

il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023



– RASSEGNE

Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare

Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica

– EDITORIALI

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

La medicina cardiometabolica nell'obesità

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

– JOURNAL CLUB

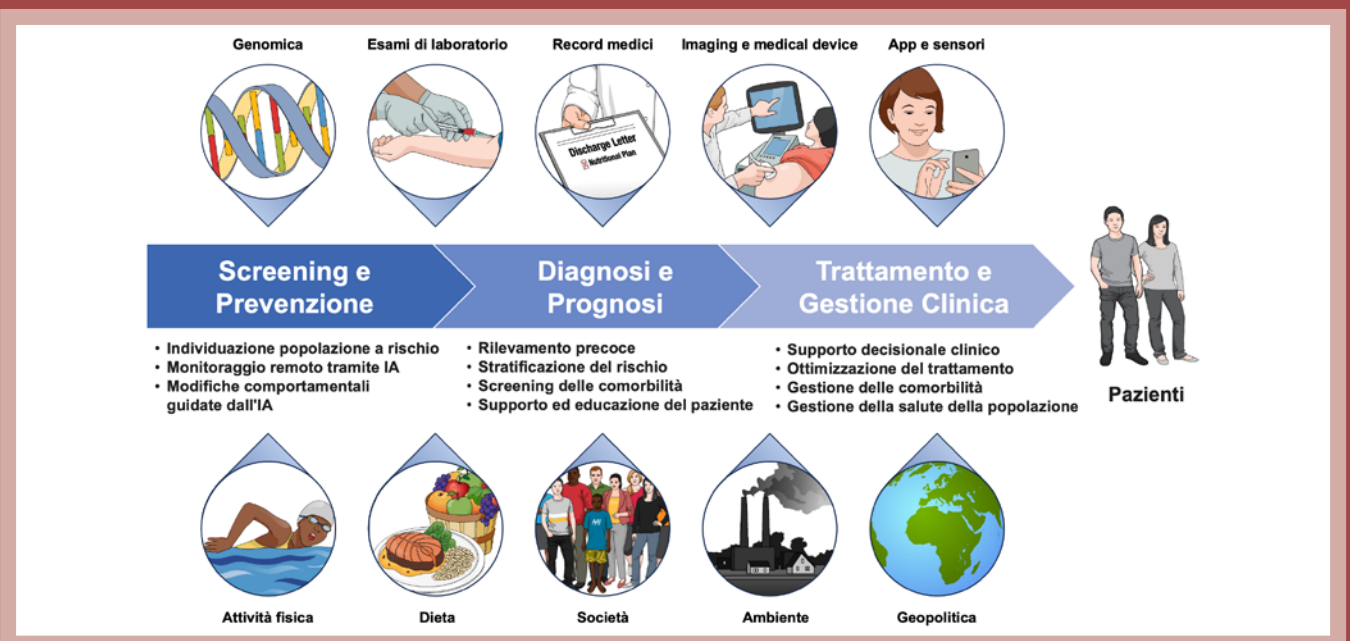
– MEDICINA TRASLAZIONALE

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

220 **Update sulla malattia renale diabetica (DKD): focus sulla DKD non albuminurica e il rischio cardiovascolare**

Sabrina Scilletta, Maurizio Di Marco, Nicoletta Miano, Agnese Filippello, Stefania Di Mauro, Alessandra Scamporrino, Marco Musmeci, Giuseppe Coppolino, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Giosiana Bosco, Roberto Scicali, Salvatore Piro e Francesco Purrello e Antonino Di Pino

239 **Il ruolo dello svuotamento gastrico nell'omeostasi e nella controregolazione glucidica**

Michelantonio De Fano, Massimo Malara, Carmine G. Fanelli, Geremia B. Bolli e Francesca Porcellati

253 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Indicazioni cliniche sull'uso della metformina in gravidanza e nel periodo periconcezionale

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Laura Sciacca, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Maria Angela Sculli, Veronica Resi

267 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

La medicina cardiometabolica nell'obesità

Dario Tuccinardi, Mikiko Watanabe, Silvia Manfrini

280 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Uso della metformina in gravidanza: revisione sistematica dei dati da modelli animali

282 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

286 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO

La rigenerazione del miocardio nello scompenso cardiaco: ieri, oggi e domani

Rossella D'Oria, Isabella Calderoni, Luigi Laviola, Francesco Giorgino

299 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

Intelligenza Artificiale per la cura del diabete mellito: opportunità e prospettive future

Ludovico Di Gioia, Irene Caruso, Caterina Sanasi, Carmine Piccolo, Francesco Giorgino, Luigi Laviola

– **LA VITA DELLA SID**

311 **Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia, Coccaglio (BS), 20-21 ottobre 2023**

Per una nuova Diabetologia in equilibrio fra tecnologia e centralità del paziente

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 4, dicembre 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-378-9

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2304

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

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

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

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

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

Dato l'interesse della nostra Società sulle problematiche relative all'obesità, con questo numero della rivista inizia una nuova rubrica che riporterà articoli di aggiornamento principalmente di tipo clinico, linee guida, raccomandazioni in tema di obesità.

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

La medicina cardiometabolica nell'obesità *Cardiometabolic medicine in obesity*

Dario Tuccinardi^{1,2}, Mikiko Watanabe³, Silvia Manfrini^{1,2}

¹Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; ²Research Unit of Endocrinology and Diabetology, Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico, Roma; ³Department of Experimental Medicine, Section of Medical Pathophysiology, Food Science and Endocrinology, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2304d>

ABSTRACT

The rising prevalence of obesity worldwide has become a significant health issue, particularly as a key risk factor for cardiovascular disease (CVD). Obesity is linked to various cardiac complications, such as coronary artery disease, heart failure, and an increased risk of sudden cardiac events. It also contributes to other cardiovascular risk factors like dyslipidemia, type 2 diabetes, hypertension, and sleep disorders, heightening the risk of CVD. Understanding the pathophysiology connecting obesity and CVD is essential for effective treatment in obese patients. This includes considering adipose tissue dysfunction, chronic inflammation, immune dysregulation, and changes in the gut microbiome.

