

RASSEGNA

REMNANT DEL COLESTEROLO, LIPIDI POSTPRANDIALI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Cholesterol remnants, postprandial lipids and cardiovascular risk

FRANCESCO ANGELICO¹, NICHOLAS COCOMELLO², FRANCESCO BARATTA³,
DANIELE PASTORI², MARIA DEL BEN²

¹Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive;

²Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche;

³Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-legali e dell'Apparato Locomotore

SUMMARY

Clinical trials with statins have shown the presence of a "residual cardiovascular risk" in those treated to "target" for LDL-cholesterol. This risk is partly associated to the control of other risk factors, but above all to lipid components other than LDL and in particular to remnant cholesterol (RC) and to lipoproteins rich in triglycerides in fasting and non-fasting conditions. This is of particular importance in subjects with hypertriglyceridemia, and in those with obesity, diabetes and the metabolic syndrome, i.e. in a large part of the general population. During fasting, RCs correspond to the cholesterol content of the VLDL and their partially depleted triglyceride remnant containing apoB-100. Conversely, in non-fasting conditions, the RCs include also the cholesterol present in the chylomicrons deriving from the intestinal absorption of dietary fats containing apoB-48. In summary, we can consider RCs the total plasma cholesterol minus the HDL-cholesterol and the LDL-cholesterol, that is, all the cholesterol present in the VLDL, in the chylomicrons and in their remnants. Numerous evidence suggests a role of RCs in the development of atherosclerosis. RCs easily pass the arterial wall and bind to the connective matrix stimulating the progression of smooth muscle cells and the proliferation of resident macrophages. They can also induce endothelial dysfunction, production of adhesion molecules, platelet activation, increased expression of CD40 and metalloproteins and low-grade inflammation. Further studies are needed on the effects of drugs on RC levels and clinical trials to evaluate the efficacy of RC reduction on cardiovascular events.

Keywords: *Cholesterol remnants, triglyceride-rich lipoproteins, residual risk; arteriosclerosis.*

Indirizzo per la corrispondenza

Francesco Angelico
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie
Infettive - Sapienza Università di Roma
Clinica Medica 1 - Policlinico Umberto 1
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: francesco.angelico@uniroma1.it

Il "rischio residuo"

La prevenzione primaria e secondaria degli eventi coronarici ottenuta attraverso la riduzione del colesterolo LDL ha rappresentato uno dei più importanti risultati della medicina nel corso degli ultimi 30

Bullet Points

- I trial clinici con statine hanno dimostrato la presenza di un “rischio cardiovascolare residuo” nei soggetti trattati a “target” per il colesterolo-LDL.
- Il “rischio residuo” è in gran parte dovuto alle componenti lipidiche diverse dalle LDL ed in particolare ai *remnants* del colesterolo e alle lipoproteine ricche in trigliceridi sia in condizioni di digiuno che di non digiuno.
- I *remnants* del colesterolo sono costituiti dal colesterolo plasmatico totale meno il colesterolo-HDL ed il colesterolo-LDL; essi corrispondono a tutto il colesterolo presente nelle VLDL, nei chilomicroni e nei loro *remnants*.
- Numerose evidenze sperimentali suggeriscono un ruolo dei *remnants* nello sviluppo dell’arteriosclerosi.
- Studi epidemiologici nei quali i *remnants* del colesterolo sono stati misurati anche in condizioni di non digiuno dimostrano una associazione indipendente con gli eventi cardiovascolari.

anni. I risultati dei grandi trials con statine hanno dimostrato in modo convincente che i valori elevati di colesterolo LDL sono un fattore causale per lo sviluppo dell’arteriosclerosi e sono legati al rischio cardiovascolare in modo dose-dipendente. Pertanto, tutte le principali Linee-guida sulla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria indicano nella riduzione dei livelli della colesterolemia LDL il principale target delle strategie terapeutiche (1, 2). Tuttavia, anche dopo trattamento massimale con statine e/o con terapia ipolipemizzante di combinazione, permane spesso un significativo rischio cardiovascolare residuo.

Così, nel corso degli ultimi anni, è stata sottolineata l’importanza del controllo del “rischio residuo”, ossia del rischio cardiovascolare nei soggetti che in corso di terapia ipocolesterolemizzante hanno raggiunto il “target” per i valori del colesterolo LDL (3). Ciò è apparso molto evidente anche negli studi di intervento sulla colesterolemia condotti mediante terapia intensiva con statine nei quali l’incidenza di

eventi cardiovascolari è rimasta piuttosto elevata. Probabilmente, per questi pazienti ad alto rischio, non è sufficiente raggiungere il target suggerito di colesterolo LDL, ma, potrebbe essere più indicato sostituire il colesterolo LDL con target di concentrazione di apoproteina B-100, che fornisce una stima più accurata del numero delle molecole di LDL.

