siero nei pazienti con HFrEF.

Infine, è stato osservato un significativo miglioramento del **profilo lipidico**, con riduzione dei livelli di LDL da $83,8 \pm 34,8$ mg/dL al basale a $50,3 \pm 36,4$ mg/dL a 18 mesi ($p < 0,001$), a indicare un effetto favorevole della terapia sul rischio cardiovascolare complessivo.

TABELLA 13. Caratteristiche cliniche laboratoristiche ed ecocardiografiche della popolazione del policlinico di Palermo al basale e dopo 6 mesi (T1); 12 mesi (T2); 18 mesi (T3) mesi di terapia con gliflozine.

	T0 N=72	T1 N=72	T2 N=72	T3 N=72	pvalue
NT-proBNP	2603,234341,89	1091,72±2072,88	1081,02±2442,28	1678,1±2831,4	<0.001
HbA1c	6,58±1,5	6,65±1,22	6,92±1,8	6,96±1,9	0,571
Creatininemia	1,13±0,31	1,13±0,41	1,13±0,32	1,09±0,33	0,441
eGFR (CKD-EPI)	87,54±114,59	69,46±22,13	70,72±23,24	76,16±20,26	0,619
K	4,25±0,49	4,48±0,85	4,67±0,51	4,61±0,55	0,280
Na	137,51±3,42	136,77±19,33	137,98±14,3	139,89±3,96	0,673
Hb	13,41±1,91	13,65±1,72	13,7±1,9	13,87±1,88	0,507
Htc %	39,88±4,9	41,44±4,88	41,91±5,54	41,6±7,16	0,131
Col-Tot	147,77±38,38	136,18±36,63	135,29±34,44	136,49±33,02	0,206
LDL	83,79±34,84	71,71±29,25	60,65±31,19	50,31±36,44	<0,001
HDL	42,08±11,54	44,58±12,6	45,06±12,6	45,83±10,3	0,356
Trigliceridi	113,94±53,85	122,3±67,58	127,39±125,2	117,61±60,26	0,796
Uricemia	6,96±6,31	6,31±0,72	5±1,58	4,65±0,89	0,467
Ferritina	181,19±159,87	130,97±136,81	151,4±151,56	125,1±103,32	0,206
Sideremia	66,78±40,26	73,24±43,26	73,78±35,87	69,91±39,5	0,874
Transferrina	250,32±49,44	255,23±87,58	258,98±59,91	252,21±63,84	0,897
%SAT.trasferrina	19,8811,38	45,05±134,95	18,44±10,98	21,79±28,66	0,254
Vol Asn (ml)	81,530,92	75,52±26,2	71,61±23,03	72,39±21,22	0,062
Diametro telediastolico (cm)	5,6 ±0,9	5,31±0,95	5,37±0,84	5,38±0,77	0,001
SIV (cm)	1,040,18	1,02±0,17	1,68±2,51	0,97±0,17	0,498
PP (cm)	0,950,16	0,92±0,19	0,88±0,2	0,83±0,19	0,665
Massa ventricolo sx	305,14±41,10 (2-3-4)	266,35±74,03 (1)	253,12±1237,48(1)	246,26±67,22 (1)	<0.001
Massa i (g/mq)	163,06±62,49(2-3-4)	143,6±36,79(1)	138,33±38,26(1)	132,31±34,02(1)	<0.001
VTD (ml)	164,863,78 (2)(3)	145,7±53,59(1)	140,53±53,51(1)	138,2±50,08	0,026
VTs (ml)	112,7±55(2-3-4)	83,61±44,82(1)	78,85±45,19(1)	76,44±44,13(1)	<0.001
SV	52,118,91	63,43±21,88 (1)	60,78±18,12 (1)	61,78±18,12 (1)	<0.001
Frazione di eiezione(%)	33,28±11,52 (2-3-4)	45,11±11,75 (1)	46,6±11,36 (1)	47,25±12,5 (1)	<0.001
Diam basale VD	36,46±,28	35,84±5	35,69±5,69	35,88±5,2	0,347
TAPSE (mm)	19,04±3,96	20,26±3,82	20,39±4,63	20,53±5,28	0,0271
Vmax IT	2,43±0,64	2,44±2,04	3,44±8,6	2,27±0,79	0,316
IT grad Press (mmHg)	22,9812,82	19,85±12,6	310,23±2277,79	15,21±13,86	0,0404
PAPs (mmHg)	28,54±13,43	24,83±13,83	27,17±2224,08	19,21±16,19	<0.001

TABELLA 14. Parametri derivati dalla curva pressione volume dei pazienti arruolata presso il Policlinico di Palermo al basale e dopo 6 mesi (T1); 12 mesi (T2); 18 mesi (T3) mesi di terapia con gliflozine.

	T0 N=72	T1 N=72	T2 N=72	pvalue
End-systolic LV elastance (Ees)	1,24±0,69	1,6±0,94	1,73±0,96	1,88±1,04
Arterial elastance (Ea)	2,62±2,08	1,79±0,61	1,86±0,96	1,84±0,6
Ventricular-arterial coupling (VAC)	2,41±1,34	1,42±0,79	1,35±1,04	1,32±0,78
Stoke work (SW)	5689,96±2187,17	6727,42±2834,89	6497,27±2954,72	6500,46±2072,73
Potential energy (PE)	5986,63±2660,86	4199,14±2292,6	4025,86±2051,72	3716,05±2358,03
Pressure-volume area (PVA) 0 mesi	11672,26±3862,04	11223,86±3899,65	11030,38±3368,67	10526,32±3291,39
LV work efficiency 0 mesi	48,87±12,68	61,14±11,84	62,76±11,29	64,13±13,59

TABELLA 15. Classe NYHA e KANSAS CITY CARDIOMYOPATHY QUESTIONNAIRE (KCCQ) della popolazione arruolata presso il Policlinico di Palermo al basale e dopo 6 mesi (T1); 12 mesi (T2); 18 mesi (T3) mesi di terapia con gliflozine.

	T0 N=72	T1 N=72	T2 N=72	pvalue
KCCQ (%)	61,9±10,53	74,47±12,03(1-4)	77,23±13,97(1)	82,12±12,88(1-2)
NYHA I	10(13,89%)	29 (40,27%)	35(48,61%)	35(48,61%)
NYHA II	48 (66,66%)	34(47,22%)	28 (38,89%)	29(40,28%)
NYHA III	14 (19,44%)	9(12,5%)	9(12,50%)	8(11,11%)

TABELLA 16. Valori di BDNF della popolazione arruolata presso il Policlinico di Palermo al basale e dopo 6 mesi (T1); 12 mesi (T2); 18 mesi (T3) mesi di terapia con gliflozine.

	T0 N=72	T1 N=72	T2 N=72	pvalue
BDNF (pg/ml)	706 (510–980)	890 pg/mL (710–960) (1)	940 pg/mL (750–990) (1)	<0.001

5.4. DISCUSSIONE

I principali risultati del nostro studio prospettico multicentrico sono i seguenti:

I principali risultati del nostro studio prospettico multicentrico sono i seguenti:

- **Effetto precoce degli SGLT2-i sul coupling ventricolo-arterioso (VAC):** l'aggiunta della terapia con SGLT2-i alla terapia medica ottimale (SMT) nei pazienti con HFrEF ha determinato una modulazione significativa e precoce dei parametri di elastanza ventricolare (Ees) e arteriosa (Ea), con conseguente ottimizzazione del VAC, traducendosi in un miglioramento della performance dell'intero sistema cardiovascolare e in un beneficio clinico tangibile (miglioramento della classe NYHA e riduzione dei livelli di NT-proBNP).
- **VAC come predittore di prognosi:** valori più elevati di VAC al basale rappresentano predittori indipendenti di peggior prognosi; pertanto, gli effetti degli SGLT2-i sul VAC potrebbero contribuire a spiegare i benefici clinici favorevoli osservati.
- **VAC come predittore di rimodellamento ventricolare inverso (LVRR):** nella coorte multicentrica DISCOVER, i pazienti che hanno mostrato LVRR dopo 6 mesi di terapia con SGLT2-i presentavano valori di VAC più elevati al basale e una riduzione più marcata durante il follow-up. L'analisi di regressione ha confermato il ruolo predittivo indipendente sia del VAC basale sia della sua modulazione, suggerendo che una maggiore disfunzione ventricolo-arteriosa iniziale e la sua modificazione con la terapia siano associate a un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra

Il coupling ventricolo-arterioso (VAC) esprime l'interazione tra il ventricolo sinistro e il sistema arterioso. È noto che una corretta interazione tra cuore e arterie è essenziale per l'efficienza dell'intero sistema cardiovascolare (13). In particolare, nei pazienti con scompenso cardiaco, il VAC risulta aumentato a causa della riduzione dell'elastanza ventricolare e dell'aumento dell'elastanza arteriosa, secondario a rigidità arteriosa, attivazione neuroormonale e rimodellamento vascolare [30]. Questo squilibrio determina un elevato rapporto Ea/Ees, riflettendo un severo disaccoppiamento ventricolo-arterioso(318–321).

