

TERAPIA

DISLIPIDEMIA E MALATTIA RENALE CRONICA

Dyslipidaemia and chronic kidney disease

ANTONIETTA GIGANTE, PAOLO NARDOZI, GIULIA GAMMAITONI, ROSARIO CIANCI

Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, "Sapienza" Università di Roma

SUMMARY

Chronic Kidney Disease (CKD) is a significant risk factor for multiple adverse outcomes, with the risk closely related to stages of disease. KDIGO guidelines provide risk maps based on data from the CKD Prognosis Consortium, highlighting the importance of cardiovascular endpoints in the mortality and morbidity of CKD patients. Global prevalence of CKD is high, and cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in these patients. CKD affects the lipid profile, with hypertriglyceridemia, reduced HDL and qualitative alterations of LDL, increasing cardiovascular risk. Chronic inflammatory status and oxidative stress are implicated in altered lipid metabolism and disease progression. Statin therapy is crucial for treating dyslipidemia and preventing cardiovascular events. Studies like the Pravastatin Pooling Project and the TNT have demonstrated their efficacy and safety even in CKD patients. PCSK9 inhibitors like evolocumab and alirocumab offer additional LDL cholesterol reductions and cardiovascular risk reductions in high-risk patients, although specific data for CKD patients are limited. Bempedoic acid, though promising, has uncertain efficacy and safety data in nephropathic patients. In conclusion, treating dyslipidemia in CKD patients is crucial for reducing cardiovascular risk, but further research is needed to clarify the role of lipid-lowering medications, especially concerning renal function.

Keywords: *Chronic kidney disease, dyslipidaemia, cardiovascular risk, statins, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid.*

Introduzione

È ormai dato ben consolidato che la malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease – CKD*) rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per numerosi eventi avversi e che è strettamente legato allo stadio di malattia, definito dai livelli di filtrato glomerulare (*Glomerular Filtration Rate – GFR*) (*Figura 1*) ed albumi-

nuria. Le recentissime linee guida KDIGO (*Kidney Disease – Improving Global Outcomes*) (1) per la diagnosi ed il management della (CKD) sintetizzano i rischi relativi (RR) per 10 diversi *outcomes*, fornendo delle vere e proprie “mappe di rischio” sulla base dei dati del *CKD Prognosis Consortium* (2).

Tra i più importanti endpoint valutati negli studi epidemiologici, certamente quelli cardiovas-

Indirizzo per la corrispondenza

Antonietta Gigante

antonietta.gigante@uniroma1.it

scolari (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, incidenza di fibrillazione atriale, arteriopatia periferica) rappresentano il dato più rilevante. Secondo i dati provenienti dal GBD (*Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factors Study*), nel 2017 erano presenti circa 700 milioni di casi di malattia renale cronica a qualsiasi stadio, con una prevalenza globale di più del 9%; la malattia cardiovascolare era causa di 1.4 milioni di morti e di più di 25 milioni di *Disability-Adjusted Life-Years* (DALY), ovvero il numero di anni di vita persi a causa della malattia, a causa della disabilità o per morte prematura, attestandosi pertanto come la principale causa di morbidità e mortalità in questo gruppo di pazienti (3). Dalla stessa analisi emergeva che globalmente la CKD ed il suo effetto sulla malattia cardiovascolare era responsabile di 2.6 milioni di morti (3). La relazione lineare tra CKD e malattia cardiovascolare (*Cardiovascular Disease – CVD*), e soprattutto la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è di tale importanza che le

Bullet Points

- Prevalenza della malattia renale cronica
- Correlazione epidemiologiche tra malattia renale cronica e rischio cardiovascolare
- Caratteristiche del profilo lipidico nei pazienti affetti da CKD
- Fisiopatologia delle dislipidemie nei pazienti affetti da CKD
- Indicazioni al trattamento
- Efficacia e sicurezza delle statine e razionale al loro utilizzo
- Efficacia e sicurezza dei PCSK9i nei pazienti nefropatici
- Limiti dei dati sull'acido bempedoico nei pazienti nefropatici
- Efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico nei pazienti nefropatici

più recenti linee guida europee ed americane per la prevenzione cardiovascolare classificano i pazienti affetti da CKD nelle categorie di rischio alto o molto alto a seconda dei valori di eGFR ed albuminuria (4, 5). L'associazione –