Il “rischio residuo” è in parte legato alla presenza di altri fattori di rischio, tra i quali, principalmente, l’ipertensione arteriosa, il diabete e tutte le condizioni che determinano una infiammazione cronica di basso grado ed in parte ad una non sufficiente riduzione del colesterolo LDL in rapporto al livello di rischio. Tuttavia, tale rischio, in particolare, sembra essere legato agli elevati livelli plasmatici delle lipoproteine ricche in trigliceridi (LRT) e ai bassi valori delle HDL (4). Infatti, i pazienti con rischio cardiovascolare elevato hanno spesso un profilo lipoproteico caratterizzato dalla presenza di elevati valori di lipoproteine ricche in trigliceridi, ridotti livelli di colesterolo HDL e presenza di LDL più piccole e dense (5, 6) Tale fenotipo lipoproteico è molto frequente nei soggetti con la sindrome metabolica e/o il diabete di tipo 2, nell’obesità e nella steatosi epatica non alcolica, cioè nelle condizioni di insulino-resistenza nelle quali può almeno in parte spiegare l’elevato rischio cardiovascolare. In particolare, è l’obesità la principale causa dell’elevazione dei livelli delle LRT nella popolazione. Sulla base di queste osservazioni, le Linee-guida più recenti (7, 8) indicano nel colesterolo non-HDL il secondo target di intervento dopo il colesterolo LDL, soprattutto nei soggetti con valori elevati di trigliceridemia, nei soggetti obesi, nei diabetici e in quelli con la sindrome metabolica, ossia in una larga parte della popolazione generale. Il colesterolo non-HDL comprende il colesterolo

contenuto in tutte le lipoproteine aterogene, lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), lipoproteine a densità intermedia (IDL), chilomicroni e loro *remnants*, apolipoproteina(a) (9).

Si ritiene oggi che i *remnants* del colesterolo (RC) siano una delle più importanti componenti del colesterolo non-HDL e possano pertanto costituire un nuovo ed emergente fattore di rischio cardiovascolare e possibile target negli interventi di prevenzione cardiovascolare.

La misura dei lipidi non a digiuno

Tradizionalmente, nella pratica clinica i lipidi plasmatici sono stati sempre valutati a digiuno e solo i profili lipidemici misurati a digiuno sono stati presi in considerazione per la valutazione del rischio cardiovascolare e per la caratterizzazione delle dislipidemie primitive e secondarie. Inoltre, la classificazione delle dislipidemie si è sempre basata su determinazioni dei lipidi effettuate a digiuno, così come i risultati dei trial clinici e i conseguenti target terapeutici di colesterolo LDL indicati dalle Linee-guida. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni, da più Autori è stato raccomandato di misurare i lipidi in condizioni di non digiuno (10-14). Ad oggi, la valutazione dei lipidi in condizioni di non digiuno è raccomandata solo in Danimarca, dove non è richiesto il digiuno per l'esecuzione di un profilo lipidico standard e dove viene offerta ai medici la possibilità di ripetere la determinazione dei trigliceridi a digiuno se i valori superano i 350 mg/dl (14). Ciò offre evidenti vantaggi a medici e pazienti, soprattutto da un punto di vista organizzativo.

Recentemente, l'European Atherosclerosis Society e l'European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine hanno concluso che la misura dei lipi-

di plasmatici in condizioni di non digiuno offre una stima del rischio cardiovascolare valida almeno quanto quella effettuata a partire dal valore dei lipidi misurati a digiuno (14).

Si sottolineava inoltre come il digiuno non sia sempre necessario per una corretta valutazione dei lipidi.

D'altro canto, occorre considerare che la condizione di digiuno viene da tutti mantenuta per poche ore al giorno e la gran parte della giornata viene trascorsa in una situazione di non digiuno nella maggioranza delle persone che sono abituate a fare almeno tre pasti al giorno.

I remnants del colesterolo e le lipoproteine ricche in trigliceridi

Circa il 20% della popolazione generale presenta elevati valori di trigliceridemia e numerose evidenze indicano che i trigliceridi sono un fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari (15-17).

La trigliceridemia è fortemente correlata con la concentrazione delle LRT sia a digiuno che dopo i pasti. È stato suggerito che il rischio cardiovascolare associato alle LRT sia da riferirsi principalmente al loro contenuto in RC. Questi sono probabilmente i maggiori determinanti del rischio cardiovascolare dopo i livelli del colesterolo LDL. Infatti, la concentrazione plasmatica di *remnants* sembra correlata al rischio cardiovascolare in modo indipendente dal colesterolo LDL.

In condizioni di digiuno i RC corrispondono al contenuto di colesterolo presente nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) sintetizzate nel fegato e nei loro *remnants* parzialmente impoveriti di trigliceridi (IDL), contenenti apoB-100. Viceversa, in condizioni di non digiuno, i RC comprendono, oltre al colesterolo delle lipoproteine sopra definite, anche il

