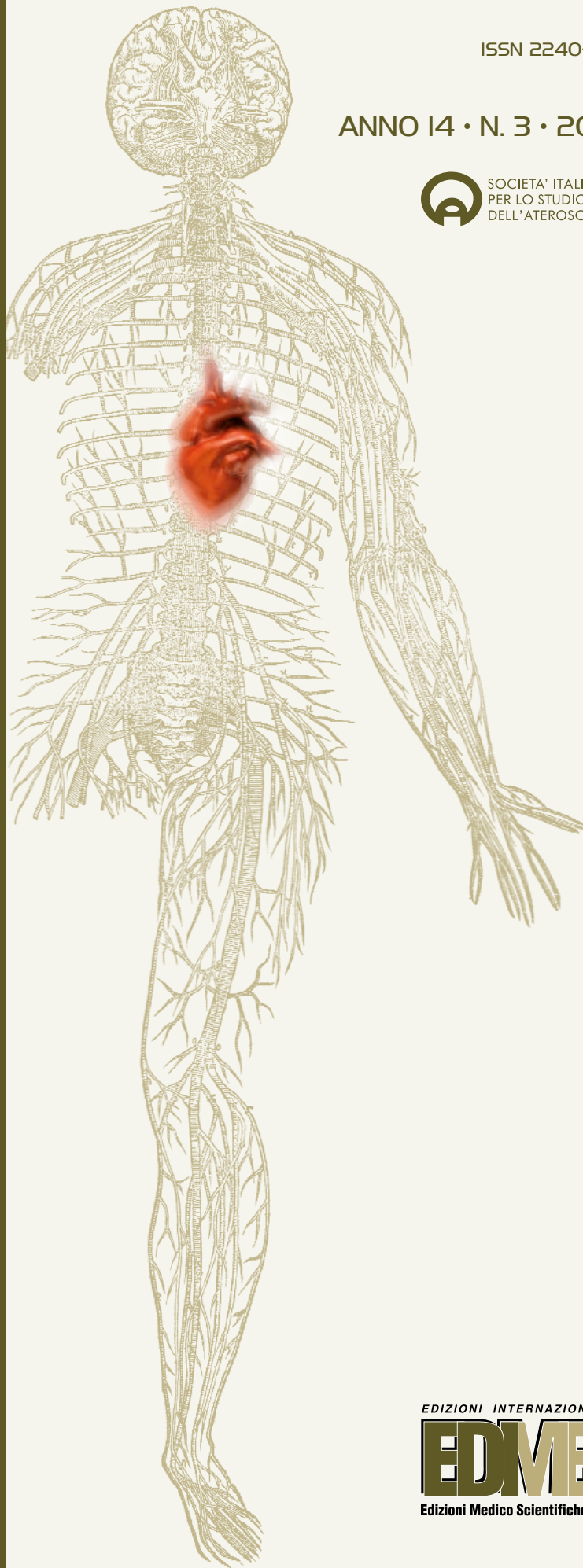


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

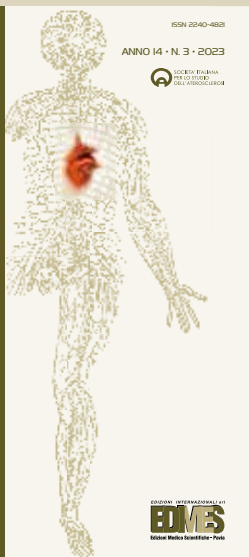
ANNO 14 • N. 3 • 2023

 SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttore scientifico
A.L. Catapano (Milano)

Editore
F. Angelico (Roma)

Vice Editori
M. Casula (Milano), D. Pastori (Roma)

Responsabili di area
Review e Linee Guida - P.E. Puddu (Roma)
Ricerca e Farmacologia - M. Gomaschi (Milano)
Studi Clinici - M. Pirro (Perugia)
Epidemiologia - S. Panico (Napoli)

Direttori emeriti
M. Averna, L. Cattin, G. Crepaldi
R. Fellin, E. Mannarino, E. Manzato
A. Mezzetti, G.F. Salvioli, A. Ventura

Gruppo giovani SISA
F. Baratta (Roma), S. Lugari (Parma),
A. Giammanco (Palermo)

Comitato di Redazione
A. Baragetti (Milano)
C.M. Barbagallo (Palermo)
A. Belfiore (Bari)
F. Bonacina (Milano)
M. Bucci (Chieti)
M. Del Ben (Roma)
O. Guardamagna (Torino)
M.R. Mannarino (Perugia)
T. Montalcini (Catanzaro)
L. Pisciotta (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
P. Tarugi (Modena)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale
E. Loggia
R. Zecca

Via Balzaretto, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it; GIA@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

Anno 14 • N. 3 • 2023

SOMMARIO

■ CONSENSUS

Documento di consenso sulla Lipoproteina(a)
della Società Italiana per lo studio dell'Aterosclerosi (SISA)..... 5
Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society
for the Study of Atherosclerosis (SISA)

*Giulia Chiesa, Maria Grazia Zenti, Andrea Baragetti, Carlo M. Barbagallo,
Claudio Borghi, Furio Colivicchi, Aldo P. Maggioni, Davide Noto,
Matteo Pirro, Angela A. Rivellesse, Tiziana Sampietro, Francesco Sbrana,
Marcello Arca, Maurizio Averna, Alberico L. Catapano*

■ FATTORI DI RISCHIO

I marcatori proteomici plasmatici oltre gli algoritmi per
la stima del rischio cardiovascolare: evidenze e prospettive..... 26
Plasma proteomics beyond the algorithms to estimate
the cardiovascular risk: Evidence and perspectives

Andrea Baragetti

■ TERAPIA

Aspetti clinici e molecolari relativi al metabolismo lipidico
e all'infiammazione degli SGLT2i nel paziente ad alto rischio
cardiovascolare..... 32
Clinical and molecular aspects of SGLT2i for the treatment
of high cardiovascular risk patients: focus on lipid metabolism
and inflammation

Umberto Capece, Fabrizia Bonacina

■ DIAGNOSTICA

Valutazione della placca vulnerabile con imaging
intracoronarico: implicazioni cliniche e prospettive future..... 44
Intracoronary imaging and vulnerable atherosclerotic plaque:
clinical implications and future research

Flavio Giuseppe Biccirè, Francesco Prati

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

Notizie dall'European Atherosclerosis Society (EAS) 2023 56
Manuela Casula

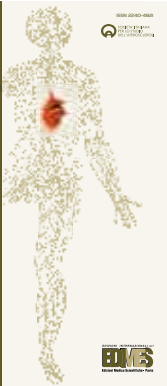
EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA
Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it



Consiglio Direttivo SISA

Alberico L. Catapano - *Presidente*
Carlo M. Barbagallo
Marco Bucci
Laura D'erasmo
Giuliana Fortunato
Luigi Gentile
Rossella Marcucci
Patrizia Suppressa
Maria Grazia Zenti
Marcello Arca - *Past President*
Matteo Pirro - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Riccardo Sarzani (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Gabriella Iannuzzo (Campania)
Daniele Pastori (Lazio)
Alberto Corsini (Lombardia)
Katia Bonomo
(Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)
Mauro Mantega (Sardegna)
Angelo Baldassare Cefalù
(Siculo-Calabria)
Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)
Marcello Rattazzi (Triveneto)
Massimo R. Mannarino (Umbria)



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

Redazione *GIA*
Via Balzaretto, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (*GIA*), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
 - 2) Autori e loro affiliazione
 - 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ CONSENSUS

Documento di consenso sulla Lipoproteina(a) della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Questo importante documento di consenso è stato prodotto da un ampio gruppo di esperti della SISA. Il documento prende in considerazione la lipoproteina(a) che costituisce un importante fattore di rischio lipidico aggiuntivo nell'ambito della valutazione del rischio cardiovascolare residuo. Il lavoro descrive la genetica e l'epidemiologia della Lp(a), insieme alle raccomandazioni per la sua misurazione. Inoltre, vengono descritti gli approcci terapeutici attuali ed emergenti per ridurre i livelli plasmatici.

Consensus document on Lipoprotein(a) of the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA)

This important consensus document was produced by a large panel of SISA members. The document concerns lipoprotein(a) which is considered as an important additional lipid risk factor for the assessment of residual cardiovascular risk. The expert panel describes the genetics and epidemiology of Lp(a), along with recommendations for its measurement. Furthermore, current and emerging therapeutic approaches to reduce its plasma levels are also described.

■ FATTORI DI RISCHIO

I marcatori proteomici plasmatici oltre gli algoritmi per la stima del rischio cardiovascolare: Evidenze e prospettive.

L'accurata predizione del rischio cardiovascolare costituisce uno degli aspetti più importanti nelle strategie di prevenzione cardiovascolare, con particolare rilievo nell'ambito della prevenzione primaria. Ciò implica la necessità di potere contare su metodologie diagnostiche sempre più complesse e integrate tra di loro. Particolare importanza assume l'analisi di alcune proteine del plasma (proteomica), che accoppiata con i risultati di analisi di imaging ("radiomica") consente di generare pannelli di marcatori di rischio per l'impostazione di interventi precoci di prevenzione.

Plasma proteomic markers beyond algorithms for cardiovascular risk estimation: Evidence and perspectives.

The accurate prediction of cardiovascular risk is one of the most important aspects in cardiovascular prevention strategies, particularly in the setting of primary prevention. This is based on increasingly complex and integrated diagnostic methodologies. The analysis of some plasma proteins (proteomics) is of great importance, which coupled with the results of imaging analyzes ("radiomics") allows the generation of panels of risk markers for early preventive interventions.

■ TERAPIA

Aspetti clinici e molecolari relativi al metabolismo lipidico e all'infiammazione degli SGLT2i nel paziente ad alto rischio cardiovascolare.

Numerosi trial clinici randomizzati eseguiti nell'ultimo decennio hanno dimostrato come l'uso di SGLT2i si associ ad un beneficio cardio-renale, in aggiunta all'effetto sul controllo glicemico. Recenti ricerche suggeriscono che l'effetto cardioprotettivo degli SGLT2i possa derivare anche dalla modulazione di alcuni fattori di rischio aterosclerotico, tra i quali la dislipidemia e la risposta immuno-infiammatoria. L'utilizzo degli SGLT2i in pazienti a rischio cardiovascolare su base aterosclerotica appare sicuro ed associato ad effetti benefici pleiotropici. Questa rassegna presenta le attuali evidenze e indicazioni degli SGLT2i nella pratica clinica e descrive alcuni dei processi metabolici nei quali sono coinvolti mostrando alcuni possibili meccanismi protettivi nel contesto della malattia aterosclerotica.

Clinical and molecular aspects related to lipid metabolism and inflammation of SGLT2i in patients at high cardiovascular risk.

Numerous randomized clinical trials carried out in the last decade have demonstrated how the use of SGLT2i is associated with a cardio-renal benefit, in addition to the effect on glycemic control. Recent research suggests that the cardioprotective effect of SGLT2i may also derive from the modulation of some atherosclerotic risk factors, including dyslipidaemia and the immune-inflammatory response. The use of SGLT2i in patients at high cardiovascular risk appears safe and is associated with pleiotropic beneficial effects. This review presents the current evidence and indications of SGLT2i in clinical practice and describes some of the metabolic processes in which they are involved showing some possible protective mechanisms in the context of atherosclerotic disease.

■ DIAGNOSTICA

Valutazione della placca vulnerabile con imaging intracoronarico: implicazioni cliniche e prospettive future.

L'identificazione delle lesioni coronariche a maggior rischio di eventi avversi futuri e di progressione è al centro di uno dei maggiori dibattiti della cardiologia moderna. La rassegna riassume la moltitudine di studi che hanno identificato *in-vivo* le caratteristiche di placca maggiormente associate a eventi cardiovascolari avversi. In particolare, vengono descritte le differenti componenti della placca aterosclerotica, al fine di identificare le placche maggiormente vulnerabili ed a maggior rischio di progressione. Infine vengono indicate le applicazioni cliniche future dell'imaging intracoronarico nel guidare le scelte terapeutiche dei pazienti con malattia coronarica.

Assessment of vulnerable plaque with intracoronary imaging: clinical implication and future perspectives.

The identification of coronary lesions at high risk of future adverse events and progression is one of the most debated topics in modern cardiology. The review summarizes studies that have identified in-vivo plaque characteristics associated with adverse cardiovascular events. In particular, the different components of the atherosclerotic plaque are described, in order to identify the most vulnerable plaques and at greatest risk of progression. Finally, the future clinical applications of intracoronary imaging in relation to the different therapeutic approaches of patients with coronary artery disease are also indicated.

CONSENSUS

DOCUMENTO DI CONSENSO SULLA LIPOPROTEINA(A) DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI (SISA) Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA)

**GIULIA CHIESA¹, MARIA GRAZIA ZENTI², ANDREA BARAGETTI^{1,3}, CARLO M. BARBAGALLO⁴,
CLAUDIO BORGHI⁵, FURIO COLIVICCHI⁶, ALDO P. MAGGIONI⁷, DAVIDE NOTO⁴,
MATTEO PIRRO⁸, ANGELA A. RIVELLESE⁹, TIZIANA SAMPIETRO¹⁰, FRANCESCO SBRANA¹⁰,
MARCELLO ARCA¹¹, MAURIZIO AVERNA^{4,12}, ALBERICO L. CATAPANO³**

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano;

²Servizio di Diabetologia, Malattie Metaboliche e Nutrizione Clinica,
Ospedale P. Pederzoli, Peschiera del Garda (Verona);

³IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano;

⁴Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna
e Specialistica "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università di Palermo, Palermo;

⁵Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, IRCCS AOU S. Orsola, Bologna;

⁶Divisione di Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Ospedale San Filippo Neri, Roma;

⁷Centro Studi ANMCO, Fondazione "per il Tuo cuore" HCF Onlus, Firenze;

⁸Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Dipartimento di Medicina e
Chirurgia, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Università di Perugia;

⁹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli;

¹⁰Unità di Lipoferesi, Centro per la Diagnosi e il Trattamento di Dislipidemie Ereditarie, Fondazione
Toscana Gabriele Monasterio, Pisa;

¹¹Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione (DTPM), Università degli Studi
di Roma La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma;

¹²Istituto di Biofisica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

Indirizzi per la corrispondenza

Giulia Chiesa

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: giulia.chiesa@unimi.it

Maria Grazia Zenti

Servizio di Diabetologia, Malattie Metaboliche
e Nutrizione Clinica, Ospedale P. Pederzoli,
Peschiera del Garda (Verona)
E-mail: mariagrazia.zenti@ospedaledederzoli.it

SUMMARY

Aims: In view of the consolidating evidence on the causal role of Lp(a) in cardiovascular disease, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA) has assembled a consensus on Lp(a) genetics and epidemiology, together with recommendations for its measurement and current and emerging therapeutic approaches to reduce its plasma levels. Data on the Italian population are also provided.

Data synthesis: Lp(a) is constituted by one apo(a) molecule and a lipoprotein closely resembling to a low-density lipoprotein (LDL). Its similarity with an LDL, together with its ability to carry oxidized phospholipids are considered the two main features making Lp(a) harmful for cardiovascular health. Plasma Lp(a) concentrations vary over about 1000 folds in humans and are genetically determined, thus they are quite stable in any individual. Mendelian Randomization studies have suggested a causal role of Lp(a) in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and aortic valve stenosis and observational studies indicate a linear direct correlation between cardiovascular disease and Lp(a) plasma levels. Lp(a) measurement is strongly recommended once in a patient's lifetime, particularly in FH subjects, but also as part of the initial lipid screening to assess cardiovascular risk. The apo(a) size polymorphism represents a challenge for Lp(a) measurement in plasma, but new strategies are overcoming these difficulties. A reduction of Lp(a) levels can be currently attained only by lipoprotein apheresis and, moderately, with PCSK9 inhibitor treatment.

Conclusions: Awaiting the approval of selective Lp(a)-lowering drugs, an intensive management of the other risk factors for individuals with elevated Lp(a) levels is strongly recommended.

Key words: *Lipoprotein(a); Oxidized phospholipids; Mendelian randomization; Familial hypercholesterolemia; Atherosclerotic cardiovascular disease; Aortic valve stenosis; Antisense oligonucleotides; Small interfering RNA*

Struttura e metabolismo della Lp(a)

La Lp(a) è una particella lipoproteica con una componente peculiare, l'apolipoproteina(a) (apo(a)), una glicoproteina sintetizzata esclusivamente dagli epatociti (1),

caratterizzata da strutture denominate *kringles* poiché richiamano la forma dell'omonimo dolce danese (*Figura 1*). La Lp(a) ha una curiosa distribuzione evolutiva, essendo stata individuata solo nel plasma del riccio, oltre che delle scimmie del Vecchio Mondo, dello scimpanzé e dell'uomo (2). Il gene umano che codifica per l'apo(a), situato sul cromosoma 6, si è probabilmente evoluto milioni di anni fa a partire dal gene del plasminogeno (3). Il kringle IV, il kringle V e il dominio della proteasi del plasminogeno sono stati conservati, quest'ultimo però con una sequenza inattiva. Il kringle IV, presente nel plasminogeno in una singola copia, si è espanso e differenziato nel gene dell'apo(a) in dieci sottotipi (1-10) (*Figura 1*). Di questi, il sottotipo 2 si è ulteriormente espanso in un numero variabile di copie, da 1 a oltre 40, e ciò spiega l'ampio polimorfismo di dimensione dell'apo(a) umana, che varia da 300 a 800 kDa (4).

Ogni particella di Lp(a) è costituita da

In evidenza

- I livelli plasmatici di Lp(a) sono stabili nel corso della vita di ogni individuo.
- La Lp(a) è causa di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica e stenosi valvolare aortica.
- Il rischio cardiovascolare aumenta linearmente con i livelli di Lp(a), in assenza di effetto soglia
- La misurazione della Lp(a) è fortemente raccomandata almeno una volta nella vita di ciascun paziente.
- Le attuali strategie di riduzione dei livelli di Lp(a) sono rappresentate dall'afèresi lipoproteica e dagli inibitori di PCSK9.

una molecola di apo(a) e una lipoproteina simile a una lipoproteina a bassa densità (LDL). Queste due componenti sono unite da legami non covalenti e da un ponte disolfuro tra apoB100 e apo(a) (Figura 1) (5).

Non è ancora del tutto chiaro come la Lp(a) venga generata. Questa lipoproteina non sembra essere, a differenza delle LDL, un prodotto metabolico delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) (6). Studi *in vivo* ed *ex vivo* suggeriscono che la Lp(a) possa essere originata dall'assemblaggio extracellulare dell'apo(a) con la lipoproteina simile alla LDL (7, 8), mentre esperimenti *in vitro* hanno indicato che la formazione della Lp(a) possa iniziare intracellularmente, negli epatociti, con la formazione di legami non covalenti tra apoB100 e apo(a) (9). Studi di cinetica hanno anch'essi fornito risultati contrastanti (10, 11).

Il catabolismo della Lp(a) avviene principalmente nel fegato (12) e in piccola parte nel rene e nella parete vascolare (13). Sono state implicate numerose vie recettoriali, tra cui le lectine, i recettori del plasmid

nogeno, il recettore toll-like 2, quest'ultimo emerso da un'analisi meta-genomica come regolatore dei livelli plasmatici di Lp(a) (14), e SR-B1, che media la captazione selettiva degli esteri del colesterolo. All'interno della famiglia che include il recettore delle LDL, il recettore delle VLDL, così come le *LDL receptor-related protein 1 e 8* (LRP1 e LRP8), sembrano svolgere un ruolo nella captazione e degradazione della Lp(a). Il coinvolgimento del recettore delle LDL nel catabolismo della Lp(a) è stato oggetto di numerosi studi, ma la rilevanza di questa via nel *turnover* della Lp(a) non è ancora chiarita (15).

Distribuzione e determinanti dei livelli plasmatici di Lp(a)

I livelli plasmatici di Lp(a) nell'uomo variano di circa 1000 volte, con concentrazioni comprese tra 0,1 e oltre 100 mg/dL. Le popolazioni di origine caucasica mostrano una distribuzione distorta nella frequenza della concentrazione plasmatica di Lp(a), con la

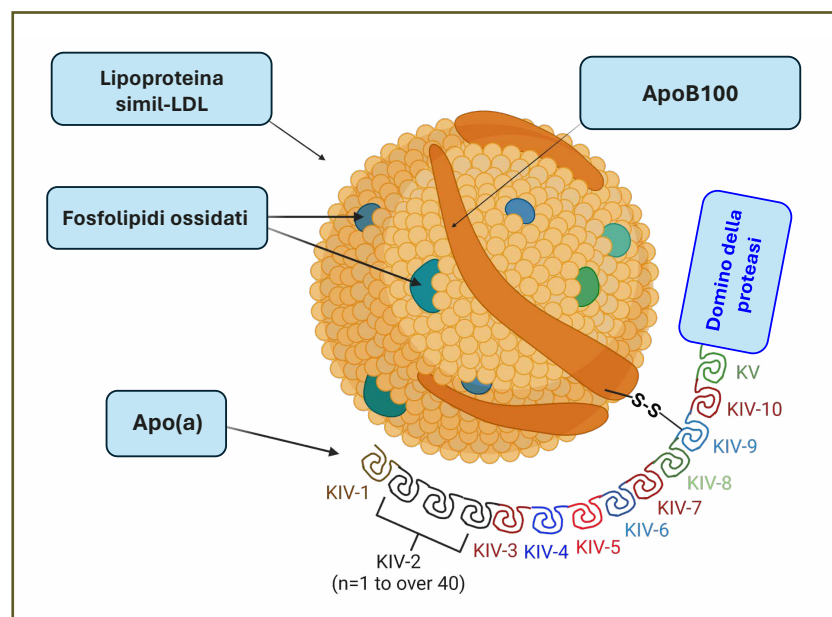


Figura 1

Rappresentazione schematica della lipoproteina (a). La linea nera indica il legame disolfuro tra apo(a) e apoB100.

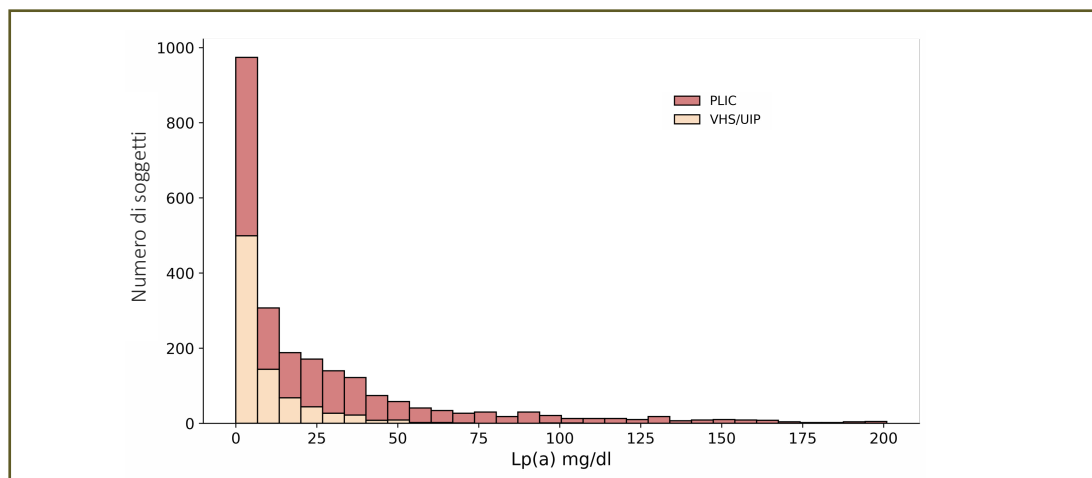


Figura 2 - Distribuzione della concentrazione plasmatica di Lp(a) in due popolazioni italiane. I livelli plasmatici di Lp(a) sono stati misurati in 1.534 partecipanti dello studio *Progressione delle Lesioni Intimali Carotidee* (PLIC) (136), rappresentativi della popolazione generale residente nell'area settentrionale di Milano, e in una rappresentazione raggruppata di due popolazioni siciliane (n=842), del *Ventimiglia Heart Study* (VHS) (18) e dell'*Ustica Island Project* (UIP) (137).

maggior parte dei soggetti che presentano livelli molto bassi. Questo è evidente anche in Italia, sia nell'area settentrionale (16, 17) che in quella meridionale (18) del paese (*Figura 2*). Una distribuzione simile si osserva nelle popolazioni di origine araba ed asiatica, mentre i Neri si differenziano, presentando una distribuzione più omogenea dei valori (19) e un numero maggiore di soggetti con livelli elevati di Lp(a).

Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono altamente ereditabili e circa il 90% della variabilità dei livelli di Lp(a) è determinato da sequenze legate al gene dell'apo(a). Fino al 70% della variabilità interindividuale nei livelli di Lp(a) è spiegata dal numero di copie del sottotipo 2 del Kringle IV nel gene dell'apo(a) (20). Gli individui portatori di isoforme di apo(a) a basso peso molecolare hanno generalmente concentrazioni plasmatiche di Lp(a) più elevate rispetto ai soggetti con isoforme ad alto peso molecolare, ed è stata ampiamente riportata una correlazione inversa tra la dimensione dell'isoforma di apo(a) e i livelli di Lp(a) (21). Oltre al polimorfismo del

sottotipo 2 del KIV, sono stati riportati polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) che contribuiscono al controllo genetico dei livelli di Lp(a) (19). L'analisi genetica dei livelli di Lp(a) tra le popolazioni ha dimostrato che le diverse distribuzioni sono principalmente legate all'appartenenza genetica etnica, come dimostrato nel *Dallas Heart Study*, nel quale sono stati identificati almeno sei SNPs nel locus dell'apo(a) (rs3798220, rs10455872, rs9457951, rs1801693, rs41272110, G+1/in-KIV-8A) correlati con diversi livelli di Lp(a) e presenti con diversa frequenza in Bianchi, Neri e Ispanici (22, 23). Questi polimorfismi contribuiscono quindi al controllo genetico dei livelli di Lp(a) insieme al numero di copie del Kringle IV, la cui distribuzione è anche diversa nei Neri rispetto ad altre popolazioni (23, 24).

Tra le possibili determinanti genetiche dei livelli di Lp(a) ulteriori al locus dell'apo(a), sono stati presi in considerazione i polimorfismi dell'apolipoproteina E, ma i risultati non sono stati univoci e una chiara relazione è stata messa in discussione (25).

Le determinanti non genetiche hanno un impatto limitato sui livelli di Lp(a). È stato suggerito che le concentrazioni plasmatiche aumentino con l'età, ma i risultati non sono stati coerenti, mostrando solo un certo grado di associazione in pochi studi (26). Analogamente, risultati contrastanti hanno limitato l'osservazione di livelli più alti di Lp(a) nelle donne rispetto agli uomini, probabilmente a seguito dell'effetto prevalente di variabili confondenti (26). Le abitudini alimentari in grado di aumentare le concentrazioni di colesterolo-LDL, come un elevato rapporto tra acidi grassi saturi e polinsaturi nella dieta, influiscono in modo trascurabile sui livelli di Lp(a) (27) e non sono state descritte differenze significative tra la condizione di sazietà e quella di digiuno (28).

Condizioni pro-infiammatorie sono chiaramente in grado di aumentare i livelli di Lp(a), ed è stato individuato un elemento responsivo all'interleuchina 6 nel promotore del gene dell'apo(a) (29). Modificazioni nell'assetto ormonale, come la gravidanza o la menopausa, o l'insorgenza di alcune malattie come il diabete mellito e le malattie renali, sono in grado di aumentare i livelli di Lp(a) (26, 30), mentre un danno epatico riduce la produzione di Lp(a) e delle altre lipoproteine contenenti apoB100 (26). È noto che la funzionalità tiroidea influenzi i livelli lipidici, principalmente quelli di colesterolo-LDL, ma è stato descritto un effetto marginale sui valori di Lp(a) (31).

Ruolo fisiopatologico della Lp(a)

I livelli plasmatici di Lp(a) nell'uomo sono estremamente variabili, e concentrazioni trascurabili o assenti non sembrano costituire al giorno d'oggi un rischio per la salute umana. Diverse osservazioni indicano che la Lp(a) possa aver rappresentato un vantaggio evolutivo per il suo contribu-

to all'accelerazione della guarigione delle ferite e alla riparazione dei tessuti (32). Milioni di anni fa, con abitudini alimentari molto diverse dall'era moderna, i primati erano probabilmente caratterizzati da bassi livelli circolanti di LDL, e la Lp(a) poteva essere una fonte rilevante di colesterolo, importante per la rigenerazione cellulare. Inoltre, studi *in vitro* hanno indicato che la Lp(a) potrebbe esercitare un'attività pro-trombotica (33) e, attraverso la capacità dell'apo(a) di inibire l'attivazione del plasminogeno (34), potrebbe rallentare la lisi del coagulo, consentendo alle sue proprietà di fattore di crescita di favorire la riparazione dei tessuti. Queste caratteristiche, possibilmente vantaggiose durante l'evoluzione, sono le stesse che, allo stato attuale, rendono questa lipoproteina dannosa per la salute cardiovascolare.

La Lp(a) contribuisce al rischio cardiovascolare attraverso diversi meccanismi. Come una particella LDL, può penetrare nella parete vascolare e ossidarsi, stimolando così il reclutamento di cellule infiammatorie e la captazione da parte di monociti/macrofagi (35). La Lp(a) è inoltre la lipoproteina con il maggior contenuto di fosfolipidi ossidati (oxPL) (*Figura 1*) (36), che sono presenti sia nella fase lipidica che legati covalentemente alla porzione proteica della Lp(a) (37). Gli oxPL sono molecole proinfiammatorie che si ritiene contribuiscano in modo significativo alle proprietà pro-aterogene della Lp(a). In particolare, possono potenziare la secrezione di citochine infiammatorie e l'espressione di molecole di adesione nelle cellule endoteliali, promuovere la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'attivazione dei monociti/macrofagi, e indurre la mineralizzazione delle cellule valvolari (38).

Le proprietà pro-trombotiche e antifibrinolitiche della Lp(a) e dell'apo(a), ben dimostrate *in vitro* e in modelli animali, non

sembrano costituire nell'uomo un rischio per malattie trombotiche su base non-aterosclerotica, ma potrebbero contribuire alla vulnerabilità delle placche aterosclerotiche (39).

Lp(a) come fattore causale per ASCVD e stenosi valvolare aortica

Le concentrazioni plasmatiche della Lp(a) sono quasi esclusivamente determinate da sequenze legate al gene dell'apo(a) e pertanto gli studi genetici, e più specificamente la randomizzazione Mendeliana (MR), sembrano essere l'approccio ideale per valutare la causalità tra livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD).

Il primo studio genetico, anche se non ancora denominato MR, che ha valutato l'associazione causale tra Lp(a) e rischio di ASCVD, è stato condotto su pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (40). In questo studio caso-controllo, l'allele dell'apo(a) LpS2, associato a concentrazioni plasmatiche elevate di Lp(a), aveva una frequenza maggiore nei pazienti affetti da cardiopatia coronarica (CHD) e, al contrario, l'allele LpS4, associato a concentrazioni plasmatiche inferiori di Lp(a), era più frequente nei soggetti senza CHD (40). Conclusioni simili sono state riportate in ulteriori studi genetici multietnici, caso-controllo (41, 42). Ulteriori dati rilevanti a sostegno dell'associazione causale tra Lp(a) e rischio di ASCVD sono emersi da ampi studi genetici più recenti. In uno studio caso-controllo che includeva 3.100 pazienti affetti da CHD, genotipizzati per circa 49.000 varianti genetiche, il locus del gene dell'apo(a) ha mostrato la più forte associazione con il rischio di ASCVD. In particolare, due SNPs (rs10455872 intronico e rs3798220 missenso) sono stati identificati come predittori positivi del rischio di

ASCVD. I soggetti portatori di questi SNPs avevano livelli plasmatici più elevati di Lp(a) e isoforme dell'apo(a) di piccola dimensione (43). Nello studio Copenhagen, i genotipi dell'apo(a) associati a concentrazioni elevate di Lp(a) si associavano a una maggiore mortalità cardiovascolare e totale, nonché a eventi di CHD (44, 45). Al contrario, nello studio PROCARDIS su oltre 4.000 casi di malattia coronarica (CAD) e un numero simile di controlli, i soggetti portatori di varianti genetiche associate a concentrazioni più basse di Lp(a) avevano un rischio significativamente inferiore di CAD (46). La conferma della causalità dell'associazione tra Lp(a) e rischio di ASCVD è arrivata dai dati sui valori di Lp(a) predetti geneticamente all'interno dello studio *UK Biobank* (20) e altri studi di MR. Un'ampia metanalisi di *genome-wide association studies* (GWAS), su 185.000 casi di CAD e controlli, e con 9,4 milioni di varianti alleliche esaminate, ha ulteriormente supportato la relazione tra genotipo dell'apo(a) e ASCVD (47).

Nonostante l'associazione tra la concentrazione plasmatica di Lp(a) e il rischio di ictus non sia pienamente evidente negli studi osservazionali (48, 49), è stato riscontrato un rischio di ictus inferiore del 13% in uno studio di MR per livelli di Lp(a) inferiori geneticamente di 1 deviazione standard (SD) (50). Tuttavia, sono state riportate dissimilarità legate al sesso o alla razza in diversi studi, tra cui *Cardiovascular Health Study*, *ARIC study*, *MESA study*, *REGARDS study*, probabilmente a causa delle diverse caratteristiche dei pazienti, ma anche dell'eterogeneità degli ictus ischemici analizzati. A questo proposito, l'ampio consorzio *Multiancestry Genome-Wide Association Study of Stroke* (51) che ha esaminato i predittori dell'ictus ischemico e dei suoi sottotipi, ha concluso che un aumento geneticamente predetto di 1 SD trasformato in lo-

garitmo dei livelli di Lp(a) si associava a un rischio aumentato di ictus nelle arterie principali e a un rischio ridotto di ictus nelle arterie di piccolo calibro, confermando ulteriormente la rilevanza dei sottotipi di ictus ischemico e l'eterogeneità come principali elementi confondenti nella ricerca di predittori indipendenti.

Per quanto riguarda l'associazione tra Lp(a) e arteriopatia periferica (PAD), tre popolazioni indipendenti, ovvero gli studi CAVASIC, KORA F3, KORA F4, hanno riportato associazioni significative tra PAD e concentrazioni plasmatiche di Lp(a), fenotipi di apo(a) a basso peso molecolare e rs10455872 (52). Pertanto, utilizzando un approccio di MR, si potrebbe anche suggerire un legame causale tra Lp(a) e localizzazioni periferiche della malattia aterosclerotica.

La variante genetica rs10455872 nel gene dell'apo(a) è associata a livelli più elevati di Lp(a). Studi genetici hanno esplorato anche l'influenza di questa variante genetica sulla calcificazione e sulla stenosi valvolare aortica. Nel Consorzio *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology* (CHARGE), rs10455872 è stato identificato come SNP di suscettibilità per la calcificazione valvolare aortica (53). È importante sottolineare che la stessa associazione è emersa negli studi *Copenhagen City Heart Study* e *Malmö Diet and Cancer Study* (54, 55). La stessa variante genetica dell'apo(a) è stata inoltre associata prospetticamente a un rischio aumentato di stenosi della valvola aortica nei 17.553 partecipanti dello studio (*EPIC*)-*Norfolk* (56).

Livelli di Lp(a) e rischio cardiovascolare

Il ruolo causale della Lp(a) nell'ASCVD è supportato oltre che da dati sperimentali e dagli studi di MR, anche da studi osser-

vazionali che hanno cercato di valutare l'associazione tra i livelli plasmatici di Lp(a) e l'aumento del rischio cardiovascolare. Fino agli anni '90 gli studi avevano fornito dati contrastanti, probabilmente a causa di limiti analitici e mancanza di standardizzazione di valori soglia (57, 58), ma studi successivi, più ampi e validati, hanno fornito dati più consistenti. Nel 2008, il *Copenhagen City Heart Study* ha mostrato un aumento progressivo del rischio di infarto miocardico (MI) all'aumentare delle concentrazioni di Lp(a), in assenza di un effetto soglia. È stato calcolato che per livelli di Lp(a) ≥ 120 mg/dL rispetto a concentrazioni < 5 mg/dL si osservava un aumento del rischio di MI di 3-4 volte (59). Nel 2009, l'ampia meta-analisi dell'*Emerging Risk Factors Collaboration* ha mostrato che per concentrazioni di Lp(a) 3,5 volte superiori alla norma si osservava un moderato aumento del rischio di CHD (+13%) e di ictus ischemico (+10%), senza particolari differenze tra i diversi gruppi etnici (60). Nelle coorti del *Copenhagen City Heart Study*, del *Copenhagen General Population Study* (CGPS) e del *Copenhagen Ischemic Heart Disease Study* è stato riscontrato che un aumento di 2 volte dei livelli di Lp(a) si associava a un aumento del 20% del rischio di MI (61). Recentemente, Langsted et al. (62) hanno riportato che, nella coorte del CGPS, concentrazioni di Lp(a) superiori a 50 mg/dL si associavano ad un aumento del rischio di ictus del 20-27%, mentre nella coorte del *Copenhagen City Heart Study* si osservava una simile tendenza, ma l'associazione non risultava significativa. In uno studio molto ampio (oltre 100.000 individui) basato su 4 SNPs del gene dell'apo(a) fortemente associati a basse concentrazioni plasmatiche di Lp(a), Emdin et al. hanno riportato che una riduzione geneticamente determinata di 28 mg/dL di Lp(a) era associata a una diminuzione del 29% del rischio di CHD, ma anche

a un ridotto rischio di arteriopatia periferica, stenosi valvolare aortica, insufficienza cardiaca e ictus (50). I dati sulla stenosi valvolare aortica sono particolarmente rilevanti, dal momento che si tratta di una malattia aterosclerotica cronica che progredisce indipendentemente dal trattamento farmacologico. Risultati da studi epidemiologici osservazionali o genetici, compreso lo studio *EPIC-Norfolk*, hanno mostrato un aumento del rischio di questa condizione sia per alte concentrazioni di Lp(a) che per la presenza di specifiche varianti genetiche (54, 56, 63, 64).

Altri studi hanno indagato una possibile associazione causale tra livelli elevati di Lp(a) e aterosclerosi periferica o rischio di tromboembolismo venoso (VTE). Kamstrup et al. hanno riportato che un raddoppio geneticamente determinato dei livelli di Lp(a) era associato a un aumento del 12-16% del rischio di aterosclerosi coronarica, carotidea e femorale, mentre Helgadottir et al. hanno riportato un aumento del rischio di PAD e aneurisma dell'aorta addominale nei portatori di varianti del gene dell'apo(a) associate a livelli elevati di Lp(a) (65, 66). Al contrario, nonostante il noto effetto protrombotico della Lp(a), gli studi epidemiologici non sono stati in grado di fornire prove di un'associazione causale tra Lp(a) e rischio di VTE (65-67). Quest'ultima conclusione è stata anche recentemente supportata dal documento di consenso dell'EAS (68).

In uno studio prospettico su 79 pazienti con cardiopatia coronarica e almeno una stenosi coronarica $\geq 50\%$, Terres et al. hanno riscontrato che la Lp(a) era un predittore di rapida progressione angiografica della malattia coronarica (69). Inoltre, Tamura et al. hanno dimostrato che le concentrazioni sieriche della Lp(a) erano strettamente correlate alla progressione della malattia coronarica in un *follow-up* di due anni

(70). In uno studio angiografico di coorte, i pazienti con livelli più elevati di Lp(a) (≥ 30 mg/dL) hanno mostrato una maggiore prevalenza di placche ricche di lipidi nel sito *culprit* di stenosi, identificando così un sottogruppo di pazienti con caratteristiche di aterosclerosi coronarica ad alto rischio (71). Inoltre, la restenosi dopo angioplastica coronarica transluminale percutanea è risultata associata ai valori di Lp(a) e poteva essere prevenuta riducendo i livelli di Lp(a) tramite aferesi lipoproteica (72, 73).

Le analisi di diversi studi clinici tra cui AIM-HIGH, LIPID, ACCELERATE, FOURIER, ODYSSEY hanno suggerito che elevati livelli di Lp(a) possono rappresentare un marcatore di rischio cardiovascolare residuo in quei pazienti con diagnosi di malattia cardiovascolare che ricevono un adeguato trattamento ipocolesterolemizzante (74-79).

L'inserimento dei livelli di Lp(a) nell'analisi di regressione come variabile continua, migliorava solo leggermente la predizione del rischio di ASCVD rispetto all'utilizzo dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare in popolazioni non selezionate. Questa conclusione è emersa nel *Women Health Study* (80) ed è stata confermata in ulteriori studi e dati meta-analitici; tuttavia, se si tiene conto dei genotipi dell'apo(a) o di specifici livelli soglia, la predizione del rischio legato alla Lp(a) migliora in modo significativo (80-83). Ad esempio, nel *Copenhagen City Heart Study*, considerando il quintile superiore di Lp(a) (≥ 47 mg/dL) è stata possibile una riclassificazione corretta del 100% dei pazienti che avevano avuto un evento coronarico acuto maggiore nel corso di 10 anni (81).

Infine, tra i fattori di rischio di malattia cardiovascolare, i dati sulla relazione tra Lp(a) e complicanze diabetiche sono discordanti, sebbene gran parte delle evidenze suggerisca che livelli elevati o molto

elevati di Lp(a) siano associati a un maggior rischio di microangiopatie e in particolare, di complicanze macroangiopatiche (84-88), indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare. D'altra parte, interessanti e piuttosto intriganti sono i dati epidemiologici che sono concordi nel mostrare un'associazione inversa, non lineare tra i livelli di Lp(a) e il rischio di diabete, in particolare diabete di tipo 2, con un rischio significativamente più elevato per livelli di Lp(a) molto bassi (cioè, <1-7 mg/dL) (84, 89-91). La presenza di un'associazione non implica un nesso causale e gli studi di MR, presi nel loro insieme, non sembrano indicare una relazione causa-effetto (84). In assenza di una chiara evidenza a sostegno dell'associazione tra bassi livelli di Lp(a) e aumentato rischio di diabete di tipo 2, questa osservazione potrebbe essere spiegata dall'interazione della Lp(a) con altri fattori di rischio per il diabete e/o da possibili effetti che l'insulina o l'insulino-resistenza potrebbero avere sulle concentrazioni di Lp(a) (92-94).

La Lp(a) nell'ipercolesterolemia familiare

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia autosomica codominante associata a elevati livelli di colesterolo LDL e a un esordio precoce di ASCVD. FH ed elevati livelli di Lp(a) sono entrambi disturbi ereditari associati a un rischio aumentato di ASCVD, ma hanno basi genetiche distinte, ed è stato dimostrato che elevati livelli di Lp(a) sono un importante predittore di ASCVD in pazienti FH (95).

In una coorte norvegese di pazienti con FH determinata geneticamente, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL e altri fattori di rischio, si è osservato che livelli estremamente elevati di Lp(a) (≥ 90 mg/dL, approssimativamente ≥ 200 nmol/L)

rappresentavano un fattore di rischio aggiuntivo, capace di raddoppiare la prevalenza di CHD rispetto a valori di Lp(a) <90 mg/dL (96). Inoltre, l'Equazione di Rischio SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*), che include la misurazione dei livelli di Lp(a), ha dimostrato di essere in grado di prevedere gli eventi di ASCVD nei pazienti FH con una precisione significativamente maggiore rispetto ad altre equazioni convenzionali di rischio per malattie cardiovascolari (97) e ha identificato pazienti FH con una aspettativa di vita normale in giovani donne con mutazione difettiva del recettore LDL, elevati livelli di colesterolo HDL, assenza di ipertensione e bassi livelli di Lp(a) (98).

Inoltre, livelli elevati di Lp(a) sono anche associati alla stenosi valvolare aortica calcifica (99, 100) e tale condizione può aggravare la malattia valvolare osservata nei pazienti FH.

Nonostante queste chiare evidenze, vi è una diffusa mancanza di consapevolezza dell'azione congiunta di FH e Lp(a) nell'accelerare l'ASCVD e la maggior parte dei casi di elevati livelli di Lp(a) rimane quindi non diagnosticata. Lo screening a cascata, ovvero lo screening dei parenti stretti di un caso indice, è un approccio economicamente vantaggioso per identificare nuovi casi di FH ed elevata Lp(a) (101), specialmente quando il probando presenta entrambe le alterazioni (102).

La misurazione dei livelli plasmatici di Lp(a): un punto critico

La quantificazione dei livelli plasmatici della Lp(a) passa necessariamente attraverso la misurazione dell'apo(a), e il polimorfismo di dimensione di questa glicoproteina ha reso da sempre molto complesso l'ottenimento di una misurazione accurata. La Lp(a) viene generalmente quantifi-

cata mediante saggi immunoturbidimetrici e nefelometrici, che utilizzano anticorpi policlonali in grado di riconoscere diversi epitopi dell'apo(a). Questi includono sequenze ripetute in numero variabile e pertanto i livelli di Lp(a) possono essere potenzialmente sottostimati o sovrastimati a seconda della presenza, rispettivamente, di isoforme di piccole o di grandi dimensioni. Inoltre, alcuni dei saggi disponibili forniscono la concentrazione di Lp(a) in mg/dL, indicando quindi la massa delle particelle di Lp(a) che presenta però diverse dimensioni, mentre altri saggi esprimono il risultato in nmol/L, facendo riferimento al numero effettivo di particelle. Quest'ultima unità di misura è considerata il *gold-standard*, ma viene anche accettato l'uso di un fattore di conversione di 2-2,5 per trasformare approssimativamente i mg/dL in nmol/L, almeno per l'uso clinico (103). Considerando tutte queste problematiche, un confronto tra diversi test è complesso. A conferma di ciò, un'analisi recente di saggi con calibratori a cinque punti ha testimoniato significative variazioni inter-laboratorio e inter-saggio, solo parzialmente spiegabili con il polimorfismo di dimensione dell'apo(a) (104).

Nonostante queste limitazioni, gli studi epidemiologici hanno confermato una correlazione positiva lineare tra i livelli plasmatici di Lp(a) e il rischio di ASCVD utilizzando queste stesse tecniche di misurazione, che sono quindi da considerarsi nel complesso affidabili, almeno per una valutazione iniziale del rischio nella pratica clinica. Tuttavia, raggiungere un consenso sulla misurazione della Lp(a) rappresenterebbe un obiettivo importante e di interesse immediato, sia per gli epidemiologi che per i medici, al fine di ottimizzare la stratificazione del rischio cardiovascolare. A questo riguardo, alcuni progressi metodologici sono in corso. Per superare le critici-

tà sopra menzionate per l'uso di anticorpi policlonali, la strategia ideale sarebbe quella di utilizzare un anticorpo in grado di riconoscere un solo epitopo non ripetuto nella sequenza dell'apo(a), in grado di riconoscere ogni particella di Lp(a) una sola volta e riportare i livelli in nmol/L. Dopo diversi anni e tentativi, è stato sviluppato un saggio immunologico da Marcovina et al. (105), che utilizza un anticorpo monoclonale diretto contro un singolo sito antigenico presente nel sottotipo 9 del kringle IV. Infine, è in corso una standardizzazione delle tecniche di spettrometria di massa per la misurazione dell'apo(a) e altre apolipoproteine (106). Questa strategia sarà estremamente preziosa per la validazione dei saggi immunologici già disponibili e in fase di sviluppo.