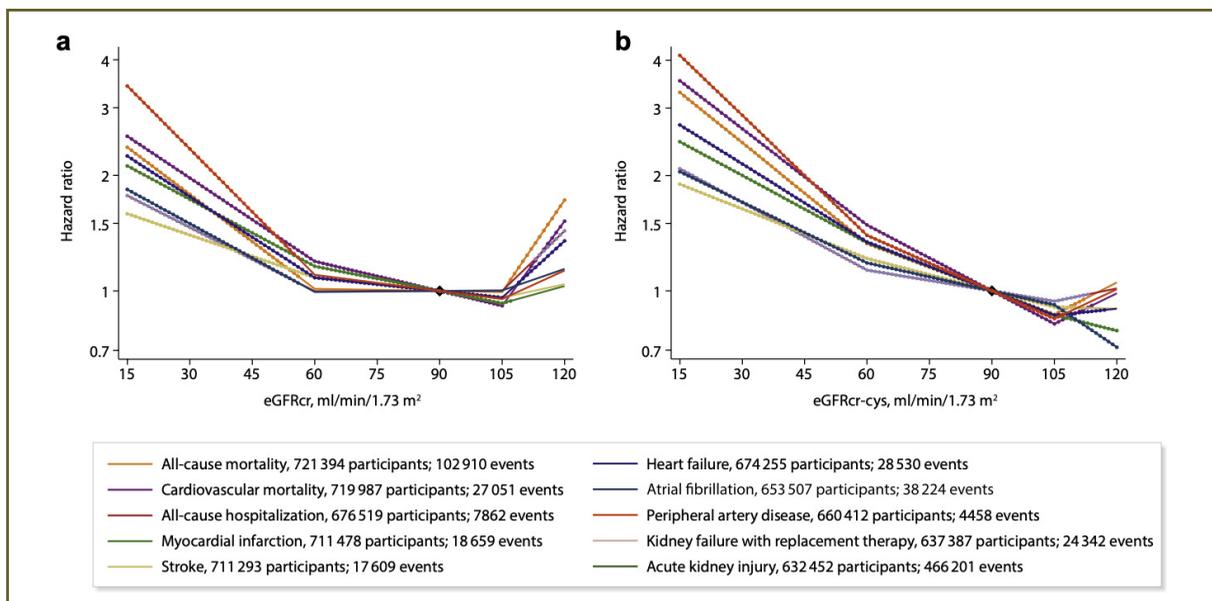


Figura 1 - Hazard Ratios (HR) per 10 outcomes avversi nei pazienti affetti da malattia renale cronica, utilizzando la relazione lineare con il filtrato glomerulare calcolato usando la sola creatinina (eGFRcr) oppure creatinina e cistatina (eGFRcr-cys). (*KDIGO 2024*).

evidente già per valori di GFR al di sotto di 60-70 mL/min – rimane valida anche dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio per malattia coronarica, come diabete mellito o ipertensione arteriosa (6). Il contributo dei disordini del metabolismo lipidico allo sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica è noto da più di 40 anni (7,8), così come è ben nota l'associazione biunivoca tra CKD e dislipidemie (9). Nonostante alcuni studi epidemiologici recenti mostrino una tendenza allo sviluppo e alla progressione della malattia renale cronica nei pazienti dislipidemici (10-12), i principali trials clinici randomizzati non hanno fornito dati sicuri di nefroprotezione in corso di terapia ipolipemizzante. Lo scopo di questa rassegna è di revisionare le attuali evidenze scientifiche riguardo la fisiopatologia ed il trattamento dei disordini del metabolismo lipidico nei pazienti nefropatici, con un focus particolare sulle più recenti terapie ipolipemizzanti.

Caratteristiche del profilo lipidico e fisiopatologia delle sue alterazioni nel paziente affetto da CKD

Già a partire dai suoi stadi più precoci, la malattia renale cronica si accompagna a importanti alterazioni delle lipoproteine circolanti (Figura 2). Tali alterazioni dipendono da fattori intrinseci della CKD – stadio, entità della proteinuria, eventuale ricorso a terapia sostitutiva – ma anche dalle comorbidità spesso presenti nel paziente nefropatico. Le caratteristiche principali del profilo lipidico di questi pazienti sono (13):

- Aumento dei valori plasmatici dei trigliceridi
 - Riduzione del colesterolo HDL, con valori di colesterolo totale e LDL normali, ridotti o lievemente aumentati
 - Alterazioni qualitative del colesterolo LDL
- I normali valori di colesterolemia totale e LDL-c rende più difficile la stima del reale rischio car-

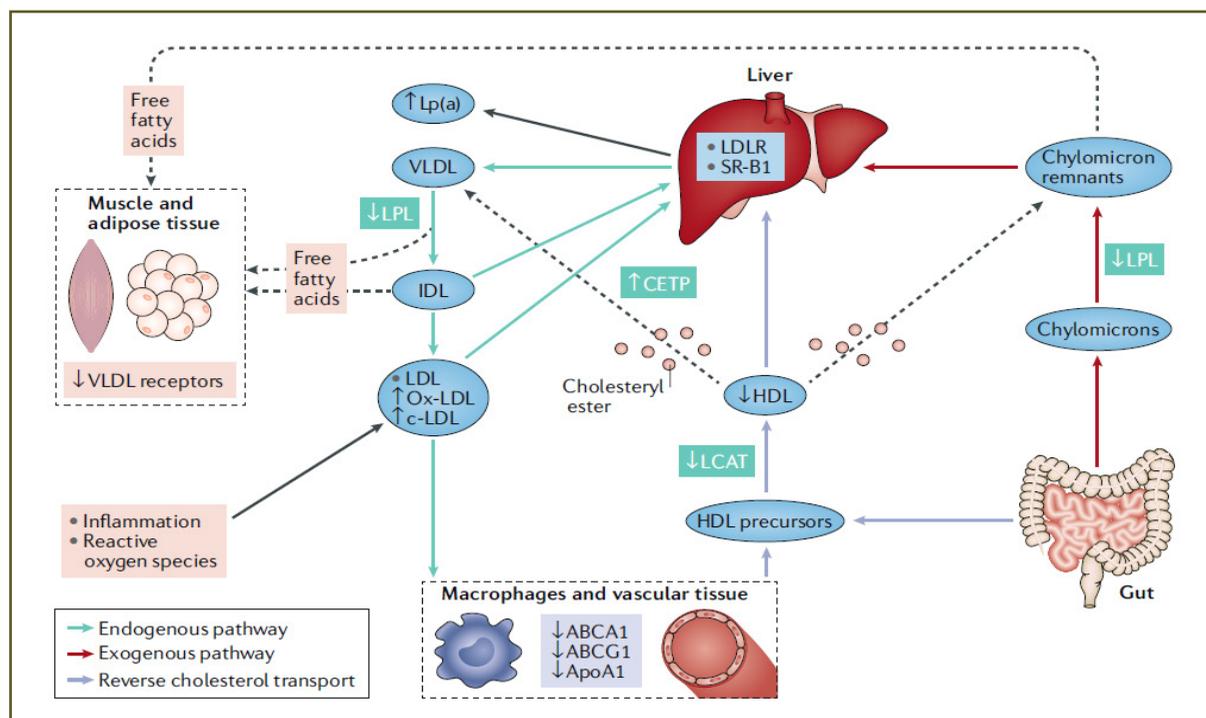


Figura 2 - Alterazioni del metabolismo lipidico nel paziente affetto da malattia renale cronica. *Ferro CJ et al. (2018).*

diovascolare del paziente affetto da malattia renale cronica.