Recent European Society of Cardiology (ESC) guidelines highlight the critical need to diagnose and treat obesity to prevent CVD. The complex interplay between obesity and CVD presents challenges in clinical practice: obesity can hinder precise CVD diagnosis and necessitates careful tailoring of pharmacological treatments and cardiac procedures. It's imperative for diabetologists to consider the impact of excess weight in improving cardiometabolic outcomes for those with obesity. This article aims to clarify controversial aspects of managing heart disease in patients with overweight or obesity and reviews evidence on cardiometabolic outcomes from current weight management interventions.

KEYWORDS

Cardio metabolism, obesity, adipose tissue, heart failure, MACE.

INTRODUZIONE

L'obesità è una malattia cronica, recidivante, progressiva e sintomatica. Una delle complicanze con maggior impatto sulla salute pubblica è rappresentata dalle malattie cardiovascolari (MCV). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che le MCV sono responsabili di circa 17,9 milioni di decessi all'anno a livello globale (1). L'obesità è aumentata drammaticamente, colpendo oltre 650 milioni di adulti in tutto il mondo. Paesi sviluppati come gli Stati Uniti hanno tassi particolarmente elevati, con circa il 42% della popolazione adulta colpita (2), e i paesi della comunità europea che rapidamente stanno colmando il divario (3). Le malattie cardiovascolari (MCV) includono un'ampia varietà di patologie, tra cui si annoverano la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca (IC) e l'ictus. In soggetti affetti da obesità ma senza diabete la prevalenza di infarto miocardico, IC congestizia e ictus è rispettivamente del 21%, 3,5% e 3% (4-5). Inoltre, la prevalenza dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari come ipertensione, dislipidemia e diabete è nell'obesità, con tassi rispettivamente del 51%, 60-70% e 21% (4). Lo studio *Global Burden of Disease* stima che le MCV siano la principale causa di morte in tutto il mondo, rappresentando il 31% di tutte le morti globali (6). La crescente prevalenza di obesità e MCV ha profonde implicazioni per i sistemi sanitari globali (4). Il peso economico è enorme, con i costi diretti e indiretti del trattamento di queste condizioni che ammontano a centinaia di miliardi di dollari all'anno. Inoltre, le implicazioni sociali sono significative, influenzando la produttività, la qualità della vita e l'aspettativa di vita (6).

La correlazione tra obesità e malattie cardiovascolari (MCV) si manifesta attraverso un complesso meccanismo multifattoriale, nel quale l'infiammazione cronica di grado lieve assume un ruolo cruciale. Il processo infiammatorio sistemico è primariamente mediato dalla disfunzione del tessuto adiposo, che costituisce un nodo cruciale nell'interconnessione di diversi percorsi patogenetici, contribuendo in maniera significativa al rischio di sviluppare le patologie cardiovascolari.

Questi vanno dall'infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto adiposo allo stress ossidativo e ai fattori modulatori esterni come la dieta (7). La distribuzione del tessuto adiposo ha un importante impatto sul rischio cardiovascolare. Il tessuto adiposo viscerale è più fortemente associato a all'insulino-resistenza, dislipidemia, ad uno stato pro-trombotico e pro-infiammatorio, tutti fattori direttamente implicati nella patogenesi delle MCV (8). La somma degli effetti di questi percorsi interrelati incide profondamente sulla salute cardiovascolare, creando le condizioni favorevoli per lo sviluppo e l'evoluzione delle malattie cardiovascolari (9).

L'indice di massa corporea (IMC) non può differenziare i tipi di tessuto adiposo e la loro attività metabolica tuttavia resta un rapido marker diagnostico per obesità (10). Alti livelli di IMC ad esempio superiori a 40 kg/m² correlano con un alto rischio cardiovascolare, tuttavia, i soggetti con MCV possono avere anche IMC più bassi. Infatti, un fattore di rischio critico per le MCV è proprio la presenza di obesità viscerale in caso di sovrappeso e a volte anche di normopeso. Questo fenotipo viene spesso trascurato in contesti clinici non focalizzati sull'obesità, inducendo una significativa sottostima del rischio cardiovascolare nella pratica clinica (8-10). Trascurare questo aspetto può causare una valutazione imprecisa del rischio perdendo la possibilità d'intraprendere interventi specifici che potrebbero ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Infatti, diversi studi hanno mostrato che la perdita di peso può diminuire notevolmente tale rischio, evidenziando ancora di più il legame tra queste condizioni (11-12).

Nell'ambito cardiologico, questo enfatizza l'esigenza di implementare metodiche di valutazione dell'adiposità più informativa, come la misurazione della circonferenza vita, al fine di ottimizzare la valutazione e il trattamento dell'obesità e quindi della salute cardiovascolare.

Il presente articolo riassume la fisiopatologia alla base del collegamento tra obesità e MCV, offrendo una panoramica sulle implicazioni dell'eccesso di peso nel trattamento dei pazienti con MCV e sulle evidenze del trattamento dell'obesità sul beneficio cardiovascolare.

FISIOPATOLOGIA

Il tessuto adiposo, un tempo considerato semplicemente come un deposito di energia, è adesso riconosciuto come un organo endocrino cruciale nel contesto dell'obesità. L'infiammazione cronica nell'obesità è alla base dello sviluppo delle MCV ed è indotta principalmente dalla disfunzione del tessuto adiposo (13).

In una persona con obesità, gli adipociti vanno in contro a ipertrofia e iperplasia, caratterizzate da una secrezione alterata di adipochine e citochine infiammatorie come il TNF- α , IL-6 e IL-1 β , insieme a una riduzione di adipochine anti-infiammatorie, come l'adiponectina (14). Questo squilibrio nella secrezione di adipochine e citochine sostiene l'infiammazione cronica e interferisce con le vie intracellulari dell'insulina negli adipociti, e nelle cellule muscolari scheletriche. L'insulinoresistenza che ne consegue può indurre disglucemia prima ed il diabete mellito di tipo 2 dopo (DMT2) (15).