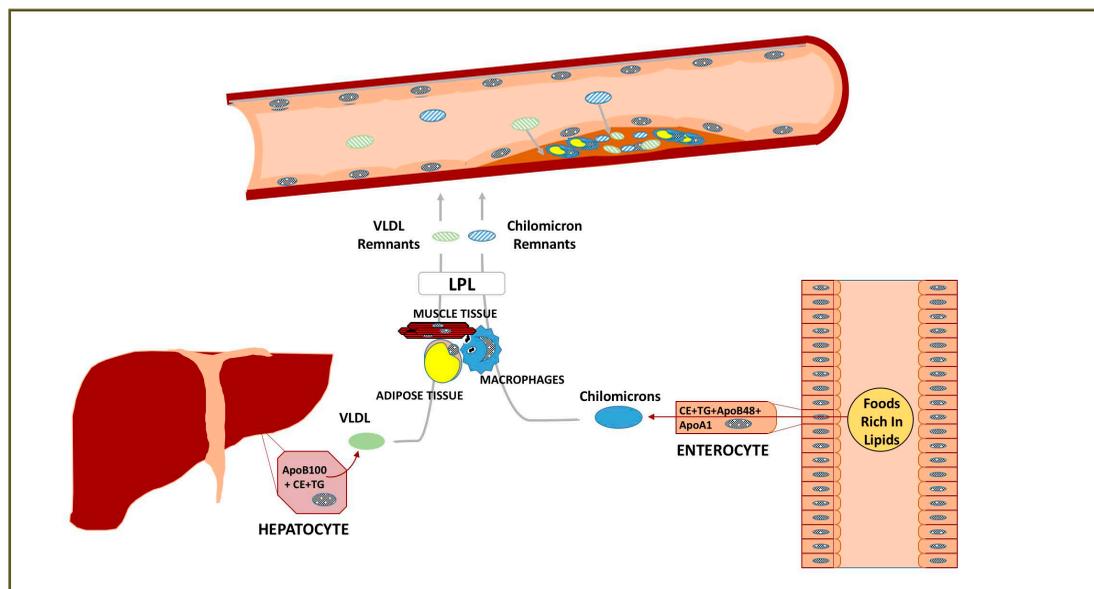


Figura 1 - Remnants del colesterolo e aterosclerosi.

Durante il periodo post-prandiale, gli enterociti arricchiscono di trigliceridi un core preconstituito di ApoB-48, Apo-A1, esteri di colesterolo (CE) e trigliceridi (TG) portando alla formazione dei chilomicroni che vengono immessi in circolo tramite il sistema linfatico intestinale. Nel fegato, indipendentemente dai pasti, gli epatociti sintetizzano ed immettono nella circolazione generale VLDL a partire da CE, TG e apoB-100. Le lipoproteinlipasi (LPL) circolanti e tissutali idrolizzano i trigliceridi delle VLDL e dei chilomicroni trasformandoli rispettivamente in VLDL/IDL *remnants* e chilomicroni *remnants*. L'insieme del colesterolo contenuto in queste lipoproteine ricche in trigliceridi costituisce i *remnants* del colesterolo. A causa delle piccole dimensioni, i *remnants* penetrano facilmente la parete arteriosa e si accumulano nel sotto-endotelio causando infiammazione, attivazione dei macrofagi e delle piastrine e progressione della placca.

colesterolo presente nei chilomicroni derivanti dall'assorbimento intestinale dei grassi alimentari, contenenti apoB-48. In sintesi, possiamo considerare RC tutto il colesterolo plasmatico meno il colesterolo HDL ed il colesterolo LDL, ossia, tutto il colesterolo presente nelle VLDL, nei chilomicroni e nei loro *remnants*, definite globalmente lipoproteine ricche in trigliceridi. Le lipoproteine *remnant-like* sono sempre presenti nella circolazione, sia in condizioni di digiuno che di non digiuno. Esse costituiscono un gruppo eterogeneo di lipoproteine con variabili dimensioni e composizione. Tali ultime caratteristiche sono fortemente correlate con la concentrazione plasmatica dei trigliceridi (Figura 1).

Come misurare i remnants del colesterolo

Una misurazione accurata dei RC è difficile a causa della loro eterogeneità in termini di composizione, dimensioni e densità, nonché per la loro rapida metabolizzazione. La misurazione diretta della concentrazione dei RC mediante la separazione delle lipoproteine con l'ultracentrifugazione o l'elettroforesi su gel di policrilamide è complessa e viene raramente effettuata in ambito clinico. Ugualmente, la valutazione diretta del colesterolo VLDL viene raramente eseguita. Pertanto, nella pratica clinica ed in ambito epidemiologico, e solo in condizioni di digiuno, è stato proposto di calcolare

in modo approssimativo i livelli plasmatici di RC sottraendo al colesterolo totale i valori del colesterolo HDL e quelli del colesterolo LDL. Quest'ultimo viene stimato per mezzo della formula di Friedwald (15) che considera un rapporto di 1 a 5 fra il contenuto di colesterolo e di trigliceridi nelle VLDL in condizioni di digiuno. Se si escludono le forme di ipertrigliceridemia severa nella quali la stima del colesterolo LDL mediante la formula di Friedwald è inapplicabile, in tutti gli altri casi la determinazione dei RC è facilmente applicabile partendo da valori di laboratorio di routine, semplici da ottenere. In tale modo è possibile calcolare facilmente i livelli degli RC plasmatici partendo dai dati di un profilo lipidico standard senza aggiunta di costi. Recentemente, è stato proposto un nuovo metodo per il calcolo del colesterolo LDL a digiuno, che ne consente una più accurata stima dei valori rispetto a quelli derivati dalla formula di Friedwald. Tale metodo è particolarmente utile nelle condizioni di bassa colesterolemia LDL e di ipertrigliceridemia che si osservano con frequenza sempre maggiore in conseguenza delle terapie sempre più efficaci del colesterolo LDL e della crescente prevalenza dell'obesità e della sindrome metabolica (19). Tale nuovo calcolo si basa sulla correzione del rapporto colesterolo VLDL/trigliceridi, che nella formula di Friedwald viene calcolato 1:5, sulla base dei valori individuali del colesterolo non-HDL e dei trigliceridi.