Ipertrigliceridemia

I trigliceridi plasmatici aumentano già negli stadi iniziali della CKD e mostrano le concentrazioni più elevate nella sindrome nefrosica e nei pazienti in terapia sostitutiva, particolarmente quelli trattati con dialisi peritoneale. L'aumento dei trigliceridi è riconducibile principalmente a due meccanismi: l'aumentata sintesi di VLDL a livello epatico e, in particolar modo, la loro ridotta clearance. Alla base dell'aumento della sintesi vi è un incremento dell'espressione della diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT), un enzima epatico facente parte della via di sintesi dei trigliceridi. La ridotta clearance è invece principalmente attribuibile a una minore attività della lipoproteinlipasi (LPL) e delle lipasi epatiche, enzimi deputati al catabolismo dei trigliceridi. La riduzione dell'attività della LPL è causata sia da un aumento di fattori inibenti, come ad esempio l'apolipoproteina C-III e l'apolipoproteina A-I, sia da una ridotta sintesi enzimatica determinata dai livelli elevati di paratormone e dall'insulino resistenza. La conseguenza dell'incompleto catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi è l'accumulo di particelle a elevato potere aterosclerotico, denominate *remnants*, costituite da chilomicroni, IDL e apolipoproteina B (14).

Riduzione delle HDL

Il meccanismo alla base dei ridotti livelli di lipoproteine ad alta densità è un'incompleta maturazione causata da una ridotta attività della lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT). Le conseguenze di questo fenomeno sono la riduzione dei meccanismi di trasporto inverso del colesterolo dalla periferia al fegato ed il deposito di colesterolo a livello vascolare. Inoltre, l'infiammazione e l'aumentato stress ossidativo presenti nella malattia renale cronica riducono il potere antiinfiammatorio e antiossidante, e quindi protettivo, delle HDL trasformandole in molecole

pro-infiammatorie e pro-ossidanti, instaurando un circolo vizioso (15).

Alterazioni qualitative delle LDL

I valori plasmatici del colesterolo totale sono usualmente normali nei pazienti con malattia renale cronica. Infatti, con l'eccezione della sindrome nefrosica, nella CKD non si osservano alterazioni della capacità di sintetizzare colesterolo endogeno così come non si sono dimostrate modificazioni della espressione dei recettori epatici delle LDL. Quello che avviene nella malattia renale cronica è un'alterazione qualitativa del metabolismo di tali molecole, con aumento delle LDL e IDL piccole e dense (sdLDL), in grado di penetrare nella parete vascolare con maggiore facilità e subire il processo di ossidazione (14, 16).

Il ruolo dello stato infiammatorio cronico e dello stress ossidativo

La riduzione della funzionalità renale causa l'accumulo nel sangue di tossine che aumentano la formazione di radicali liberi dell'ossigeno ed una ridotta clearance delle citochine pro-infiammatorie, come TNF-alfa e IL-1 (15). Questo determina l'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico, dimostrabile con il riscontro di valori di proteina C reattiva (CRP) maggiori di 5 mg/L (17) e valori di proteina C reattiva ultrasensibile (hsCRP) maggiori di 2 mg/L (18).

L'instaurarsi dello stato infiammatorio cronico, l'attivazione dei miofibroblasti e lo stress ossidativo determinano un'alterazione del metabolismo lipidico a livello renale con conseguente deposito e accumulo di lipidi a livello cellulare renale, specialmente a livello dei podociti e delle cellule tubulari, dove agisce come tessuto adiposo perivascolare (*Peri-Vascular Adipose Tissue, PVAT*) contribuendo allo sviluppo e alla progressione della fibrosi renale (19).

Trattamento

La prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica nei pazienti affetti da CKD deve

tenere conto di interventi farmaceutici, dietetici e di stile di vita che mirano alla riduzione dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare ed al controllo dei disturbi del metabolismo minerale osseo (*CKD-associated Mineral Bone Disease, CKD-MBD*) – i quali a loro volta accelerano la calcificazione vascolare a livello intimale e della tonaca media (20).

Quando e come trattare

Secondo le recentissime linee guida della *Kidney Disease – Improving Global Outcomes* (KDIGO) il trattamento con statine, in monoterapia o in associazione a ezetimibe, è raccomandato per tutti gli adulti con età maggiore o uguale a 50 anni, per qualunque stadio di malattia renale cronica, non sottoposti a terapia sostitutiva o trapianto renale. Per i pazienti con età inferiore ai 50 anni, per qualunque stadio di CKD purché non sottoposti a terapia dialitica o trapianto renale, il trattamento farmacologico è raccomandato in caso di presenza di almeno una delle seguenti condizioni: malattia coronarica nota, diabete mellito, pregresso ictus ischemico, incidenza stimata a 10 anni di morte coronarica o infarto miocardico non fatale maggiore del 10% (1).

Le più recenti linee guida europee per la gestione delle dislipidemie collocano i pazienti affetti da CKD nelle classi di rischio alto e molto alto, con indicazione a intraprendere una terapia farmacologica con statina in associazione a ezetimibe per raggiungere target di colesterolo LDL rispettivamente inferiore a 70 mg/dL e inferiore a 55 mg/dL (o comunque una riduzione di almeno il 50% del valore baseline di LDL) (21). In riferimento ai pazienti in terapia emodialitica sia le linee guida KDIGO che quelle ESC/EAS concordano sulla raccomandazione a non iniziare una terapia farmacologica ipolipemizzante, in quanto le evidenze riscontrate finora non hanno mostrato una riduzione della mortalità e degli altri outcomes cardiovascolari in questi pazienti. Nel caso in cui il paziente abbia già intrapreso una terapia con statina in monoterapia o in associazione con ezetimibe, l'indicazione

fornita dalle linee guida è di non sospendere tale trattamento farmacologico nel momento in cui inizia la terapia sostitutiva (22-23).