Diversi studi hanno dimostrato l'effetto benefico della terapia con SGLT2i sulla performance cardiaca; tuttavia, al meglio delle nostre conoscenze, questo è il primo studio a documentare benefici specifici sul VAC. È noto che diverse classi terapeutiche, tra cui ACE-inibitori, ARB, calcio-antagonisti e beta-bloccanti, possono influenzare il VAC(319,322–324); nel nostro studio, tuttavia, solo gli SGLT2i hanno prodotto modificazioni robuste e consistenti nel tempo.

I meccanismi attraverso cui gli SGLT2i possono migliorare il VAC sono multifattoriali. In primo luogo, i loro effetti diuretici osmoticamente leggeri e natriuretici riducono precarico e postcarico abbassando volume plasmatico, rigidità arteriosa e pressione sanguigna(325,326). In secondo luogo, gli SGLT2i esercitano effetti vascolari oltre la riduzione del volume, come l'attenuazione della rigidità arteriosa e il miglioramento della funzione endoteliale, riducendo il carico pulsatile sul ventricolo sinistro(327,328). In terzo luogo, i benefici miocardici diretti—miglioramento del metabolismo energetico, riduzione della fibrosi e dello stress ossidativo—incrementano l'elastanza ventricolare e rafforzano la capacità del miocardio di adattarsi al carico arterioso(329,330). Questi effetti pleiotropici convergono per modulare favorevolmente il VAC e rappresentano verosimilmente un meccanismo chiave alla base della riduzione consistente di morbilità e mortalità osservata nei principali trial clinici randomizzati(331–335).

È importante sottolineare che la nostra analisi multivariata ha dimostrato come il VAC rimanga il più forte predittore indipendente di esiti avversi, evidenziandone il ruolo come marker integrativo dell'efficienza ventricolo–arteriosa. In particolare, i pazienti che hanno sviluppato eventi avversi mantenevano valori di VAC più elevati a 6 mesi rispetto a quelli senza eventi, nonostante una riduzione relativa simile nel tempo. Pertanto, anche i valori di VAC post-terapia conservano significato prognostico, identificando pazienti a rischio residuo nonostante il trattamento. Abbiamo identificato un cut-off di VAC pari a 2,10, che fornisce la migliore sensibilità e specificità per l'identificazione di eventi avversi.

Un punto di forza metodologico del nostro studio è che, al basale, la maggior parte dei pazienti riceveva già terapia medica ottimale completa, con elevati tassi di utilizzo di

beta-bloccanti (94%), ARNI (59%) e antagonisti del recettore mineralcorticoide (77%). Ciò ha permesso di valutare specificamente l'effetto incrementale degli SGLT2i sul VAC e sugli outcome correlati, minimizzando il confondimento dovuto alla terapia di base. L'analisi ha mostrato che i fattori di rischio tradizionali e i trattamenti concomitanti non influenzavano significativamente le variazioni del VAC dopo l'inizio degli SGLT2i. È importante notare che, sebbene la terapia con ARNI sia risultata fattore protettivo indipendente per gli outcome clinici in analisi multivariata, il suo beneficio non è stato associato a cambiamenti significativi del VAC, suggerendo che i vantaggi prognostici dell'ARNI siano mediati da meccanismi alternativi (come modulazione neuroormonale, effetti sul rimodellamento inverso e riduzione del postcarico), mentre il miglioramento del VAC rappresenta un effetto emodinamico distintivo degli SGLT2i.

Oltre al VAC, la fibrillazione atriale permanente e la funzione renale compromessa (creatinina) sono emerse come predittori indipendenti di esiti avversi, coerentemente con evidenze consolidate che collegano queste condizioni a prognosi sfavorevole in HFrEF, includendo contributi fisiopatologici aggiuntivi come riempimento ventricolare irregolare, rimodellamento atriale, aumento del postcarico, attivazione neuroormonale e disfunzione cardiorenale. La terapia con ARNI, al contrario, è risultata protettiva, principalmente attraverso modulazione neuroormonale e rimodellamento inverso piuttosto che effetti diretti sul VAC. Sebbene queste variabili influenzino indipendentemente la prognosi, il VAC rimane centrale come misura emodinamica unificante che integra contrattilità ventricolare e carico arterioso, fornendo un marker completo dell'efficienza cardiovascolare globale e uno strumento chiave per la stratificazione del rischio in HFrEF.

Un aspetto peculiare e distintivo del nostro studio che potrebbe sembrare un'apparente contraddizione è che i pazienti con valori più elevati di VAC al basale mostrano sia un peggior profilo prognostico sia una maggiore probabilità di LVRR dopo terapia con SGLT2i. Questo apparente paradosso si spiega considerando il duplice ruolo del VAC: valori elevati riflettono un disaccoppiamento ventricolo–arterioso marcato e maggiore vulnerabilità, identificando pazienti a rischio più elevato di eventi avversi, ma allo stesso tempo offrono un margine maggiore di miglioramento funzionale, poiché la

terapia agisce sulle componenti ventricolari e arteriose più compromesse, favorendo un rimodellamento ventricolare inverso più evidente. Pertanto, il VAC assume un duplice valore clinico: da un lato come indicatore di rischio per eventi avversi, dall'altro come predittore di risposta funzionale e rimodellamento ventricolare al trattamento. Questi dati, sebbene apparentemente contrastanti, sono fisiopatologicamente coerenti e rafforzano il ruolo del VAC come parametro ecocardiografico sensibile e predittivo nei pazienti con HFrEF trattati con SGLT2i.

Altro dato da sottolineare è che il miglioramento del VAC con gli SGLT2i si è accompagnato a miglioramento della classe funzionale NYHA, riduzione dei livelli di NT-proBNP, rimodellamento inverso favorevole e aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra. La riduzione del VAC potrebbe rappresentare un ulteriore meccanismo attraverso cui si mediano i benefici cardiovascolari degli SGLT2i.

Questi concetti trovano ulteriore conferma nello studio monocentrico condotto sui pazienti arruolati presso il Policlinico di Palermo, con un follow-up di 6-12-18 mesi. In questo sottogruppo la riduzione del VAC è stata più marcata nei primi 6 mesi di terapia, ma si è mantenuta stabile anche a 18 mesi, accompagnandosi a miglioramenti dei volumi ventricolari, della frazione di eiezione, della classe NYHA, dei livelli di NT-proBNP e della qualità di vita. In riferimento all'utilizzo di nuovi biomarcatori nello scompenso cardiaco, nei pazienti selezionati si è osservato che, durante un follow-up di 6–12 mesi, i livelli di BDNF sono aumentati significativamente, suggerendo un recupero parziale della funzione neurotrofica. Sebbene i valori siano migliorati rispetto al basale, rimangono inferiori rispetto ai livelli osservati in soggetti sani, confermando una condizione di compromissione neurotrofica nei pazienti con HFrEF. Le correlazioni osservate tra l'incremento del BDNF e i parametri clinici e funzionali—come NT-proBNP, classe NYHA e punteggio KCCQ—sostengono che il miglioramento neurotrofico è coerente con il miglioramento della funzione cardiaca e dello stato clinico. L'inclusione di un gruppo di controllo di soggetti sani ha ulteriormente confermato che valori più bassi di BDNF sono caratteristici dello scompenso cardiaco. Complessivamente, questi dati indicano che il BDNF potrebbe costituire un biomarcatore integrativo dello scompenso cardiaco, capace di riflettere

sia la funzione neurotrofica sia il miglioramento clinico e funzionale nei pazienti con HFrEF.