Strategie farmacologiche per la riduzione dei livelli di Lp(a)

Studi epidemiologici e genetici supportano dunque il ruolo della Lp(a) come fattore patogenetico dell'ASCVD, e pertanto la Lp(a) deve essere considerata un importante bersaglio terapeutico. Ad oggi non ci sono farmaci approvati in grado di ridurre selettivamente i livelli di Lp(a).

Una riduzione efficace delle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) può essere ottenuta mediante aferesi lipoproteica (LA) (107). I sistemi di LA più frequentemente utilizzati esercitano un'azione specifica sull'apoB, costituente di tutte le lipoproteine aterogene e consentono una rimozione fino all'80% sia delle LDL che della Lp(a). C'è un generale accordo sull'efficacia della terapia aferetica nel ridurre gli eventi cardiovascolari. In uno studio multicentrico prospettico di 5 anni, condotto su 170 pazienti con elevati livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare progressiva, si è osservata una significativa diminuzione del tasso an-

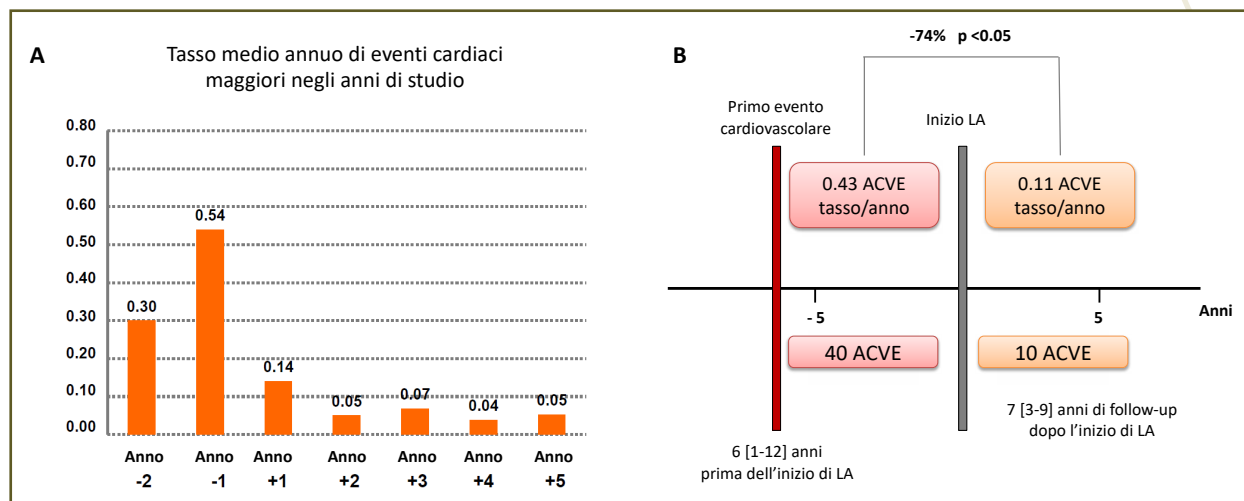


Figura 3 - Effetto dell'afèresi lipoproteica (LA) sugli eventi cardiovascolari. A) Andamento clinico dei pazienti con elevati livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare progressiva (Studio Pro(a)LiFe, (108)); B) incidenza annua di eventi avversi cardiovascolari (ACVE) prima del trattamento con LA rispetto a durante il trattamento con LA (studio pilota GILA, (109)).

nuale medio di eventi cardiovascolari dopo trattamento regolare con LA (108) (Figura 3A). I dati italiani dello studio pilota G.I.L.A. (109) hanno confermato l'efficacia a lungo termine e l'impatto positivo della LA sulla morbilità in pazienti con elevati livelli di Lp(a) e cardiopatia ischemica cronica, sottoposti a terapia ipolipemizzante alla massima dose tollerata (Figura 3B).

Tra i farmaci ipolipemizzanti, l'acido nicotinic ha dimostrato di ridurre i livelli di Lp(a) del 20-40% (110), ma, a seguito degli effetti collaterali associati alla sua somministrazione (111), non ha indicazione per il trattamento di elevati livelli di Lp(a). Il trattamento con ezetimibe è associato a modeste riduzioni della Lp(a) (circa il 7%) (112). L'acido bempedoico, un nuovo farmaco che inibisce la biosintesi del colesterolo, non sembra influire significativamente sui livelli di Lp(a) (113). Alcuni studi hanno suggerito che le statine possano aumentare le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) (114), probabilmente perché l'aumentata espressione del recettore LDL conseguente alla ridotta biosintesi del colesterolo, fa-

vorendo il catabolismo delle lipoproteine con alta affinità recettoriale, potrebbe aumentare i livelli circolanti delle particelle di Lp(a) che hanno affinità inferiore (115). Tuttavia, una recente meta-analisi su un numero molto elevato di pazienti ha evidenziato la mancanza di variazioni significative da parte delle statine sulle concentrazioni plasmatiche di Lp(a) (116). Gli inibitori di PCSK9, invece, riducono significativamente i livelli di Lp(a): sia gli anticorpi monoclonali (alirocumab ed evolocumab), sia inclisiran, una molecola di RNA interferente breve (siRNA), hanno dimostrato di ridurre la Lp(a) del 15-30%, principalmente aumentandone il catabolismo (117-119). La lomitapide, inibitore della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), approvata per la terapia di FH omozigoti, riduce i livelli di Lp(a) di circa il 17% (120) (Tabella 1).

Attualmente sono in sviluppo due strategie di intervento per una modulazione selettiva dei livelli di Lp(a): gli oligonucleotidi antisense (ASO) e i siRNA. Gli ASO sono oligonucleotidi a singolo filamento

Tabella I - Effetto dei principali trattamenti ipolipemizzanti sui livelli di Lp(a).

Trattamento ipolipemizzante	Effetto sui livelli di Lp(a)	Evidenze
Aferesi Lipoproteica	70% riduzione in acuto 35% riduzione inter-aferetica	Studi Longitudinali Prospettici (107)
Acido Nicotinico	Riduzione del 20-40%	Studi randomizzati controllati (110)
Ezetimibe	Riduzione del 7%	Rassegne sistematiche e meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (112)
Statine	Nessuna variazione	Ampia meta-analisi (116)
Acido Bempedoico	Nessuna variazione	Meta-analisi di studi randomizzati controllati (113)
Inibitori di PCSK9	Riduzione del 15-30%	Meta-analisi di studi randomizzati controllati e studio di fase III in doppio cieco (117, 118)
Lomitapide	Riduzione del 17%	Studi randomizzati controllati di fase 2 e fase 3 (120)

che si legano a sequenze complementari di mRNA causandone la degradazione da parte della RNasi H, mentre i siRNA sono molecole di RNA non codificanti, a doppio filamento, che promuovono la degradazio-

ne di un mRNA bersaglio mediante legame al complesso RISC (*RNA-induced silencing complex*) (Figura 4).

IONIS-APO(a)-LRX (noto come pelacarsen) è un ASO coniugato all'N-acetil-galatto-

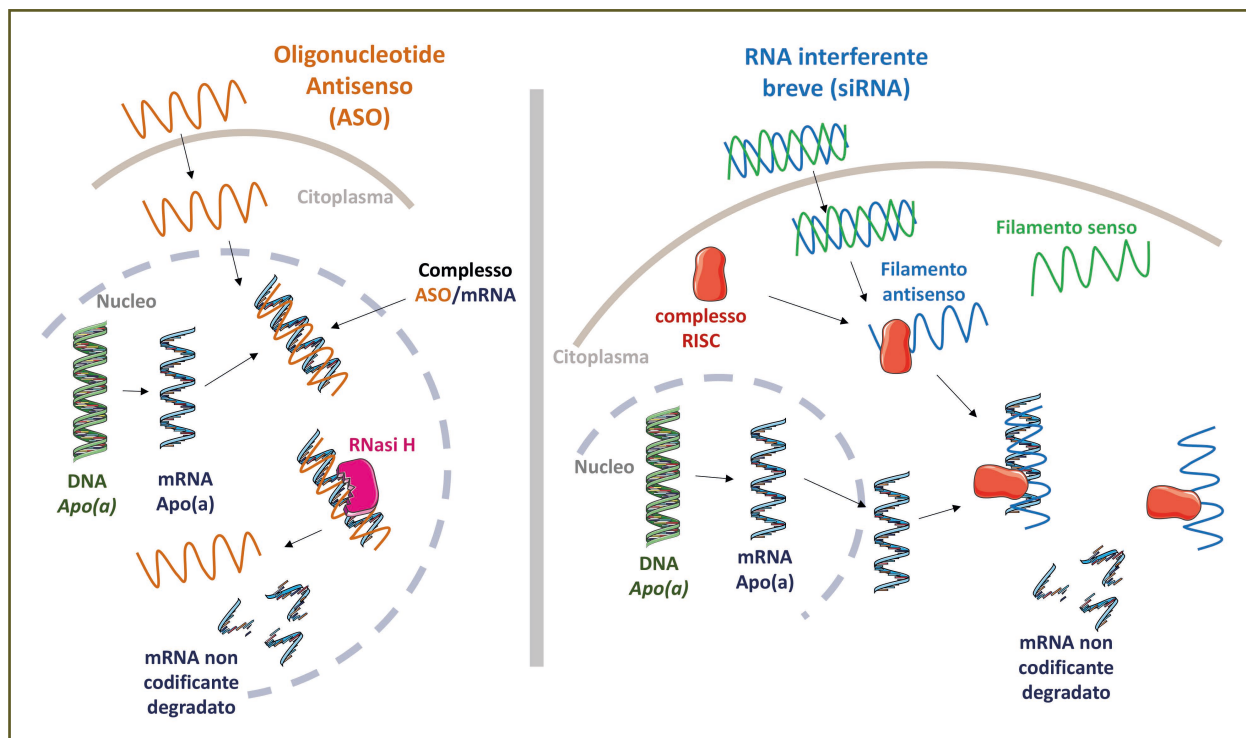


Figura 4 - Meccanismo d'azione delle due strategie terapeutiche in fase di sviluppo (ASO e siRNA) per la riduzione selettiva dei livelli plasmatici di Lp(a).

sammina che agisce sull'mRNA dell'apo(a) epatica. In soggetti sani con Lp(a) ≥ 75 nmol/L (~30 mg/dL), pelacarsen ha portato a una riduzione dose-dipendente dei livelli di Lp(a), con riduzioni medie che variano dal 66% con un regime multidose di 10 mg, al 92% con un regime multidose di 40 mg (121). In uno studio randomizzato di fase 2 su individui con livelli basali elevati di Lp(a) e ASCVD, pelacarsen ha ridotto i livelli di Lp(a) fino all'80% (122). Attualmente è in corso lo studio HORIZON, di fase 3, randomizzato controllato, con endpoint ASCVD, per verificare se la riduzione dei livelli di Lp(a) mediante l'ASO ridurrà il rischio di malattia cardiovascolare.

Olpasiran (Amgen) è un siRNA in grado di agire selettivamente sull'mRNA dell'apo(a). Come il pelacarsen, è coniugato con N-acetilgalattosammina per favorire la sua captazione da parte degli epatociti. In uno studio di fase I (123), olpasiran è stato somministrato in singola dose per via sottocutanea alla dose di 3, 9, 30, 75 o 225 mg a soggetti con livelli di Lp(a) compresi tra 70 e 199 nmol/L e a un sottogruppo di soggetti con Lp(a) ≥ 200 nmol/L. Il trattamento è stato ben tollerato a tutti i dosaggi somministrati. Si è osservata una riduzione della Lp(a) dose-dipendente, con una riduzione percentuale massima compresa tra -71% e -97%, raggiunta tra 43 e 71 giorni dopo il trattamento. I livelli di Lp(a) sono risaliti poi gradualmente, rimanendo ben al di sotto del valore basale fino a 225 giorni dal trattamento. È in corso lo studio di fase 2, *Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study* (OCEAN(a)-DOSE) (124), in cui soggetti con ASCVD e Lp(a) >150 nmol/L saranno trattati per via sottocutanea con 10, 75, 225 mg di olpasiran o placebo, per quattro volte ogni 12 settimane. L'endpoint primario dello studio sarà la variazione percentuale dei

livelli di Lp(a) rispetto al valore basale alla 36^a settimana.

Un altro siRNA avente come bersaglio il trascritto del gene dell'apo(a), SLN360 (Silence Therapeutics), è attualmente in fase di sviluppo. I risultati dello studio di fase I hanno mostrato che SLN360 è ben tollerato e ha ridotto i livelli di Lp(a) fino al 98% (125).

La gestione clinica della Lp(a)

Alcuni anni fa era stato proposto che valori di Lp(a) superiori a 50 mg/dL - che rappresentano l'80° percentile della popolazione caucasica - fossero da considerare come il valore soglia oltre il quale si osservava un aumento del rischio di ASCVD (126, 127). Tuttavia, come discusso in precedenza, studi osservazionali hanno mostrato un aumento lineare del rischio di ASCVD all'aumentare delle concentrazioni di Lp(a), in assenza di un effetto soglia (68). Di grande rilevanza clinica è l'ulteriore osservazione che i livelli di Lp(a) determinano un aumento del rischio totale di ASCVD di entità indipendente dal rischio assoluto di base. Ad esempio, concentrazioni di Lp(a) di 100 mg/dl causano approssimativamente un aumento di due volte del rischio di ASCVD; ciò significa che per un soggetto con un rischio di ASCVD di base del 20%, la presenza di livelli di Lp(a) di circa 100 mg/dL sarà molto rilevante, poiché il rischio stimato raggiungerà il 40%, mentre per un soggetto con un rischio di base del 5%, la stessa concentrazione di Lp(a) incrementerà moderatamente il rischio, portandolo al 10% (68). Per questo motivo, si raccomanda una gestione particolarmente intensiva dei fattori di rischio per quei soggetti ad alto rischio cardiovascolare con livelli elevati di Lp(a).

In base a queste considerazioni, il consensus 2022 dell'EAS raccomanda un approccio pragmatico da applicare nella pra-

tica clinica (68): livelli di Lp(a) inferiori a 30 mg/dL (75 nmol/L) non dovrebbero essere considerati preoccupanti dal punto di vista clinico, mentre le concentrazioni di Lp(a) superiori a 50 mg/dL (125 nmol/L) vanno considerate come un fattore di rischio. L'intervallo intermedio di concentrazione (30-50 mg/dL, 75-125 nmol/L) dovrebbe essere considerato in relazione alla concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

I livelli di Lp(a) rimangono piuttosto costanti per tutta la vita dell'individuo, con possibili transitori incrementi legati a condizioni di infiammazione sistemica. Le linee guida del 2021 della Canadian Cardiovascular Society (128), così come il consensus 2022 dell'EAS (68), raccomandano la misurazione della Lp(a) una volta nella vita di ciascun paziente - possibilmente con dosaggio espresso in nmol/L - come parte dello screening lipidico iniziale per valutare il rischio cardiovascolare globale.

La misurazione della Lp(a) è particolarmente raccomandata per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Nei pazienti FH, elevati livelli di Lp(a) conferiscono un rischio aumentato di ASCVD. Considerato che circa il 30% degli individui con FH (102) potrebbe avere livelli elevati di Lp(a), è raccomandata la misurazione della Lp(a) nei familiari dei soggetti con Lp(a) elevata e nei parenti di primo grado dei soggetti FH (129, 130).

I livelli di Lp(a) riscontrati in età adulta vengono raggiunti entro i 2 anni di età (131) e da allora in poi possono servire come biomarcatore affidabile per valutare il rischio di malattia cardiovascolare. Questo è particolarmente importante nei bambini con FH e storia familiare di ASCVD a insorgenza precoce, che hanno una probabilità maggiore di avere livelli di Lp(a) ≥ 50 mg/dL rispetto ai bambini con FH e storia familiare di ASCVD ad insorgenza tardiva (132).

Oggi è ancora molto difficile gestire elevati livelli di Lp(a), dal momento che non si dispone di terapie farmacologiche efficaci. Solo gli inibitori di PCSK9 sono in grado di determinarne una moderata riduzione, mentre le statine non esercitano a riguardo alcun beneficio. Inoltre, nei pazienti FH eterozigoti, gli inibitori di PCSK9 spesso non sono sufficientemente efficaci nel raggiungere l'obiettivo di riduzione del colesterolo LDL e la modulazione dei livelli di Lp(a) è quasi sempre inferiore alle aspettative (133). Nella pratica clinica, questi pazienti sono tutt'altro che rari e l'aferesi lipoproteica rappresenta l'unica opzione per ridurre efficacemente sia il colesterolo LDL che i livelli plasmatici di Lp(a) (109, 134). In attesa di poter disporre dei nuovi farmaci specifici per abbassare i livelli di Lp(a), il consensus 2022 dell'EAS raccomanda una gestione intensiva degli altri fattori di rischio per le persone con livelli elevati di Lp(a). È di vitale importanza educare i giovani e i loro genitori sul rischio associato a elevati livelli di Lp(a) e sulla necessità di evitare l'acquisizione di altri fattori di rischio legati allo stile di vita, come il fumo, l'eccesso di peso e l'inattività fisica, per preservare il più possibile la salute cardiovascolare in età adulta (135).

Dichiarazione sul contributo degli autori

Andrea Baragetti, Carlo M. Barbagallo, Claudio Borghi, Furio Colivicchi, Aldo P. Maggioni, Davide Noto, Matteo Pirro, Angela A. Rivellese, Tiziana Sampietro and Francesco Sbrana hanno contribuito in egual misura al manoscritto, che è pubblicato nella versione inglese su *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (138).

Finanziamenti

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento specifico da parte di agen-

zie di finanziamento del settore pubblico, commerciale o settori no-profit.

Dichiarazione su conflitti di interesse

APM ha ricevuto compensi personali da AstraZeneca, Bayer, Novartis per la partecipazione a commissioni di studio, al di fuori del presente lavoro. M Arca ha ricevuto finanziamenti per borse di studio e compensi per conferenze da Alfasigma, Amarin, Amgen, Amryt, IONIS/Akcea Therapeutics, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Regeneron e Sanofi, SOBI. ALC negli ultimi tre anni ha ricevuto onorari, compensi per conferenze o assegni di ricerca da Aegerion, Akcea Therapeutics, Amarin, Amgen, Amryt Pharma, A-

straZeneca, Daiichi Sankyo, Esperion, Ionis Pharmaceutical, Medscape Education, Menarini, Merck, Mylan, Novartis, PeerVoice, Pfizer, Recordati, Regeneron, Sanofi, Il Corpus, Viatrix. GC, MGZ, AB, CMB, CB, FC, DN, MP, AAR, TS, FS, M Aversa non dichiarano conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Ringraziamo sentitamente la Dott.ssa Marta Gazzotti e la Dott.ssa Federica Galimberti per il loro prezioso contributo nella revisione finale del manoscritto. L'attività di ALC è supportata dal finanziamento Ricerca corrente concesso dal Ministero della Salute a MultiMedica IRCCS.

RIASSUNTO

Alla luce delle evidenze sempre più consolidate sul ruolo causale della lipoproteina(a) o Lp(a) nelle malattie cardiovascolari, la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) ha elaborato un documento di consenso sulla genetica e sull'epidemiologia della Lp(a), insieme a raccomandazioni per la sua misurazione e approcci terapeutici attuali ed emergenti per ridurne i livelli plasmatici. Nel documento sono anche illustrati dati sulla popolazione italiana.

La Lp(a) è costituita da una molecola di apo(a) e da una lipoproteina molto simile a una lipoproteina a bassa densità o LDL. L'analogia della Lp(a) a una LDL, insieme alla sua capacità di trasportare fosfolipidi ossidati, sono considerate le due principali caratteristiche che rendono la Lp(a) dannosa per la salute cardiovascolare. Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a), che variano di circa 1.000 volte negli esseri umani, sono determinate geneticamente e pertanto sono abbastanza stabili in ogni individuo. Studi di randomizzazione Mendeliana hanno suggerito un ruolo causale della Lp(a) nelle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) e nella stenosi valvolare aortica, e studi osservazionali indicano una correlazione diretta e lineare tra malattia cardiovascolare e livelli plasmatici di Lp(a). La misurazione della Lp(a) è fortemente raccomandata almeno una volta nella vita di un paziente, in particolare nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, ma anche come parte dello screening lipidico iniziale per la valutazione del rischio cardiovascolare. Il polimorfismo di dimensione dell'apo(a) costituisce una problematica rilevante nella misurazione dei livelli plasmatici di Lp(a), ma nuove strategie stanno superando queste difficoltà. Attualmente è possibile ridurre i livelli di Lp(a) solo attraverso l'afesi lipoproteica e, moderatamente, mediante il trattamento con gli inibitori di PCSK9. In attesa dell'approvazione di farmaci selettivi per ridurre i livelli di Lp(a), una gestione intensiva degli altri fattori di rischio per gli individui con livelli elevati di Lp(a) è fortemente raccomandata.