Da numerosi anni è stato sviluppato un metodo quantitativo per la valutazione della concentrazione dei RC a digiuno basato sulla immunoseparazione delle particelle *remnant-like* del siero mediante l'impiego di anticorpi monoclonali per l'apo B-100 e l'apoA1 (20, 21).

Più complessa la valutazione dei RC in condizioni di non digiuno nelle quali ai

remnant delle LRT si aggiungono quelli derivanti dai chilomicroni di origine intestinale. In tale situazione, i RC sono correlati fortemente con i livelli dei trigliceridi che variano in funzione della composizione lipidica dei pasti e delle ore di digiuno dall'ultimo pasto. Infatti, dopo l'assunzione di un pasto grasso si osserva un rapido aumento dei livelli plasmatici di apo B-48 e di colesterolo e trigliceridi delle LRC, mentre non si assiste ad un aumento postprandiale dei valori di apoB-100 e di colesterolo LDL.

Ciò supporta fortemente la tesi che la causa fondamentale dell'ipertrigliceridemia postprandiale sia dovuta all'aumento dei livelli dei *remnant* dei chilomicroni. Per questo motivo i livelli postprandiali dell'apoB-48 potrebbero essere utilizzati come un marker molto sensibile per la valutazione dell'ipertrigliceridemia nello stato di non-digiuno, utilizzando anticorpi monoclonali anti apoB-48.

Tuttavia, i livelli circolanti di RC variano di poco fra il digiuno e il periodo postprandiale. Pertanto, anche nel caso di un campione di plasma prelevato non a digiuno, è ugualmente possibile effettuare una stima accurata dei livelli di RC sottraendo al colesterolo totale i valori del colesterolo HDL e quelli del colesterolo LDL valutato con la formula di Friedwald o misurato direttamente nel caso si sia in presenza di una ipertrigliceridemia severa.

Ad oggi, nella maggior parte degli studi gli RC sono stati valutati solo in condizioni di digiuno e abbiamo poche informazioni relative alla loro concentrazione durante il periodo postprandiale. Entrambi aumentano dopo assunzione di un pasto grasso in maniera più evidente nei soggetti con alterazioni primitive o secondarie del metabolismo delle lipoproteine e nei soggetti con insulino-resi-

stenza. Tuttavia, attualmente, non disponiamo ancora di un test da carico orale standardizzato di lipidi per la valutazione delle alterazioni di lipidi durante la fase postprandiale.

Remnants del colesterolo ed eventi cardiovascolari

Numerose ricerche hanno preso in esame il potenziale aterogeno dei RC (*Tabella 1*). Nel 2001 veniva descritta una associazione positiva, indipendente dai tradizionali fattori di rischio, fra i livelli di *remnant* delle LRT e la prevalenza di cardiopatia ischemica in un campione di donne studiate nell'ambito del Framingham Heart Study (21). Successivamente, Fukuscima et al. (22) dimostravano che aumentati livelli di colesterolo LRT erano un significativo ed indipendente fattore di rischio per la cardiopatia ischemica e per il diabete mellito di tipo 2.

Ma è in Danimarca che sono stati realizzati i più ampi studi sul ruolo predittivo delle LTR sugli eventi cardiovascolari. Così, in una ricerca condotta per 22 anni su 90.000 soggetti residenti in Danimarca, gli aumenti progressivi dei RC e del colesterolo LDL misurati in condizione di non digiuno erano associati in modo simile con l'aumentato rischio di cardiopatia ischemica e di infarto del miocardio; tuttavia, solo l'aumento dei RC risultava associato con la mortalità per tutte e cause (23, 24).

In questo studio è stato stimato che i soggetti con i più alti livelli (>43 mg/dl) di RC misurati non a digiuno, rispetto a quelli con i valori più bassi (<15 mg/dl), avevano un rischio di cardiopatia ischemica di 2/3 volte superiore (23). In particolare, si dimostrava che un aumento di 1 mmol/l (39 mg) dei RC in condizioni di non digiuno corrisponde ad un rischio

aumentato di 2,8 volte per malattia coronarica (23, 24). Un successivo studio sempre condotto in Danimarca su una corte di 5414 pazienti con cardiopatia ischemica mostrava una associazione fra livelli calcolati e/o misurati di RC in condizioni di non digiuno e la mortalità per tutte le cause, mentre una simile associazione non si osservava per i livelli di colesterolo LDL (25).