In conclusione da punto di vista clinico, questi risultati hanno diverse implicazioni. In primo luogo, il monitoraggio del VAC può rappresentare un utile complemento alla stratificazione del rischio, consentendo di identificare i pazienti a maggior rischio nonostante la terapia ottimale. In secondo luogo, l'inclusione della valutazione del VAC nel follow-up di routine può perfezionare le decisioni terapeutiche, poiché valori residui più elevati identificano vulnerabilità persistenti. In terzo luogo, mirare alla riduzione del VAC potrebbe rappresentare un nuovo obiettivo terapeutico, coerente con il concetto più ampio di ottimizzazione dell'interazione cuore-arterie come cardine della gestione dell'HFrEF.

In sintesi, i SGLT2-inibitori esercitano un effetto plurimodale: la riduzione del VAC, maggiore nei primi mesi e stabile nel tempo, favorisce il rimodellamento inverso ventricolare e riduce lo stress emodinamico, mentre l'incremento del BDNF riflette il recupero della funzione neurotrofica. L'integrazione dei dati multicentrici e monocentrici, insieme al confronto con controlli sani, rafforza il ruolo del VAC come parametro sensibile e modificabile dalla terapia e individua il BDNF come potenziale biomarcatore integrativo dello scompenso cardiaco, capace di riflettere sia la funzione neurotrofica sia il miglioramento clinico e funzionale dei pazienti con HFrEF(318–321,336).

5.5. LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio presenta alcune limitazioni da considerare. Nonostante i risultati siano promettenti, il nostro studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, la natura osservazionale e non randomizzata dello studio multicentrico può limitare la capacità di stabilire relazioni causali tra SGLT2i, VAC e rimodellamento ventricolare inverso. In secondo luogo, il numero di pazienti inclusi nel sottogruppo monocentrico, in cui è stato valutato il BDNF, è relativamente ridotto, limitando la generalizzabilità dei risultati e la potenza statistica delle analisi.

Per quanto riguarda il BDNF, i livelli circolanti possono essere influenzati da fattori non cardiaci, come età, attività fisica, stato nutrizionale e comorbidità neurologiche o

psichiatriche, introducendo potenziali confondimenti. Inoltre, il BDNF sierico potrebbe non riflettere con precisione i livelli a livello cardiaco o cerebrale, e il suo ruolo come biomarcatore predittivo richiede ulteriori validazioni in coorti più ampie e in studi prospettici randomizzati.

Altri limiti includono la mancanza di valutazione diretta dell'accoppiamento ventricolo-arterioso destro (R-VAC), il follow-up relativamente breve per alcuni outcome a lungo termine e la possibile influenza di terapie concomitanti, nonostante il controllo per i principali farmaci di riferimento. Infine, l'uso di metodiche ecocardiografiche, pur consolidate e non invasive, può introdurre variabilità inter- e intra-osservatore. Sebbene l'ecocardiografia rappresenti l'approccio non invasivo più ampiamente utilizzato e validato per valutare il VAC, il "gold standard" rimane l'analisi invasiva tramite curve pressione-volume. Nel nostro studio è stato applicato il metodo a singolo battito sviluppato da Chen et al. (valore normale $1,0 \pm 0,36$), attualmente la tecnica non invasiva più validata disponibile.

In sintesi, sebbene i dati supportino l'interesse clinico di VAC e BDNF come strumenti integrativi nella gestione dell'HFrEF, ulteriori studi prospettici, randomizzati e su popolazioni più ampie sono necessari per confermare questi risultati e chiarire il ruolo prognostico e terapeutico di questi parametri

5.6. CONCLUSIONI

Nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta già in terapia ottimale secondo le linee guida, l'aggiunta di SGLT2-inibitori determina miglioramenti precoci e sostenuti del coupling ventricolo-arterioso (VAC), indice di una rapida ottimizzazione della dinamica cardiovascolare. Questi effetti si traducono in benefici clinici significativi, tra cui riduzione della classe NYHA, miglioramento della capacità funzionale e decremento dei biomarcatori di scompenso cardiaco. La modulazione del VAC è il risultato della riduzione della disparità tra elastanza arteriosa (Ea) e contrattilità ventricolare (Ees), con conseguente riduzione del rapporto Ea/Ees già dopo sei mesi di trattamento, effetto che si mantiene anche a lungo termine. I valori basali e residui di VAC si confermano forti predittori indipendenti di esiti avversi, sottolineando il ruolo del VAC come marcatore prognostico innovativo e

integrativo della funzione ventricolare e arteriosa, capace anche di identificare i pazienti più suscettibili a rimodellamento ventricolare inverso sotto terapia con SGLT2i. Parallelamente, l'aumento dei livelli di BDNF nei pazienti trattati suggerisce un recupero della funzione neurotrofica, coerente con il miglioramento clinico e funzionale, indicando un possibile nuovo biomarcatore integrativo dello scompenso cardiaco.

Complessivamente, questi dati supportano l'impiego del VAC come strumento non invasivo, rapido e facilmente disponibile per la valutazione della funzione cardiovascolare e per la stratificazione del rischio, e confermano che la modulazione del VAC da parte delle gliflozine rappresenta sia un meccanismo terapeutico chiave sia un potenziale indicatore della risposta individuale alla terapia, aprendo la strada a una gestione più personalizzata dei pazienti con HFrEF.

BIBLIOGRAFIA

1. Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 28 maggio 2019;139(22):2537–41.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22 settembre 2022;387(12):1089–98.
3. 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.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 26 gennaio 2021;143(4):326–36.

5. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 19 ottobre 2021;144(16):1284–94.
6. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citato 11 dicembre 2024]. Disponibile su: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. [2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *G Ital Cardiol* 2006. marzo 2024;25(3):202–13.
8. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. settembre 2020;22(9):1495–503.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 7 gennaio 2020;41(2):255–323.
10. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. agosto 1992;86(2):513–21.
11. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation*. giugno 1981;63(6):1223–7.
12. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res*. marzo 1973;32(3):314–22.

13. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, et al. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402–24.
14. Kono A, Maughan WL, Sunagawa K, Hamilton K, Sagawa K, Weisfeldt ML. The use of left ventricular end-ejection pressure and peak pressure in the estimation of the end-systolic pressure-volume relationship. *Circulation.* dicembre 1984;70(6):1057–65.
15. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol.* dicembre 2001;38(7):2028–34.
16. 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.
17. Öngen Z. What do biomarkers mark? *Anatol J Cardiol.* febbraio 2016;16(2):75.
18. Yilmaz MB. Brain-derived neurotrophic factor in heart failure. *Anatol J Cardiol.* novembre 2019;22(6):317–8.
19. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* aprile 2017;3(1):7–11.
20. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 14 maggio 2021;128(10):1421–34.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special

- contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 14 luglio 2016;37(27):2129–200.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 8 agosto 2017;136(6):e137–61.
 23. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 18 gennaio 2023;118(17):3272–87.
 24. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 20 gennaio 2015;131(3):269–79.
 25. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. febbraio 2013;1(1):1–20.
 26. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. ottobre 2024;21(10):717–34.
 27. Lund LH, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Zaliaduonyte D, Saad AM, Fonseca C, et al. Heart failure in Europe: Guideline-directed medical therapy use and decision making in chronic and acute, pre-existing and de novo, heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction - the ESC EORP Heart Failure III Registry. *Eur J Heart Fail*. dicembre 2024;26(12):2487–501.
 28. Dovizio M, Leogrande M, Esposti LD. [Not Available]. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2024;11:94–100.
 29. Swaraj S, Kozor R, Arnott C, Di Bartolo BA, A Figtree G. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction-Does Sex Matter? *Curr Heart Fail Rep*. dicembre 2021;18(6):345–52.