Statine

Le statine rappresentano la classe farmacologica cardine per il trattamento delle dislipidemie e per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari maggiori. Agiscono a livello epatico inibendo l'enzima HMG-CoA reductasi con conseguente riduzione della sintesi di colesterolo e riduzione dei livelli sierici di LDL. Numerosi trial clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza delle statine nella popolazione generale, sia in prevenzione primaria sia che in quella secondaria (24-25). Le sottoanalisi di grandi studi hanno confermato la sicurezza di questi farmaci anche nei soggetti con ridotta funzione renale mostrando, seppure con analisi post-hoc, una buona efficacia nel controllo del profilo lipidico ed una capacità di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da CKD.

Il *Pravastatin Pooling Project* è una metanalisi che ha combinato i risultati di tre studi clinici controllati sulla pravastatina, coinvolgendo una popolazione totale di 19700 pazienti. Un'analisi della sottopopolazione con malattia renale cronica moderata (eGFR compreso tra 30 e 59.9 mL/min), composta da 4491 pazienti, ha dimostrato che la riduzione della funzione renale era predittiva di eventi cardiovascolari maggiori e che la terapia ipolipemizzante con pravastatina era associata a una diminuzione del tasso di questi eventi anche in questa sottopopolazione (26).

Il trial *Treating To New Targets* (TNT) ha confrontato dosi diverse di atorvastatina (80 mg/die vs 10 mg/die) in pazienti con malattia coronarica, evidenziando una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari con dosi più elevate. Dei 10001 pazienti totali arruolati nello studio, 3107 erano affetti da CKD (definita come valori di eGFR inferiori a 60 mL/min, calcolata con l'equazione MDRD); un'analisi post-hoc di

questa popolazione ha rilevato che l'atorvastatina a dosi elevate riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati rispetto al placebo o al trattamento con dose inferiore, e in percentuale maggiore rispetto a quanto riscontrato nella popolazione generale (32% vs 15%). Inoltre, l'analisi ha dimostrato una buona tollerabilità dell'atorvastatina e non ha riscontrato un aumento significativo di eventi avversi (sia relativi al trattamento che renali) rispetto al placebo (27). Un'ulteriore analisi sull'effetto dell'atorvastatina a dosi elevate sulla funzionalità renale ha dimostrato un miglioramento dell'outcome renale in maniera dose dipendente (28).

Lo *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) è il trial più significativo per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia con statine nella prevenzione cardiovascolare in pazienti con riduzione della funzionalità renale. È uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, che ha coinvolto 9438 pazienti con CKD (eGFR medio al baseline pari a 27 ml/min/1,73m², stimato con equazione MDRD), di cui il 23% era affetto anche da diabete mellito e il 33% era sottoposto a terapia emodialitica sostitutiva. I partecipanti sono stati inizialmente randomizzati con rapporto 4:4:1 a simvastatina (20 mg/die) in associazione ad ezetimibe (10 mg/die), placebo o simvastatina in monoterapia (20 mg/die); a un anno dall'inizio del trial il braccio assegnato a simvastatina in monoterapia è stato randomizzato all'associazione farmacologica o al placebo. Lo studio ha dimostrato che la terapia con simvastatina 20 mg/die in associazione ad ezetimibe 10 mg/die è in grado di ridurre il rischio relativo di presentare un evento cardiovascolare maggiore del 17% rispetto al gruppo assegnato al placebo, senza associarsi a un aumento di effetti collaterali quali miopatia, aumento persistente dei valori di creatinina, epatite e calcolosi biliare. È inoltre opportuno segnalare che la sotto analisi dei pazienti non in terapia emodialitica sostitutiva al mo-

mento della randomizzazione non ha dimostrato nessun effetto della terapia con simvastatina/ezetimibe sulla progressione a *End Stage Renal Disease* (29).

Poiché i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL sono raramente aumentati nei pazienti con malattia renale, ma più frequentemente nei limiti della norma o addirittura ridotti, è probabile che i benefici della terapia con statine nella riduzione del rischio cardiovascolare siano solo in parte dovuti all'effetto diretto sui livelli di LDL circolanti. Come dimostrato nella popolazione generale dal trial JUPITER, le statine (in particolare la rosuvastatina) si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare anche in pazienti con normale profilo lipidico ma con aumentati livelli di proteina C reattiva ultrasensibile andando ad agire sullo stato infiammatorio cronico (30).

Gli effetti avversi più frequentemente associati all'assunzione di statine, seppur rari, sono rappresentati da mialgie, a volte accompagnate ad un aumento dei livelli sierici di creatinina e raramente associate a rabdomiolisi; da un aumento dei livelli sierici delle transaminasi; aumento dei livelli di glicemia e insorgenza di diabete mellito di tipo 2; da aumento del rischio di ictus emorragico in pazienti con malattie cerebrovascolari. Alcune categorie di pazienti, tra cui quelli affetti da CKD, sembrano essere a maggior rischio di incorrere in tali eventi avversi, fino a determinare la sospensione della terapia farmacologica (31-32). In generale, i pazienti affetti da CKD sono esposti a un rischio maggiore di eventi avversi secondari ai farmaci, a causa della ridotta escrezione renale con possibile accumulo del farmaco, della frequente politerapia e dell'elevata prevalenza di comorbidità. Per tale motivo le linee guida KDIGO, in riferimento ai pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1.73m², raccomandano di attenersi alle molecole e ai dosaggi che si sono mostrati efficaci e sicuri nei trial randomizzati condotti in questa specifica popolazione, come indicato nella *Tabella 1* (33).