Parole chiave: *Lipoproteina(a), fosfolipidi ossidati, randomizzazione Mendeliana, ipercolesterolemia familiare, malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD), stenosi valvolare aortica, oligonucleotidi antisense (ASO), RNA interferenti brevi (siRNA).*

Bibliografia

1. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. *Implications for apolipoprotein synthesis.* J Clin Invest. 1989; 83: 137-42.
2. Lawn RM, Boonmark NW, Schwartz K, Lindahl GE, Wade DP, Byrne CD, et al. The recurring evolution of lipoprotein(a). Insights from cloning

- of hedgehog apolipoprotein(a). *J Biol Chem.* 1995; 270: 24004-9.
3. Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Tomlinson JE, McLean JW, et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet.* 1988; 79: 352-6.
 4. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992; 90: 52-60.
 5. Trieu VN, McConathy WJ. A two-step model for lipoprotein(a) formation. *J Biol Chem.* 1995; 270: 15471-4.
 6. Krempler F, Kostner G, Bolzano K, Sandhofer F. Lipoprotein (a) is not a metabolic product of other lipoproteins containing apolipoprotein B. *Biochim Biophys Acta.* 1979; 575: 63-70.
 7. Chiesa G, Hobbs HH, Koschinsky ML, Lawn RM, Maika SD, Hammer RE. Reconstitution of lipoprotein(a) by infusion of human low density lipoprotein into transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem.* 1992; 267: 24369-74.
 8. Wilkinson J, Munro LH, Higgins JA. Apolipoprotein(a) is not associated with apolipoprotein B in human liver. *J Lipid Res.* 1994; 35: 1896-901.
 9. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein (a): an ever-evolving story. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1756-64.
 10. Frischmann ME, Ikewaki K, Trenkwalder E, Lamina C, Dieplinger B, Soufi M, et al. In vivo stable-isotope kinetic study suggests intracellular assembly of lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2012; 225: 322-7.
 11. Demant T, Seeberg K, Bedynek A, Seidel D. The metabolism of lipoprotein(a) and other apolipoprotein B-containing lipoproteins: a kinetic study in humans. *Atherosclerosis.* 2001; 157: 325-39.
 12. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, Tietge UJ, Maugeais C, Usher D, et al. Lipoprotein (a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2005; 46: 2681-91.
 13. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism.* 2013; 62: 479-91.
 14. Mack S, Coassin S, Ruedi R, Yousri NA, Seppala I, Gieger C, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017; 58: 1834-44.
 15. Chemello K, Chan DC, Lambert G, Watts GF. Recent advances in demystifying the metabolism of lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022; 349: 82-91.
 16. Willeit J, Kiechl S, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Jarosch E, et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke.* 1995; 26: 1582-7.
 17. Fogacci F, Cicero AF, D'Addato S, D'Agostini L, Rosticci M, Giovannini M, et al. Serum lipoprotein(a) level as long-term predictor of cardiovascular mortality in a large sample of subjects in primary cardiovascular prevention: data from the Brisighella Heart Study. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 49-55.
 18. Noto D, Barbagallo CM, Cavera G, Caldarella R, Marino G, Pace A, et al. Lipoprotein(A) levels and apoprotein(a) phenotypes in a Sicilian population. *Ann Ital Med Int.* 1998; 13: 205-8.
 19. Mehta A, Jain V, Saeed A, Saseen JJ, Gulati M, Ballantyne CM, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 42-52.
 20. Mukamel RE, Handsaker RE, Sherman MA, Barton AR, Zheng Y, McCarroll SA, et al. Protein-coding repeat polymorphisms strongly shape diverse human phenotypes. *Science.* 2021; 373: 1499-505.
 21. Noto D, Pace A, Cefalu AB, Barbagallo CM, Rizzo M, Marino G, et al. Differential apolipoprotein(a) isoform expression in heterozygosity is an independent contributor to lipoprotein(a) levels variability. *Clin Chim Acta.* 2003; 328: 91-7.
 22. Deo RC, Wilson JG, Xing C, Lawson K, Kao WH, Reich D, et al. Single-nucleotide polymorphisms in LPA explain most of the ancestry-specific variation in Lp(a) levels in African Americans. *PLoS One.* 2011; 6: e14581.
 23. Lee SR, Prasad A, Choi YS, Xing C, Clopton P, Witztum JL, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation.* 2017; 135: 251-63.
 24. Gaw A, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Comparative analysis of the apo(a) gene, apo(a) glycoprotein, and plasma concentrations of Lp(a) in three ethnic groups. Evidence for no common "null" allele at the apo(a) locus. *J Clin Invest.* 1994; 93: 2526-34.
 25. Ritter MM, Gewitsch J, Richter WO, Geiss HC, Wildner MW, Schwandt P. Apolipoprotein E polymorphism has no independent effect on plasma levels of lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 1997; 131: 243-8.
 26. Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1111-25.

27. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients*. 2020; 12.
28. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology*. 2019; 51: 131-41.
29. Muller N, Schulte DM, Turk K, Freitag-Wolf S, Hampe J, Zeuner R, et al. IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein (a) expression and lipoprotein (a) synthesis in humans. *J Lipid Res*. 2015; 56: 1034-42.
30. Noto D, Barbagallo CM, Cascio AL, Cefalu AB, Cavera G, Caldarella R, et al. Lipoprotein(a) levels in relation to albumin concentration in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1999; 55: 2433-9.
31. Kotwal A, Cortes T, Genere N, Hamidi O, Jasim S, Newman CB, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105.
32. Lippi G, Guidi G. Lipoprotein(a): from ancestral benefit to modern pathogen? *QJM*. 2000; 93: 75-84.
33. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*. 2001; 98: 2980-7.
34. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Neshem ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem*. 2003; 278: 23260-9.
35. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41: 2313-30.
36. Bergmark C, Dewan A, Orsoni A, Merki E, Miller ER, Shin MJ, et al. A novel function of lipoprotein (a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res*. 2008; 49: 2230-9.
37. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013; 54: 2815-30.
38. Koschinsky ML, Boffa MB. Oxidized phospholipid modification of lipoprotein(a): Epidemiology, biochemistry and pathophysiology. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 92-100.
39. Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 72-81.
40. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1494-9.
41. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, Rees A, Jaross W, Dieplinger H, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12: 1214-26.
42. Sandholzer C, Boerwinkle E, Saha N, Tong MC, Utermann G. Apolipoprotein(a) phenotypes, Lp(a) concentration and plasma lipid levels in relation to coronary heart disease in a Chinese population: evidence for the role of the apo(a) gene in coronary heart disease. *J Clin Invest*. 1992; 89: 1040-6.
43. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2518-28.
44. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2760-70.
45. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40: 255-66.
46. Kyriakou T, Seedorf U, Goel A, Hopewell JC, Clarke R, Watkins H, et al. A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 2095-9.
47. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015; 47: 1121-30.
48. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, Nambi V, Hoo-geveen RC, Sharrett AR, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2012; 125: 241-9.
49. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015; 242: 496-503.
50. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Won HH, Peloso GM, et al. Phenotypic Characteriza-

- tion of Genetically Lowered Human Lipoprotein(a) Levels. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 2761-72.
51. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal Effect of Lp(a) (Lipoprotein(a)) Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study. *Stroke.* 2019; 50: 3532-9.
 52. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res.* 2014; 103: 28-36.
 53. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013; 368: 503-12.
 54. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63: 470-7.
 55. Smith JG, Luk K, Schulz CA, Engert JC, Do R, Hindy G, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA.* 2014; 312: 1764-71.
 56. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dube MP, Rheame E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014; 7: 304-10.
 57. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA.* 1993; 270: 2195-9.
 58. Alftan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis.* 1994; 106: 9-19.
 59. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 176-84.
 60. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009; 302: 412-23.
 61. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *Jama.* 2009; 301: 2331-9.
 62. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74: 54-66.
 63. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, Verbeek R, Kavousi M, Pinto SJ, et al. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart.* 2021; 107: 1422-8.
 64. Cao J, Steffen BT, Budoff M, Post WS, Thanassoulis G, Kestenbaum B, et al. Lipoprotein(a) Levels Are Associated With Subclinical Calcific Aortic Valve Disease in White and Black Individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 1003-9.
 65. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 1732-41.
 66. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 722-9.
 67. Danik JS, Buring JE, Chasman DI, Zee RY, Ridker PM, Glynn RJ. Lipoprotein(a), polymorphisms in the LPA gene, and incident venous thromboembolism among 21483 women. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 205-8.
 68. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022; 43: 3925-46.
 69. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation.* 1995; 91: 948-50.
 70. Tamura A, Watanabe T, Mikuriya Y, Nasu M. Serum lipoprotein(a) concentrations are related to coronary disease progression without new myocardial infarction. *Br Heart J.* 1995; 74: 365-9.
 71. Niccoli G, Cin D, Scalone G, Panebianco M, Abolito S, Cosentino N, et al. Lipoprotein (a) is related to coronary atherosclerotic burden and a vulnerable plaque phenotype in angiographically obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 214-20.
 72. Qin SY, Liu J, Jiang HX, Hu BL, Zhou Y, Olkkonen VM. Association between baseline lipoprotein (a) levels and restenosis after coronary stenting: meta-analysis of 9 cohort studies. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 360-6.
 73. Daida H, Lee YJ, Yokoi H, Kanoh T, Ishiwata S, Kato K, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by

- reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. *Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. Am J Cardiol.* 1994; 73: 1037-40.
74. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019; 139: 1483-92.
 75. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020; 41: 4245-55.
 76. Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ, St John J, Riesmeyer JS, Ruotolo G, et al. Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients With High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1136-43.
 77. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, Robinson JG, Kashyap ML, Kwiterovich PO, Jr., et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 62: 1575-9.
 78. Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 2902-8.
 79. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet.* 2018; 392: 1311-20.
 80. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 287-96.
 81. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013; 61: 1146-56.
 82. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 374-92.
 83. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, Helgadóttir A, Gylfason A, Saemundsdóttir J, et al. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019; 74: 2982-94.
 84. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 63-71.
 85. Littmann K, Wodaje T, Alvarsson M, Bottai M, Eriksson M, Parini P, et al. The Association of Lipoprotein(a) Plasma Levels With Prevalence of Cardiovascular Disease and Metabolic Control Status in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020; 43: 1851-8.
 86. Zhang HW, Zhao X, Guo YL, Gao Y, Zhu CG, Wu NQ, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28: 980-6.
 87. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Jorgensen T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarcCaRE consortium. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2490-8.
 88. Saeed A, Sun W, Agarwala A, Virani SS, Nambi V, Coresh J, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis.* 2019; 282: 52-6.
 89. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clinical chemistry.* 2010; 56: 1252-60.
 90. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S, et al. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 38.
 91. Fu Q, Hu L, Xu Y, Yi Y, Jiang L. High lipoprotein(a) concentrations are associated with lower type 2 diabetes risk in the Chinese Han population: a large retrospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2021; 20: 76.
 92. Rainwater DL, Haffner SM. Insulin and 2-hour glucose levels are inversely related to Lp(a) concentrations controlled for LPA genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1335-41.
 93. Ding L, Song A, Dai M, Xu M, Sun W, Xu B, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Lipid Res.* 2015; 56: 920-6.
 94. Neele DM, de Wit EC, Princen HM. Insulin suppresses apolipoprotein(a) synthesis by primary cultures of cynomolgus monkey hepatocytes. *Diabetologia.* 1999; 42: 41-4.

95. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jimenez F, Badimon L, Lopez-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1982-9.
96. Bogsrud MP, Graesdal A, Johansen D, Langslet G, Hovland A, Arnesen KE, et al. LDL-cholesterol goal achievement, cardiovascular disease, and attributed risk of Lp(a) in a large cohort of predominantly genetically verified familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 279-86.
97. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Diaz-Diaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017; 135: 2133-44.
98. Perez de Isla L, Watts GF, Muniz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Alonso R, Zambon D, et al. A resilient type of familial hypercholesterolemia: case-control follow-up of genetically characterized older patients in the SAFEHEART cohort. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 795-801.
99. Wodaje T, Littmann K, Habel H, Bottai M, Back M, Parini P, et al. Plasma Lipoprotein(a) measured in routine clinical care and the association with incident calcified aortic valve stenosis during a 14-year observational period. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 175-82.
100. Bhatia HS, Ma GS, Taleb A, Wilkinson M, Kahn AM, Cotter B, et al. Trends in testing and prevalence of elevated Lp(a) among patients with aortic valve stenosis. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 144-50.
101. Lazaro P, Perez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muniz O, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 260-71.
102. Ellis KL, Perez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1029-39.
103. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 1313-23.
104. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, Dieplinger H, Erhart G, Kostner GM, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis.* 2019; 289: 206-13.
105. Marcovina SM, Navabi N, Allen S, Gonen A, Witztum JL, Tsimikas S. Development and validation of an isoform-independent monoclonal antibody-based ELISA for measurement of lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2022; 63: 100239.
106. Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, Ceglarek U, Coassin S, Delatour V, et al. Towards an SI-Traceable Reference Measurement System for Seven Serum Apolipoproteins Using Bottom-Up Quantitative Proteomics: Conceptual Approach Enabled by Cross-Disciplinary/Cross-Sector Collaboration. *Clin Chem.* 2021; 67: 478-89.
107. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57: 1751-7.
108. Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoever R, Heutling D, Breitenberger P, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2019-27.
109. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, Maria Grazia Z, Zambon S, Fabris A, et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A. (Gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57: 661-4.
110. Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2255-67.
111. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371: 203-12.
112. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M, Lipid, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs.* 2018; 78: 453-62.
113. Wang X, Luo S, Gan X, He C, Huang R. Safety and efficacy of ETC-1002 in hypercholesterolaemic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Kardiol Pol.* 2019; 77: 207-16.
114. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020; 41: 2275-84.
115. Pirillo A, Catapano AL. PCSK9 inhibition and Lp(a) reduction: another piece of the puzzle? *Eur Heart J.* 2018; 39: 2586-8.
116. de Boer LM, Oorhuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 779-92.
117. Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, Zafeiropoulos S, Antza C, Karvounis H, et al. Lipoprotein(a) Reduction With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 77: 397-407.
 118. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1520-30.
 119. Watts GF, Chan DC, Pang J, Ma L, Ying Q, Aggarwal S, et al. PCSK9 Inhibition with alirocumab increases the catabolism of lipoprotein(a) particles in statin-treated patients with elevated lipoprotein(a). *Metabolism.* 2020; 107: 154221.
 120. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5: 497-505.
 121. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016; 388: 2239-53.
 122. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2020; 382: 244-55.
 123. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, Neutel J, Hernandez-Illas M, Weintraub HS, et al. Pre-clinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med.* 2022; 28: 96-103.
 124. O'Donoghue ML, JA GL, Knusel B, Gencer B, Wang H, Wu Y, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J.* 2022; 251: 61-9.
 125. Nissen SE, Wolski K, Balog C, Swerdlow DI, Scrimgeour AC, Rambaran C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. *JAMA.* 2022; 327: 1679-87.
 126. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-53.
 127. Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": A concept whose time has arrived? *Atherosclerosis.* 2020; 300: 1-9.
 128. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021; 37: 1129-50.
 129. Chakraborty A, Chan DC, Ellis KL, Pang J, Barnett W, Woodward AM, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with high lipoprotein(a). *Am J Prev Cardiol.* 2022; 10: 100343.
 130. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, Ellis KL, Hooper AJ, Bell DA, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with familial hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022; 349: 219-26.
 131. Wang XL, Wilcken DE, Dudman NP. Early expression of the apolipoprotein (a) gene: relationships between infants' and their parents' serum apolipoprotein (a) levels. *Pediatrics.* 1992; 89: 401-6.
 132. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, Ralphe JC, Peterson AL. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 1445-51.
 133. Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, Ripoli A, Volpi E, Fogliaro MP, et al. A large Italian cohort on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 2284-7.
 134. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013; 128: 2567-76.
 135. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol.* 2015; 9: S57-66.
 136. Olmastroni E, Baragetti A, Casula M, Grigore L, Pellegatta F, Pirillo A, et al. Multilevel Models to Estimate Carotid Intima-Media Thickness Curves for Individual Cardiovascular Risk Evaluation. *Stroke.* 2019; 50: 1758-65.
 137. Barbagallo CM, Polizzi F, Severino M, Onorato F, Noto D, Cefalu AB, et al. Distribution of risk factors, plasma lipids, lipoproteins and dyslipidemias in a small Mediterranean island: the Ustica Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2002; 12: 267-74.
 138. Chiesa G, Zenti MG, Baragetti A, Barbagallo CM, Borghi C, Colivicchi F, et al. Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023; in press.

FATTORI DI RISCHIO

I MARCATORI PROTEOMICI PLASMATICI OLTRE GLI ALGORITMI PER LA STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: EVIDENZE E PROSPETTIVE

Plasma proteomics beyond the algorithms to estimate the cardiovascular risk: Evidence and perspectives

ANDREA BARAGETTI^{1,2}¹*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti", Università degli Studi di Milano, Milano;*²*IRCCS Multimedica, Milano***SUMMARY**

The accuracy and the sensitivity of the common methods used to predict the risk of developing cardiovascular and cerebrovascular events is still far from being optimal, due to criticism of applying the common clinical algorithms and risk charts on the subjects that, being exposed to a low number of risk factors, are generally considered "apparently healthy" and not deserving immediate preventive attention. Notwithstanding, epidemiological data indicate that a non-negligible proportion of these "apparently healthy" subjects yet display preclinical atherosclerotic lesions in multiple vascular districts and the common vascular imaging tools, which are underused in the most of them in clinical practice, cannot fully capture this evidence.

It becomes compelling the necessity to introduce novel diagnostic and prognostic weapons to overcome all these current shortcomings. Among the possibilities that have been explored so far, the analysis of an array of multiple proteins ("proteomics") in plasma appears the most sensitive, the most accurate, the most feasible to study the risk in multiple large populations, and the most affordable in terms of cost, as compared to the other "omics".

Furthermore, the advent of potent instruments to analyze a large quantity of data (artificial intelligence) can coordinate the information deriving from proteomics and that deriving from imaging ("radiomics"), upon the final perspective to generate ad hoc panels of markers that can be adapted for the identification of these same "apparently healthy" individuals and making the preventive approach more and more timely and effective.

Key words: *Cardiovascular risk, Proteomics, biomarkers, artificial intelligence, vascular imaging.*

Il concetto di medicina personalizzata prevede l'utilizzo di sempre più precisi strumenti per l'identificazione precoce di soggetti che sono a maggior suscettibilità di incorrere in un evento clinico avverso. Questa strategia è di ancor più interesse per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, che continuano a rappresentare oggigiorno una delle principali cause di mortalità e morbidità nel mondo (1).

Il continuo aumento nell'incidenza di queste patologie è dovuto al fatto che, malgrado il meccanismo alla base di queste patologie, l'aterosclerosi, sia ben noto e ben studiato, la possibilità di identificare soggetti che, all'interno di ampie popolazioni, sono a più alto rischio rimane ad oggi ancora lontano dall'essere ottimale per una serie di motivazioni.

I comuni algoritmi tutt'oggi utilizzati nella pratica clinica per la stadiazione del rischio cardiovascolare (per esempio lo score della American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) oppure l'algoritmo SCORE europeo) forniscono delle stime sul rischio medio a dieci anni per alcuni "strati" della popolazione, e sono ancora ben lontani dal fornire una stima precisa, per ogni individuo, sul suo reale rischio di sviluppare un evento cardio- o cerebrovascolare, più o meno fatale, in un tempo più lungo. Questa mancata precisione compromette le *chances* di iniziare tempestivamente approcci terapeutici che permettano di raggiungere i goals proposti delle Linee Guida. A riguar-

do, è sufficiente considerare che studi di registro hanno evidenziato come meno della metà di pazienti che subiscono un evento cardiovascolare vengono opportunamente trattati con una terapia ipolipemizzante e/o antipertensiva nel tempo antecedente all'insorgenza dell'evento (2-4).

È altresì da sottolineare che recenti studi epidemiologici hanno chiaramente mostrato come il danno aterosclerotico preclinico sia già presente in più distretti vascolari anche in soggetti che non sono esposti a un numero significativo di fattori di rischio (5, 6); Ne deriva che questi stessi algoritmi, da soli, non siano in grado di catturare questa preziosa informazione proprio in questi soggetti, "apparentemente sani", senza avvalersi di opportune indagini di *imaging* vascolare.

In aggiunta a queste criticità, la valutazione vascolare rimane ad oggi ancora problematica nella pratica clinica per una serie di motivazioni. Innanzitutto, le tecniche di diagnostica vascolare, non soltanto quelle più complesse che permettono una quantificazione infiammatoria vasculotropica (ad esempio la risonanza magnetica oppure la tomografia a emissione di positroni) ma anche quelle strutturali più comuni (come, per esempio, la tomografia assiale oppure la ultrasonografia), non sono sempre disponibili. Inoltre, va anche ricordato che, anche quando queste metodiche sono disponibili, vi è sempre un considerevole livello di variabilità inter-operatore, il che rende difficoltosa la comparazione dei dati derivanti da queste analisi, non soltanto nella pratica clinica ma nella formulazione di studi epidemiologici multi-centro. Da ultimo, rimane da ricordare che queste stesse metodiche, *in primis* la più comune indagine attraverso ultrasonografia dei tronchi sopraortici, non vengono applicate regolarmente proprio su quei soggetti "apparentemente sani", non permettendo di su-

Indirizzo per la corrispondenza

Andrea Baragetti, PhD
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti"
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretto, 9 - 20133 Milano
E-mail: andrea.baragetti@unimi.it

perare le sopracitate barriere degli algoritmi clinici.

Linee guida dedicate per l'utilizzo della diagnostica vascolare carotidea sono state proposte da società internazionali, includendo l'analisi di parametri vascolari che riflettano l'entità, il grado e la stabilità della lesione ateromastica; queste includono, per esempio, la misurazione dell'area di placca e l'ecolucescenza, ovvero il numero di pixels che compongono l'immagine ultrasonografica assemblata dagli strumenti di ecografia, e che è compreso tra 0 (totalmente nero) a 255 (totalmente bianco). Software sempre più specializzati sono inclusi nelle macchine ultrasonografiche oggi in commercio e sono utilizzati nella indagine vascolare carotidea, sfruttando algoritmi di intelligenza artificiale (A.I.) al fine di aumentare la qualità dell'immagine e di includere le informazioni vascolari sopra citate che, ancillari all'immagine, informino sullo stato di avanzamento del fenomeno aterosclerotico ("radiomica" (7)). Inoltre, altrettanti software sono stati oggi sviluppati per integrare le informazioni precedentemente acquisite dall'operatore in precedenti analisi, utilizzandole successivamente per aumentare le possibilità di identificare caratteristiche vascolari (come, per esempio, le ateromasie più precoci) che altresì non verrebbero identificate dall'operatore stesso (concetto di "deep learning") (6).

Tutte queste possibilità tecnologiche sono solo recentemente proposte e non ancora dettagliatamente sfruttate su più ampia scala al fine di testare il loro contributo per l'identificazione di soggetti a più alto rischio cardio- e cerebrovascolare nella popolazione.

Emerge, pertanto, sempre più urgente la necessità di trovare delle nuove strategie di predizione del rischio, che includano delle metodiche sensibili, riproducibili, alla

portata della pratica clinica per un utilizzo su ampie popolazioni, e che permettano di superare le attuali problematiche diagnostiche. Tra le strategie possibili, la quantificazione di nuovi biomarcatori può essere ragionevole ma, considerando la complessa multifattorialità del fenomeno aterosclerosi, questa non può essere perseguita con una ricerca basata su una ipotesi, a priori, di uno o pochi meccanismi. Per contro, è necessario un approccio "unbiased" che includa, in maniera "olistica", un più ampio spettro di biomarcatori misurati simultaneamente su una stessa matrice e con un elevato grado di sensibilità (8). Con questa prospettiva, la proteomica sul plasma rappresenta il candidato migliore per rispondere, in maniera positiva, a tutte le necessità appena citate.

L'analisi di più proteine circolanti ha infatti recentemente dimostrato un significativo potere predittivo di eventi cardio- e cerebrovascolari incidenti, di gran lunga superiore rispetto ai comuni algoritmi di stima e ai singoli fattori di rischio classici. In particolare, utilizzando la tecnologia Proximity Extension Assay (PEA), che sfrutta reazioni mediate da anticorpi e oligonucleotidi per quantificare simultaneamente 368 proteine e per raggiungere anche quelle con concentrazioni comprese tra i nanogrammi e i picogrammi per millilitro (9), sono state recentemente identificate cinquanta proteine (attraverso analisi di A.I.) che, con maggiore sensibilità rispetto agli algoritmi clinici (SCORE e Framingham) identificavano soggetti "apparentemente sani" alla visita basale, ma che erano esposti a un maggiore rischio di sviluppare eventi cardiovascolari in un follow-up ventennale (10).

In uno studio successivo condotto su altrettanti soggetti "apparentemente sani", ma che non presentavano ateromasie pre-cliniche carotidee documentate da indagi-

ni diagnostiche ultrasonografiche, erano state identificate sette proteine di natura infiammatoria, che predicavano l'insorgenza di ateromasie carotidee pre-cliniche, valutate tramite ultrasonografia dopo un follow-up decennale, con maggiore sensibilità rispetto agli algoritmi clinici e ai fattori di rischio (abitudine al fumo, sovrappeso/obesità, ipertensione, elevati livelli di trigliceridi a digiuno e bassi livelli di colesterolo nelle lipoproteine a alta densità "HDL") (11). Nello stesso studio è inoltre utile sottolineare che altre tre proteine, indipendenti dalle precedenti sette, predicavano la progressione dello spessore medio-intimale carotideo (fattore che più dipende, rispetto alla placca focale, di fattori emoreologici) nel gruppo di soggetti che non ave-

vano sviluppato placca carotidea, suggerendo che specifici marcatori plasmatici possono informare sulla progressiva evoluzione del fenomeno aterosclerotico.