L'alterazione della secrezione delle adipochine e l'ipossia indotta dall'ipertrofia e iperplasia promuovono l'infiltrazione di cellule immunitarie nel tessuto adiposo, in particolare macrofagi con un fenotipo pro-infiammatorio (M1), creando uno stato d'infiammazione cronica del tessuto adiposo che agisce anche a distanza attraverso il torrente circolatorio (ad esempio danneggiando l'endotelio dei grossi vasi arteriosi). Un eccesso di acidi grassi liberi ed endotossine, che caratterizza l'obesità, attivano le vie immunitarie innate come i recettori di tipo toll (TLR), inducendo una cascata di segnali pro-infiammatori e alimentando ulteriormente la risposta infiammatoria (16).

Inoltre il tessuto adiposo infiammato, l'adiposopatia, induce un eccesso di acidi grassi liberi in eccesso che si traduce in uno *shift* verso un profilo lipidico più aterogenico.

In aggiunta, l'eccesso di acidi grassi liberi e l'inflessibilità metabolica, ovvero la ridotta capacità dei mitocondri di attivare la beta ossidazione degli acidi grassi, aumentano la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (17).

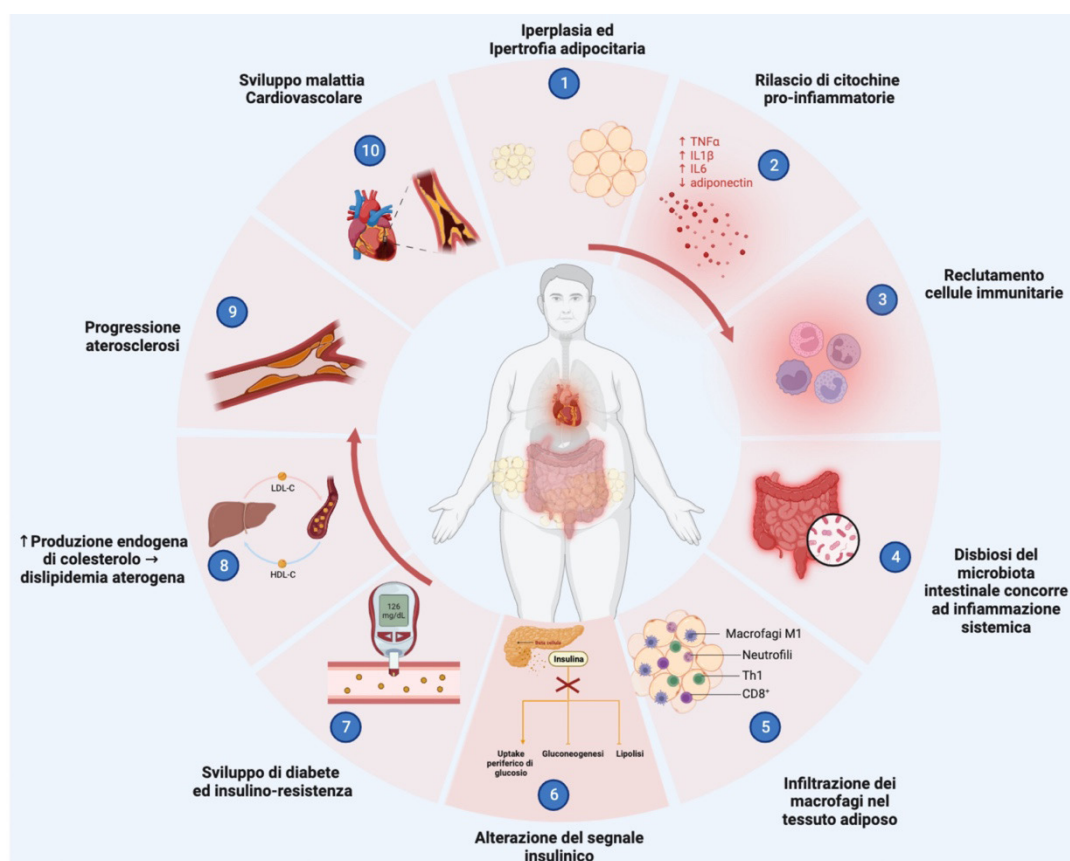
Anche il microbioma intestinale ha un ruolo nell'infiammazione cronica nell'obesità. La disbiosi, tipica del paziente affetto da obesità, può portare ad un aumento della produzione di metaboliti pro-infiammatori. Inoltre i fattori dietetici, in particolare diete ad alto contenuto di grassi e zuccheri, contribuiscono allo stress ossidativo e all'infiammazione (18).

La disfunzione endoteliale è particolarmente indotta dall'infiammazione cronica nell'obesità. La ridotta biodisponibilità dell'ossido nitrico (NO), innescata dai segnali infiammatori, ostacola la vasodilatazione e aumenta la resistenza vascolare. Ciò pone le basi per l'ipertensione, un precursore delle malattie cardiovascolari (CVD). Inoltre, la parete vascolare è sottoposta ad un aumento dello stress ossidativo, promuovendo un ambiente pro-aterogenico.

L'*upregulation* delle molecole di adesione sulla superficie endoteliale consente il reclutamento di leucociti, innescando una cascata infiammatoria che è un segno distintivo dell'aterosclerosi (19) (Fig. 1).

FENOTIPIZZAZIONE CARDIOMETABOLICA DELL'OBESITÀ

Un sottoinsieme di individui con obesità non mostra le complicanze metaboliche comunemente associate all'obesità, come l'insulinoresistenza, la dislipidemia, l'infiammazione cronica di basso grado e quindi un rischio elevato di malattie cardiovascolari (20). Questo rappresenta un paradosso che sfida la comprensione convenzionale dei rischi legati all'obesità. Il paradosso dell'obesità metabolicamente sana (*Metabolically Healthy Obesity*, MHO) suggerisce che non tutto il tessuto adiposo in eccesso induce lo stesso danno cardiometabolico (21). Negli individui MHO, il tessuto adiposo è distribuito maggiormente a livello sottocutaneo e non agisce in modo disfunzionale nonostante il peso eccessivo. L'ipertrofia e l'iperplasia degli adipociti si verificano in assenza d'ipossia e minimizzando la produzione di citochine pro-infiammatorie. Rispetto al grasso viscerale, il grasso sottocutaneo è meno metabolicamente attivo e meno incline a indurre infiammazione sistemica. Gli individui con una maggiore proporzione di grasso sottocutaneo possono essere protetti dallo stato pro-infiammatorio spesso osservato nell'obesità. Nell'MHO, l'infiltrazione di macrofagi nel tessuto adiposo può essere ridotta, oppure i macrofagi possono adottare un fenotipo M2 più anti-infiammatorio rispetto al fenotipo pro-infiammatorio M1. Ciò potrebbe risultare in un ambiente meno infiammatorio nonostante l'eccesso di tessuto adiposo (22). Inoltre, il tessuto adiposo sottocutaneo nel soggetto MHO produce più efficacemente adipochine anti-infiammatorie come l'adiponectina. Livelli più elevati di adiponectina sono stati correlati con una migliore sen-