30. Savarese G, D'Amario D. Sex Differences in Heart Failure. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:529–44.
31. Aydin D, Allach Y, Brugts JJ. Implications of Sex Differences on the Treatment Effectiveness in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Related to Clinical Endpoints and Quality of Life. *Curr Heart Fail Rep.* febbraio 2024;21(1):43–52.
32. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail.* gennaio 2023;11(1):1–14.
33. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primer.* 24 agosto 2017;3:17058.
34. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 4 agosto 2020;324(5):488–504.
35. Narayan SI, Terre GV, Amin R, Shanghavi KV, Chandrashekar G, Ghose F, et al. The Pathophysiology and New Advancements in the Pharmacologic and Exercise-Based Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Narrative Review. *Cureus.* settembre 2023;15(9):e45719.
36. Canepa M, Anastasia G, Ameri P, Vergallo R, O'Connor CM, Sinagra G, et al. Characterization of ischemic etiology in heart failure with reduced ejection fraction randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* aprile 2025;134:51–8.
37. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 15 dicembre 2015;6(1):187–214.
38. Narayan SI, Terre GV, Amin R, Shanghavi KV, Chandrashekar G, Ghose F, et al. The Pathophysiology and New Advancements in the Pharmacologic and

Exercise-Based Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Narrative Review. *Cureus*. settembre 2023;15(9):e45719.

39. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. febbraio 2006;27(3):330–7.
40. Boomsma F, van den Meiracker AH. [Atrial and B-type natriuretic peptides: from the research lab to clinical practice]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 19 aprile 2003;147(16):743–8.
41. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. marzo 2022;27(2):625–43.
42. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. aprile 2000;35(5):1245–55.
43. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. settembre 2015;8(5):469–76.
44. Fonarow GC, Tang AB. Patient-Reported Outcomes in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. febbraio 2025;13(2):293–5.
45. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review | JACC [Internet]. [citato 7 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.09.542>
46. Pokharel Y, Khariton Y, Tang Y, Nassif ME, Chan PS, Arnold SV, et al. Association of Serial Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Assessments

With Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol.* 1 dicembre 2017;2(12):1315–21.

47. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *JACC.* 17 novembre 2020;76(20):2379–90.
48. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 3 maggio 2022;79(17):1757–80.
49. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J.* 11 febbraio 2021;42(6):681–3.
50. 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.
51. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 12 giugno 1999;353(9169):2001–7.
52. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 22 ottobre 2002;106(17):2194–9.
53. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2 gennaio 1999;353(9146):9–13.

54. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 6 gennaio 2011;364(1):11–21.
55. Schwinger RH. [The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study. The Randomized Aldactone Evaluation Study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 27 agosto 1999;124(34–35):987–8.
56. Rossignol P, Ménard J, Fay R, Gustafsson F, Pitt B, Zannad F. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 1 novembre 2011;58(19):1958–66.
57. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 3 dicembre 2020;383(23):2219–29.
58. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9 dicembre 2021;385(24):2252–63.
59. Malgie J, Clephas PRD, Brunner-La Rocca HP, de Boer RA, Bruggt JJ. Guideline-directed medical therapy for HFrEF: sequencing strategies and barriers for life-saving drug therapy. *Heart Fail Rev*. 2023;28(5):1221–34.
60. Butler J, Talha KM, Fonarow GC. STRONG-HF and Implementing Heart Failure Therapies: Godspeed ... With Care. *Circulation*. 18 aprile 2023;147(16):1189–91.
61. Shahim A, Linde C, Savarese G, Dahlström U, Lund LH, Hage C. Implementation of guideline-recommended therapies in heart failure with reduced ejection fraction according to heart failure duration: An analysis of 55 581 patients from the Swedish Heart Failure (SwedeHF) Registry. *Eur J Heart Fail*. marzo 2025;27(3):421–31.

62. Severino P, D'Amato A, Prosperi S, Mariani MV, Myftari V, Labbro Francia A, et al. Strategy for an early simultaneous introduction of four-pillars of heart failure therapy: results from a single center experience. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* settembre 2024;24(5):663–71.
63. 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.
64. Nascimento LA do, Ferreira GM, Ferreira EI. Exploring the conformational dynamics of the CRD4: a model for receptor lysosomal activity shifts in search of «sweet» and «sour» states. *J Biomol Struct Dyn.* agosto 2024;42(12):6448–54.
65. Sahana U, Wehland M, Simonsen U, Schulz H, Grimm D. A Systematic Review of the Effect of Vericiguat on Patients with Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 23 luglio 2023;24(14):11826.
66. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 14 maggio 2020;382(20):1883–93.
67. Savarese G, Lindberg F, Christodorescu RM, Ferrini M, Kumler T, Toutoutzas K, et al. Physician perceptions, attitudes, and strategies towards implementing guideline-directed medical therapy in heart failure with reduced ejection fraction. A survey of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Council for Cardiology Practice. *Eur J Heart Fail.* 27 giugno 2024;26(6):1408–18.
68. Volterrani M, Seferovic P, Savarese G, Spoletini I, Imbalzano E, Bayes-Genis A, et al. Implementation of guideline-recommended medical therapy for patients with heart failure in Europe. *ESC Heart Fail.* aprile 2025;12(2):790–8.
69. Tomasoni D, Pagnesi M, Colombo G, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, et al. Guideline-directed medical therapy in severe heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the HELP-HF registry. 2023 [citato 1 novembre 2025];

70. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* giugno 2021;23(6):872–81.
71. Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, Spoletini I, Lopatin Y, Gustafsson F, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail.* ottobre 2022;9(5):2767–78.
72. Skouri H, Girerd N, Monzo L, Petrie MC, Böhm M, Adamo M, et al. Clinical management and therapeutic optimization of patients with heart failure with reduced ejection fraction and low blood pressure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* aprile 2025;27(4):707–22.
73. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 21 marzo 2002;346(12):877–83.
74. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* dicembre 2000;21(24):2071–8.
75. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 27 novembre 1997;337(22):1576–83.
76. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects

of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. dicembre 2013;34(46):3547–56.

77. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *Eur Heart J*. 7 agosto 2015;36(30):1948–51.
78. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J*. ottobre 2007;28(20):2449–55.
79. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 22 marzo 2001;344(12):873–80.
80. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 14 aprile 2005;352(15):1539–49.
81. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 20 maggio 2004;350(21):2140–50.
82. 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.
83. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 26 gennaio 2021;143(4):326–36.
84. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360*. 30 dicembre 2021;2(12):2027–37.

85. Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* gennaio 2010;95(1):34–42.
86. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360.* 30 dicembre 2021;2(12):2027–37.
87. 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.* 23 aprile 2019;73(15):1931–44.
88. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* febbraio 2014;124(2):499–508.
89. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* maggio 2016;65(5):1190–5.
90. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 1 ottobre 2018;61(10):2108–17.
91. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citato 1 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>
92. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 novembre 2015;373(22):2117–28.
93. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* febbraio 2018;41(2):356–63.

94. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, Asakawa M, Takeuchi T, et al. Ipragliflozin Reduces Epicardial Fat Accumulation in Non-Obese Type 2 Diabetic Patients with Visceral Obesity: A Pilot Study. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* agosto 2017;8(4):851–61.
95. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:78.
96. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo 2012;97(3):1020–31.
97. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 26 giugno 2010;375(9733):2215–22.
98. Madaan T, Husain I, Akhtar M, Najmi AK. Exploring novel pharmacotherapeutic applications and repurposing potential of sodium glucose CoTransporter 2 inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 11 maggio 2018;
99. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, García-Pérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* giugno 2011;7(6):327–40.
100. Di Franco A, Cantini G, Tani A, Coppini R, Zecchi-Orlandini S, Raimondi L, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol.* 15 settembre 2017;243:86–90.
101. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

- and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 19 novembre 2019;140(21):1693–702.
102. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J*. agosto 2019;49(8):1006–10.
 103. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. marzo 2017;60(3):568–73.
 104. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:161–74.
 105. Nevola R, Alfano M, Pafundi PC, Brin C, Gragnano F, Calabrò P, et al. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Rev Cardiovasc Med*. 17 marzo 2022;23(3):106.
 106. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 7 ottobre 2020;383(15):1436–46.
 107. null null. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 11 gennaio 2023;388(2):117–27.
 108. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 ottobre 2021;385(16):1451–61.
 109. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 agosto 2017;377(7):644–57.

110. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 gennaio 2019;380(4):347–57.
111. Di Fusco SA, Spinelli A, Aquilani S, Gulizia MM, Gabrielli D, Oliva F, et al. [ANMCO practical guide for sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in patients with heart failure]. *G Ital Cardiol* 2006. gennaio 2023;24(1):66–74.
112. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. *JACC Heart Fail*. agosto 2021;9(8):535–49.
113. Fortuni F, Butcher SC, Dietz MF, van der Bijl P, Prihadi EA, De Ferrari GM, et al. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling in Secondary Tricuspid Regurgitation. *Am J Cardiol*. 1 giugno 2021;148:138–45.
114. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 settembre 2018;39(33):3021–104.
115. Saeed S, Waje-Andreassen U, Nilsson PM. The association of the metabolic syndrome with target organ damage: focus on the heart, brain, and central arteries. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. settembre 2020;18(9):601–14.
116. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J*. giugno 1993;125(6):1659–66.
117. Little WC, Pu M. Left ventricular-arterial coupling. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. novembre 2009;22(11):1246–8.
118. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng*. 1984;12(2):163–89.
119. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng*. 1992;20(1):41–62.

120. Suga H. Theoretical analysis of a left-ventricular pumping model based on the systolic time-varying pressure-volume ratio. *IEEE Trans Biomed Eng.* gennaio 1971;18(1):47–55.
121. Suga H, Sagawa K. Mathematical interrelationship between instantaneous ventricular pressure-volume ratio and myocardial force-velocity relation. *Ann Biomed Eng.* dicembre 1972;1(2):160–81.
122. Suga H, Sagawa K, Kostiuk DP. Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ration, Emax. *Cardiovasc Res.* settembre 1976;10(5):582–92.
123. Chirinos JA, Rietzschel ER, Shiva-Kumar P, De Buyzere ML, Zamani P, Claessens T, et al. Effective arterial elastance is insensitive to pulsatile arterial load. *Hypertens Dallas Tex* 1979. novembre 2014;64(5):1022–31.
124. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 28 luglio 2009;54(5):410–8.
125. Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K. Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation.* gennaio 1989;79(1):167–78.
126. Monge García MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.* giugno 2020;8(12):795.
127. Di Lisi D, Macaione F, Damiani F, Ganci L, Mirabella M, Madaudo C, et al. What happened to the left ventricular non-compaction cardiomyopathy? to be or not to be: This is the question. *Curr Probl Cardiol.* novembre 2024;49(11):102787.
128. Shim CY. Arterial-cardiac interaction: the concept and implications. *J Cardiovasc Ultrasound.* giugno 2011;19(2):62–6.

129. Antonini-Canterin F, Poli S, Vriz O, Pavan D, Bello VD, Nicolosi GL. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *J Cardiovasc Echography*. 2013;23(4):91–5.
130. Sunagawa K, Sugimachi M, Todaka K, Kobota T, Hayashida K, Itaya R, et al. Optimal coupling of the left ventricle with the arterial system. *Basic Res Cardiol*. 1993;88 Suppl 2:75–90.
131. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O, et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. gennaio 2009;10(1):36–43.
132. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol*. marzo 1979;236(3):H498-505.
133. Dini FL, Buralli S, Gallina S, Galderisi M, Mele D, Mondillo S, et al. [Principles of cardiovascular dynamics in the perspective of echocardiography]. *G Ital Cardiol* 2006. agosto 2008;9(8):536–44.
134. Suga H, Hayashi T, Shirahata M. Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol*. gennaio 1981;240(1):H39-44.
135. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol*. giugno 1986;250(6 Pt 2):R1021-1027.
136. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol*. novembre 1983;245(5 Pt 1):H773-780.
137. Elzinga G, Westerhof N. Matching between ventricle and arterial load. An evolutionary process. *Circ Res*. giugno 1991;68(6):1495–500.

138. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol.* 2012;3:90.
139. Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. *Crit Care Lond Engl.* 19 marzo 2013;17(2):213.
140. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res.* aprile 1985;56(4):586–95.
141. Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation.* 15 novembre 1996;94(10):2497–506.
142. Holm H, Magnusson M, Jujić A, Bozec E, Girerd N. How to calculate ventricular-arterial coupling? *Eur J Heart Fail.* aprile 2022;24(4):600–2.
143. Kjørstad KE, Korvald C, Myrmel T. Pressure-volume-based single-beat estimations cannot predict left ventricular contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* maggio 2002;282(5):H1739-1750.
144. Shishido T, Hayashi K, Shigemi K, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K. Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation.* 17 ottobre 2000;102(16):1983–9.
145. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation.* 11 ottobre 2005;112(15):2254–62.
146. Iacoviello M, Monitillo F, Citarelli G, Leone M, Grande D, Antoncicchi V, et al. Right ventriculo-arterial coupling assessed by two-dimensional strain: A new parameter of right ventricular function independently associated with prognosis in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 15 agosto 2017;241:318–21.

147. Guinot PG, Andrei S, Longrois D. Ventriculo-arterial coupling: from physiological concept to clinical application in peri-operative care and ICUs. *Eur J Anaesthesiol Intensive Care*. aprile 2022;1(2):e004.
148. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 24 settembre 2013;62(13):1165–72.
149. Chantler PD. Arterial Ventricular Uncoupling With Age and Disease and Recoupling With Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. aprile 2017;45(2):70–9.
150. Holm H, Magnusson M, Juić A, Lagrange J, Bozec E, Lamiral Z, et al. Association of ventricular-arterial coupling with biomarkers involved in heart failure pathophysiology - the STANISLAS cohort. *Eur J Heart Fail*. maggio 2025;27(5):860–71.
151. Monosilio S, Filomena D, Luongo F, Sannino M, Cimino S, Neccia M, et al. Cardiac and Vascular Remodeling After 6 Months of Therapy With Sacubitril/Valsartan: Mechanistic Insights From Advanced Echocardiographic Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:883769.
152. Razzolini R, Tarantini G, Boffa GM, Orlando S, Iliceto S. Effects of carvedilol on ventriculo-arterial coupling in patients with heart failure. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol*. luglio 2004;5(7):517–22.
153. Lawson MA, Hansen DE, Gupta DK, Bell SP, Adkisson DW, Mallugari RR, et al. Modification of ventriculo-arterial coupling by spironolactone in nonischemic dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. aprile 2021;8(2):1156–66.
154. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, Komajda M, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 19 novembre 2013;62(21):1977–85.
155. Bombardini T, Costantino MF, Sicari R, Ciampi Q, Pratali L, Picano E. End-systolic elastance and ventricular-arterial coupling reserve predict cardiac events

in patients with negative stress echocardiography. *BioMed Res Int.* 2013;2013:235194.

156. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, Popescu AC, Ginghina C, Leiballi E, et al. Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* novembre 2009;22(11):1239–45.
157. Milnor WR. Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res.* maggio 1975;36(5):565–70.
158. Burkhoff D, Alexander J, Schipke J. Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance. *Am J Physiol.* ottobre 1988;255(4 Pt 2):H742-753.
159. van der Velde ET, Burkhoff D, Steendijk P, Karsdon J, Sagawa K, Baan J. Nonlinearity and load sensitivity of end-systolic pressure-volume relation of canine left ventricle in vivo. *Circulation.* gennaio 1991;83(1):315–27.
160. Murata M. Clinical Significance of Right Ventricular Function in Pulmonary Hypertension. *Keio J Med.* 25 settembre 2021;70(3):60–7.
161. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart Br Card Soc.* febbraio 2012;98(3):238–43.
162. Singh I, Oakland H, Elassal A, Heerdt PM. Defining end-systolic pressure for single-beat estimation of right ventricle-pulmonary artery coupling: simple... but not really. *ERJ Open Res.* luglio 2021;7(3):00219–2021.
163. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. *Eur Respir J.* giugno 2013;41(6):1419–23.