In modo simile, in una casistica di pazienti con cardiopatia coronarica e valori di colesterolo LDL <100 mg/dl in corso di terapia, i valori del colesterolo delle LRT era predittivo di eventi coronarici ipotizzando nei RC un possibile nuovo target della terapia del "rischio residuo" (26). Simili risultati, sempre in Giappone, venivano riportati da Kugiyana C, et al. in 153 pazienti con cardiopatia coronarica (27).

In un ulteriore studio condotto in Giappone, i livelli a digiuno dei RC erano predittori indipendenti di ricorrenza di eventi cardiovascolari in pazienti con sindrome coronarica trattati con statine; inoltre, nei medesimi pazienti i valori elevati di RC aumentavano il valore prognostico dei tradizionali fattori di rischio, rendendo la loro determinazione utile per una migliore definizione del rischio cardiovascolare (28). In una successiva ricerca dei medesimi Autori, elevati livelli a digiuno di RC erano predittivi di eventi cardiovascolari anche in una casistica di soggetti con diabete tipo 2 e insufficienza renale cronica indipendentemente dai fattori di rischio classici (29).

Inoltre, il colesterolo delle LRT, in particolare il colesterolo delle IDL, era predittivo di eventi cardiovascolari in prevenzione primaria in due campioni di popolazione di soggetti di colore (Jackson Heart Study) e di razza bianca (Framingham Offspring Cohort Study) negli USA durante un follow-up di 8 anni (30).

Tabella I - Principali studi epidemiologici sui remnants del colesterolo (RC) ed eventi cardiovascolari.

Studio	Casistica	Risultati
<i>Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease</i> Kugiyama K, et al. doi:10.1161/01.CIR.99.22.2858	135 pazienti affetti da coronaropatia seguiti nel tempo per un massimo di 36 mesi	I pazienti con valori di RC più elevati hanno sviluppato più frequentemente una ricorrenza di eventi coronarici [I terzile vs III terzile: HR, 5,91; 95% CI, 2,0 to 17,2]
<i>Prognostic value of remnant-like lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus</i> Fukushima H, et al. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.074	120 pazienti affetti da coronaropatia e diabete mellito di tipo 2 seguiti nel tempo per un massimo di 24 mesi	I pazienti con valori di RC più elevati hanno sviluppato più frequentemente una ricorrenza di malattia coronarica [I quartile vs altri: HR 2,2; 95% CI, 1,2 to 6,4]
<i>Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? the Honolulu Heart Study</i> Imke C, et al. doi:10.1161/01.ATV.0000173310.85845.7b	1156 uomini Giapponesi-Americani di età compresa tra i 60 e gli 82 anni seguiti per 17 anni	Nell'analisi multivariata, i RC erano correlati con l'incidenza degli eventi coronarici indipendentemente dai fattori di rischio non lipidici e dalla colesterolemia HDL e LDL. I remnants del colesterolo correlavano con la trigliceridemia.
<i>Predictive value of remnant lipoprotein for cardiovascular events in patients with coronary artery disease after achievement of LDL-cholesterol goals</i> Nakamura T, et al. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.040	560 pazienti affetti da coronaropatia, in terapia ipolipemizzante e a target per LDL-c (NdA: al momento dello studio target di LDL-c < 100 mg/dl), seguiti mediamente per 33 mesi	I valori dei RC erano superiori al colesterolo non-HDL nella predizione degli eventi cardiovascolari in pazienti coronaropatici con colesterolo LDL < 100 mg/dl in corso di terapia con statine [Come variabile continua espressa in mg/dl: HR 1,74; 95% IC 1,31-2,32]
<i>High remnant lipoprotein predicts recurrent cardiovascular events on statin treatment after acute coronary syndrome</i> Nguyen SV, et al. doi:10.1253/circj.CJ-14-0380	190 pazienti giapponesi affetti da coronaropatia, ed in trattamento con statine, seguiti nel tempo per un massimo di 70 mesi.	Elevati livelli di RC (5,4 mg/dl) dosati a digiuno si associavano ad un maggior rischio di ricorrenza di eventi coronarici [>5,4 mg/dl: HR 2,94; 95% IC 1,40-6,18]
<i>Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies</i> Joshi PH, et al. doi:10.1161/JAHA.115.002765	4932 pazienti derivanti dagli studi Framingham e Jackson Heart Study, seguiti per almeno 8 anni.	Elevati livelli di RC si associavano ad un maggior rischio di eventi ischemici cardiaci [Per ogni SD: HR 1,23; 95% IC 1,06-1,47]
<i>Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease</i> Nguyen SV, et al. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.04.011	365 pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia cronica seguiti per un periodo medio di 45 mesi	Elevati valori di RC misurati a digiuno (4,3 mg/dl) si associavano ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari [>4,3 mg/dl: HR 1,30; 95% IC 1,0,4-1,63]
<i>Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease</i> Saeed A, et al. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.050	9334 soggetti seguiti nel tempo per un massimo di 16 anni	I valori dei RC risultavano associati all'incidenza di eventi cardiovascolari all'analisi univariata ma non dopo correzione per i classici fattori di rischio