Figura 1 ♦ La fisiopatologia delle complicanze cardiovascolari dell'obesità. (Creato con Biorender)


sibilità all'insulina e un minor rischio di malattie cardiovascolari (23). Alcuni individui possono avere varianti genetiche che li proteggono contro l'infiammazione e le CVD nonostante la presenza di obesità (21). Le modifiche epigenetiche, influenzate da fattori come dieta, attività fisica e persino il microbioma, potrebbero anche modulare l'espressione di geni legati all'infiammazione e alla salute cardiovascolare (24). Infatti, l'attività fisica, anche senza perdita di peso, può migliorare il profilo metabolico e ridurre l'infiammazione (25). Anche la qualità della dieta, indipendentemente dall'apporto calorico, può svolgere un ruolo nell'infiammazione sistemica. Ad esempio, una dieta abbondante in alimenti noti per le loro proprietà anti-infiammatorie, come frutta, verdura e pesce, potrebbe potenzialmente abbassare i rischi associati all'obesità (26). Tuttavia, diversi individui con MHO nel tempo possono sviluppare complicanze obesità-correlate nel tempo, a tal punto che il concetto di MHO non è universalmente accettato. Inoltre, hanno ancora un rischio significativamente più alto rispetto ai soggetti normopeso metabolicamente sani (27-28) (Fig. 1).

IMPLICAZIONI DELL'ECCESSO DI PESO NEL TRATTAMENTO DELLE MCV (MALATTIA CORONARICA, SCOMPENSO CARDIACO ED ICTUS)

L'obesità rappresenta una sfida nel trattamento delle malattie cardiovascolari, che influenza dalla diagnosi al trattamento. È importante sottolineare che tra i pazienti con malattia cardiovascolare l'IMC non è un indice totalmente informativo. Infatti, l'obesità viscerale, fortemente correlata alle malattie cardiovascolari può essere presente in individui che non sono classificati come affetti da obesità basandosi solo sull'IMC. Sia l'obesità che l'obesità viscerale sono state collegate a aumentato rischio cardiovascolare (8).

Un modello esemplificativo sulle caratteristiche fenotipiche del paziente con obesità e malattia cardiovascolare è fornito dallo studio SELECT, i soggetti in prevenzione secondaria avevano un IMC medio di 33,3 (5,04); il 28,5% era in

sovrappeso (IMC=27 a <30) al basale. La maggioranza dei partecipanti (42,5%) aveva obesità di classe 1 (IMC=30 a <35), mentre il 19% aveva obesità di classe 2 (IMC=35 a <40), e il 10% obesità di classe 3 (IMC \geq 40) (29). Queste caratteristiche basali suggeriscono che riconoscere le MCV in obesità non fornisce un quadro di rischio esaustivo.

Individui con sindrome metabolica, specialmente quelli con diabete di tipo 2, comune complicanza dell'obesità, possono mostrare sintomi meno specifici o ischemia silente (30-31). L'obesità può complicare la diagnosi cardiovascolare. Per esempio, l'interpretazione degli elettrocardiogrammi (ECG) può essere inficiata per la massa corporea, potenzialmente portando a diagnosi errate (32). Anche i test diagnostici tradizionali, come i test da sforzo, possono essere meno efficaci a causa di limitazioni nella capacità di esercizio.

Alcuni autori hanno descritto il "paradosso dell'obesità", dove individui con sovrappeso o obesità sembrano avere prognosi migliori dopo eventi cardiaci acuti rispetto a coloro che presentano minor peso (33). Tuttavia, questi studi utilizzano l'IMC per classificare l'obesità, non differenziando massa grassa e distribuzione del grasso. La distinzione tra perdita di peso intenzionale e non intenzionale è cruciale per comprendere il paradosso dell'obesità in cardiologia. La perdita di peso intenzionale, ottenuta con modifiche dello stile di vita, è generalmente associata a risultati cardiovascolari migliori (34). Al contrario, la perdita di peso non intenzionale, spesso osservata in malattie gravi, può indicare aumentata morbilità e una prognosi peggiore. In questi casi, la categoria "normopeso" potrebbe essere un fattore confondente, suggerendo falsamente che un peso inferiore sia associato a risultati peggiori, quando in realtà la perdita di peso è un sintomo di una malattia sottostante (35).

La massa muscolare e lo stato nutrizionale generale si aggiungono alla complessità del quadro, infatti individui con maggiore massa muscolare possono avere IMC elevati ma minor rischio cardiovascolare rispetto a quelli con massa grassa simile (36). Va considerato che un buon stato nutrizionale, spesso più rappresentato negli individui sovrappeso, può offrire un effetto protettivo durante malattie acute, inclusi eventi cardiaci (36). Considerando queste complessità, il paradosso dell'obesità potrebbe essere più correttamente interpretato come una manifestazione dei limiti dell'IMC e degli effetti confondenti di malattie sottostanti che causano perdita di peso non intenzionale.

L'obesità, in particolare quella viscerale, è fortemente associata all'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) (37), con un aumento del rischio del 30% per ogni incremento di 4 unità dell'IMC (5). L'infiammazione cronica e l'aumento del precarico cardiaco associati all'obesità contribuiscono alla disfunzione diastolica, caratteristica dell'HFpEF. La diagnosi e il trattamento dell'HFpEF sono notoriamente difficili, e l'obesità complica ulteriormente l'approccio clinico (38). L'obesità spesso è correlata a presentazioni atipiche di insufficienza cardiaca. La dispnea, sintomo tipico, potrebbe essere attribuita all'obesità piuttosto che alla disfunzione cardiaca sottostante. Inoltre, complicanze correlate all'obesità come l'apnea del sonno possono confondere il quadro clinico (39).