Tabella 1 - Dosi raccomandate (mg/die) di statine in pazienti adulti affetti da CKD.

| Statina | eGFR G1-G2 | eGFR G3a-G5, inclusi pazienti in dialisi o trapiantati |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Lovastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | Dati non disponibili |
| Fluvastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | 80 mg/die |
| Atorvastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | 20 mg/die |
| Rosuvastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | 10 mg/die |
| Simvastatina/Ezetimibe | Non necessari aggiustamenti di dose | 20/10 mg/die |
| Pravastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | 40 mg/die |
| Simvastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | 20 mg/die |
| Pitavastatina | Non necessari aggiustamenti di dose | 2 mg/die |

Inibitori di PCSK9

(Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin type 9 inhibitors – PCSK9 inhibitors)

PCSK9 è una serin-proteasi secreta da numerosi elementi cellulari, in grado di legare il dominio extracellulare del recettore per le LDL (*LDL receptor, LDL-r*) attivandone l'internalizzazione ed il metabolismo lisosomiale. La sua inibizione aumenta pertanto l'espressione dell'*LDL-r* a livello epatocitario riducendo i livelli di colesterolo LDL. La molecola è espressa anche a livello renale in diverse fasi dello sviluppo embrionale, ed i suoi livelli sierici aumentano in corso di glomerulopatie, particolarmente negli individui affetti da sindrome nefrosica (34-35). La ricerca sperimentale ha dimostrato l'efficacia di questi farmaci nella riduzione effettiva di lipidi aterogenici e nel miglioramento di alcuni indicatori biomolecolari indirettamente correlati alla malattia cardiovascolare, dimostrando parallelamente una protezione cardiovascolare in gruppi eterogenei di pazienti. Le più recenti linee guida sul management della CKD raccomandano l'utilizzo di queste molecole all'interno dei loro limiti prescrittivi (1).

Evolocumab

Dai risultati dello studio FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (pre-

gresso infarto del miocardio, precedente ictus non emorragico o arteriopatia periferica sintomatica) che non avevano raggiunto il target di colesterolemia desiderato (LDL > 70 mg/dL; non-HDL > 100 mg/dL) nonostante il trattamento con statine a massimo dosaggio, l'introduzione di Evolocumab come terapia *add-on* mostrava una riduzione del colesterolo LDL di un ulteriore 45-55% ed una conseguente riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (HR 0.85; IC al 95%: da 0.79 a 0.92 per l'endpoint composto primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ricovero per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica). Dei 27.554 pazienti arruolati, 15.034 avevano un eGFR incluso tra 60 e 89 mL/min (definito come CKD allo stadio 2), e quasi 4500 pazienti erano affetti da CKD ad uno stadio 3 o 4, sebbene questi ultimi rappresentassero in realtà solo una minima parte della popolazione (circa 200 pazienti). I pazienti con un eGFR < 20 mL/min, o che fossero precedentemente stati sottoposti a trapianto renale, sono stati esclusi dal trial. La formula utilizzata è stata la *CKD Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) del 2009 sulla base dei soli valori di creatinemia – lo studio è stato pubblicato nel 2017, molto prima degli aggiustamenti per cistatina C suggeriti dalle formule più recenti (36) – non prendendo in considerazione il rapporto albuminuria/creatininuria (*Urinary Albumin to Creatinine Ratio, UACR*) (37). Un'analisi

si secondaria dello studio ha verificato la modificazione dell'eGFR nel corso del trattamento e l'efficacia di evolocumab nei diversi sottogruppi di CKD. La riduzione assoluta del colesterolo LDL era simile per ogni sottogruppo di eGFR, compresi i pazienti affetti da CKD; parallelamente si assisteva ad una riduzione di specifici eventi cardiovascolari inclusi negli endpoint primario e secondario – nello specifico, morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus non emorragico. La riduzione assoluta del rischio era addirittura maggiore per valori di eGFR più bassi (– 2.5% con IC al 95% da – 4.7% a – 0.4% per eGFR < 60 mL/min; – 1.5% con IC al 95% da – 2.3% a – 0.7% per eGFR > 60 mL/min). Non sono state evidenziate differenze in termini di declino dell'eGFR tra i pazienti trattati con evolocumab ed i pazienti trattati con placebo, con o senza diabete mellito. Nonostante il miglioramento del profilo lipidico, tuttavia, non si è altresì evidenziato un effetto protettivo sul filtrato glomerulare in corso di trattamento con evolocumab (38).

Alirocumab

Gran parte dei risultati inerenti ad alirocumab derivano dal programma ODYSSEY. Introdotto per la prima volta nel 2014, si tratta di una serie di trial clinici volti a studiare l'efficacia della molecola in diversi setting clinici. I risultati del trial ODYSSEY LONG TERM mostrano una riduzione ulteriore del colesterolo LDL del 62% dopo 78 settimane di follow up in pazienti ad alto rischio cardiovascolare in trattamento con statine e con colesterolemia fuori target; si associava una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari – ictus, morte per coronaropatia, ospedalizzazione per angina instabile, infarto miocardico (39). Un'analisi combinata di 8 studi derivati dal programma fino al 2018 identifica più di 4600 pazienti ipercolesterolemici, randomizzati ad alirocumab o a placebo. Di questi, il 10.1% era affetto da un qualsiasi grado di CKD, con un eGFR medio di 51 mL/min calcolato secondo MDRD; è stata effettuata una stratifica-

zione anche secondo i valori di proteinuria. I pazienti con eGFR < 30 mL/min sono stati esclusi. Il trattamento con alirocumab si associava ad una riduzione del colesterolo LDL e ad un miglioramento del profilo lipidico indipendentemente dall'eGFR, con un profilo di sicurezza sovrapponibile e senza alcun effetto sul declino della funzione renale (40). Più recentemente, un'analisi pre-specificata dell'ODYSSEY OUTCOMES ha dimostrato che il trattamento *add on* con alirocumab riduce il rischio cardiovascolare nei pazienti sopravvissuti a sindrome coronarica acuta entro l'anno precedente, sebbene tale riduzione non sembri osservarsi nella popolazione con eGFR < 60 mL/min (HR 0.974 con IC al 95% da 0.805 a 1.178; p = 0.784) (41). Un piccolo studio condotto su 14 pazienti dializzati dimostra che il trattamento con alirocumab risulta efficace nel ridurre i livelli di colesterolo LDL ed apoB e ben tollerato, ma non sono disponibili dati clinici per i principali outcomes cardiovascolari (42).