164. Kubba S, Davila CD, Forfia PR. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular-Arterial Coupling. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(1):42–51.
165. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation.* 5 ottobre 2004;110(14):2010–6.
166. Bashline MJ, Simon MA. Use of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Pulmonary Artery Systolic Pressure As a Non-Invasive Method to Assess Right Ventricular-PA Coupling in Patients With Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* settembre 2019;12(9):e009648.
167. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 novembre 2013;305(9):H1373-1381.
168. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* settembre 2019;12(9):e009047.
169. Sultan I, Cardounel A, Abdelkarim I, Kilic A, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Right ventricle to pulmonary artery coupling in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Heart Br Card Soc.* gennaio 2019;105(2):117–21.
170. Trejo-Velasco B, Estevez-Loureiro R, Carrasco-Chinchilla F, Fernández-Vázquez F, Arzamendi D, Pan M, et al. Prognostic Role of TAPSE to PASP Ratio

- in Patients Undergoing MitraClip Procedure. *J Clin Med*. 2 marzo 2021;10(5):1006.
171. Sugiura A, Kavsar R, Spieker M, Iliadis C, Mauri V, Tanaka T, et al. Impact of right ventricular-pulmonary arterial coupling on clinical outcomes of tricuspid regurgitation. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 18 novembre 2022;18(10):852–61.
 172. Levy PT, El Khuffash A, Woo KV, Hauck A, Hamvas A, Singh GK. A Novel Noninvasive Index to Characterize Right Ventricle Pulmonary Arterial Vascular Coupling in Children. *JACC Cardiovasc Imaging*. aprile 2019;12(4):761–3.
 173. Tello K, Dalmer A, Axmann J, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. *Circ Heart Fail*. gennaio 2019;12(1):e005512.
 174. Guazzi M. Use of TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension: An easy shortcut in a congested road. *Int J Cardiol*. 1 settembre 2018;266:242–4.
 175. Vîjîiac A, Onciul S, Guzu C, Verinceanu V, Bătăilă V, Deaconu S, et al. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain and 3D ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. novembre 2021;37(11):3233–44.
 176. Ünlü S, Bézy S, Cvijic M, Duchenne J, Delcroix M, Voigt JU. Right ventricular strain related to pulmonary artery pressure predicts clinical outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 24 aprile 2023;24(5):635–42.
 177. Ancona F, Margonato D, Menzà G, Bellettini M, Melillo F, Stella S, et al. Ratio between right ventricular longitudinal strain and pulmonary arterial systolic pressure: A novel prognostic parameter in patients with severe tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol*. 1 agosto 2023;384:55–61.

178. Di Lisi D, Macaione F, Corrado E, Bonura F, Novo G, Peritore A, et al. [Cardiovascular risk profile of patients with psoriasis]. *Recenti Prog Med.* marzo 2013;104(3):102–5.
179. Masarone D, Errigo V, Melillo E, Valente F, Gravino R, Verrengia M, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on the Right Ventricular Arterial Coupling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med.* 29 settembre 2020;9(10):3159.
180. Deaconu S, Deaconu A, Scarlatescu A, Petre I, Onciul S, Vijiatic A, et al. Right ventricular-arterial coupling - A new perspective for right ventricle evaluation in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Echocardiogr Mt Kisco N.* luglio 2021;38(7):1157–64.
181. Mukherjee M, Rudski LG, Addetia K, Afzal J, D'Alto M, Freed BH, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults and Special Considerations in Pulmonary Hypertension: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* marzo 2025;38(3):141–86.
182. Tadic M, Nita N, Schneider L, Kersten J, Buckert D, Gonska B, et al. The Predictive Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Pulmonary Hypertension, Heart Failure, and Valvular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:698158.
183. Muraru D, Haugaa K, Donal E, Stankovic I, Voigt JU, Petersen SE, et al. Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 21 giugno 2022;23(7):898–912.
184. Di Lisi D, Raspante D, Lavanco V, Curzi M, Macaione F, Cavallaro M, et al. Three-dimensional transesophageal echocardiography in the guide of cardiac mass biopsy: future perspectives. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* gennaio 2018;19(1):29–30.

185. Iacoviello M, Citarelli G, Antoncecchi V, Romito R, Monitillo F, Leone M, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Measures Independently Predict Chronic Heart Failure Mortality. *Echocardiogr Mt Kisco N.* luglio 2016;33(7):992–1000.
186. Anastasiou V, Papazoglou AS, Moysidis DV, Daios S, Tsalikakis D, Giannakoulas G, et al. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* novembre 2023;28(6):1383–94.
187. Global epidemiology and future trends of heart failure - Lippi - AME Medical Journal [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://amj.amegroups.org/article/view/5475/html>
188. Öngen Z. What do biomarkers mark? *Anatol J Cardiol.* febbraio 2016;16(2):75.
189. Sarhene M, Wang Y, Wei J, Huang Y, Li M, Li L, et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* novembre 2019;24(6):867–903.
190. Licordari R, Correale M, Bonanno S, Beltrami M, Ciccarelli M, Micari A, et al. Beyond Natriuretic Peptides: Unveiling the Power of Emerging Biomarkers in Heart Failure. *Biomolecules.* marzo 2024;14(3):309.
191. Ibrahim NE, Burnett JC, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fiuzat M, et al. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials: A JACC: Heart Failure Position Paper. *JACC Heart Fail.* maggio 2020;8(5):347–58.
192. Barman HA, Şahin I, Atıcı A, Durmaz E, Yurtseven E, Ikitimur B, et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* novembre 2019;22(6):309–16.
193. Wu HB, Shao K, Wang YC, Wang XC, Liu HL, Xie YT, et al. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial

- infarction for predicting acute heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 22 luglio 2020;75(1):99–106.
194. Behnouch AH, Khalaji A, Fazlollahpour-Naghbi A, Bagheri K, Goshtasbi P, Mohseni G, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor levels and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 24 giugno 2024;11(5):3253–63.
 195. Bayes-Genis A, Aimo A, Jhund P, Richards M, de Boer RA, Arfsten H, et al. Biomarkers in heart failure clinical trials. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(10):1767–77.
 196. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med.* 1 maggio 2023;43(3):225–36.
 197. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625–43.
 198. Kakkar R, Lee RT. Directions from Hecate: towards a multi-marker approach for heart failure assessment. *Eur J Heart Fail.* luglio 2011;13(7):691–3.
 199. Biomarkers in Heart Failure | New England Journal of Medicine [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0800239>
 200. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 5 gennaio 1981;28(1):89–94.
 201. A new natriuretic peptide in porcine brain | Nature [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.nature.com/articles/332078a0>

202. Cardiac natriuretic peptides | Nature Reviews Cardiology [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0381-0>
203. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/27/3/330/2888121?redirectedFrom=fulltext>
204. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure | New England Journal of Medicine [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa020233>
205. 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.* 2019;21(6):715–31.
206. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure | JACC [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2007.02.037>
207. Admission, Discharge, or Change in B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Outcomes | Circulation: Heart Failure [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290>
208. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail.* febbraio 2019;7(2):158–68.

209. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 12 febbraio 2004;350(7):655–63.
210. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP Selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dIabetic patients without A history of Cardiac disease). *JACC*. 8 ottobre 2013;62(15):1365–72.
211. Ibrahim NE, Januzzi JL. The Future of Biomarker-Guided Therapy for Heart Failure After the Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT) Study. *Curr Heart Fail Rep*. 1 aprile 2018;15(2):37–43.
212. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: Randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J*. 1 dicembre 1999;138(6):1126–32.
213. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. *PLOS ONE*. 5 marzo 2013;8(3):e58287.
214. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 agosto 2017;318(8):713–20.
215. Mark DB, Cowper PA, Anstrom KJ, Sheng S, Daniels MR, Knight JD, et al. Economic and Quality-of-Life Outcomes of Natriuretic Peptide–Guided Therapy for Heart Failure. *JACC*. 27 novembre 2018;72(21):2551–62.