Quale è il messaggio finale suggerito da queste evidenze?

La proteomica plasmatica ha il potenziale di ridisegnare la "roadmap" per una più accurata definizione del rischio cardio- e cerebrovascolare individuale rispetto agli attuali approcci che partono dalla valutazione dei singoli fattori di rischio clinici. Vi è effettivamente la fattibilità di questo approccio, considerando che questi risultati da studi epidemiologici, dove ampi numeri di proteine sono state misurate su vaste coorti, rappresentano dei punti di partenza per validare, solo le proteine più importan-

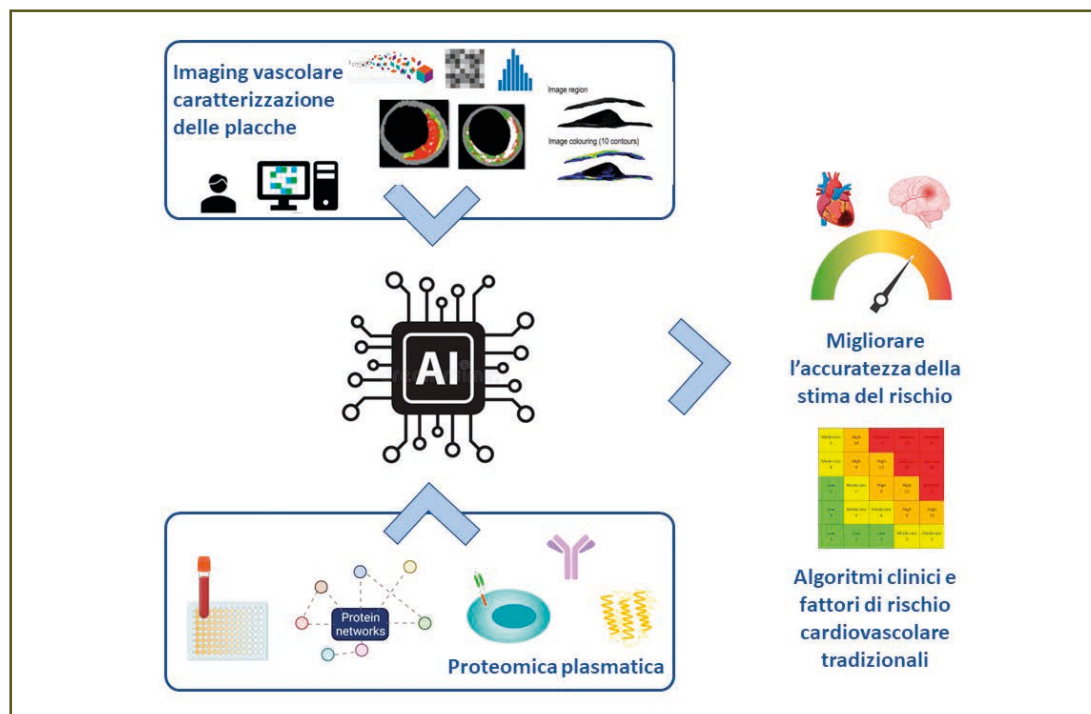


Figura 1 - Integrazione dei dati di proteomica plasmatica con i dati "radiomici" per aumentare l'accuratezza della stima del rischio cardiovascolare.

Lo schema riassume quanto riportato nel testo, suggerendo che l'integrazione, mediante intelligenza artificiale, dei dati di imaging (relativi a presenza, morfologia e composizione della placca ateromasica) con i dati di proteomica plasmatica può migliorare l'accuratezza nell'identificare un maggior numero di soggetti che, seppur "apparentemente sani" secondo i classici algoritmi di rischio, sono già esposti a un maggior rischio cardiovascolare. Nella figura: "AI" = Intelligenza Artificiale.

ti, su altre coorti, e per proporre queste stesse come futuri biomarcatori, determinabili su scala clinica, con metodiche più economiche e con minimi volumi di plasma.

Per arrivare a questo livello e per fornire delle informazioni che siano degne di traslazione clinica, vi è però la necessità di unire più coorti epidemiologiche indipendenti e di analizzare questo ampio spettro di informazioni mediante avanzate tecniche di analisi dati. A riguardo, l'A.I. permetterebbe anche di integrare i dati di proteomica con quelli radiomici e di imaging vascolare, così da identificare marcatori "vasculotropici" che meglio possano informare sull'evoluzione del danno d'organo preclinico (*Figura 1*).

L'identificazione di panelli "ad hoc", per specifici strati della popolazione, ha un immediato risvolto dal punto di vista interventistico, al fine di avvicinarsi alla "personalizzazione" di interventi farmacologici preventivi. Di questa tangibile possibilità, né è un esempio lo studio CANTOS, in cui i soggetti che erano maggiormente esposti a un rischio "infiammatorio" residuo (ovvero che presentavano livelli plasmatici di proteina C reattiva) erano anche coloro che, già esposti alla più aggressiva terapia ipolipemizzanti, avevano più beneficiato della neutralizzazione dell'interleuchina 1beta (Canakinumab) (12).

È altrettanto vero che, ad ogni modo, questa ipotesi non deve indurre il clinico a ritenere che le terapie antinfiammatorie, di elevato costo e la cui traslazione nella pratica comune è questionabile, debbano diventare delle armi terapeutiche di prima linea; per contro, questa ipotesi deve suggerire che l'identificazione di un effettivo "rischio infiammatorio residuo" in alcuni soggetti "apparentemente sani" sia lo spunto per ridefinire le priorità di strategie tempestive. Questa possibilità racchiude anche la prospettiva, di ottimizzare le risorse e le risorse terapeutiche messe a disposizione dal nostro Servizio Sanitario per la cura della popolazione.

Ringraziamenti

A. Baragetti è supportato da: Ministero della Salute - Ricerca Corrente - IRCCS MultiMedica (GR-2011-02346974); "Cibo, Microbiota, Salute" by "Vini di Batasiolo S.p.A" AL_RIC19ABARA_01; finanziamento da Peanut Institute Foundation (2021); Ministero dell'Università e della ricerca (PRIN 2017H5F943); Commissione Europea (ERANET ER-2017-2364981); Commissione Europea ("PNRR M4C2-Investimento 1.4-CN00000041", European Union-NextGeneration EU).

Non si riportano conflitti di interesse rilevanti per i contenuti e per la stesura di questo manoscritto.

RIASSUNTO

L'accuratezza e la sensibilità delle comuni metodiche per la predizione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e cerebrovascolari è ancora ben lontana dall'essere soddisfacente, date alcune criticità nell'applicare le comuni carte di rischio a quei soggetti che, essendo esposti a un basso numero di fattori di rischio, sono generalmente considerati "apparentemente sani" e che, pertanto, non rientrano tra le casistiche a più alta priorità di intervento preventivo. Pur tuttavia, studi epidemiologici indicano che vi è una significativa proporzione di questi soggetti che già presentano lesioni aterosclerotiche precliniche in più distretti cardiovascolari e le più comuni metodiche di imaging, che sono anche spesso sottoutilizzate in questi soggetti, non riescono a catturare questa evidenza.

Vi è quindi la necessità di introdurre nuovi strumenti diagnostici e prognostici che superino tutte queste barriere. Tra tutti quelli sino ad oggi esplorati, l'analisi di più proteine ("proteomica") nel plasma sembra essere quella più sensibile, più accurata, più fattibile per la stima del rischio su ampie casistiche e, al contempo, anche più abbordabile dal punto di vista economico rispetto ad altre strategie "omiche".

Inoltre, l'avvento di potenti strumenti per l'analisi di ampie quantità di dati (intelligenza artificiale) ha la possibilità di coordinare i dati derivanti dalle analisi proteomiche con quelle derivante dalle analisi di imaging ("radiomica"), al fine di generare dei pannelli di marcatori adattabili per l'identificazione di quegli stessi soggetti "apparentemente sani" e per rendere sempre più tempestivo ed efficace il trattamento preventivo.

Parole chiave: *Rischio cardiovascolare, proteomica, biomarcatori, intelligenza artificiale, imaging vascolare.*

Bibliografia

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1459-544.
2. Turner GM, Calvert M, Feltham MG, Ryan R, Fitzmaurice D, et al. Under-prescribing of Prevention Drugs and Primary Prevention of Stroke and Transient Ischaemic Attack in UK General Practice: A Retrospective Analysis. *PLoS Med*. 2016; 13.
3. Wu J, Zhu S, Yao GL, Mohammed MA, Marshall T. Patient factors influencing the prescribing of lipid lowering drugs for primary prevention of cardiovascular disease in UK general practice: a national retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013; 8.
4. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA*. 2004; 291: 1864-70.
5. Ibanez B, Fernández-Ortiz A, Fernández-Friera L, García-Lunar I, Andrés V, Fuster V. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78: 156-79.
6. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015; 131: 2104-13.
7. Saba L, Saam T, Jäger HR, Yuan C, Hatsukami TS, Saloner D, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 559-72.
8. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18: 313-30.
9. Unterhuber M, Kresoja KP, Rommel KP, Besler C, Baragetti A, Klötting N, et al. Proteomics-Enabled Deep Learning Machine Algorithms Can Enhance Prediction of Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78: 1621-31.
10. Hoogeveen RM, Pereira JPB, Nurmohamed NS, Zampoleri V, Bom MJ, Baragetti A, et al. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. *Eur Heart J*. 2020.
11. Baragetti A, Mattavelli E, Grigore L, Pellegatta F, Magni P, Catapano AL. Targeted Plasma Proteomics to Predict the Development of Carotid Plaques. *Stroke*. 2022; 53.
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377: 1119-31.

TERAPIA

ASPETTI CLINICI E MOLECOLARI RELATIVI AL METABOLISMO LIPIDICO E ALL'INFIAMMAZIONE DEGLI SGLT2i NEL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Clinical and molecular aspects of SGLT2i for the treatment of high cardiovascular risk patients: focus on lipid metabolism and inflammation

UMBERTO CAPECE¹, FABRIZIA BONACINA²¹Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS;²Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano**SUMMARY**

Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a class of drugs for the treatment of diabetes that increase the urinary excretion of glucose. SGLT2 is a transporter highly expressed in the proximal convoluted tubule of kidneys where it is responsible for approximately 90% of glucose reabsorption. Therefore, its inhibition promotes glycosuria, that improves glucose control in people with diabetes, and a caloric deficit leading to weight loss with a beneficial impact on systemic metabolism. Indeed, numerous clinical and experimental studies have demonstrated cardiovascular and renal benefits that exceed glycemic control and suggest that this class of drugs may also have applications for the prevention of kidney disease, heart failure, and a protective role also in atherosclerosis. The aim of this review is to present the current evidence and indications of SGLT2i in clinical practice, to analyze some of the metabolic processes in which they are involved, highlighting protective mechanisms in the context of atherosclerotic disease.

Key words: SGLT2, atherosclerosis, dyslipidemia, immuno-inflammatory response.

Indirizzi per la corrispondenza

Umberto Capece
Fondazione Policlinico Universitario
A. Gemelli, IRCCS
E-mail: umberto.capece@guest.policlinicogemelli.it
capeceumberto@gmail.com

Fabrizia Bonacina
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano
E-mail: fabrizia.bonacina@unimi.it

La lezione dei CVOT in pazienti con e senza diabete di tipo 2

Numerosi trial clinici randomizzati eseguiti nell'ultimo decennio hanno dimostrato come l'uso di SGLT2i si associ ad un beneficio cardio-renale, in aggiunta all'effetto sul controllo glicemico. Infatti l'EMPA-REG OUTCOME, pubblicato nel 2015, ha mostrato che, in pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) e malattia cardiovascolare nota (ASCVD), empagliflozin – in aggiunta alla terapia standard – riduca la morte per cause cardiovascolari del 38%, la morte per tutte le cause del 32% e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 35% (1). In questo e in nessuno dei successivi trial è stata osservata una differenza rispetto al gruppo trattato con placebo nel rischio di infarto miocardico e ictus, mentre si è assistito ad una riduzione della nefropatia incipiente, del peggioramento della nefropatia e dell'insorgenza di albuminuria. I successivi CVOT hanno confermato una riduzione consistente dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (ad esempio il CANVAS con canagliflozin e il DECLARE-TIMI con dapagliflozin), indipendentemente dalla presenza o assenza di diabete (2, 3). Più recentemente due grandi trial hanno esteso queste osservazioni in pazienti con insufficienza cardiaca a frazione preservata o moderatamente ridotta (3, 4), a tal punto che alcuni autori hanno considerato gli SGLT2i come le statine del 21° secolo per la prevenzione dell'insufficienza cardiaca (5).

I dati incoraggianti dell'EMPA-REG sulla riduzione di insorgenza di nefropatia e albuminuria hanno condotto a trial volti ad indagare gli outcome renali. Ad esempio, il DAPA-CKD ha arruolato pazienti con insufficienza renale cronica con e senza diabete e ha dimostrato nel gruppo dapagliflozin una riduzione dell'outcome primario composito, costituito da riduzione

Elenco degli argomenti trattati

- Indicazione terapeutica degli SGLT2i oltre il trattamento del diabete.
- Evidenze cliniche degli effetti cardio-metabolici protettivi degli SGLT2i.
- Meccanismi d'azione molecolari che influenzano la lesione vascolare: impatto sul metabolismo lipidico e sulla risposta immuno-infiammatoria.

del eGFR >50%, malattia renale terminale, morte per cause renali o cardiovascolari (6). L'insieme di queste forti evidenze ha ampliato l'utilizzo di questa classe di farmaci anche in soggetti senza diabete e affetti da patologie cardiache e renali, rendendo sempre più diffusa la prescrizione di questi farmaci come discusso in seguito.

L'utilizzo degli SGLT2i nella pratica clinica

I soggetti ad alto rischio cardiovascolare necessitano approcci terapeutici più stringenti e pertanto devono essere identificati prontamente. Per quanto riguarda il diabete le linee guida ESC/EAS 2019 considerano ad alto rischio tutti coloro che presentino anche un altro fattore di rischio oltre il diabete oppure una durata di malattia oltre 10 anni, mentre nella categoria molto alto confluiscono i soggetti con più fattori di rischio, complicanze microvascolari, malattia aterosclerotica nota e diabete di tipo 1 da più di 20 anni. La diagnosi di diabete in assenza di altri fattori di rischio costituisce, invece, un rischio moderato di eventi cardiovascolari. Allo stesso modo la presenza di nefropatia a prescindere dalla presenza del diabete aumenta il rischio cardiovascolare per cui un eGFR tra 30 e 59 ml/min conferisce rischio alto, mentre un eGFR <30 ml/min un rischio molto alto.

Diabete

Gli SGLT2i sono una terapia farmacologica di prima o seconda scelta nell'algoritmo proposto dalle più recenti linee guida SID-AMD per la terapia del diabete di tipo 2. Gli elementi che condizionano la decisione sono la presenza di insufficienza renale e insufficienza cardiaca; oltre che la storia anamnestica di precedenti eventi cardiovascolari che mette sullo stesso piano metformina, SGLT2i e GLP1-RA (Figura 1) (7). Pertanto, sebbene si possa discutere sull'ordine di introduzione dei farmaci, l'indicazione è estesa a tutte le classi di rischio cardiovascolare. In alcuni casi, l'indicazione prescinde dal controllo glicemico stesso, ad esempio in presenza di insufficienza renale l'effetto ipoglicemizzante del farmaco è ridotto ma il suo utilizzo è raccomandato in virtù del miglioramento dei parametri renali (8). Il consensus EASD-ADA del 2022 considera gli SGLT2i come farmaci di seconda linea dopo insulina e

GLP1-RA quando la gestione dell'iperglicemia rappresenta l'esigenza principale (9). Per cui in caso di scompenso glicemico possono comunque essere presi in considerazione, dopo le altre classi di farmaci precedentemente menzionate. È raccomandata però una certa cautela, poiché tra gli effetti collaterali rari di questi farmaci vi è la chetoacidosi (10), un evento raro che si verifica quando sussiste una carenza di insulina tale da determinare iperglicemia e produzione di corpi chetonici (11). Tuttavia, in chi assume SGLT2i la glicemia non sempre costituisce una spia di allarme di tale condizione poiché è ridotta dalla glicosuria (12). A prescindere dai valori di glicemia, quindi è raccomandato suggerire la sospensione del farmaco negli individui diabetici con un difetto di secrezione insulinica predominante che vanno incontro ad una malattia acuta o ad un intervento chirurgico (13).

Pertanto, nel trattamento del diabete di

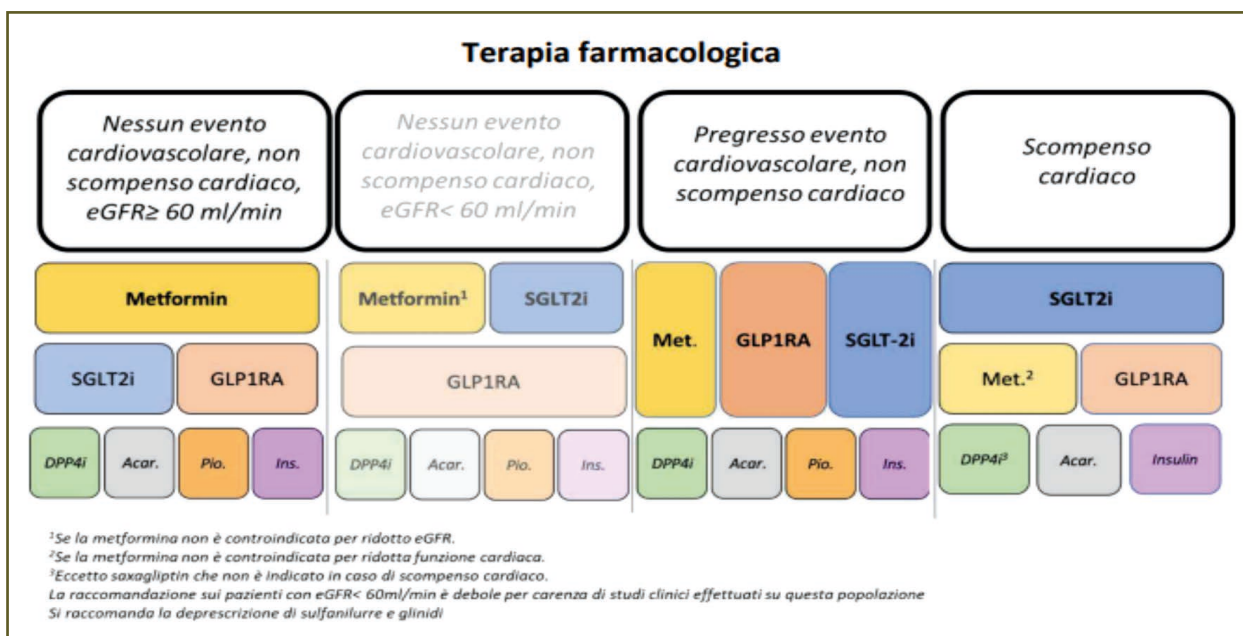


Figura 1 - Linea Guida della società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). Schematica rappresentazione degli obiettivi terapeutici in pazienti diabetici (7).

tipo 2 questi farmaci trovano un'ampia applicazione che spesso non si limita al controllo della sola glicemia in quanto potrebbero svolgere un effetto positivo sugli altri fattori di rischio. Nel caso della pressione arteriosa, gli SGLT2i svolgono un effetto antinatriuretico in particolare all'inizio del trattamento (14), in questa fase è dunque lecito aspettarsi il maggiore calo della pressione arteriosa (15). Tuttavia, anche dopo 4 settimane queste molecole potrebbero ridurre l'effetto antinatriuretico post-prandiale, indotto dall'iperglicemia mediante l'attivazione del RAAS e l'aumento dei livelli di insulina, senza variare invece l'escrezione urinaria di sodio a digiuno. In questo modo renderebbero la regolazione della volemia meno "sodio-sensibile" e quindi meno legata all'introito giornaliero del sodio (16). A sostegno di questa ipotesi vi è la riduzione del volume atriale e del *global radial strain* del ventricolo sinistro (parametro ecocardiografico che riflette la deformazione del ventricolo) osservati dopo 6 settimane di trattamento con empagliflozin in assenza di modifiche significative dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica (17).

Dati contrastanti sono emersi circa l'utilizzo degli SGLT2i nell'arteriopatia periferica, possibile complicanza del diabete e associata a rischio cardiovascolare molto alto. Una metanalisi dei principali RCT aveva infatti documentato un aumento delle amputazioni in chi assumeva canagliflozin (18). Tuttavia più recentemente dati *real world* su oltre 17 milioni di pazienti negli Stati Uniti hanno evidenziato che il rischio di amputazione nel diabete di tipo 2 non è diverso tra farmaci SGLT2i ed altri anti-diabetici, rassicurando circa il loro utilizzo nell'arteriopatia periferica (19).

Insufficienza cardiaca

Gli SGLT2i sono entrati nelle più recenti linee guida come terapia di prima battu-

ta insieme a beta-bloccanti, MRA e ACE-I o ARNI (13), in virtù delle forti evidenze emerse dai trial precedentemente menzionati. L'introduzione di un farmaco SGLT2i in chi assume già le restanti terapie prevede un adeguato controllo della pressione arteriosa. Qualora questa fosse troppo bassa, è preferibile eseguire una down-titolazione degli altri farmaci per poterlo aggiungere in sicurezza. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 l'aggiunta della molecola non aumenta il rischio di ipoglicemie in chi non assume insulina o sulfoniluree. In caso contrario si può procedere a seconda del eGFR; se questo è nella norma è opportuno ridurre le dosi dei suddetti farmaci, se è ridotto ciò non sarà necessario in quanto l'effetto glicosurico e ipoglicemizzante sarà minore (20). Si precisa come la deprecrizione delle sulfoniluree sia raccomandata dalle linee guida SID-AMD.

Nefropatia

Gli SGLT2i sono comparsi tra le terapie di prima linea anche nelle linee guida KDIGO in riferimento a soggetti con diabete e malattia renale cronica accanto a metformina, inibitori del RAAS e statine ad alta o moderata intensità (21). Nell'ampio spettro di manifestazioni e fenotipi della malattia renale cronica questi farmaci potrebbero essere efficaci in particolar modo nella nefropatia a IgA come indicato in una sotto analisi del DAPA-CKD (22). Inoltre, tra gli effetti benefici a livello renale e cardiovascolare degli SGLT2i va considerata la riduzione dell'uricemia (23) che è maggiore all'aumentare della glicosuria per l'interferenza con l'attività di alcuni trasportatori (24).

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

Sebbene non compaia nelle classi di rischio cardiovascolare, è ormai accettato che la Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) costituisca un fattore di rischio

per aterosclerosi (25). Dati incoraggianti sono emersi con l'uso degli SGLT2i che hanno documentato riduzione di transaminasi e FIB-4 (26). Ulteriori studi sono necessari per suggerire un utilizzo più ampio anche in questa popolazione.