Acido bempedoico

I risultati dello studio CLEAR Outcomes (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) dimostrano che l'acido bempedoico è un efficace sostituto nei pazienti con – o ad alto rischio per – malattia cardiovascolare intolleranti alle statine, sia nella riduzione di biomarkers significativi (LDL, hsPCR), sia nella riduzione di alcuni endpoint cardiovascolari (infarto miocardico, necessità di rivascolarizzazione coronarica). Contrariamente a quanto ampiamente riportato durante il trattamento con statine, i risultati del CLEAR Outcomes confermano che il trattamento con l'acido bempedoico non si associa ad un significativo aumento delle mialgie, dei valori sierici di creatinina e dell'interruzione del trattamento dovuta a questo effetto collaterale (43). Un ulteriore dato interessante che emerge dallo studio è che i pazienti trattati con acido bempedoico non sembrerebbero andare incontro nel tempo allo sviluppo di diabete mellito o ad un aumento

dei valori sierici di emoglobina glicata. Una recente analisi per sottogruppi pre-specificati conferma che l'acido bempedoico è efficace nel ridurre i principali eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici e sicuro nel non favorire lo sviluppo di diabete mellito (44). Queste considerazioni sono cruciali nei pazienti affetti da CKD dal momento che la nefropatia diabetica rappresenta la causa più comune di CKD. Nonostante le ottime premesse, i dati di efficacia dell'acido bempedoico nei pazienti nefropatici sono scarsi ed attualmente poco chiari. Il CLEAR ha escluso tutti i pazienti con filtrato glomerulare stimato <30 mL/min o affetti da glomerulopatia (comprese le sindromi nefritica e nefrosica), ed ha stratificato i pazienti affetti da CKD solo sulla base della persistente riduzione dell'eGFR <60 mL/min. La formula usata è stata la MDRD – si fa presente che la randomizzazione si è svolta tra il 2016 ed il 2019 – e nella stratificazione non è stato preso in considerazione l'UACR. Un aspetto da segnalare riguarda la definizione utilizzata per stratificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare: nel protocollo di studio vengono usati i classici scores validati (Reynolds, SCORE, *Coronary Artery Calcium Score* – CACS) e l'anamnesi personale positiva per diabete mellito. La presenza di CKD non è stata utilizzata come parametro di definizione di alto rischio cardiovascolare (43).

Efficacia

La popolazione affetta da CKD (eGFR tra 59 e 30 mL/min) rappresenta un sottogruppo di rilevanza all'interno del campione arruolato (20.6% del braccio acido bempedoico, 20.7% del braccio placebo). I risultati per l'outcome primario – composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica – non mostrano una riduzione statisticamente significativa per i soggetti nefropatici trattati con acido bempedoico, con un HR 0.89 (0.74 – 1.07) per il sottogruppo con eGFR basale <60 mL/min, ed un HR 0.76 (0.56 – 1.02) per il sottogruppo con malattia re-

nale di base rilevata anamnesticamente. Come specificato dagli autori dello studio, sono comunque necessari aggiustamenti per molteplicità: ad esempio, non sono disponibili dati per endpoint secondari né per i singoli endpoint estrapolati dal composito (43).

Sicurezza

I dati preclinici e di sicurezza (45-46) mostrano che l'acido bempedoico è un farmaco sicuro e ben tollerato. Dai risultati del CLEAR Outcomes, la colelitiasi e la gotta in associazione ad incrementi sensibili dell'uricemia emergono come i principali effetti collaterali. Veniva inoltre osservato un aumento significativo di peggioramento della funzionalità renale nel gruppo acido bempedoico (11.5% vs 8.6%), manifesto nella quasi totalità con un incremento dei valori di creatinemia nelle prime fasi di trattamento e mantenutosi stabile nel follow up (43). Questo dato rimane consistente nell'ambito del sottogruppo dei pazienti pre-diabetici e diabetici, ove appare anzi più incidente (10.7% vs 7.2% nei pazienti pre-diabetici, 13% vs 10.1% nei pazienti diabetici) (44); non è completamente chiaro se questa discrepanza sia dovuta ad un puro effetto farmacocinetico – l'acido bempedoico è un debole inibitore della secrezione tubulare della creatinina attraverso gli effetti inibitori sull'*Organic Acid Transporter* (OAT) 2, effetto che spiega anche l'aumento dei livelli di acido urico – o se coesista un certo grado di nefrotossicità. Precedenti studi di sicurezza hanno dimostrato che tale aumento della creatinemia sarebbe reversibile con la sospensione del trattamento. Negli stessi studi sono inoltre stati rilevati dei lievi, ma significativi, incrementi dei livelli di azotemia (45). Il dato laboratoristico, ad ogni modo, non sembra associarsi ad un aspetto clinicamente significativo: negli studi di fase III (46), così come nel CLEAR, non si sono osservate differenze importanti nell'incidenza di insufficienza renale o danno renale acuto. Va precisato che nei pazienti arruolati nel CLEAR, ed in particolar modo i pazienti diabetici, si è os-

servato un lieve, ma significativo calo ponderale: -0.51 kg (da -0.67 a -0.34 kg) a 12 mesi; -0.64 kg (da -0.87 a -0.41 kg) alla fine dello studio ($p < 0.0001$) (43-44). Sebbene non sembri esserci una chiara correlazione statistica tra la perdita di peso e l'aumento della creatinina, potrebbero essere necessari ulteriori dati per comprendere appieno il profilo di sicurezza renale dell'acido bempedoico, alla luce della necessità di una sua implementazione all'interno della terapia farmacologica di pazienti affetti da – o ad alto rischio per – nefropatia cronica.