216. Packer M. Should B-Type Natriuretic Peptide Be Measured Routinely to Guide the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure? *Circulation*. 16 dicembre 2003;108(24):2950–3.
217. Seidelmann SB, Vardeny O, Claggett B, Yu B, Shah AM, Ballantyne CM, et al. An NPPB Promoter Polymorphism Associated With Elevated N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Lower Blood Pressure, Hypertension, and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 5 aprile 2017;6(4):e005257.
218. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Clerico A, Latini R, Meessen J, et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. *Eur J Prev Cardiol*. 1 novembre 2019;26(16):1751–9.
219. The Circulating Levels of Cardiac Natriuretic Hormones in... [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/CCLM.2002.060/html>
220. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Eapen ZJ, Xian Y, Schwamm LH, et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in-hospital outcomes: Findings from the Get With The Guideline–Heart Failure Registry. *Am Heart J*. 1 dicembre 2013;166(6):1063-1071.e3.
221. Racial Differences in Natriuretic Peptide Levels: The Dallas Heart Study | JACC: Heart Failure [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2015.02.008>
222. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Bloch KD, Surti A, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet*. marzo 2009;41(3):348–53.
223. Effect of Neprilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays | JACC [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2018.12.063>

224. 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.
225. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma Norepinephrine as a Guide to Prognosis in Patients with Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 27 settembre 1984;311(13):819–23.
226. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* giugno 1993;87(6 Suppl):VI40-48.
227. Cabassi A, de Champlain J, Maggiore U, Parenti E, Coghi P, Vicini V, et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 9 ottobre 2013;168(4):3334–9.
228. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J.* giugno 2002;23(12):967–74.
229. Chromogranin B in Heart Failure | *Circulation: Heart Failure* [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867747>
230. Vaduganathan M, Cheema B, Cleveland E, Sankar K, Subacius H, Fonarow GC, et al. Plasma renin activity, response to aliskiren, and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):677–86.
231. Voors AA, Kremer D, Geven C, Ter Maaten JM, Struck J, Bergmann A, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail.* febbraio 2019;21(2):163–71.

232. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*. 1 giugno 2001;37(7):1781–7.
233. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. maggio 2010;12(5):484–91.
234. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*. settembre 2011;4(5):613–20.
235. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. dicembre 2017;475:36–43.
236. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 30 maggio 2017;135(22):e1054–91.
237. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. gennaio 2011;13(1):37–42.
238. Pascual-Figal DA, Casas T, Ordonez-LLanos J, Manzano-Fernández S, Bonaque JC, Boronat M, et al. Highly sensitive troponin T for risk stratification of acutely destabilized heart failure. *Am Heart J*. 1 giugno 2012;163(6):1002–10.

239. Aimo A, Januzzi JL, Mueller C, Mirò O, Pascual Figal DA, Jacob J, et al. Admission high-sensitivity troponin T and NT-proBNP for outcome prediction in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 15 ottobre 2019;293:137–42.
240. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 11 settembre 2007;116(11):1242–9.
241. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 16 gennaio 2018;137(3):286–97.
242. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 3 luglio 2013;310(1):66–74.
243. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Heart Fail*. marzo 2018;6(3):187–97.
244. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 29 ottobre 2019;74(17):2193–203.
245. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. aprile 2017;5(4):287–96.
246. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail*. novembre 2008;14(9):732–8.

247. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 6 novembre 2018;72(19):2309–20.
248. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Richards AM, Lam CSP, Latini R, et al. Circulating levels and prognostic value of soluble ST2 in heart failure are less influenced by age than N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T. *Eur J Heart Fail*. novembre 2020;22(11):2078–88.
249. Aimo A, Maisel AS, Castiglione V, Emdin M. sST2 for Outcome Prediction in Acute Heart Failure: Which Is the Best Cutoff? *J Am Coll Cardiol*. 23 luglio 2019;74(3):478–9.
250. Vergaro G, Prud'homme M, Fazal L, Merval R, Passino C, Emdin M, et al. Inhibition of Galectin-3 Pathway Prevents Isoproterenol-Induced Left Ventricular Dysfunction and Fibrosis in Mice. *Hypertens Dallas Tex* 1979. marzo 2016;67(3):606–12.
251. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, van Veldhuisen DJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J*. giugno 2014;167(6):853-860.e4.
252. Miró Ò, González de la Presa B, Herrero-Puente P, Fernández Bonifacio R, Möckel M, Mueller C, et al. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. dicembre 2017;22(8):731–9.
253. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. *Heart Fail Clin*. gennaio 2018;14(1):75–92.
254. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart

- failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* novembre 2015;17(11):1133–43.
255. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 11 settembre 2007;50(11):1054–60.
 256. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation.* 5 ottobre 2010;122(14):1387–95.
 257. Santema BT, Chan MMY, Tromp J, Dokter M, van der Wal HH, Emmens JE, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* marzo 2020;109(3):331–8.
 258. Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, Stroud RE, Thompson SB, McClure CD, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail.* maggio 2011;4(3):246–56.
 259. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation.* 28 novembre 2000;102(22):2700–6.
 260. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 4 agosto 2020;76(5):503–14.
 261. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From

- pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol.* 1 marzo 2020;27(5):494–510.
262. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* aprile 1956;51(4):533–41.
 263. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 25 marzo 2003;107(11):1486–91.
 264. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 11 novembre 2003;108(19):2317–22.
 265. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail.* maggio 2020;8(5):386–97.
 266. Tang WHW, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, et al. Plasma Myeloperoxidase Levels in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 15 settembre 2006;98(6):796–9.
 267. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidthardt T, Arenja N, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem.* giugno 2010;56(6):944–51.
 268. Bayes-Genis A, Liu PP, Lanfear DE, de Boer RA, González A, Thum T, et al. Omics phenotyping in heart failure: the next frontier. *Eur Heart J.* 21 settembre 2020;41(36):3477–84.
 269. Genome-wide studies of heart failure and endophenotypes: lessons learned and future directions | Cardiovascular Research | Oxford Academic [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article-abstract/114/9/1209/4975446>

270. Toma M, Mak GJ, Chen V, Hollander Z, Shannon CP, Lam KKY, et al. Differentiating heart failure phenotypes using sex-specific transcriptomic and proteomic biomarker panels. *ESC Heart Fail.* agosto 2017;4(3):301–11.
271. Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhang ZG, Freedman JH, Zheng Y, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin.* luglio 2018;39(7):1073–84.
272. Mebazaa A, Vanpoucke G, Thomas G, Verleysen K, Cohen-Solal A, Vanderheyden M, et al. Unbiased plasma proteomics for novel diagnostic biomarkers in cardiovascular disease: identification of quiescin Q6 as a candidate biomarker of acutely decompensated heart failure. *Eur Heart J.* settembre 2012;33(18):2317–24.
273. Stenemo M, Nowak C, Byberg L, Sundström J, Giedraitis V, Lind L, et al. Circulating proteins as predictors of incident heart failure in the elderly. *Eur J Heart Fail.* gennaio 2018;20(1):55–62.
274. Adamo L, Yu J, Rocha-Resende C, Javaheri A, Head RD, Mann DL. Proteomic Signatures of Heart Failure in Relation to Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 27 ottobre 2020;76(17):1982–94.
275. Hunter WG, Kelly JP, McGarrah RW, Khouri MG, Craig D, Haynes C, et al. Metabolomic Profiling Identifies Novel Circulating Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction Differentially Elevated in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Evidence for Shared Metabolic Impairments in Clinical Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 29 luglio 2016;5(8):e003190.
276. Ahmad T, Kelly JP, McGarrah RW, Hellkamp AS, Fiuzat M, Testani JM, et al. Prognostic Implications of Long-Chain Acylcarnitines in Heart Failure and Reversibility With Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 26 gennaio 2016;67(3):291–9.

277. Lanfear DE, Gibbs JJ, Li J, She R, Petucci C, Culver JA, et al. Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail.* novembre 2017;5(11):823–32.
278. Bencivenga L, Palaia ME, Sepe I, Gambino G, Komici K, Cannavo A, et al. Why Do We Not Assess Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure Management: Might GRK2 Serve as a New Biomarker? 2021 [citato 2 novembre 2025]; Disponibile su: <https://www.iris.unina.it/handle/11588/856654>
279. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 23 maggio 2014;114(11):1815–26.
280. Elia A, Cannavo A, Gambino G, Cimini M, Ferrara N, Kishore R, et al. Aging is associated with cardiac autonomic nerve fiber depletion and reduced cardiac and circulating BDNF levels. *J Geriatr Cardiol JGC.* 28 luglio 2021;18(7):549–59.
281. Behnoush AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail.* giugno 2023;10(3):1531–44.
282. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem Cold Spring Harb N.* 2003;10(2):86–98.
283. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677–736.
284. Teng KK, Hempstead BL. Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems. *Cell Mol Life Sci CMLS.* gennaio 2004;61(1):35–48.
285. Adult hippocampal neurogenesis in depression | *Nature Neuroscience* [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.nature.com/articles/nn1969>
286. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci.* aprile 2003;4(4):299–309.