L'ecocardiogramma può essere meno affidabile a causa di finestre acustiche ridotte, e l'interpretazione dei peptidi natriuretici, biomarcatori chiave nella diagnosi di insufficienza cardiaca, può essere complicata dall'obesità. Questi peptidi sono inversamente correlati al peso corporeo e spesso più bassi nelle persone con obesità, anche in presenza di insufficienza cardiaca, portando a diagnosi mancate o ritardate (5, 40). I farmaci usati nell'insufficienza cardiaca, come i diuretici e i beta-bloccanti, possono influenzare negativamente il metabolismo glucidico e/o lipidico (41). I beta-bloccanti possono causare un certo aumento di peso a causa di vari meccanismi, come l'inibizione del sistema nervoso simpatico, ridotta lipolisi, tolleranza all'esercizio diminuita, affaticamento aumentato, e ridotto dispendio energetico a riposo (42). Nuove generazioni di beta-bloccanti esercitano effetti metabolici neutri o positivi, sostenendo il loro uso rispetto a quelli di vecchia generazione (41, 80).

Come nella malattia coronarica, anche nell'insufficienza cardiaca, alcuni studi hanno suggerito un "paradosso dell'obesità", dove pazienti con sovrappeso o obesità hanno risultati a breve termine migliori rispetto ai loro omologhi normopeso. La perdita di peso involontaria dopo dimissione per insufficienza cardiaca è correlata a un rischio 3,2 volte maggiore di eventi cardiaci e risultati sfavorevoli (43). In pazienti con obesità e HFpEF è stata recentemente dimostrata la sicurezza ed efficacia di un farmaco con indicazione al trattamento dell'obesità, la Semaglutide 2.4 mg. Nello studio, Semaglutide 2.4 mg ha indotto miglioramento dei sintomi e delle limitazioni fisiche, e dell'infiammazione, e maggiore perdita di peso rispetto al placebo (44).

Individui con obesità viscerale o generale presentano sfide specifiche in caso di ictus. Sintomi tradizionali come intorpidimento o debolezza improvvisi possono essere nascosti o fraintesi a causa di limitazioni preesistenti nella mobilità o altre comorbidità correlate all'obesità, e l'ischemia silente è più comune in individui con sindrome metabolica (45). Inoltre, l'obesità può aggravare complicazioni post-ictus come il distress respiratorio.

La diagnosi di ictus in individui con obesità o sovrappeso può essere complicata. Tecniche di imaging standard, come TAC e risonanza magnetica, possono essere meno affidabili o richiedere protocolli specializzati a causa del peso corporeo. Anche l'interpretazione dei biomarcatori come il *Neuron-Specific Enolase* (NSE), associati all'ictus può avere valori basali più alti nelle persone con obesità (46).

Come nella malattia coronarica e nell'insufficienza cardiaca, alcuni studi hanno indicato un "paradosso dell'obesità" nell'ictus, sebbene questo non sia sempre confermato, possibilmente a causa di bias di selezione e inesattezza nella definizione di obesità (47-48). La presenza di obesità complica anche il processo di riabilitazione post-ictus. La mobilità ridotta, unita ad altre complicanze obesità correlate, può ostacolare l'efficacia delle terapie riabilitative (49). Gli agonisti del recettore GLP-1 si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre il rischio di ictus nei soggetti con diabete di tipo 2 nel contesto degli eventi cardiovascolari avversi maggiori a 3 punti (3p-MACE) (50), tuttavia nello studio SELECT la riduzione del 3p MACE è guidata in particolare dalla riduzione dell'infarto del miocardio (51). Alcune possibili spiegazioni includono che al baseline l'IMA era preponderante sull'ictus nel SELECT (67.7% e 17.8% rispettivamente), il numero di eventi è stato ridotto e l'età media era inferiore nel SELECT (64.6 vs 61.6) rispetto allo studio SUSTAIN 6 con semaglutide 1 mg nel diabete di tipo 2 (51).

IMPATTO CARDIOVASCOLARE DEL TRATTAMENTO PER L'OBESITÀ

Trattamento dietetico

Anche una modesta perdita di peso del 5-10% può migliorare significativamente i marker di rischio cardiovascolare (52). Il pattern dietetico come la dieta mediterranea è stato associato a un miglioramento della funzione endoteliale e a una riduzione dell'infiammazione (52-54).

La dieta mediterranea è ricca di frutta, verdura, cereali integrali, noci, olio d'oliva, con moderato consumo di pesce e pollame e minimo di carne rossa e latticini. Questo profilo nutrizionale abbassa il colesterolo non-HDL, riduce l'infiammazione e l'ipertensione, e migliora la sensibilità all'insulina, tutti benefici per la salute cardiovascolare. Inoltre, la ricchezza della dieta mediterranea in acidi grassi omega-3 e antiossidanti, come i polifenoli e il resveratrolo, contribuisce ulteriormente ai suoi effetti salutari per il cuore. Studi a lungo termine hanno confermato la sua capacità di ridurre gli eventi cardiovascolari, anche in gruppi ad alto rischio come le persone con obesità (26).

La dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), inizialmente progettata per la gestione dell'ipertensione, privilegia frutta, verdura, latticini a basso contenuto di grassi e cereali integrali, riducendo al contempo il sodio e i grassi saturi. Ricca di fibre, potassio, calcio e magnesio, fornisce nutrienti essenziali cruciali per la salute cardiovascolare. Non solo riduce efficacemente la pressione sanguigna, ma migliora anche il profilo lipidico e la sensibilità all'insulina. Questo pattern nutrizionale riduce gli eventi cardiovascolari nel tempo (55).