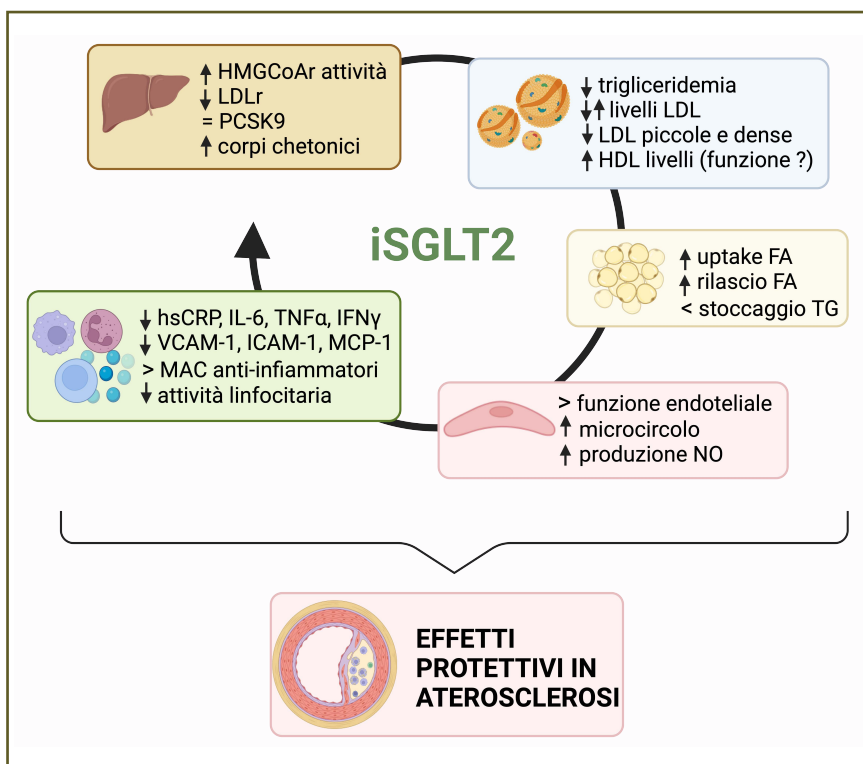
Benefici cardiovascolari degli SGLT2i: evidenze di effetti ateroprotettivi

Un crescente numero di evidenze, soprattutto in ambito sperimentale, suggerisce che l'effetto cardioprotettivo degli SGLT2i possa derivare anche dalla modulazione di alcuni fattori di rischio aterosclerotico, tra questi la dislipidemia e la risposta immuno-infiammatoria. Sebbene manchi una robusta evidenza clinica dell'ateroprotezione degli SGLT2i, data ancora la scarsità di studi *ad hoc*, una recente me-

analisi di 11 studi ha concluso che l'uso degli SGLT2i è superiore ad altri trattamenti ipoglicemizzanti nel miglioramento della funzione endoteliale in pazienti con diabete T2D (27), mentre analisi post-hoc dello studio CANVAS e CREDENCE hanno suggerito una riduzione dell'infarto miocardico NSTEMI sebbene insieme ad un aumento degli STEMI (28). A sostegno di queste prime evidenze, un report preliminare dello studio DAPAHEART ha evidenziato come il trattamento con dapagliflozin per quattro settimane aumenti la riserva di flusso miocardica (MFR) in pazienti diabetici con aterosclerosi coronarica non ostruttiva, suggerendo un miglioramento della disfunzione microvascolare in accordo con i supposti meccanismi anti-aterosclerotici proposti per gli SGLT2i (29). Questo unito all'osservazione, emersa da un precedente studio, che empagliflozin

Figura 2

Meccanismi ateroprotettivi degli iSGLT2. Gli iSGLT2 modulano la sintesi di corpi chetonici e colesterolo a livello epatico, risultando in una alterazione dei livelli di lipoproteine circolanti, riducono l'accumulo di trigliceridi (TG), migliorano la funzione endoteliale e mediano effetti anti-infiammatori e immuno-modulatori. "Immagine creata tramite Biorender.com"



non modifica il consumo di ossigeno e la contrattilità miocardica (30), potrebbe suggerire che l'aumento della riserva di flusso miocardico sia da attribuire ad una riduzione dello stato infiammatorio, con conseguente effetto benefico sul microcircolo cardiaco. A conferma del miglioramento microvascolare vi sono anche alcuni studi in vitro che hanno documentato una ripresa della produzione di ossido nitrico in cellule endoteliali esposte al TNF- α (31, 32). In parallelo, l'uso di modelli sperimentali di aterosclerosi, anche in presenza di diabete, quali topi LDLR KO e ApoE KO con o senza trattamento con streptozotocina, ha dimostrato un effetto ateroprotettivo, mediato da una riduzione e/o stabilizzazione della lesione vascolare, riconducibile al miglioramento del profilo lipidico e/o dell'infiammazione (33,34) (*Figura 2*).

Effetti degli SGLT2i sul profilo lipidico e le sottoclassi di lipoproteine: una questione irrisolta

Le principali metanalisi (35-37) sono concordi nell'individuare un debole miglioramento della trigliceridemia e del colesterolo HDL in pazienti affetti da diabete di tipo 2, mentre non c'è accordo sul colesterolo LDL che appare incrementato in modo significativo in alcune, mentre appare invariato in altre (38). Tuttavia, l'effetto su questi parametri potrebbe essere stato influenzato da molteplici fattori in quanto nessuno dei trial inclusi era stato disegnato nello specifico per valutare variazioni nei principali parametri lipidici. Ad esempio, uno studio con canagliflozin ha dimostrato che, sebbene non vi fossero cambiamenti nel colesterolo LDL nell'intera popolazione di studio, il sottogruppo con LDL-C <120 mostrava un aumento di tale valore, mentre il sottogruppo con LDL-C >120 una riduzione. Pertanto, l'assetto lipidico al baseline potrebbe essere un fattore confonden-

te nell'analisi dei risultati. Di seguito sono illustrati ulteriori elementi da considerare:

- 1) in primis l'effetto delle terapie ipolipemizzanti concomitanti tra cui le statine, come emerso in uno studio con dapagliflozin in pazienti già in terapia con rosuvastatina 10 mg che non ha mostrato sostanziali effetti sui parametri lipidici (39);
- 2) va poi precisato che i trial inclusi in queste metanalisi hanno valutato pazienti affetti da diabete di tipo 2 in cui al variare dei parametri lipidici si assisteva a modifiche dell'emoglobina glicata, per cui non si può escludere che il miglioramento del controllo glicemico in corso di SGLT2i possa avere un'influenza (vedasi l'effetto favorente della glicemia sui livelli di APOCIII (40)) per cui le osservazioni delle metanalisi potrebbero non essere traslabili in soggetti non affetti da diabete;
- 3) in ultimo l'utilizzo di altri ipoglicemizzanti come terapie di background, ad esempio il pioglitazone ha dimostrato una riduzione delle LDL piccole e dense in pazienti obesi non diabetici (41).

Per quanto riguarda i dati sperimentali, l'uso di dapagliflozin ha dimostrato un miglioramento del profilo lipidico associato ad una riduzione dell'aterosclerosi in modelli LDLR KO (42), osservazione riportata anche in un altro studio in cui empagliflozin era stato somministrato in topi ApoE KO (43). La riduzione della trigliceridemia nel modello sperimentale è stata attribuita ad una maggiore attività della lipoproteina lipasi (44), sebbene nell'uomo non siano state identificate modifiche nell'attività dell'enzima, ma piuttosto cambiamenti metabolici dell'adipocita caratterizzato da un maggiore uptake e rilascio di acidi grassi liberi e minore stoccaggio di trigliceridi (45). Più controverse sono le spiegazioni relative ai cambiamenti nel

colesterolo LDL. Infatti, l'aumento del colesterolo LDL riscontrato nell'uomo può essere ricondotto al miglioramento del profilo metabolico sistemico caratterizzato da un aumento dagli acidi grassi rilasciati dal tessuto adiposo che a livello epatico contribuiscono, da un lato, alla sintesi di corpi chetonici, ma dall'altro, promuovono la sintesi di colesterolo. A conferma, è stato riscontrato un aumento dell'attività di HMGCoA-reduttasi, e una maggior clearance del LDLR (46), mentre l'attività di PCSK9 sembrerebbe invariata (47) con il risultato netto di una riduzione dell'uptake di lipoproteine LDL e possibile aumento dei loro livelli circolanti. Tuttavia, non è escluso che queste alterazioni producano dei cambiamenti qualitativi delle lipoproteine verso un fenotipo meno aterogeno, in quanto più larghe e meno dense come evidenziato in uno studio (48). Infine, l'effetto sul sistema HDL è ancora controverso. Sebbene sia stato riscontrato un incremento del colesterolo HDL, non è noto se questo si associ ad un miglioramento della funzione di queste lipoproteine; uno studio farebbe supporre il contrario, in virtù della riduzione della capacità di efflusso di colesterolo riscontrata (49).

Effetti degli SGLT2i sull'infiammazione cardiovascolare: azione diretta o indiretta?

L'infiammazione cronica di basso grado è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari associate alla dislipidemia, all'obesità e al diabete, tanto che terapie in grado di modulare la risposta immuno-infiammatoria hanno dimostrato un beneficio clinico in pazienti ad alto rischio (50). Basandosi su tali premesse è stato ipotizzato che il miglioramento cardiovascolare ottenuto tramite l'uso degli SGLT2i fosse da imputare anche ad un miglioramento del quadro infiammatorio. Infatti, la riduzione di

classici marcatori di infiammazione, quali leptina, hsCRP, IL-6, TNF α e IFN γ , è stata osservata in alcuni studi in pazienti con T2D (estensivamente rivisto (51)), e, sebbene imputabile al miglioramento metabolico sistemico, sono stati riportati meccanismi di modulazione dell'infiammazione diretti. Una metanalisi condotta su modelli sperimentali ha dimostrato come l'uso di SGLT2i riduca i livelli di IL-6, CRP, TNF α e MCP1 suggerendo, a conclusione degli autori, che questi agenti possano svolgere un ruolo anti-infiammatorio (52). Parallelamente, numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato come il beneficio sulla riduzione dell'aterosclerosi sia da ricondurre non solo ad effetti vascolari, quali riduzione dell'espressione di molecole di attrazione leucocitaria, come VCAM-1, ICAM-1 e MCP-1, della produzione di eicosanoidi vasoconstrictori nel vaso e nel tessuto adiposo perivascolare, riduzione dello stress ossidativo e un aumento della produzione di NO, ma anche ad effetti sulla risposta immuno-infiammatoria con riduzione della formazione di cellule schiumose e della polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo pro-infiammatorio (M1) (estensivamente rivisto (29, 33, 53, 54)). Tuttavia, resta ancora dibattuto se il ruolo anti-infiammatorio sia mediato da effetti diretti o indiretti, ottenuti tramite un miglioramento del profilo metabolico sistemico, degli SGLT2i. Infatti, uno studio in modelli di obesità indotto dalla dieta ha riportato come l'uso di empagliflozin, oltre a proteggere dalle manifestazioni dismetaboliche (guadagno di peso e tolleranza glucidica), fosse in grado di promuovere la polarizzazione dei macrofagi presenti nel tessuto adiposo da un fenotipo M1 pro-infiammatorio a uno M2, anti-infiammatorio, contribuendo a ridurre l'infiammazione cronica sistemica (55). In accordo con l'ipotesi di effetti an-

ti-infiammatori indiretti degli SGLT2i, un recente lavoro ha dimostrato che l'effetto di riduzione dell'aterosclerosi e dell'infiammazione riscontrabile in seguito alla somministrazione di empagliflozin in modelli ApoE KO, possa derivare anche da un miglioramento della composizione della flora batterica competente nella produzione di butirato (56), un acido grasso a corta catena con provata attività anti-infiammatoria e anti-aterosclerotica (57). A favore degli effetti indiretti sono da citare i numerosi dati sperimentali che suggeriscono come gli SGLT2i, tramite la riduzione calorica, siano in grado di attivare segnali di deprivazione nutrizionale che promuovono fenomeni di autofagia, processi intracellulari che riducono lo stress ossidativo e l'infiammazione, mentre stimolano la fibrosi (58). In parallelo, molti studi su cellule isolate hanno riportato l'attivazione delle vie cataboliche (basate principalmente sull'attivazione di AMPK e delle sirtuine) a discapito di quelle anaboliche (che coinvolgono principalmente il complesso di mTORC, estensivamente rivisto (58)) con riduzione dello stress ossidativo e un aumento della sopravvivenza cellulare in seguito a trattamento con SGLT2i, puntando quindi ad effetti indipendenti dalla riduzione della glicosuria sistemica, ma associati a cambiamenti nel metabolismo cellulare. A sostegno di effetti cellulari diretti, ci sono evidenze che suggeriscono che alcune glifozine possono agire su altri target; infatti, canagliflozin è in grado di inibire anche la glutammato deidrogenasi (GDH) e il complesso I mitocondriale (59) e tramite tali meccanismi è stato dimostrato un ruolo inibitorio sull'attivazione linfocitaria in pazienti con SLE e RA (60), suggerendo un riposizionamento terapeutico degli SGLT2i in pazienti con malattia autoimmune come già dimostrato per la metformina (61).

Conclusioni e prospettive

L'utilizzo degli SGLT2i in pazienti a rischio cardiovascolare su base aterosclerotica appare sicuro ed associato ad effetti benefici pleiotropici. Non ci sono ad ora evidenze cliniche circa una protezione da eventi cardiovascolari acuti come infarto e ictus presi singolarmente. Tuttavia, ciò non consente di escludere la presenza di un effetto positivo sull'aterosclerosi tout court, in virtù dei dati provenienti da studi preclinici, traslazionali e clinici che ne attestano l'effetto anti-infiammatorio, di miglioramento del microcircolo e produzione di ossido nitrico, di modulazione del metabolismo lipidico. Questi effetti potrebbero inoltre modificare lesioni aterosclerotiche preesistenti in termini di dimensioni, caratteristiche e composizione così come non si può escludere una riduzione della loro formazione nel tempo. Studi con un follow-up più lungo o anche dati real-life ricavati da database clinici potranno fornire ulteriori informazioni su questi aspetti. Non c'è dubbio, invece, che l'insieme degli effetti protettivi cardio-metabolici e immuno-infiammatori possa almeno in parte spiegare i risultati già osservati e consolidati per l'insufficienza cardiaca e la nefropatia. Per quanto riguarda gli effetti sul metabolismo lipoproteico, va precisato che solo una minoranza di studi tra quelli ad oggi eseguiti è stato disegnato nello specifico per questo endpoint e che per avere una stima reale dell'effetto di tali farmaci bisognerebbe correggere per il colesterolo LDL di partenza, la presenza di diabete o meno, e l'assunzione di altre terapie ipolipemizzanti e per il diabete. Eventuali alterazioni dei valori di lipoproteine non rappresentano in alcun modo un limite alla prescrizione di tali farmaci ma suggeriscono tutt'al più l'aggiunta di farmaci ipolipemizzanti. Ulteriori evidenze sono necessarie per chiarire

Glossario

SGLT2: cotrasportatore 2 sodio-glucosio

T2D: diabete di tipo 2

ASCVD: malattia cardiovascolare aterosclerotica

eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato

CVOT: cardiovascular outcome trial

ESC-EAS: Società Europea di Cardiologia -
Società Europea dell'Aterosclerosi

SID-AMD: Società Italiana di Diabetologia -
Associazione dei Medici Diabetologi

GLP1-RA: agonisti recettoriali del glucagon-like
peptide 1

EASD-ADA: European Association for the Study
of Diabetes - American Diabetes Association

RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone

MRA: antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi

ACE-I: inibitore dell'enzima di conversione
dell'angiotensina

ARNI: inibitore del recettore dell'angiotensina
e della nepriliasina

NAFLD: Non-alcoholic Fatty Liver Disease

FIB-4: indice di fibrosi epatica 4

MFR: riserva di flusso miocardica

AMPK: Adenosine MonoPhosphate-activated protein
Kinase

mTORC: mammalian Target of Rapamycin

SLE: lupus eritematoso sistemico

RA: artrite reumatoide

le interazioni tra SGLT2i e sistema HDL, così come i meccanismi antinfiammatori che mettono in luce un possibile risvolto terapeutico anche per le malattie autoimmuni e infiammatorie sistemiche. Appare quindi rilevante che parte della ricerca futura si rivolga all'approfondimento di queste tematiche. Infine, il beneficio osservato sull'endotelio è di stimolo per ulteriori indagini circa i processi molecolari che ne sono alla base.

Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; (373): 2117-28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377 (7): 644-57.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385 (16): 1451-61.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022; 387 (12): 1089-98.
5. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J.* 2022; 43 (11): 1029-30.

RIASSUNTO

Gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2i) sono una classe di farmaci per il trattamento del diabete che agiscono incrementando l'escrezione urinaria di glucosio. SGLT2 è un trasportatore espresso in larga misura nei reni a livello del tubulo contorto prossimale dove è responsabile di circa il 90% del riassorbimento del glucosio. La sua inibizione determina pertanto glicosuria che migliora la gestione della glicemia in persone con diabete, e un deficit calorico e un calo ponderale, che hanno un impatto benefico sul metabolismo sistemico. Infatti, numerosi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato un beneficio cardiovascolare e renale che va oltre il controllo glicemico e suggerisce che questa classe di farmaci possa avere applicazione anche per la prevenzione della malattia renale, dell'insufficienza cardiaca e un possibile ruolo anche nell'aterosclerosi. Obiettivo di questa rassegna è presentare le attuali evidenze e indicazioni degli SGLT2i nella pratica clinica, analizzare alcuni dei processi metabolici nei quali sono coinvolti con il fine di evidenziare i meccanismi protettivi supposti ed emersi nel contesto della malattia aterosclerotica.

Parole chiave: SGLT2, aterosclerosi, dislipidemia, risposta immuno-infiammatoria.

6. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson B V, Jongs N, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2021; 143 (5): 438-48.
7. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) "La terapia del diabete mellito di tipo 2". 2023; Available from: https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_2_sid_amd.pdf
8. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2019; 131 (1): 31-42.
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45 (11): 2753-86.
10. Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis. *J Fam Med Prim Care*. 2022; 11 (3): 927.
11. Long B, Lentz S, Koymfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021; 44: 157-60.
12. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018; 61 (10): 2118-25.
13. Task A, Members F, McDonagh TA, United C, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021; 42: 3599-726.
14. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (6): 771-6.
15. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab*. 2014; 16 (11): 1087-95.
16. Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20 (1).
17. Oldgren J, Laurila S, Åkerblom A, Latva-Rasku A, et al. Effects of 6 weeks of treatment with dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on myocardial function and metabolism in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, exploratory study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021; 23 (7): 1505-17.
18. Dicembrini I, Tomberli B, Nreu B, Baldereschi GI, et al. Peripheral artery disease and amputations with Sodium-Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 153: 138-44.
19. Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: Trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10 (9): 623-35.
20. Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: A practical approach for routine clinical practice. *Int J Cardiol*. 2022; 351: 66-70.
21. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102 (5): S1-127.
22. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021; 100 (1): 215-24.
23. Akbari A, Rafiee M, Sathyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2022; 2022.
24. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014; 35 (7): 391-404.
25. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (6): e168-85.
26. Mo M, Huang Z, Liang Y, Liao Y, et al. The safety and efficacy evaluation of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for patients with non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2022; 54 (4): 461-8.
27. Wei R, Wang W, Pan Q, Guo L. Effects of SGLT-2 Inhibitors on Vascular Endothelial Function and Arterial Stiffness in Subjects With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 826604.

28. Yu J, Li J, Leaver PJ, Arnott C, et al. Effects of canagliflozin on myocardial infarction: a post hoc analysis of the CANVAS programme and CRE-DENCE trial. *Cardiovasc Res.* 2022; 118 (4): 1103–14.
29. Leccisotti L, Cinti F, Sorice GP, D'Amario D, et al. Dapagliflozin improves myocardial flow reserve in patients with type 2 diabetes: the DAPA-HEART Trial: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1).
30. Lauritsen KM, Nielsen BRR, Tolbod LP, Johannsen M, et al. SGLT2 inhibition does not affect myocardial fatty acid oxidation or uptake, but reduces myocardial glucose uptake and blood flow in individuals with type 2 diabetes: A randomized double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Diabetes.* 2021; 70 (3): 800-8.
31. Uthman L, Homayr A, Juni RP, Spin EL, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore no bioavailability in tumor necrosis factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019; 53 (5): 865-86.
32. Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, Helmes M, et al. Cardiac Microvascular Endothelial Enhancement of Cardiomyocyte Function Is Impaired by Inflammation and Restored by Empagliflozin. *JACC Basic to Transl Sci.* 2019; 4 (5): 575-91.
33. Liu Z, Ma X, Ilyas I, Zheng X, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: From pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics.* 2021; 11 (9): 4502-15.
34. Chen YC, Jandeleit-Dahm K, Peter K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitor Dapagliflozin Stabilizes Diabetes-Induced Atherosclerotic Plaque Instability. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11 (1).
35. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2016; 18 (8): 783-94.
36. Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, et al. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Med (United States).* 2021; 100 (6): E24593.
37. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 160.
38. Osto E, Bonacina F, Pirillo A, Norata GD. Neutral effect of SGLT2 inhibitors on lipoprotein metabolism: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2023; 188.
39. Bouter KEC, van Bommel EJM, Jansen H, van Harskamp D, et al. The effect of dapagliflozin on apolipoprotein B and glucose fluxes in patients with type 2 diabetes and well-controlled plasma LDL cholesterol. *Diabetes, Obes Metab.* 2020; 22 (6): 988-96.
40. Caron S, Verrijken A, Mertens I, Samanez CH, et al. Transcriptional activation of apolipoprotein CIII expression by glucose may contribute to diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31 (3): 513-9.
41. Shadid S, LaForge R, Otvos JD, Jensen MD. Treatment of obesity with diet/exercise versus pioglitazone has distinct effects on lipoprotein particle size. *Atherosclerosis.* 2006; 188 (2): 370-6.
42. Al-Sharea A, Murphy AJ, Huggins LA, Hu Y, et al. SGLT2 inhibition reduces atherosclerosis by enhancing lipoprotein clearance in *Ldlr*^{-/-} type 1 diabetic mice. *Atherosclerosis.* 2018; 271: 166-76.
43. Liu Y, Xu J, Wu M, Xu B, et al. Empagliflozin protects against atherosclerosis progression by modulating lipid profiles and sympathetic activity. *Lipids Health Dis.* 2021; 20 (1).
44. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and decreased triglycerides with SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38 (9): 2207-16.
45. Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, Hansen TK, et al. Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes. *Endocr Connect.* 2022; 11 (4).
46. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism. *Diabetes.* 2016; 65 (7): 2032-8.
47. Tricò D, Raggi F, Distaso M, Ferrannini E, et al. Effect of empagliflozin on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 190.
48. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: Comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1).
49. Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, Vitturi N, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: A

- randomized placebo-controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1).
50. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis - No Longer a Theory. *Clin Chem.* 2021; 67 (1): 131-42.
 51. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13.
 52. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: A systematic review and meta-analysis of studies in rodents. *Int Immunopharmacol.* 2022; 111.
 53. Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, Yagi S, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Eur J Pharmacol.* 2020; 875.
 54. Pennig J, Scherrer P, Gissler MC, Anto-Michel N, et al. Glucose lowering by SGLT2-inhibitor empagliflozin accelerates atherosclerosis regression in hyperglycemic STZ-diabetic mice. *Sci Rep.* 2019; 9 (1).
 55. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine.* 2017; 20: 137-49.
 56. Hao H, Li Z, Qiao SY, Qi Y, et al. Empagliflozin ameliorates atherosclerosis via regulating the intestinal flora. *Atherosclerosis.* 2023; 371: 32-40.
 57. Bultman SJ. Bacterial butyrate prevents atherosclerosis. *Nat Microbiol.* 2018; 3 (12): 1332-3.
 58. Packer M. Role of Deranged Energy Deprivation Signaling in the Pathogenesis of Cardiac and Renal Disease in States of Perceived Nutrient Overabundance. *Circulation.* 2020; 141 (25): 2095-105.
 59. Villani LA, Smith B, Marcinko K, Ford RJ, et al. The diabetes medication Canagliflozin reduces cancer cell proliferation by inhibiting mitochondrial complex-I supported respiration. *Mol Metab.* 2016; 5 (10): 1048-56.
 60. Jenkins BJ, Blagih J, Ponce-Garcia FM, Canavan M, et al. Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity. *Cell Metab.* 2023; 35 (7): 1132-46.e9
 61. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, et al. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol.* 2018; 9: 1236.