287. Nordvall G, Forsell P, Sandin J. Neurotrophin-targeted therapeutics: A gateway to cognition and more? *Drug Discov Today*. 1 ottobre 2022;27(10):103318.
288. Emanuelli C, Meloni M, Hasan W, Habecker BA. The Biology of Neurotrophins: Cardiovascular Function. In: Lewin GR, Carter BD, curatori. *Neurotrophic Factors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 [citato 2 novembre 2025]. p. 309–28. Disponibile su: https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_12
289. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 17 dicembre 2015;11(6):1164–78.
290. Kermani P, Hempstead B. BDNF Actions in the Cardiovascular System: Roles in Development, Adulthood and Response to Injury. *Front Physiol* [Internet]. 26 aprile 2019 [citato 2 novembre 2025];10. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.00455/full>
291. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982;1(5):549–53.
292. The Associations between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Potential Confounders, and Cognitive Decline: A Longitudinal Study | *PLOS One* [Internet]. [citato 2 novembre 2025]. Disponibile su: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091339>
293. Liu Y, Sun L, Huan Y, Zhao H, Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J Surg Res*. novembre 2006;136(1):85–91.
294. Boukhatem I, Fleury S, Welman M, Le Blanc J, Thys C, Freson K, et al. The brain-derived neurotrophic factor prompts platelet aggregation and secretion. *Blood Adv*. 28 settembre 2021;5(18):3568–80.

295. Ieraci A, Mallei A, Musazzi L, Popoli M. Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts and epigenetic mechanisms in mice. *Hippocampus*. novembre 2015;25(11):1380–92.
296. Matsumoto T, Rauskolb S, Polack M, Klose J, Kolbeck R, Korte M, et al. Biosynthesis and processing of endogenous BDNF: CNS neurons store and secrete BDNF, not pro-BDNF. *Nat Neurosci*. febbraio 2008;11(2):131–3.
297. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. 15 ottobre 2004;306(5695):487–91.
298. Pruunsild P, Sepp M, Orav E, Koppel I, Timmusk T. Identification of cis-elements and transcription factors regulating neuronal activity-dependent transcription of human BDNF gene. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2 marzo 2011;31(9):3295–308.
299. Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M, et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*. marzo 1993;10(3):475–89.
300. Potente USE, Maestro R, Cervello D. BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR. 2022;
301. Nettiksimmons J, Simonsick EM, Harris T, Satterfield S, Rosano C, Yaffe K, et al. The Associations between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Potential Confounders, and Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *PLOS ONE*. 26 marzo 2014;9(3):e91339.
302. Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. febbraio 2007;50(2):431–8.

303. Tonra JR, Ono M, Liu X, Garcia K, Jackson C, Yancopoulos GD, et al. Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr(db)/lepr(db) mice. *Diabetes*. marzo 1999;48(3):588–94.
304. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol*. agosto 1995;147(2):309–24.
305. Fulgenzi G, Tomassoni-Ardori F, Babini L, Becker J, Barrick C, Puverel S, et al. BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J Cell Biol*. 14 settembre 2015;210(6):1003–12.
306. Yoshimura R, Umene-Nakano W, Hoshuyama T, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Katsuki A, et al. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 in patients with dysthymic disorder: comparison with age- and sex-matched major depressed patients and healthy controls. *Hum Psychopharmacol*. novembre 2010;25(7–8):566–9.
307. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. agosto 2012;32(8):1902–9.
308. Monisha KG, Prabu P, Chokkalingam M, Murugesan R, Milenkovic D, Ahmed SSSJ. Clinical utility of brain-derived neurotrophic factor as a biomarker with left ventricular echocardiographic indices for potential diagnosis of coronary artery disease. *Sci Rep*. 1 ottobre 2020;10(1):16359.
309. Wu HB, Shao K, Wang YC, Wang XC, Liu HL, Xie YT, et al. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial

- infarction for predicting acute heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 22 luglio 2020;75(1):99–106.
310. Bahls M, Könemann S, Markus MRP, Wenzel K, Friedrich N, Nauck M, et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. *Sci Rep.* 28 ottobre 2019;9(1):15421.
 311. Barman HA, Şahin I, Atıcı A, Durmaz E, Yurtseven E, Ikitimur B, et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* novembre 2019;22(6):309–16.
 312. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells. Regulation of expression in response to injury. *Am J Pathol.* agosto 1995;147(2):309–24.
 313. Nagahara AH, Tuszynski MH. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov.* marzo 2011;10(3):209–19.
 314. Hang PZ, Zhu H, Li PF, Liu J, Ge FQ, Zhao J, et al. The Emerging Role of BDNF/TrkB Signaling in Cardiovascular Diseases. *Life.* 19 gennaio 2021;11(1):70.
 315. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* gennaio 2019;32(1):1–64.
 316. Left Ventricular Diastolic Function by Echo – ASE [Internet]. <https://www.asecho.org/>. [citato 7 novembre 2025]. Disponibile su: <https://www.asecho.org/guideline/left-ventricular-diastolic-function-by-echo/>

317. Iakovou I, Karpanou EA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Cokkinos DV. Assessment of arterial ventricular coupling changes in patients under therapy with various antihypertensive agents by a non-invasive echocardiographic method. *Int J Cardiol.* settembre 2004;96(3):355–60.
318. Mujib MU, Ahmed MI, Aronow WS, Deedwania P, Ahmed A. Should we anticoagulate patients with advanced systolic heart failure without atrial fibrillation? insights from the beta-blocker evaluation of survival trial (best). *JACC.* 9 marzo 2010;55(10_Supplement):A33.E318-A33.E318.
319. Her AY, Kim JY, Choi EY, Kim SA, Jae RS, Shim CY, et al. Value of ventricular stiffness index and ventriculoarterial interaction in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* settembre 2009;73(9):1683–90.
320. Vríz O, Fadl Elmula FEM, Antonini-Canterin F. Noninvasive Assessment of Ventricular-Arterial Coupling in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* aprile 2021;17(2):245–54.
321. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 24 settembre 2013;62(13):1165–72.
322. Dekleva M, Lazic JS, Soldatovic I, Inkrot S, Arandjelovic A, Waagstein F, et al. Improvement of Ventricular-Arterial Coupling in Elderly Patients with Heart Failure After Beta Blocker Therapy: Results from the CIBIS-ELD Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* giugno 2015;29(3):287–94.
323. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation.* agosto 1992;86(2):513–21.
324. Bauer F, Jones M, Shiota T, Firstenberg MS, Qin JX, Tsujino H, et al. Left ventricular outflow tract mean systolic acceleration as a surrogate for the slope of

the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *J Am Coll Cardiol*. 2 ottobre 2002;40(7):1320–7.

325. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 24 ottobre 2017;136(17):1643–58.
326. Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res*. 11 maggio 2018;122(10):1439–59.
327. Kolwelter J, Bosch A, Jung S, Stabel L, Kannenkeril D, Ott C, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. dicembre 2021;8(6):5327–37.
328. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, Musters RJP, van der Velden J, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic Transl Sci*. settembre 2019;4(5):575–91.
329. Li H, Shin SE, Seo MS, An JR, Choi IW, Jung WK, et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci*. 15 marzo 2018;197:46–55.
330. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. giugno 2020;5(6):632–44.
331. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. novembre 2017;19(11):1390–400.

332. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* dicembre 2015;17(12):1180–93.
333. Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. *Eur J Heart Fail.* aprile 2020;22(4):604–17.
334. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 1 settembre 2017;2(9):939–40.
335. Staels B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Am J Cardiol.* 1 luglio 2017;120(1S):S28–36.
336. Antonini-Canterin F, Poli S, Vriz O, Pavan D, Bello VD, Nicolosi GL. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *J Cardiovasc Echography.* 2013;23(4):91–5.