L'influenza della dieta chetogenica (KD) sulla salute cardiovascolare nel contesto dell'obesità rimane oggetto di dibattito (56). La KD è una dieta a basso contenuto di carboidrati in cui la distribuzione dei macronutrienti e l'apporto calorico possono variare. La costante è un contenuto di carboidrati fissato a meno di 50 g/giorno, una soglia al di sotto della quale può essere raggiunta la chetosi (57). Il principale vantaggio della dieta è una significativa perdita di peso, in gran parte dovuta a calorie ridotte e maggiore sazietà (58). Questa perdita di peso può migliorare marker cardiovascolari come il profilo lipidico (59). Tuttavia, se ricca di grassi saturi, la dieta potrebbe aumentare il LDL-C mentre generalmente aumenta l'HDL-C e riduce i trigliceridi (59). La KD può anche abbassare la pressione sanguigna, probabilmente a causa della perdita di peso e dei livelli ridotti di insulina (59). Inoltre, la chetosi esercita effetti anti-infiammatori (60). Sebbene studi a breve termine abbiano mostrato alcuni benefici cardiovascolari (59), data la scarsa sostenibilità nel lungo termine, l'impatto cardiovascolare del trattamento chetogenico è incerto.

FARMACOTERAPIA

I farmaci anti-obesità di ultima generazione stanno per diventare cruciali nella gestione dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con obesità e malattia cardiovascolare. In particolare, gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP1 RA) hanno mostrato benefici significativi per la salute cardiovascolare. Questi farmaci non solo facilitano la perdita di peso ma offrono anche molteplici effetti cardioprotettivi. Aiutano a ridurre la formazione di placche aterosclerotiche, migliorare la funzione endoteliale e ottimizzare il metabolismo energetico del miocardio. L'inclusione di questi farmaci negli algoritmi di cura cardiovascolare rappresenterà un approccio sinergico per migliorare gli outcome cardiometabolici nei pazienti con obesità con una strategia multi-target.

Le molecole utilizzate nel trattamento dell'obesità possono essere suddivise in soppressori dell'appetito, come bupropione-naltrexone e topiramato; inibitori dell'assorbimento dei nutrienti, come orlistat; e analoghi ormonali con azione anoressizzante, come liraglutide, semaglutide e tirzepatide. In prima istanza i farmaci anti-obesità facilitano la perdita di peso che di per sé è un importante riduttore del rischio cardiovascolare (61). Tuttavia, oltre alla perdita di peso di per sé, i GLP-1 RA hanno dimostrato di ridurre la pressione sanguigna, probabilmente a causa delle riduzioni nella resistenza periferica indotte dalla perdita di peso o degli effetti vasodilatatori diretti (62). I GLP-1 RA migliorano la glicemia e la colesterolemia, il che può aiutare a ridurre il rischio di DMT2 e dislipidemia. La Liraglutide 3 mg, nel più grande studio controllato randomizzato (RCT) per la gestione del peso, SCALE Obesity and Pre-diabetes, ha dimostrato miglioramenti significativi in queste aree cardiometaboliche (63).

Questi farmaci riducono l'insulinoresistenza caratteristica dell'obesità metabolicamente non sana e che correla col rischio cardiovascolare (64). Inoltre, i GLP-1 RA sembrano avere un ruolo nella riduzione dell'aggregazione piastrinica e della formazione di trombi (65). A novembre 2023, gli autori dello studio SELECT hanno mostrato che l'evento di end-point cardiovascolare primario (3P-MACE) si è verificato nel 6.5% dei pazienti nel gruppo Semaglutide 2.4 mg OW settimanale sottocutaneo e nell'8.0% nel gruppo placebo (rapporto di rischio, 0,80; intervallo di confidenza del 95%, 0.72 a 0.90; $p < 0,001$ per superiorità). In particolare, con una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (rapporto di rischio, 0,72; intervallo di confidenza del 95%, 0.72 a 0.85). Questi pazienti avevano sovrappeso o obesità e malattia cardiovascolare stabilita (51). Infine, Semaglutide 2.4 mg OW si è dimostrato sicuro ed efficace in pazienti con obesità e frazione di eiezione conservata HF, una complicanza comune e sottodiagnosticata dell'obesità (44). Utilizzare Semaglutide 2.4 mg per trattare le MCV segna un significativo progresso nella gestione dell'obesità e delle sue complicanze cardiometaboliche. Tali effetti non sono mai stati riportati prima, indicando una potenziale riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare tra i pazienti con obesità. Questa svolta apre la strada a futuri accordi normativi riguardo l'uso di questi farmaci. Inoltre, attualmente è disponibile una versione orale di Semaglutide 14 mg per il trattamento del DMT2. Gli studi hanno mostrato una diminuzione dei fattori di rischio cardiovascolare tra i pazienti con DMT2 così come la non inferiorità nel rischio cardiovascolare rispetto al placebo (66). Tuttavia, a causa del breve periodo di osservazione non è stata osservata una superiorità del Semaglutide per os.

Inoltre, Semaglutide orale aumentato al dosaggio di 50 mg nello studio OASIS 1, uno studio controllato randomizzato condotto su adulti con sovrappeso o obesità, ha mostrato risultati promettenti in termini di sicurezza ed efficacia. In particolare, il dosaggio di 50 mg assunto una volta al giorno ha portato a significative riduzioni del peso, dell'incidenza del DMT2, dell'infiammazione, della pressione sanguigna e ha migliorato il profilo lipidico (67).

Orlistat si è dimostrato indurre una riduzione limitata del peso corporeo, è associato a una diminuzione del colesterolo totale e LDL-C miglioramenti nella pressione sanguigna. Una riduzione del rischio del 37% nella progressione del diabete è stata anche segnalata a 4 anni (68-69).

La terapia combinata fentermina-topiramato ha dimostrato modeste riduzioni della pressione sanguigna dopo uno o due anni dall'inizio del trattamento, ma la fentermina può aumentare la frequenza cardiaca ed è generalmente sconsigliata per le persone con malattia cardiovascolare esistente (70).

Analogamente, l'associazione bupropione-naltrexone è stata segnalata come non inferiore al placebo per quanto riguarda il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (71). Tuttavia, ha avuto risultati meno benefici del placebo sul

miglioramento dell'ipertensione indotta dalla perdita di peso, rendendo questo farmaco generalmente sconsigliato per le persone ad esempio con ipertensione non controllata. La sua sicurezza cardiovascolare a lungo termine resta da stabilire.

PROSPETTIVE FARMACOLOGICHE FUTURE

Attualmente, svariate molecole anti-obesità sono utilizzate in trials con outcome cardiovascolari.