Infine, in una post-hoc analisi dei dati del trial TNT (atorvastatina 80 mg *vs* 10 mg in pazienti con cardiopatia ischemica stabile), i valori a digiuno del colesterolo delle LRT correlavano positivamente con gli eventi cardiovascolari; inoltre, la riduzione di 1DS dei RC mediante atorvastatina si associava a riduzioni dell'incidenza di eventi cardiovascolari indipendentemente dalla riduzione del colesterolo LDL e simile a quella ottenuta con la riduzione di 1DS della colesterolemia LDL (31). Parzialmente in contrasto sono i dati dell'Honolulu Heart Study nel quale i RC predicavano gli eventi cardiovascolari in modo indipendente solo nel sottogruppo di soggetti con ipertrigliceridemia (32).

Ugualmente in contrasto i risultati di in un follow-up di 16 anni di un campione di 9334 uomini e donne senza precedenti eventi cardiovascolari (ARIC Study) nel quale i RC erano significativamente correlati con la trigliceridemia e con il diabete all'ingresso; tuttavia, al follow-up, i RC non erano significativamente associati con l'incidenza di eventi cardiovascolari dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio (33).

Remnants del colesterolo e arteriosclerosi

Numerose evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono un ruolo degli elevati livelli di RC nello sviluppo dell'arteriosclerosi (*Figura 1*).

Durante il periodo di digiuno, vi è una forte correlazione fra i livelli plasmatici dei RC e delle lipoproteine ricche in trigliceridi e la trigliceridemia. Dopo un pasto ricco in lipidi, la lipolisi dei chilomicroni intestinali induce la produzione di *remnant* che aumentano in modo significativo e proporzionale con il livello della trigliceridemia a digiuno.

Tuttavia, nei pazienti con differenti forme di ipertrigliceridemia, i RC aumentano in modo simile a parità di valori di trigliceridi (34). A causa delle più grandi dimensioni, le lipoproteine ricche in trigliceridi trasportano da 5 a 20 volte più colesterolo rispetto alle LDL. I livelli plasmatici dei RC correlano significativamente con le LDL piccole e dense e con l'alterata tolleranza glicidica (35).

Diversamente dai chilomicroni e dalle VLDL che per le ampie dimensioni non penetrano la parete dei vasi, e analogamente alle LDL, i *remnant* delle LRT passano facilmente la parete delle arterie e vengono trattenuti al loro interno, dove si legano alla matrice connettivale. La loro presenza stimola la progressione delle cellule muscolari lisce e la proliferazione dei macrofagi residenti (36, 37). Tuttavia, a differenza delle LDL, le LRT vengono degradate direttamente dai macrofagi in assenza di modificazioni di tipo ossidativo contribuendo in tal modo alla formazione e progressione della placca. I RC possono anche indurre disfunzione endoteliale, la produzione di molecole di adesione e l'attivazione piastrinica, nonché aumentare l'espressione di CD40 e di metalloproteine (38, 39).

Infine, elevati livelli di RC non a digiuno possono aumentare l'espressione di interleuchine e citochine infiammatorie, aumentare la risposta infiammatoria dei monociti e indurre la comparsa di un quadro di infiammazione cronica di basso grado, che, al contrario, non si osserva in presenza di elevati livelli di colesterolo LDL (40, 41). Quest'ultimo aspetto, in particolare è stato descritto in un ampio studio di soggetti danesi (41) che ha dimostrato la presenza di una associazione causale tra elevate concentrazioni di RC e la presenza di infiammazione di basso grado, ma non tra lo stesso tipo di infiam-

mazione ed elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL.

Nel complesso, l'accumulo di RC nella parete arteriosa è molto aterogeno e spiega la forte relazione fra i livelli di RC circolanti e il rischio cardiovascolare.

Prospettive terapeutiche

Le modifiche dello stile di vita, ed in particolare il controllo del sovrappeso corporeo e dell'obesità mediante modifiche della dieta e l'incremento dell'attività fisica abituale costituiscono la prima linea di intervento nei confronti dei livelli plasmatici elevate di RC e di LTR. In questo contesto la Dieta Mediterranea si è dimostrata efficace nel migliorare il profilo lipidico. Tuttavia, ad oggi pochi studi hanno valutato gli effetti della dieta Mediterranea sui livelli dei RC. Recentemente, nell'ambito dello studio PREDIMED, l'aderenza alla dieta Mediterranea, in particolare se arricchita con l'olio extravergine di olive, diminuiva l'aterogenicità delle LDL e la concentrazione dei RC in soggetti ad alto rischio cardiovascolare (42). Al contrario, un intervento nutrizionale di breve termine mediante la Dieta Mediterranea in soggetti con la sindrome metabolica, pur efficace sulla riduzione del colesterolo LDL, mostrava effetti trascurabili sulla concentrazione e cinetica delle VLDL, tranne che in presenza di significative riduzioni del peso corporeo (43).