DIAGNOSTICA

VALUTAZIONE DELLA PLACCA VULNERABILE CON IMAGING INTRACORONARICO: IMPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE

Intracoronary imaging and vulnerable atherosclerotic plaque: clinical implications and future research

FLAVIO GIUSEPPE BICCIRÈ^{1,2}, FRANCESCO PRATI^{2,3}¹Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica "Paride Stefanini", Sapienza Università di Roma;²Centro per la Lotta Contro l'Infarto - Fondazione CLI, Roma;³Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma**SUMMARY**

Despite major advances in pharmacotherapy and interventional procedures, coronary artery disease remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. Advances in intracoronary imaging in recent decades have enabled comprehensive identification of the components of atherosclerotic plaque, providing unique insight into the vulnerability and progression of the plaque, which can help guide the treatment of patients with coronary artery disease by opening hitherto unexplored therapeutic scenarios. In this review, we summarize the multitude of studies that have identified in-vivo plaque features most associated with future adverse cardiovascular events using intracoronary imaging methods, and the potential uses of the "vulnerable plaque" concept in the clinical setting to improve the treatment of patients with coronary artery disease.

Keywords: *Atherosclerosis; vulnerable plaque; coronary artery disease; optical coherence tomography; intravascular ultrasound.*

Introduzione

La cardiopatia ischemica rimane tutt'oggi la principale causa globale di morbilità e mortalità, con più di 126 milioni di individui colpiti in tutto il mondo (1). La patologia più frequentemente responsabile della

Indirizzo per la corrispondenza

Flavio Giuseppe Biccirè
Sapienza University of Rome
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: flaviogiuseppe.biccire@uniroma1.it

cardiopatia ischemica è la malattia coronarica aterosclerotica e le sue manifestazioni cliniche includono morte cardiaca improvvisa, sindromi coronariche acute (SCA, con o senza infarto miocardico) e sindromi coronariche croniche.

Nonostante gli anni di ricerca e i progressi nelle cure cardiovascolari, i pazienti con coronaropatia, ed in particolare i pazienti con SCA, hanno ancora una prognosi sfavorevole, tra cui la recidiva di infarto miocardico acuto (IMA) in circa il 10% dei casi (2, 3). Nella maggior parte dei casi, la recidiva di IMA è dovuta all'instabilizzazione di lesioni coronariche non precedentemente responsabili di evento e dunque non rivascolarizzate tramite angioplastica coronarica o bypass chirurgico.

Identificare le lesioni a maggior rischio di eventi avversi futuri è al centro di uno dei maggiori dibattiti della cardiologia moderna. In passato, le stenosi coronariche severe all'angiografica coronarica o emodinamicamente limitanti il flusso alla valutazione funzionale, sono state considerate le principali lesioni responsabili delle sindromi coronariche croniche e della futura progressione verso eventi cardiaci acuti (angina instabile, infarto del miocardio e morte) (4, 5). Sebbene la rivascolarizzazione di queste placche aterosclerotiche abbia dimostrato di ridurre l'angina e di migliorare la qualità di vita, nella maggior parte degli scenari, la rivascolarizzazione non ha portato a un sostanziale miglioramento prognostico (riduzione della mortalità o IMA) (6-9). Al contrario, l'uso ottimale della terapia medica secondo le linee guida, compresi gli agenti ipolipemizzanti, ha dimostrato di ridurre il rischio di morte cardiaca e IM nei pazienti con sindrome coronarica cronica (SCC) (10). Tuttavia, un sottogruppo di pazienti con SCC progredisce verso le forme SCA nonostante la terapia medica ottimale e i tassi di morte cardiaca e IMA

Elenco degli argomenti trattati

- Stratificazione prognostica dei pazienti con malattia coronarica.
- La placca vulnerabile: dalle basi anatomopatologiche alle implicazioni cliniche.
- La rilevazione della placca vulnerabile in-vivo tramite le modalità di imaging intracoronarico.
- Future applicazioni cliniche dell'imaging intracoronarico nel guidare le scelte terapeutiche dei pazienti con malattia coronarica.

sono più alti nei pazienti con diabete mellito e in quelli che presentano inizialmente una SCA, nonostante la terapia medica ottimale e la rivascolarizzazione delle lesioni colpevoli di determinare infarto miocardico (11-13).

Recenti studi prospettici *in-vivo* che hanno utilizzato tecniche di imaging intracoronarico hanno confermato che questo rischio cardiovascolare residuo dei pazienti con coronaropatia è dovuto principalmente a eventi coronarici derivanti da lesioni coronariche non ostruttive al momento della coronarografia invasiva (13-15).

Ciò ha evidenziato ulteriormente i limiti dell'utilizzo della sola angiografia coronarica o della valutazione funzionale nell'identificare le lesioni coronariche a maggior rischio di determinare eventi futuri e dunque meritevoli di trattamento. Difatti, è ormai assodato che, sebbene una singola stenosi coronarica grave possa occludersi acutamente, questo evento è più frequente nelle placche meno ostruttive (4). Infatti, in circa il 70% dei pazienti che presentano un infarto del miocardio, le lesioni che portano all'occlusione sono state riportate come stenotiche solo nel 50% dei casi (4, 16). Nelle prime fasi dell'atero-

sclerosi, le dimensioni lumenali non sono influenzate dalla crescita della placca dovuta all'espansione della membrana elastica esterna, il cosiddetto "rimodellamento positivo".

Quando la placca cresce e si avvicina al lume, si verifica un rimodellamento negativo. Il rimodellamento positivo si osserva anche in caso di IMA nel sito di rottura della placca, mentre il rimodellamento negativo e le aree di placca più piccole possono essere associate ad angina stabile (17). Questo fenomeno di rimodellamento rende l'angiografia una tecnica inadeguata per valutare il reale *burden* di malattia aterosclerotica, poiché le ombre del lume osservate all'angiografia forniscono solo informazioni indirette e incomplete sull'estensione del processo aterosclerotico nella parete arteriosa.

Queste limitazioni intrinseche della coronarografia e della valutazione emodinamica delle stenosi sono state superate negli ultimi anni dalle tecniche di imaging intracoronarico: la tomografia a coerenza ottica intravascolare (OCT) e l'ecografia intravascolare (IVUS) con metodica spettroscopica per la rilevazione della componente lipidica intra-coronarica (IVUS-NIRS) (18, 19).

Grazie a queste metodiche, si è posto l'accento non solo sulle stenosi "critiche" all'angiografia coronarica convenzionale o "funzionalmente ostruttive", ma anche su quelle più moderate o non ostruttive ma contenenti caratteristiche ad alto rischio di instabilità e eventi coronarici futuri: le cosiddette placche vulnerabili (20).

In questa rassegna, riassumeremo le evidenze emerse negli ultimi anni sul concetto di placca aterosclerotica vulnerabile, il significato clinico del suo rilevamento *in-vivo*, e i suoi potenziali utilizzi in ambito clinico per migliorare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica.

La placca vulnerabile

Dal punto di vista patologico, le placche vulnerabili sono state caratterizzate esaminando i siti di trombosi che hanno provocato IMA con morte cardiaca. Come riportato da questi studi, la rottura di placca è la causa più comune di eventi trombotici coronarici e di morte cardiovascolare, rappresentando circa il 70% di tutti gli eventi. L'ischemia miocardica acuta responsabile di morte improvvisa e SCA è dunque associata nella maggior parte dei casi a una placca aterosclerotica coronarica con determinate caratteristiche di "alto rischio": un ampio pool lipidico/necrotico, un sottile cappuccio fibroso e una marcata infiltrazione di cellule infiammatorie, in particolare macrofagi (21-23). Le lesioni aterosclerotiche che combinano queste caratteristiche, più inclini a rompersi e a scatenare una trombosi coronarica acuta, sono state denominate *placche vulnerabili*. Dal punto di vista clinico, le placche vulnerabili sono lesioni aterosclerotiche che, in un ambiente adeguato, possono progredire verso la trombosi e portare a eventi cardiovascolari maggiori (20).

La lesione predominante nelle placche ad alto rischio di rottura è sicuramente il fibroateroma a cappuccio sottile (TCFA), caratterizzato da un nucleo necrotico ampio e ben formato (contenente colesterolo libero ed esterificato e macrofagi morti o senescenti con abbondante fattore tissutale) che è separato dal lume arterioso da un sottile (tipicamente $\leq 65 \mu\text{m}$) bordo di tessuto fibroso (spesso contenente infiltrati di cellule infiammatorie). Spesso sono presenti anche neoangiogenesi ed emorragia intrapacca (21).

Anche la localizzazione più frequente delle placche ad alto rischio è stata ben definita. Studi angiografici, di imaging intravascolare e autoptici hanno dimostrato che

le placche vulnerabili e le lesioni colpevoli associate all'ACS sono più comunemente localizzate nei segmenti prossimali e medi delle arterie coronarie discendenti anteriori sinistre e circonflesse sinistre e nei segmenti prossimali, medi e distali dell'arteria coronaria destra (24). È inoltre più probabile che le placche vulnerabili si verifichino nei punti di diramazione, a causa delle alterazioni del flusso e dello shear stress endoteliale oscillatorio (25).

È importante però notare che la vulnerabilità della placca non è un processo statico e che fino a tre quarti delle placche vulnerabili possono perdere le caratteristiche di vulnerabilità nel tempo con un'adeguata terapia medica ottimale (26). Al contrario, le placche stabili possono progredire verso una placca morfologicamente più vulnerabile in una parte dei pazienti (27).

L'importanza del rilevamento di placche vulnerabili *in-vivo* è sempre stato oggetto di dibattito. Dopo l'introduzione del concetto di placca vulnerabile negli anni '80, un'analisi retrospettiva del registro CASS fornì dati a sostegno dell'importanza delle placche vulnerabili *in-vivo* (4). Sebbene l'analisi abbia confermato il dato atteso secondo cui le lesioni coronariche angiograficamente gravi avevano una maggiore probabilità di progressione verso l'occlusione, anche i pazienti con placche non ostruttive meno gravi presentavano una mortalità cardiovascolare più elevata rispetto a quelli con arterie coronariche angiograficamente normali, evidenziando il valore prognostico delle lesioni non ostruttive (4). Altri studi su pazienti per i quali erano disponibili studi angiografici seriali prima e dopo l'IMA hanno dimostrato che la maggior parte delle lesioni aterosclerotiche che hanno portato all'occlusione trombotica erano precedentemente angiograficamente lievi (28, 29). Per molti anni si è quindi pensato che le placche vulnerabili

non fossero gravi e che quindi non potessero essere individuate prima della presentazione clinica con ACS. Solo alcuni decenni dopo, studi di imaging intravascolare di riferimento hanno dimostrato definitivamente che le placche vulnerabili sembravano essere lievi solo a causa delle limitazioni dell'angiografia e che queste lesioni erano effettivamente importanti con un carico di placca elevato (anche se non sempre emodinamicamente ostruttivo (30, 31).

Il ruolo dell'imaging intracoronarico

Le strategie di imaging invasivo in grado di valutare la quantità e la morfologia della placca coronarica sono migliorate sostanzialmente negli ultimi due decenni. I vantaggi e gli svantaggi delle varie modalità di imaging coronarico invasivo sono illustrati nella *Tabella 1*.

L'ecografia intravascolare (IVUS), che ricava immagini da un trasduttore piezoelettrico che produce onde sonore, ha costituito la spina dorsale dell'imaging coronarico invasivo dalla fine degli anni '90 ed è stata utilizzata in numerosi studi di trattamenti volti a ridurre gli eventi CV attraverso la modifica della placca aterosclerotica coronarica (32). I vantaggi dell'IVUS includono il fatto di essere il gold-standard per la quantificazione dei volumi della placca coronarica: il *plaque burden* (33). L'OCT, che misura il ritardo dell'eco della luce riflessa a bassa coerenza, è la principale alternativa invasiva all'IVUS e ha una maggiore risoluzione spaziale, che lo rende il metodo preferito di imaging invasivo per valutare lo spessore del cappuccio del fibroatheroma e quantificare il contenuto lipidico (18). Tuttavia, la quantificazione del volume complessivo della placca è limitata dalla ridotta penetrazione tissutale di questa modalità di imaging. La spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) viene utilizzata per misurare il con-

Tabella I - Modalità di imaging invasivo e caratteristiche di placca rilevate.

Modalità di imaging	Vantaggi	Svantaggi	Caratteristiche di placca ad alto rischio rilevate
IVUS	Buona risoluzione temporale/spaziale, gold-standard per la valutazione del volume della placca	Valutazione della composizione limitata, non è in grado di valutare lo spessore del cappuccio fibroso	Volume di placca (plaque burden)
OCT	Migliore risoluzione spaziale, ottima per valutare lo spessore della calotta	Penetrazione limitata, impossibilità di visualizzare l'intero spessore del vaso	Fibroateroma a cappuccio sottile, composizione della placca (lipidi, infiltrati infiammatori)
NIRS	Buona capacità di quantificare il contenuto lipidico della placca	Limitato nella valutazione del volume della placca o di altre caratteristiche	Contenuto lipidico

tenuto lipidico della placca utilizzando l'assorbimento della luce nello spettro del vicino infrarosso (30). Sono stati sviluppati cateteri ibridi che utilizzano NIRS e IVUS o NIRS e OCT, ma attualmente in ambito clinico viene utilizzata solo l'associazione NIRS con il catetere IVUS.

L'introduzione nella pratica clinica dell'imaging intravascolare, ha consentito la valutazione in vivo dell'aterosclerosi coronarica nell'uomo, compresi i meccanismi responsabili della SCA, nonché una valutazione seriale dei meccanismi e dei fattori di rischio per la progressione e la destabilizzazione della placca aterosclerotica coronarica. Inoltre, l'uso delle modalità di imaging intracoronarico negli studi prospettici ha fornito nuove informazioni sulla storia naturale delle placche coronariche con caratteristiche di vulnerabilità ad alto rischio, traducendo in vivo quanto appreso da precedenti studi patologici (34).

Le caratteristiche della placca ad alto rischio

Il burden di malattia aterosclerotica

I volumi totali di placca aterosclerotica sono rappresentativi dell'attività complessiva della malattia e sono stati associati a eventi cardiovascolari in diversi studi sugli

outcomes clinici (14). Nello studio PROSPECT, che ha misurato i volumi di placca di 106 lesioni prima della SCA utilizzando IVUS, l'allargamento provvisorio della placca era associato a un rischio quattro volte più elevato di successive SCA specifiche per lesione (14). Allo stesso modo, nel più ampio studio PROSPECT II, che ha utilizzato IVUS e NIRS per valutare le lesioni non colpevoli in 898 pazienti dopo presentazione di ACS, un elevato carico di placca (>70% *plaque burden*) è stato associato a un odds ratio (OR) di 11.4 per successivi eventi avversi cardiovascolari maggiori a 4 anni (13). In uno degli studi più lunghi fino ad oggi, Halon et al. dimostrato che il carico di placca era associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) in 499 pazienti con diabete mellito in 9.2 anni di follow-up (rapporto di rischio [HR] del volume della placca superiore *vs* quartile inferiore [HR] 6.9, intervallo di confidenza al 95% [CI] 1,6-30,8) (35). In alcuni studi è stata utilizzata anche un'area luminale media inferiore misurata mediante IVUS o OCT ed è associata ad un aumentato rischio di MACE (30).

Volume lipidico della placca

Il volume del pool lipidico della placca è stato associato al rischio di eventi cardiovascolari

scolari in diversi studi. IVUS e NIRS sono state le principali modalità di imaging utilizzate in questi studi, ma sono emerse evidenze anche nel campo OCT.

Numerosi studi che hanno utilizzato la NIRS per valutare il contenuto del nucleo lipidico hanno dimostrato una chiara correlazione tra il contenuto lipidico e il rischio di eventi cardiovascolari, e un contenuto lipidico più elevato nelle placche rotte che causano infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI) (15, 36). In uno studio su 1.271 pazienti con sospetta SCA, le lesioni non-culprit con un indice di carico massimo di contenuto lipidico di 4 mm >400 erano associate a una successiva SCA a 2 anni con un rischio circa doppio a livello di paziente e quadruplo a livello di lesione (15). Lo studio più ampio PROSPECT II ha utilizzato IVUS e NIRS in 898 pazienti (3.629 lesioni nonculprit) entro 4 settimane dalla SCA e ha dimostrato che un elevato contenuto lipidico (definito come indice di carico lipidico massimo di 4 mm >324,7) era associato a un aumento del rischio di MACE a 4 anni con un OR di 2,3 a livello di paziente e di 7,8 a livello di lesione (13). Le placche eco-attenuate rilevate dall'IVUS si correlano relativamente bene con il fibroateroma o il nucleo necrotico rilevati al NIRS e sono anche un marcatore di vulnerabilità della placca, ma le limitazioni nella quantificazione e nella distribuzione hanno portato a utilizzare l'IVUS in combinazione con il NIRS negli studi di ricerca in cui è necessaria la quantificazione dei lipidi (37). Nello studio CLIMA, uno studio OCT che ha arruolato 1.003 pazienti con lesioni prossimali dell'arteria discendente anteriore sinistra non trattate, l'estensione circonferenziale dell'arco lipidico [180 misurata dall'OCT è stata associata ad un aumento del rischio di MACE a 1 anno (HR 2,4, 95% CI 1,2-4,8) (30). Una succes-

siva analisi dello studio CLIMA ha associato anche la rilevazione automatica di un elevato burden lipidico all'OCT (indice di carico massimo di contenuto lipidico di 4 mm >400) con eventi avversi futuri, soprattutto in presenza di un cappuccio fibroso sottile (38).

Fibroateroma con cappuccio sottile

Il fibroateroma con cappuccio sottile, che può portare a difetti nel cappuccio fibroso con conseguente esposizione del nucleo lipidico trombotogenico al sangue circolante, è associato a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (39). Lo spessore del cappuccio del fibroateroma può essere valutato con diverse modalità di imaging, ma data la sua maggiore risoluzione, l'OCT rimane la modalità di imaging ottimale per questo scopo. Nello studio CLIMA, lo spessore del fibroma di 75 μ m per le lesioni dell'arteria discendente anteriore sinistra non trattate è stato associato a un aumento del rischio di MACE a 1 anno (HR 4,7, 95% CI 2,4-9,0) (30). Analogamente, lo studio COMBINE OCT-FFR ha incluso pazienti diabetici con lesioni negative alla riserva di flusso frazionale (FFR). A 18 mesi, sono stati dimostrati tassi sostanzialmente più elevati di MACE nei pazienti con lesioni con fibroateroma a cappuccio sottile rispetto a quelli senza (HR 5,12, 95% CI 2,12-12,34) (31).

Cellule infiammatorie

Meno evidenze sono disponibili riguardo l'associazione di infiltrati infiammatori rilevati con metodiche di imaging intracoronarico e eventi avversi. Nello studio CLIMA, la presenza di macrofagi definiti dall'OCT era associata ad un aumento del rischio di MACE a 1 anno (HR 2,7, 95% CI 1,2-6,1) (30). Tuttavia, in un sotto-studio successivo che ha considerato i livelli infiammatori sistemici, la presenza di cellu-

le infiammatorie a livello locale (macrofagi definiti all'OCT) si associava a un aumento di eventi avversi solo in pazienti con una proteina C reattiva sistemica aumentata (40).

Shear stress

Si ritiene che la disfunzione endoteliale legata al basso shear stress sia l'evento iniziale dello sviluppo della placca (41). Lo shear stress porta a una serie di vie di segnalazione cellulare, tra cui la riduzione della sintesi di ossido nitrico, una molecola che ha un ruolo protettivo per l'aterosclerosi attraverso la prevenzione dell'infiammazione, dell'apoptosi, della trombosi e della permeabilità endoteliale (41). Un basso shear stress endoteliale è associato allo stress ossidativo della placca, al turnover della matrice extracellulare, al rimodellamento arterioso, al sanguinamento intrapacca e all'erosione endoteliale (41). Diversi studi hanno dimostrato uno sviluppo più rapido della placca in presenza di un basso shear stress endoteliale (25), che successivamente è associato a eventi CV. Nello studio PROSPECT, un basso shear stress endoteliale locale (<1,3 Pa) è stato associato a un successivo MACE in 3,4 anni di follow-up (HR 4,34, 95%CI 1,89-10) (42). Si ritiene che diversi fattori emodinamici svolgano un ruolo nell'erosione della placca come processo separato dalla rottura della placca. È stato dimostrato che l'erosione della placca si verifica più comunemente in prossimità delle biforcazioni, in particolare nell'arteria discendente anteriore sinistra, in un ampio studio IVUS su pazienti con STEMI (3). Si ritiene che ciò sia legato all'impatto delle biforcazioni sullo shear stress all'interno del vaso principale e che il flusso sanguigno disturbato sia associato all'attivazione e alla denudazione endoteliale cronica e alla conseguente trombosi (44).

Implicazioni terapeutiche e prospettive future

Con i progressi diagnostici che hanno fornito maggiori informazioni sulla fisiopatologia delle placche vulnerabili, il trattamento dei pazienti con SCC o SCA stabilizzata si è evoluto parallelamente. Le farmacoterapie sistemiche sono diventate la pietra miliare della stabilizzazione della placca aterosclerotica per migliorare la prognosi dei pazienti con malattia coronarica. Fondamentali, sono diventati i farmaci che abbassano il colesterolo LDL, come le statine, l'ezetimibe, gli inibitori della PCSK9. Tuttavia, finora queste terapie sono state utilizzate in ampie fasce di pazienti, con una stratificazione del rischio limitata. Indirizzare gli approcci terapeutici ai pazienti ad alto rischio di MACE che presentano placche vulnerabili identificate dall'imaging (piuttosto che semplici lesioni emodinamicamente ostruttive) potrebbe aumentare la riduzione del rischio assoluto ottenuta con queste terapie ed evitare il trattamento non necessario di pazienti a rischio inferiore. Anche il ruolo della rivascolarizzazione per migliorare la prognosi nei pazienti con CAD continua a maturare. Nei pazienti con SCC o SCA stabilizzata, l'ultima e più ampia meta-analisi con il follow-up più lungo (25 studi, 19.806 pazienti assegnati in modo casuale alla rivascolarizzazione con angioplastica coronarica [PCI] o intervento di bypass chirurgico rispetto alla terapia medica, follow-up medio di 5.7 anni) ha riportato riduzioni significative ma modeste del rischio di IMA spontaneo e di morte cardiaca con la rivascolarizzazione, anche se i rischi di tutti i IMA e di morte per tutte le cause non sono stati ridotti in modo significativo (41). In nessuno di questi studi le placche vulnerabili sono state identificate e considerate per il trattamento (a meno che non siano state rivasco-

larizzate incidentalmente a causa della loro gravità angiografica o della loro importanza fisiologica). A differenza dei pazienti con SCC, nei pazienti con STEMI e malattia multivasale (nei quali le placche vulnerabili sono più frequenti che nei pazienti con SCC, secondo gli studi autoptici e di imaging), dopo il successo della PCI primaria della lesione culprit, la rivascolarizzazione elettiva di lesioni non colpevoli stabili con stenosi del diametro $\geq 70\%$ ha ridotto i tassi a 5 anni di IMA e di SCA futuri nello studio COMPLETEV (46). Inoltre, in questo contesto (e a differenza della SCC), l'uso della guida FFR per differire il trattamento di lesioni angiograficamente ostruttive ma non ischemiche non ha dimostrato di migliorare gli esiti e, anzi, potrebbe essere deleterio rispetto alla PCI di tutte le lesioni angiograficamente significative.