Prospettive future

Nonostante la malattia renale cronica rappresenti una delle patologie più frequenti ed invalidanti, la sua associazione con numerosissime comorbilità e la complessità della sua gestione rende estremamente difficile la valutazione dei pazienti nefropatici negli studi clinici, soprattutto negli stadi avanzati. La presenza di disturbi del metabolismo lipidico in corso di CKD rende tali pazienti ancora più suscettibili ad eventi cardiovascolari. I recenti progressi scientifici nella diagnosi e nel trattamento di numerose condizioni patologiche hanno messo in evidenza il ruolo cruciale nella nefroprotezione, soprattutto nei disturbi metabolici. È auspicabile che gli studi futuri inseriscano nella popolazione studiata pazienti con malattia renale negli stadi più avanzati, e che tali pazienti vengano definiti e stratificati sulla base di tutti i parametri disponibili per l'inquadramento della CKD, compreso l'utilizzo delle formule e dei biomarcatori più recenti, in associazione ai valori di proteinuria. È altresì auspicabile che l'analisi per sottogruppi pre-specificati contenga sempre i pazienti nefropatici, possibilmente studiati rispetto ad outcomes renali.

Conclusioni

La malattia renale cronica rappresenta un elevato fattore di rischio per eventi cardiovascolari

Questionario di auto-apprendimento

- 1) Quali di questi eventi cardiovascolari non fa parte degli outcomes nei principali studi epidemiologici?
 - A) Arteriopatia periferica
 - B) Incidenza di fibrillazione atriale
 - C) Ospedalizzazione per scompenso cardiaco
 - D) Ospedalizzazione per angina instabile
- 2) Quale fra queste non rientra tra le alterazioni caratteristiche del profilo lipidico dei pazienti affetti da CKD?
 - A) Aumento dei livelli di trigliceridi
 - B) Aumento dei livelli di colesterolo totale
 - C) Riduzione dei livelli di HDL
 - D) Aumento dei livelli di IDL e sdLDL
- 3) Quando iniziare una terapia ipolipemizzante in un paziente con età maggiore o uguale a 50 anni affetto da CKD?
 - A) Sempre, se non è in terapia sostitutiva
 - B) Nel momento in cui inizia la terapia sostitutiva
 - C) Solo se presenta livelli di LDL maggiori di 120 mg/dL
 - D) Solo se ha già presentato un evento cardiovascolare maggiore
- 4) Quale terapia ipolipemizzante si è dimostrata efficace e sicura nei pazienti affetti da CKD nello studio SHARP?
 - A) Atorvastatina 80 mg
 - B) Atorvastatina 10 mg
 - C) Simvastatina/Ezetimibe 20/10 mg
 - D) Rosuvastatina 10 mg
- 5) Quale di questi farmaci presenta le minori evidenze di efficacia nella prevenzione cardiovascolare secondaria nei pazienti nefropatici?
 - A) Atorvastatina
 - B) Evolocumab
 - C) Alirocumab
 - D) Acido bempedoico

Risposte corrette: 1D, 2B, 3A, 4C, 5C

correlato strettamente agli stadi di malattia. La CKD influisce sul profilo lipidico determinando ipertrigliceridemia, riduzione delle HDL e alterazioni qualitative delle LDL aumentando il rischio cardiovascolare. In aggiunta, l'infiammazione cronica associata allo stress ossidativo è strettamente correlata al metabolismo lipidico alterato nella progressione della malattia renale. Le statine sono fondamentali per trattare le dislipidemie e prevenire eventi cardiovascolari. Gli

effetti dei più recenti farmaci ipolipemizzanti sui pazienti a rischio cardiovascolare minore ed in prevenzione primaria, sebbene promettenti e ben tollerati, non sono ancora del tutto chiari e rendono necessari ulteriori studi atti a valutare gli effetti di tali molecole in gruppi di pazienti con malattia renale negli stadi più avanzati.

Conflitto di interessi

Non dichiarato.

RIASSUNTO

La malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease; CKD) è un notevole fattore di rischio per molteplici eventi avversi correlato strettamente agli stadi di malattia. Le linee guida forniscono mappe di rischio basate sui dati epidemiologici, evidenziando l'importanza degli endpoint cardiovascolari nella mortalità e nella morbilità dei pazienti affetti da CKD. La prevalenza globale della CKD è alta, e la malattia cardiovascolare è la principale causa di morbilità e mortalità in questi pazienti. La CKD influisce sul profilo lipidico determinando ipertrigliceridemia, riduzione delle HDL e alterazioni qualitative delle LDL ed aumentando il rischio cardiovascolare. Lo stato infiammatorio cronico e lo stress ossidativo sono implicati nel metabolismo lipidico alterato e nella progressione della malattia renale. Le statine sono fondamentali per trattare le dislipidemie e prevenire eventi cardiovascolari. Studi come il Pravastatin Pooling Project e il TNT hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza anche nei pazienti con CKD. Gli inibitori PCSK9 come evolocumab e alirocumab offrono ulteriori riduzioni del colesterolo LDL e del rischio cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio, anche se i dati specifici per i pazienti con CKD sono limitati. L'acido bempedoico, sebbene promettente, non possiede chiara evidenza sull'efficacia e la sicurezza nei pazienti nefropatici. In conclusione, il trattamento delle dislipidemie nei pazienti con CKD è cruciale per ridurre il rischio cardiovascolare, ma sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire il ruolo dei farmaci ipolipemizzanti, specialmente in relazione alla funzione renale.