Maggiori incertezze riguardano gli effetti della terapia farmacologica ipolipemizzante sulla concentrazione plasmatica dei RC e delle LRT. Un trattamento efficace non è stato ancora individuato e pochi studi, in particolare, hanno preso in considerazione i livelli plasmatici dei RC in condizioni di non digiuno. In una casistica

di soggetti con iperlipidemia combinata ed elevati livelli plasmatici di RC a digiuno, il trattamento con atorvastatina e con rosuvastatina produceva significative riduzioni dei livelli plasmatici dei RC, mentre non si osservava tale effetto dopo terapia con pravastatina (44). Più recentemente, una serie di studi con gli inibitori del PCSK9 dimostrava un modesto effetto sul metabolismo delle LRT negando pertanto per questa categoria di farmaci un potenziale utilizzo per il controllo del "rischio residuo" (45).

Recentemente, in uno studio condotto su 80 soggetti normolipidemicici sottoposti ad un pasto grasso, l'atorvastatina riduceva le concentrazioni dell'apoB-48 sia a digiuno che dopo il pasto, mentre l'evolcumab non aveva alcun effetto sul metabolismo dell'apoB-48 (46).

Più promettenti i risultati ottenuti con l'ezetimibe, che è in grado di ridurre l'aumento post-prandiale delle LRT e dell'apoB-48 (47). Molto dubbi sono gli effetti della terapia con fibrati e della supplementazione con acidi grassi omega-3.

Alla luce di queste poche evidenze, vi è urgente bisogno di studi futuri finalizzati alla valutazione dell'effetto dei farmaci sul colesterolo non LDL e non HDL, che costituisce una delle più importanti componenti del cosiddetto "rischio residuo". In particolare, tali studi dovrebbero essere attuati in soggetti con elevati livelli di RC e LRT, quali i soggetti obesi, con la sindrome metabolica o il diabete tipo 2, nei quali il "rischio" residuo è particolarmente elevato.

Infine, sono necessari trials clinici randomizzati che dimostrino se la riduzione dei RC a digiuno o durante il periodo post prandiale sia in grado di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari.

Questionario di auto-apprendimento

A. Cosa è il “rischio cardiovascolare residuo”?

1. Il rischio cardiovascolare nei soggetti a target per il colesterolo LDL
2. Il rischio cardiovascolare dopo una sindrome coronarica acuta
3. Il rischio cardiovascolare dopo il controllo ottimale di tutti i fattori di rischio
4. Tutte le precedenti

B. A cosa corrispondono i remnants del colesterolo in condizioni di digiuno?

1. Colesterolo totale – colesterolo HDL
2. Colesterolo totale – colesterolo HDL – trigliceridi/5
3. Colesterolo totale – colesterolo HDL – colesterolo LDL
4. Colesterolo totale – colesterolo HDL + colesterolo VLDL

C. Elevati livelli di remnants di colesterolo si associano ad aumentato rischio di:

1. Eventi cardiovascolari
2. Eventi cardiovascolari ricorrenti
3. Eventi cardiovascolari nel diabete
4. Tutte le precedenti

D. Elevati livelli di remnants di colesterolo si associano a:

1. Ridotta espressione di CD40
2. Aumentata espressione di citochine infiammatorie
3. Ridotta attivazione piastrinica
4. Inibizione della proliferazione dei macrofagi residenti

E. Nelle VLDL, in condizioni di digiuno, il rapporto fra colesterolo e trigliceridi è:

1. 1:3
2. 1:4
3. 1:5
4. 1:6

*Risposte corrette:
A1, B3, C4, D2, E3*

RIASSUNTO

I trial clinici con statine hanno dimostrato la presenza di un “rischio cardiovascolare residuo” anche nei soggetti trattati a “target” per il colesterolo-LDL. Tale rischio è in parte legato al controllo di altri fattori di rischio, ma soprattutto delle componenti lipidiche diverse dalle LDL ed in particolare ai *remnants* del colesterolo (RC) e alle lipoproteine ricche in trigliceridi in condizioni di digiuno e non digiuno. Ciò è di particolare importanza nei soggetti con ipertrigliceridemia, negli obesi, nei diabetici e nella sindrome metabolica, ossia in una larga parte della popolazione generale. Durante il digiuno, i RC corrispondono al contenuto di colesterolo delle VLDL e dei loro *remnants* parzialmente impoveriti di trigliceridi, contenenti apoB-100. Viceversa, in condizioni di non digiuno, i RC comprendono anche il colesterolo presente nei chilomicroni derivanti dall’assorbimento intestinale dei grassi alimentari, contenenti apoB-48. In sintesi, possiamo considerare RC il colesterolo plasmatico totale meno il colesterolo-HDL ed il colesterolo-LDL, ossia, tutto il colesterolo presente nelle VLDL, nei chilomicroni e nei loro *remnants*. Numerose evidenze suggeriscono un ruolo dei RC nello sviluppo dell’arteriosclerosi. I RC passano facilmente la parete arteriosa e si legano alla matrice connettivale stimolando la progressione delle cellule muscolari lisce e la proliferazione dei macrofagi residenti. Possono anche indurre disfunzione endoteliale, produzione di molecole di adesione, attivazione piastrinica, aumento dell’espressione di CD40 e di metalloproteine e infiammazione di basso grado. Sono necessari ulteriori studi sugli effetti dei farmaci sui livelli dei RC e trials clinici per valutare l’efficacia della riduzione dei RC sugli eventi cardiovascolari.