Uno di questi composti è CagriSema 2,4 mg/2,4 mg, una combinazione di Semaglutide 2,4 mg e Cagrilintide 2,4 mg (un analogo dell'amilina). Questo composto, somministrato una volta alla settimana, ha già dimostrato efficacia nella perdita di peso e nel controllo della glicemia (72). Attualmente è in fase di sperimentazione nello studio REDEFINE 3 (clinicaltrials.gov #NCT05669755) per valutarne il potenziale come misura di prevenzione secondaria per i pazienti con obesità, con o senza DMT2.

Tirzepatide è un nuovo farmaco che agisce sia sui recettori GIP che GLP-1 ed ha dimostrato sicurezza ed efficacia nel trattamento del DMT2, dell'obesità e ha mostrato riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare (73-74). Attualmente, è in corso la sua valutazione per il potenziale nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria nelle persone con obesità nello studio SOURMOUNT-MMO (clinicaltrials.gov #NCT05556512). Inoltre, lo studio SUMMIT (clinicaltrials.gov #NCT04847557) è in corso per valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco in partecipanti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata (HFpEF).

Orforglipron, un agonista non peptidico del recettore GLP-1 per via orale, è stato associato alla riduzione del peso (75) e al miglioramento del diabete di tipo 2 (DMT2) (76). Attualmente è in fase di indagine per confermare la sua efficacia nella riduzione dei marker di malattie cardiovascolari in individui con obesità (clinicaltrials.gov #NCT05869903).

Retatrutide, un agonista settimanale dei recettori GIP, GLP-1 e glucagone, che è il primo triplo agonista studiato in ampi RCT (Randomized Controlled Trials) per il trattamento dell'obesità (77) e T2D (78), ha portato a significativi miglioramenti in entrambi. Retatrutide è sotto investigazione clinica per l'efficacia e la sicurezza rispetto al placebo in partecipanti con obesità e malattia cardiovascolare accertata (clinicaltrials.gov #NCT05869903).

LA CHIRURGIA BARIATRICA

La chirurgia bariatrica, che include procedure come il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGBP), la gastrectomia verticale (Sleeve Gastrectomy) e il bendaggio gastrico regolabile, induce una significativa perdita di peso e miglioramenti metabolici, tra cui il profilo lipidico, la sensibilità all'insulina e marcatori infiammatori (79-80).

La chirurgia bariatrica migliora il metabolismo lipidico, riduce la pressione arteriosa e spesso consente la sospensione di farmaci antiipertensivi (81). È anche efficace nel migliorare la sensibilità all'insulina e può indurre la remissione o il miglioramento del diabete di tipo 2 (82). I benefici cardiovascolari a breve termine sono ben documentati, i dati a lungo termine suggeriscono una riduzione sostenuta del rischio di malattie cardiovascolari (83). Lo studio *Swedish Obese Subjects* ha mostrato una riduzione significativa nell'incidenza di malattie coronariche, ictus e infarto del miocardio 15 anni dopo chirurgia bariatrica, tuttavia c'è stato un alto numero di pazienti che non hanno concluso lo studio (79). Una meta-analisi ha trovato riduzioni significative nella mortalità per tutte le cause e nei decessi cardiovascolari, con diminuzioni notevoli di insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e ictus, ma senza impatti significativi sulla fibrillazione atriale. Una meta-analisi incentrata sugli esiti cardiovascolari dopo la chirurgia bariatrica, che includeva 39 studi di coorte, ha rilevato significative diminuzioni sia nella mortalità per tutte le cause (HR 0,55, $p < 0,001$) sia nei decessi cardiovascolari (HR 0,59, $p < 0,001$). Gli episodi di insufficienza cardiaca, infarto del miocardio e ictus sono stati notevolmente ridotti. Tuttavia, non è stato osservato un impatto significativo sulla fibrillazione atriale (84).

CONCLUSIONI

La diagnosi e il trattamento delle malattie cardiovascolari (MCV) e dei loro fattori di rischio diventano più complessi quando si valutano in pazienti con eccesso di grasso corporeo, sia esso obesità o adiposità viscerale. L'eccesso di grasso può alterare le presentazioni cliniche e porre sfide nella gestione farmacologica e negli interventi procedurali. Pertanto, è richiesto un approccio multifattoriale per una cura cardiovascolare efficace, per migliorare gli esiti per questa popolazione di pazienti già vulnerabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Organization WH. Noncommunicable diseases: Key facts 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. Organization WH. Obesity and overweight 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Watanabe M, Risi R, De Giorgi F, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Obesity treatment within the Italian national healthcare system tertiary care centers: what can we learn? *Eat Weight Disord* 26(3): 771-778, 2021.
4. Su W, Huang J, Chen F, Iacobucci W, Mocarski M, Dall TM, et al. Modeling the clinical and economic implications of obesity using microsimulation. *J Med Econ* 18(11): 886-897, 2015.
5. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 329(10): 827-838, 2023.
6. Gregory AR, Damaris A, Kalkidan Hassen A, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392(10159): 1736-1788, 2018.
7. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473(7347): 317-325, 2011.
8. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28(6): 1039-1049, 2008.
9. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology* 53(21): 1925-1932, 2009.
10. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson JK, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European Heart Journal* 31(6): 737-746, 2010.
11. Ades PA, Savage PD, Toth MJ. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation* 119(20): 2671-2678, 2009.
12. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 369(2): 145-154, 2013.
13. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444(7121): 860-867, 2006.
14. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology* 6(10): 772-783, 2006.
15. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation* 121(6): 2111-2117, 2011.
16. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* 116(11): 3015-3025, 2006.
17. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 140(6): 900-917, 2010.
18. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490(7418): 55-60, 2012.
19. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115(10): 1285-1295, 2007.