Parole chiave: *Malattia renale cronica, dislipidemie, rischio cardiovascolare, statine, inibitori del PCSK9, acido bempedoico.*

Bibliografia

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes C. K. D. W. G. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 105 (4S): S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
2. Writing Group for the C. K. D. P. C., Grams, M. E., Coresh J, et al. (2023). Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA.* 330 (13): 1266-1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17002>.
3. Cockwell, P., & Fisher, L. A. (2020). The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 395 (10225): 662-664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0).
4. Crea, F. (2021). The ESC Guidelines on cardiovascular prevention and a focus on old and new risk factors. *Eur Heart J.* 42 (34): 3209-3213. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab577>.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 140 (11): e563-e595. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000677>.
6. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. (2003). Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 41 (1): 47-55. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02663-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02663-3).
7. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. (1977). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J*

- Med. 62 (5): 707-714. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90874-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90874-9).
8. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, et al. (1985). Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med.* 312 (13): 805-811. <https://doi.org/10.1056/NEJM198503283121301>.
 9. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. (2013). Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol.* 14: 132. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-132>
 10. Nam KH, Chang TI, Joo YS, et al. (2019). Association Between Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the KNOW-CKD. *J Am Heart Assoc.* 8 (6): e011162. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011162>.
 11. Suh SH, Oh TR, Choi HS, et al. (2022). Serum triglycerides level is independently associated with renal outcomes in patients with non-dialysis chronic kidney disease: Results from KNOW-CKD study. *Front Nutr.* 9: 1037618. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1037618>.
 12. Suh SH, Oh TR, Choi HS, et al. (2022). Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease: Results from KNOW-CKD Study. *Nutrients.* 14 (18). <https://doi.org/10.3390/nu14183792>.
 13. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. (2018). Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 14 (12): 727-749. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0072-9>.
 14. Bianchi S, Cominotto R, Bigazzi R. (2016). Le alterazioni del metabolismo lipidico nella malattia renale cronica. *Giornale Italiano di Nefrologia.* S68.
 15. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, et al. (2015). Cholesterol Metabolism in CKD. *Am J Kidney Dis.* 66 (6), 1071-1082. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.028>.
 16. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. (2007). Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 18 (4): 1246-1261. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091006>.
 17. Leoni MAG. (2017). Aterosclerosi, infiammazione cronica, stress ossidativo: quale il ruolo nel paziente affetto da Malattia Renale Cronica (CKD)? *Giornale Italiano di Nefrologia.* S69.
 18. Nanna MLS, Mads Fairby, Lise Lotte N Husemoen, Gamze Tombak, Deepak Yerragolam and Naveed Sattar. (2022). Abstract 11398: Prevalence and Characteristics of Systemic Inflammation in Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.*
 19. Mitrofanova A, Merscher S, Fornoni A. (2023). Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 19 (10): 629-645. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00741-w>.
 20. Poznyak AV, Sadykhov NK, Kartuesov AG, et al. (2022). Atherosclerosis Specific Features in Chronic Kidney Disease (CKD). *Biomedicines.* 10 (9). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092094>.
 21. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, et al. (2021). 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 7 (4): 324-333. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa077>.
 22. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 360 (14): 1395-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
 23. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 353 (3): 238-248. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>.
 24. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 361 (9364): 1149-1158. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0).
 25. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. (2003). Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 326 (7404): 1423. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1423>.
 26. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. (2004). Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation.* 110 (12): 1557-1563. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60>.
 27. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. (2007). Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2 (6): 1131-1139. <https://doi.org/10.2215/CJN.04371206>.
 28. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. (2008). Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 51 (15): 1448-1454. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.072>.
 29. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. (2011). The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 377 (9784): 2181-2192. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
 30. Ridker PM, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, et al. (2010). Rosuvastatin for primary prevention among

- individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for “intermediate risk”. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 3 (5): 447-452. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.938118>.
31. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. (2022). Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 43(34), 3213-3223. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>.
 32. Newman, C. B., Preiss, D., Tobert, J. A., et al. (2019). Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 39 (2): e38-e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>.
 33. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group, M. (2014). KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 85 (6): 1303-1309. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31>.
 34. Haas ME, Levenson AE, Sun X, et al. (2016). The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercholesterolemia. *Circulation*. 134 (1): 61-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020912>.
 35. Pavlakou P, Liberopoulos E, Dounousi E, Elisaf M. (2017). PCSK9 in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 49 (6): 1015-1024. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1505-2>.
 36. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. (2021). New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 385 (19): 1737-1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>.
 37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 376 (18): 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
 38. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. (2019). Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol*. 73 (23): 2961-2970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>.
 39. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 372 (16): 1489-1499. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.
 40. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. (2018). Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 93 (6): 1397-1408. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>.
 41. Tunon J, Steg PG, Bhatt DL, et al. (2020). Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 41 (42): 4114-4123. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa498>.
 42. East C, Bass K, Mehta A, et al. (2022). Alirocumab and Lipid Levels, Inflammatory Biomarkers, Metabolomics, and Safety in Patients Receiving Maintenance Dialysis: The ALIrocumab in DIALysis Study (A Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Biweekly Alirocumab in Patients on a Stable Dialysis Regimen). *Kidney Med*. 4 (7): 100483. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100483>.
 43. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. (2023). Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 388 (15): 1353-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.
 44. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, et al. (2024). Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 12 (1): 19-28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00316-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9).
 45. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. (2020). Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol*. 14 (5): 649-659 e646. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>.
 46. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. (2019). Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 380 (11): 1022-1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>.