Nello studio FLOWER-MI (9), 1.163 pazienti con STEMI e malattia multivasale sono stati assegnati in modo casuale, dopo una PCI primaria di successo, a un intervento multivasale guidato da FFR o da angiografia. Nel gruppo con guida FFR, la PCI è stata eseguita solo nelle lesioni ostruttive con un $FFR \leq 0,80$ (56% dei pazienti). L'endpoint primario di morte, IMA o ricovero ospedaliero non pianificato per rivascolarizzazione urgente a 1 anno si è verificato nel 5,5% dei pazienti del gruppo guidato da FFR e nel 4,2% dei pazienti del gruppo guidato da angiografia (HR 1,32, 95%CI 0,78-2,23) (9). Il tasso di ricoveri per cause cardiovascolari è stato più elevato nel gruppo FFR (11,6% contro 8%; HR 1,49, 95%CI 1,03-2,17) (9). Da notare che nel gruppo FFR-guidato si è verificato un IMA durante il follow-up nel 5,6% dei pazienti in cui la PCI è stata differita rispetto all'1,8% dei pazienti in cui la PCI non è stata differita. La spiegazione di questa osservazione potrebbe essere legata al mancato trattamento delle placche vulnerabili non limitanti il

flusso. Inoltre, molte placche vulnerabili nei pazienti con STEMI sono angiograficamente lievi.

Il sotto-studio OCT dello studio COMPLETE ha dimostrato che, sebbene le lesioni angiograficamente gravi (stenosi del diametro $\geq 70\%$) avessero maggiori probabilità di contenere TCFA rispetto a quelle non gravi, il 56% di tutte le TCFA non colpevoli erano angiograficamente non ostruttive (stenosi del diametro visivo $< 70\%$) e raramente limitavano il flusso (47). Teoricamente, la rivascolarizzazione di queste placche vulnerabili non colpevoli nei pazienti con SCA potrebbe ridurre ulteriormente i tassi successivi di MACE rispetto alla PCI delle sole lesioni angiograficamente ostruttive.

Nonostante il chiaro significato prognostico, l'utilità clinica dell'identificazione delle placche aterosclerotiche è ancora tutta da decifrare. La presenza di caratteristiche di vulnerabilità potrebbe guidare una terapia anti-aterosclerotica più aggressiva in pazienti selezionati. L'utilizzo di terapia ipolipidemizzante ad alta intensità ha dimostrato di avere effetti benefici sulle placche aterosclerotiche (48, 49). Tuttavia, i suoi effetti su placche ad altissimo rischio, come un plaque burden $> 70\%$, un cappuccio fibroso sottile e un ampio pool lipidico, sono ancora poco noti.

Diversi studi hanno esplorato approcci percutanei per stentare e stabilizzare lesioni coronariche con placche vulnerabili. Sperimentalmente, lo stenting di lesioni vulnerabili simili a placche crea un nuovo cappuccio fibroso ("neo-cap") formato dall'iperplasia neointimale, ispessendo di fatto il vecchio cappuccio fibroso (50). Inoltre, l'impianto di uno stent polimerico rivestito di everolimus in arterie aterosclerotiche in conigli alimentati con colesterolo ha portato a una marcata riduzione del numero di macrofagi della placca, che sono com-

Questionario di auto-apprendimento

- Quali sono le tecniche di imaging coronarico attualmente più utilizzate nella pratica clinica?
- È possibile identificare una placca vulnerabile con metodiche di imaging coronarico invasive?
- Quali sono le caratteristiche di placca che la rendono più ad alto rischio?
- Quali sono gli studi che hanno dimostrato un'associazione tra la presenza di caratteristiche di vulnerabilità di placca e eventi avversi?
- Quali sono le prospettive future di applicazione clinica dei concetti di vulnerabilità di placca?

ponenti importanti della formazione e della destabilizzazione della placca vulnerabile.

Sono in corso studi clinici randomizzati su larga scala, tra cui lo studio INTERCLIMA (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05027984>) e lo studio PREVENT (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316886>), per dimostrare se questa te-

rapia focale delle placche vulnerabili identificate dalle immagini migliori gli esiti complessivi per i pazienti. Sono state proposte anche terapie focali alternative che potrebbero avere un rapporto rischio-beneficio migliore rispetto agli stent a rilascio di farmaco per il trattamento delle placche vulnerabili, tra cui i palloncini rivestiti di farmaco e la crioterapia, tuttavia le indagini cliniche con queste modalità sono in fase iniziale.

Conclusioni

Dopo quasi quattro decenni di ricerca, l'esistenza e le implicazioni prognostiche delle placche vulnerabili sono ora largamente riconosciute. Numerosi studi prospettici con OCT e IVUS-NIRS hanno dimostrato in modo conclusivo che è possibile identificare singole placche aterosclerotiche ad alto rischio di causare eventi avversi futuri. Le domande fondamentali che rimangono senza risposta sono in quali pazienti cercare la presenza di placche vulnerabili e come utilizzare al meglio questi strumenti di imaging per guidare la terapia e migliorare la prognosi dei pazienti con malattia coronarica.

Conflitto di interessi

Nessuno.

RIASSUNTO

Nonostante i grandi progressi nella farmacoterapia e nelle procedure interventistiche, la malattia coronarica rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. I progressi nell'imaging intracoronarico negli ultimi decenni hanno permesso di identificare in modo completo i componenti della placca aterosclerotica, fornendo una visione unica della vulnerabilità e della progressione della placca, che può aiutare a guidare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica aprendo scenari terapeutici fino ad ora inesplorati. In questa rassegna, riassumiamo la moltitudine di studi che hanno identificato in-vivo le caratteristiche di placca maggiormente associate a eventi cardiovascolari avversi futuri grazie alle metodiche di imaging intracoronarico, e i potenziali utilizzi del concetto di "placca vulnerabile" in ambito clinico per migliorare il trattamento dei pazienti con malattia coronarica.

Parole chiave: Aterosclerosi, placca vulnerabile, malattia coronarica, tomografia a coerenza ottica, ecografia intravascolare.

Bibliografia

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi S, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12: e9349.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal*. 2016; 37: 3232-45.
3. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European heart journal*. 2015; 36: 1163-70.
4. Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993; 22: 1141-54.
5. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *Jama*. 2014; 312: 1754-63.
6. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 2503-15.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1503-16.
8. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2020; 382: 1395-407.
9. Puymirat E, Cayla G, Simon T, Steg PG, Montalescot G, Durand-Zaleski I, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2021.
10. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation*. 2020; 142: 841-57.
11. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *European heart journal*. 2020; 41: 347-56.
12. Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, AJJ IJ, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *European heart journal*. 2021.
13. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, Bøtker HE, Maeng M, Kjølner-Hansen L, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet (London, England)*. 2021; 397: 985-95.
14. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011; 364: 226-35.
15. Waksman R, Di Mario C, Torguson R, Ali ZA, Singh V, Skinner WH, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study. *Lancet (London, England)*. 2019; 394: 1629-37.
16. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet (London, England)*. 1999; 353 (Suppl. 2): Sii5-9.
17. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 297-303.
18. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, et al. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *European heart journal*. 2012; 33: 2513-20.
19. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European heart Journal*. 2018; 39: 3281-300.
20. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989; 79: 733-43.
21. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47: C13-8.
22. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary

- death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20: 1262-75.
23. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *The New England journal of medicine*. 2013; 368: 2004-13.
 24. Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, Granada JF, Hatsukami TS, Kolodgie FD, et al. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012; 5: 941-55.
 25. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*. 2012; 126: 172-81.
 26. Räber L, Koskinas KC, Yamaji K, Taniwaki M, Roffi M, Holmvang L, et al. Changes in Coronary Plaque Composition in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With High-Intensity Statin Therapy (IBIS-4): A Serial Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019; 12: 1518-28.
 27. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 1590-7.
 28. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988; 12: 56-62.
 29. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen HA, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111: 143-9.
 30. Prati F, Romagnoli E, Gatto L, La Manna A, Burzotta F, Ozaki Y, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study. *European heart journal*. 2020; 41: 383-91.
 31. Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, AJJ IJ, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *European heart journal*. 2021; 42: 4671-9.
 32. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama*. 2006; 295: 1556-65.
 33. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011; 6: 1123-30.
 34. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 61: 1041-51.
 35. Halon DA, Lavi I, Barnett-Griness O, Rubinshtein R, Zafir B, Azencot M, Lewis BS. Plaque Morphology as Predictor of Late Plaque Events in Patients With Asymptomatic Type 2 Diabetes: A Long-Term Observational Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019; 12: 1353-63.
 36. Madder RD, Husaini M, Davis AT, VanOosterhout S, Khan M, Wohns D, et al. Large lipid-rich coronary plaques detected by near-infrared spectroscopy at non-stented sites in the target artery identify patients likely to experience future major adverse cardiovascular events. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2016; 17: 393-9.
 37. Pu J, Mintz GS, Biro S, Lee JB, Sum ST, Madden SP, et al. Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2,294 human coronary artery segments. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 2220-33.
 38. Biccirè FG, Budassi S, Ozaki Y, Boi A, Romagnoli E, Di Pietro R, et al. Optical coherence tomography-derived lipid core burden index and clinical outcomes: results from the CLIMA registry. *European heart journal Cardiovascular Imaging*. 2023; 24: 437-45.
 39. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*. 2014; 114: 1852-66.
 40. Budassi S, Biccirè FG, Paoletti G, Marco V, Boi A, Romagnoli E, et al. The Role of the Association Between Serum C-Reactive Protein Levels and Coronary Plaque Macrophage Accumula-

- tion in Predicting Clinical Events - Results from the CLIMA Registry. *Journal of cardiovascular translational research*. 2022; 15: 1377-84.
41. Andreou I, Antoniadis AP, Shishido K, Papafaklis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS, et al. How do we prevent the vulnerable atherosclerotic plaque from rupturing? Insights from *in vivo* assessments of plaque, vascular remodeling, and local endothelial shear stress. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2015; 20: 261-75.
 42. Stone PH, Maehara A, Coskun AU, Maynard CC, Zaromytidou M, Siasos G, et al. Role of Low Endothelial Shear Stress and Plaque Characteristics in the Prediction of Nonculprit Major Adverse Cardiac Events: The PROSPECT Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018; 11: 462-71.
 43. Dai J, Xing L, Jia H, Zhu Y, Zhang S, Hu S, et al. *In vivo* predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study. *European heart journal*. 2018; 39: 2077-85.
 44. Franck G, Mawson T, Sausen G, Salinas M, Masson GS, Cole A, et al. Flow Perturbation Mediates Neutrophil Recruitment and Potentiates Endothelial Injury via TLR2 in Mice: Implications for Superficial Erosion. *Circulation research*. 2017; 121: 31-42.
 45. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2021; 42: 4638-51.
 46. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2019; 381: 1411-21.
 47. Pinilla-Echeverri N, Mehta SR, Wang J, Lavi S, Schampaert E, Cantor WJ, et al. Nonculprit Lesion Plaque Morphology in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Trial Optical Coherence Tomography Substudies. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2020; 13: e008768.
 48. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022; 327: 1771-81.
 49. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2022.
 50. Moreno PR. Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiology clinics*. 2010; 28: 1-30.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**EAS 2023****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nel mese di maggio 2023, si è tenuto il 91esimo meeting annuale dell'European Atherosclerosis Society (EAS) a Mannheim, in Germania.

SANTORINI: il raggiungimento del goal LDL è ancora un traguardo lontano

Un numero sempre maggiore di pazienti con rischio cardiovascolare elevato sta raggiungendo gli obiettivi di colesterolo LDL, probabilmente grazie alla terapia combinata di riduzione dei lipidi, ma c'è ancora molto lavoro da fare. Le evidenze derivano dal registro SANTORINI, uno studio su oltre 7200 pazienti con misurazioni del colesterolo al basale e a 1 anno.

I risultati hanno mostrato che la percentuale di pazienti che raggiungevano l'obiettivo di colesterolo LDL è aumentata dal 21% al 31%, con una riduzione media dei livelli di 0,4 mmol/L in entrambi i gruppi ad alto e altissimo rischio.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

Questa diminuzione dei livelli di colesterolo LDL è in gran parte dovuta al fatto che le persone che non assumevano una terapia a base di lipidi hanno avviato il trattamento (aumento della monoterapia dal 50,9% al 55,4%, per lo più con statine), ma anche al fatto che molti più pazienti sono passati a terapie combinate (dal 27,5% al 41,7%), come una statina più ezetimibe. Tuttavia, a livello di popolazione, gli autori affermano che il mancato raggiungimento degli obiettivi dipende dal fatto che non si sta avviando un numero sufficiente di pazienti alla terapia combinata.

Elevata Lp(a) si associa a maggiore volume e progressione della placca coronarica

Uno studio presentato al 91° Congresso dell'EAS ha mostrato che i pazienti con alti livelli di lipoproteina(a) non solo hanno un carico di placche coronariche quasi due volte superiore rispetto a quelli con bassi livelli, ma anche un tasso più rapido di progressione delle stesse. Questo potrebbe

spiegare il maggior rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori osservato nei pazienti con alti livelli di Lp(a).

Il team ha eseguito un'angiografia coronarica TC di follow-up su quasi 275 pazienti che erano stati sottoposti a imaging circa 10 anni prima, scoprendo che quasi un terzo aveva livelli elevati di Lp(a).

Al basale, il volume della placca era 1,8 volte maggiore nei pazienti con livelli elevati di Lp(a) rispetto a quelli con livelli bassi. Dopo 10 anni, i volumi delle placche erano 3,3 volte maggiori nei pazienti con livelli elevati di Lp(a). In questo periodo, il tasso di aumento del volume della placca era 1,9 volte maggiore nei pazienti con livelli elevati di Lp(a). Inoltre, alti livelli di Lp(a) erano associati a un aumento di 2,1 volte dei tassi di eventi cardiovascolari maggiori (MACE).

Gli autori hanno dichiarato che questo risultato potrebbe essere legato all'aumento del signaling infiammatorio di Lp(a) nella placca, rendendola più incline alla rottura. Non è tuttavia chiaro l'esatto meccanismo di base, anche perché diversi studi di imaging in pazienti ad alta e bassa Lp(a) hanno dato risultati contrastanti in termini di relazione con il carico della placca.

In assenza di farmaci che mirino direttamente ai livelli di Lp(a), i risultati sottolineano la necessità di concentrarsi su altri mezzi di riduzione dei lipidi. Al momento, è importante trattare i pazienti con Lp(a) elevata con altre terapie di riduzione del rischio, come i farmaci per la riduzione del colesterolo LDL, e di gestire appropriatamente gli altri fattori di rischio.

Il sovrappeso nella FH eterozigote è legato a un rischio di CAD ancora più elevato

Contrariamente a quanto ci si aspettava, i soggetti affetti da ipercolesterolemia fa-

miliare (FH) presentano tassi di sovrappeso e obesità che rispecchiano quelli della popolazione generale. Questa problematica sembra avere un impatto sostanziale sul rischio già elevato di malattia coronarica di questi pazienti.

Tali evidenze emergono dall'analisi dei dati di quasi 36.000 individui affetti da FH, raccolti da un registro internazionale, in cui il 55% degli adulti e il 25% dei bambini e degli adolescenti con la forma omozigote di FH presentavano sovrappeso o obesità, mentre per la forma eterozigote le percentuali erano rispettivamente del 52% e del 27%. Stratificando per regione, il team ha riscontrato che il tasso più basso di sovrappeso o obesità tra i pazienti adulti con FH eterozigote era in Asia orientale, con il 27%, mentre il più alto era in Africa settentrionale/Asia occidentale (Medio Oriente), con l'82%. In Nord America, il 56% dei pazienti adulti presentava sovrappeso o obesità.

Il sovrappeso o l'obesità erano associati a un aumento sostanziale dei tassi di malattia coronarica, soprattutto negli FH eterozigoti: gli adulti affetti da obesità presentavano un rischio due volte maggiore, che saliva a più di sei volte nei bambini e negli adolescenti.

Inoltre, l'obesità è associata a un profilo lipidico peggiore, fin dall'infanzia, indipendentemente dal fatto che il paziente sia in trattamento farmacologico. Con l'aumento del rischio di malattia coronarica associato alla FH eterozigote, i risultati hanno dimostrato che, insieme alla terapia ipolipemizzante, è necessaria la gestione del peso.

Storicamente, pochi pazienti con FH erano in sovrappeso o obesi; piuttosto, tendevano a essere magri. Tuttavia, oggi si registra una tendenza verso una maggior prevalenza di diabete e malattie metaboliche negli FH, con la conseguenza che, essendo già a maggior rischio di malattia coronarica, il rischio aumenta ulteriormente.

La metà dei decessi per FH omozigote avviene prima dei 32 anni di età

I dati del registro HoFH International Clinical Collaborators (HICC) mostrano che la metà dei pazienti che muoiono di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) lo fa entro i 32 anni di età.

I ricercatori hanno esaminato 37 pazienti già deceduti al momento dell'inserimento nel registro, scoprendo che avevano un'età media alla diagnosi di 12 anni. La maggior parte (86%) è stata sottoposta a test genetico e il 92% presentava xantomi. Anche coloro che avevano ricevuto il trattamento riportavano elevati livelli di C-LDL e il 70% aveva sviluppato una malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) a un'età media di 28 anni.

Si è registrata un'elevata prevalenza di ASCVD, pari al 70% in totale, o al 41% per la stenosi aortica, al 30% per l'infarto miocardico, al 30% per l'angina pectoris e al 22% ciascuno per la sostituzione della valvola aortica e l'innesto di bypass aorto-coronario.

Inoltre, il 19% è stato sottoposto a intervento coronarico percutaneo.

Questi dati sottolineano l'importanza di una diagnosi precoce, e di un tempestivo accesso alle terapie, specialmente a quelle innovative.

La lomitapide si rivela promettente nell'ipercolesterolemia familiare omozigote in età pediatrica

La lomitapide potrebbe aiutare a gestire l'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) in età pediatrica, secondo i risultati di uno studio che ha mostrato un'ampia riduzione dei lipidi circolanti.

La lomitapide inibisce la proteina mi-

rosomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTP, microsomal transfer protein), che svolge un ruolo chiave nell'assemblaggio e nella secrezione delle lipoproteine contenenti apolipoproteina B nel fegato e nell'intestino. Il farmaco agisce in modo indipendente dal recettore del colesterolo LDL.

È stato approvato nel dicembre 2012 dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per l'uso negli adulti con HoFH.

Lo studio attuale ha coinvolto più di 40 bambini e adolescenti con HoFH di età compresa tra i 5 e i 17 anni; sono stati trattati con il farmaco per 24 settimane, ottenendo una riduzione del C-LDL di quasi il 54%, da 435,8 mg/dL al basale a 176,5 mg/dL alla settimana 24, con quasi il 42% che ha raggiunto gli obiettivi di trattamento. Stratificando per età, la riduzione tra il basale e la settimana 24 è stata del 56,5% nei 20 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni e del 50,9% nei 23 pazienti di età compresa tra 11 e 17 anni.

La lomitapide è stata associata a riduzioni significative di altri marcatori lipidici, tra cui una riduzione del 53,9% del colesterolo non-HDL, un calo del 50,1% del colesterolo totale e una riduzione del 50,2% del colesterolo HDL.

Tuttavia, il 67% dei pazienti ha manifestato anche eventi avversi gastrointestinali e circa il 25% ha visto aumentare i livelli di enzimi epatici, ma l'impatto di questi effetti nel medio termine è ancora da verificare.

Le serie di casi di utilizzo della lomitapide nei pazienti pediatrici affetti da HoFH ha mostrato risultati incoraggianti, in linea con quelli osservati negli adulti, con molti in grado di raggiungere l'obiettivo di colesterolo LDL e di interrompere o ridurre l'afesi.

Riduzione drastica del colesterolo LDL con siRNA contro ANGPTL3 nella HoFH

Un nuovo farmaco che ha come bersaglio la produzione di una proteina epatica coinvolta nel metabolismo dei lipidi sembra ridurre notevolmente i livelli di colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), secondo i risultati dello studio di fase 2 GATEWAY.

Il farmaco, ARO-ANG3 (Arrowhead Pharmaceuticals), è uno small interfering ribonucleic acid (siRNA) mirato agli epatociti e progettato per silenziare l'espressione del gene della proteina simil-angiopoietina 3 (ANGPTL3). L'ANGPTL3 regola il metabolismo delle lipoproteine inibendo le lipasi endoteliali. È stato dimostrato che varianti con perdita di funzione aumentano l'attività della lipasi, portando a una riduzione dei livelli di lipidi e del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), senza effetti avversi apparenti.

Lo studio ha coinvolto 18 pazienti con HoFH confermata dal test genetico o che avevano ricevuto una diagnosi clinica, che già erano sottoposti a una terapia standard per la riduzione dei lipidi. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere due iniezioni, a distanza di 12 settimane l'una dall'altra, di una dose di ARO-ANG3 da 200 o 300 mg. Il livello medio di colesterolo LDL al basale era di 8,9 mmol/L nel gruppo da 200 mg e di 11,1 nel gruppo da 300 mg.

L'attuale analisi ad interim ha mostrato che dopo 20 settimane i livelli di C-LDL sono diminuiti rispettivamente del 48,1% e del 44,0% nei due gruppi. I risultati hanno anche mostrato che i livelli di apolipoproteina B sono diminuiti del 39,2% rispetto al basale

con la dose da 200 mg e del 34,5% nel gruppo da 300 mg. I trigliceridi sono diminuiti rispettivamente del 38,8% e del 28,3%.

Per quanto riguarda la sicurezza, ha dichiarato che non si sono verificati eventi avversi correlati al trattamento che abbiano portato all'interruzione del farmaco, all'interruzione della dose, al ritiro dallo studio o al decesso. Non si sono verificati eventi avversi correlati a livelli elevati di alanina aminotransferasi.

Inoltre, la terapia comporterebbe indubbi vantaggi per la qualità della vita del paziente, che invece di recarsi in clinica una volta al mese per un'infusione endovenosa, come richiesto da altri trattamenti, potrebbe ricorrere a iniezioni sottocutanee trimestrali.

Tuttavia, va notato che la terapia non determina un'inibizione completa della produzione di ANGPTL3, e potrebbe interagire con le terapie esistenti per la riduzione dei lipidi.

Quello presentato non è l'unico approccio terapeutico diretto contro ANGPTL3. Esistono almeno due approcci per colpire la proteina, tra cui un anticorpo monoclonale che riduce la forma circolante di ANGPTL3, evinacumab, approvato dalla FDA nel 2021 per l'uso in aggiunta ad altri farmaci che modificano il colesterolo per i pazienti con HoFH di età pari o superiore a 12 anni; all'inizio di quest'anno, l'indicazione è stata estesa ai pazienti di età compresa tra 5 e 11 anni.

L'altro approccio è quello del silenziamento genico. Il Vupanorsen è un oligonucleotide antisense che ha come bersaglio l'ANGPTL3. Il farmaco ha avuto successo, ma l'azienda ha deciso di interrompere lo sviluppo del prodotto a causa di alcuni effetti avversi sul fegato.