Parole chiave: *Remnants del colesterolo, lipoproteine ricche in trigliceridi, rischio residuo, arteriosclerosi.*

Bibliografia

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2016; 253: 281-344.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 129 (Suppl. 2): S1-45, 2014.
- Vannuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med*. 6 (Suppl. 1): 45-51, 2011
- Ferrari R, Catapano AL. Residual cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2016; (Suppl. 18, Suppl. C).
- Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, et al. Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e005549.
- Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016; 62: 593-604.
- US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *JAMA*. 2016; 316: 1997-2007.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-2381.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36: 2220-2228.
- Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipid profiles: the way of the future. *Clin Chem*. 2015; 61: 1123-1125.
- Mora S. Nonfasting for routine lipid testing: from evidence to action. *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 1005-1006.
- Gaziano JM. Should we fast before we measure our lipids? *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1705-1706.
- Eckel RH. LDL cholesterol as a predictor of mortality, and beyond: to fast or not to fast, that is the question? *Circulation*. 2014; 130: 528-529.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. E Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2016; 62: 930-946.
- Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2016; 12: 171-183.
- Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: 95-109.
- Marcoux C, Hopkins PN, Wang T, et al. Remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels of hypertriglyceridemic patients in the fed and fasted state. *J Lipid Res*. 2000; 41: 1428-1436.
- Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499-502.
- Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, et al. Fasting versus non fasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation*. 2018; 137: 10-19.
- Nakada Y, Kurosawa H, Tohyama J, et al. Increased remnant lipoprotein in patients with coronary artery disease - evaluation utilizing a newly developed remnant assay, remnant lipoproteins cholesterol homogenous assay (RemL-C). *J Atheroscler Thromb*. 2007; 14: 56-64.
- McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 229-236.
- Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, et al. Prognostic value of remnant-like lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2219-2224.
- Varbo A, Benn M, Tybjarg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 427-436.
- Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol *vs* extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in

- 90000 individuals from the general population. *Clin Chem.* 2015; 61: 533-543.
25. Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, et al. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin Chem.* 2016; 62: 593-604.
 26. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999; 99: 2858-2860.
 27. Nakamura T, Obata JE, Hirano M, et al. Predictive value of remnant lipoprotein for cardiovascular events in patients with coronary artery disease after achievement of LDL-cholesterol goals. *Atherosclerosis.* 2011; 218: 163-167.
 28. Nguyen SV, Nakamura T, Kugiyama K. High remnant lipoprotein predicts recurrent cardiovascular events on statin treatment after acute coronary syndrome. *Circ J.* 2014; 78: 2492-2500.
 29. Nguyen SV, Nakamura T, Uematsu M, et al. Remnant lipoproteinemia predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Cardiol.* 2017; 69: 529-535.
 30. Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, et al. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2011; 5: e002765.
 31. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Circulation* 2018 (Epub ahead of print).
 32. Imke C, Rodriguez BL, Grove JS, et al. Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1718-1722.
 33. Saeed A, Feofanova EV, Yu B, et al. Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides and incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 156-159.
 34. Marcoux C, Hopkins PN, Wang T, et al. Remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels of hypertriglyceridemic patients in the fed and fasted state. *J Lipid Res.* 2000; 41: 1428-1436.
 35. Masuda D, Yamashita S. Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24: 95-109.
 36. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal.* 2011; 32: 1345-1361.
 37. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima –inner-media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 534-542.
 38. Bertelot Moens SJ, Verweij SL, Scizler JG, et al. Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and multilevel cellular immune response in humans. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 37: 969-975, 2017.
 39. Doi H, Kugiyama K, Oka H, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation.* 2000; 102: 670-676.
 40. Wang YI, Bettaieb A, Sun C, et al. Triglyceride-rich lipoprotein modulates endothelial vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 expression via differential regulation of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One.* 2013; 8: e78322.
 41. Varbo A, Benn M, Tybjarg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation.* 2013; 128: 1298-1309.
 42. Hernández Á, Castañer O, Goday A, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res.* 2017; 61: Epub May 2.
 43. Richard C, Couture P, Ooi EMM, et al. Effect of Mediterranean Diet With and Without Weight Loss on Apolipoprotein B100 Metabolism in Men With Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 433-438.
 44. Stein DT, Devaraj S, Balis D, et al. Effect of statin therapy on remnant lipoprotein cholesterol levels in patients with combined hyperlipidemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 2026-2031.
 45. Dijk W, Le May C, Canou B, Beyond LDL: what role for PCSK9 in triglyceride-rich lipoprotein metabolism? *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29: 420-434.
 46. Chan DC, Watts GF, Somaratne R, et al. Comparative Effects of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) and Statins on Postprandial Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38: 1644-1655.
 47. Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *J Cardiol.* 2016; 67: 335-339.