20. Masi D, Risi R, Biagi F, Vasquez Barahona D, Watanabe M, Zilich R, et al. Application of a Machine Learning Technology in the Definition of Metabolically Healthy and Unhealthy Status: A Retrospective Study of 2567 Subjects Suffering from Obesity with or without Metabolic Syndrome. *Nutrients* 14(2), 2022.
21. Fall T, Hagg S, Ploner A, et al. Age-and sex-specific causal effects of adiposity on cardiovascular risk factors. *Diabetes* 64(5): 1841-1852, 2015.
22. Bluher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev* 41(3), 2020.
23. Kusminski CM, Scherer PE. The road from discovery to clinic: adiponectin as a biomarker of metabolic status. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 86(6): 592-595, 2009.
24. Ling C, Ronn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 29(5): 1028-1044, 2019.
25. Beavers KM, Hsu F-C, Li S, et al. Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(12):2189-96.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 378(25): e34, 2018.
27. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(9): 714-724, 2018.
28. Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr* 110(3): 533-539, 2019.
29. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity (Silver Spring)* 31(1): 111-22, 2023.
30. Gazzaruso C, Solerte SB, De Amici E, Mancini M, Pujia A, Fratino P, et al. Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 97(2): 236-239, 2006.
31. Chiariello M, Indolfi C. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 93(12): 2089-2091, 1996.
32. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 113(6): 898-918, 2006.
33. Buchholz EM, Beckman AL, Krumholz HA, Krumholz HM, Dr. Buchholz was affiliated with the Yale School of M, Yale School of Public Health during the time that the work was c. Excess weight and life expectancy after acute myocardial infarction: The obesity paradox reexamined. *Am Heart J* 172: 173-181, 2016.
34. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Thomas RJ, Squires RW, et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(3): 336-340, 2008.
35. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 89(10): 1368-1377, 2014.
36. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol* 117(8): 1355-1360, 2016.
37. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 136(1): 6-19, 2017.
38. Kitzman DW, Lam CSP. Obese Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: From Pariah to Central Player. *Circulation* 136(1): 20-3, 2017.
39. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 321(7255): 215-218, 2000.

40. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 143(21): e984-e1010, 2021.
41. Kveiborg B, Christiansen B, Major-Petersen A, Torp-Pedersen C. Metabolic effects of beta-adrenoceptor antagonists with special emphasis on carvedilol. *Am J Cardiovasc Drugs* 6(4): 209-217, 2006.
42. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 37(2): 250-254, 2001.
43. Song EK, Lee Y, Moser DK, Dekker RL, Kang SM, Lennie TA. The link of unintentional weight loss to cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 29(5): 439-447, 2014.
44. Borlaug BA, Kitzman DW, Davies MJ, Rasmussen S, Barros E, Butler J, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. *Nat Med* 29(9): 2358-2365, 2023.
45. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Oguro H. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 39(5): 1607-1609, 2008.
46. Wang SY, Zha XJ, Zhu XY, Li WB, Ma J, Wu ZW, et al. Metabolic syndrome and its components with neuron-specific enolase: a cross-sectional study in large health check-up population in China. *BMJ Open* 8(4):e020899, 2018.
47. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke - Myth or reality? A systematic review. *PLoS One* 12(3): e0171334, 2017.
48. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Body mass index and death by stroke: no obesity paradox. *JAMA Neurol* 71(8): 978-984, 2014.
49. Sheffler LR, Knutson JS, Gunzler D, Chae J. Relationship between body mass index and rehabilitation outcomes in chronic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 91(11): 951-956, 2012.
50. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10): 776-785, 2019.
51. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 389(24): 2221-2232, 2023.
52. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129(25 Suppl 2): S102-38, 2014.
53. Di Mauro A, Tuccinardi D, Watanabe M, Del Toro R, Monte L, Giorgino R, et al. The Mediterranean diet increases glucagon-like peptide 1 and oxyntomodulin compared with a vegetarian diet in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled cross-over trial. *Diabetes Metab Res Rev* 37(6): e3406, 2021.
54. Tuccinardi D, Farr OM, Upadhyay J, Oussaada SM, Klapa MI, Candela M, et al. Mechanisms underlying the cardiometabolic protective effect of walnut consumption in obese people: A cross-over, randomized, double-blind, controlled inpatient physiology study. *Diabetes Obes Metab* 21(9): 2086-2095, 2019.
55. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England Journal of Medicine* 344(1): 3-10, 2001.
56. Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, Basciani S, Mariani S, Genco A, et al. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: An update. *Obes Rev* 21(10): e13053, 2020.
57. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev* 21(8): e13024, 2020.
58. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur J Clin Nutr* 67(7): 759-764, 2013.
59. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 110(7): 1178-1187, 2013.
60. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* 21(3): 263-269, 2015.

61. Bray GA, Fruhbeck C, Ryan DD, Wilding JPH. Management of obesity. *The Lancet* 387(10031): 1947-1956, 2016.
62. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4): 311-322, 2016.
63. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 373(1): 11-22, 2015.
64. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, Mannina C, Montalto G, McAdams BS, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1864(9 Pt B): 2814-2821, 2018.
65. Nusca A, Tuccinardi D, Pieralice S, Giannone S, Carpenito M, Monte L, et al. Platelet Effects of Anti-diabetic Therapies: New Perspectives in the Management of Patients with Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol* 12: 670155, 2021.
66. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 381(9): 841-851, 2019.
67. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 402(10403): 705-719, 2023.
68. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 16(12 Pt 2): 2013-2017, 1998.
69. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27(1): 155-161, 2004.
70. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens* 32(6): 1178-1188, 2014.
71. Sposito AC, Bonilha I, Luchiari B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obes Rev* 22(6): e13224, 2021.
72. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, Knop FK, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 402(10403): 720-730, 2023.
73. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med* 387(3): 205-216, 2022.
74. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernandez Lando L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 398(10295): 143-155, 2021.
75. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med* 389(10): 877-888, 2023.
76. Frias JP, Hsia S, Eyde S, Liu R, Ma X, Konig M, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* 402(10400): 472-483, 2023.
77. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial. *N Engl J Med* 389(6): 514-526, 2023.
78. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 402(10401): 529-44, 2023.
79. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 307(1): 56-65, 2012.
80. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123(15): 1683-1701, 2011.
81. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med* 376(7): 641-651, 2017.

82. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 386(9997): 964-973, 2015.
83. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 308(11): 1122-1131, 2012.
84. van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, de Boer RA, Rienstra M, Hazebroek EJ, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 43(20): 1955-1969, 2022.