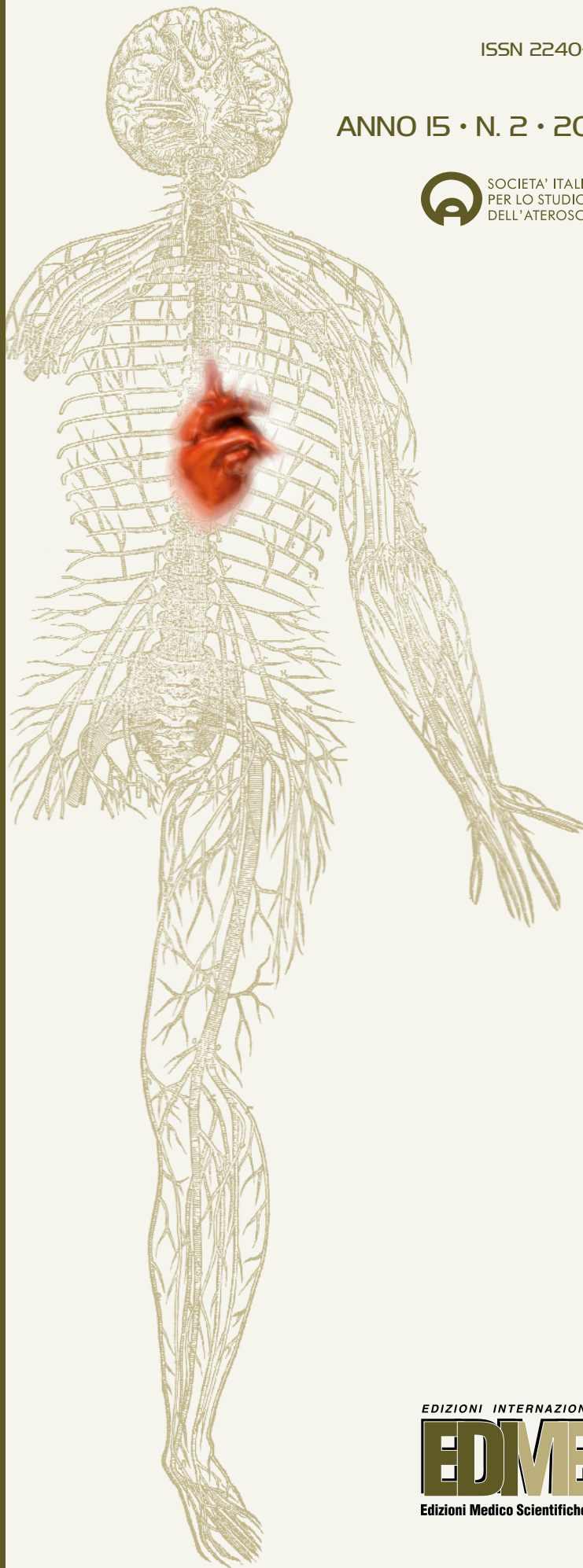


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

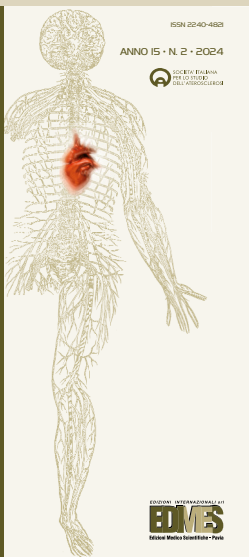
ANNO 15 • N. 2 • 2024

 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'Arteriosclerosi (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. Gomaraschi (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. Salvoli, 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. Pisciotto (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)*

SOMMARIO

■ FATTORI DI RISCHIO

Rischio di aterosclerosi associato alle sigarette elettroniche ed al tabacco riscaldato: un pericolo da non sottovalutare..... 7
Risk of atherosclerosis associated with E-Cigarettes and heated tobacco: a danger not to be underestimated
A. Magna, N. Polisen, Ludovica Polisen, C. Bagnato, L. Loffredo

■ TERAPIA

Dislipidemia e malattia renale cronica..... 24
Dyslipidaemia and chronic kidney disease
A. Gigante, P. Nardozi, G. Gammaitoni, R. Cianci

Farmaci usati in ematologia che impattano su metabolismo lipidico e/o aterosclerosi..... 37
Drugs used in haematology that impact lipid metabolism and/or atherosclerosis
A. Iannuzzi, A. Schiavo, M. Annunziata, R. Cavallaro, A. Parrella, F. Lionello, G. Iannuzzo

■ FISIOPATOLOGIA

Il recettore insulinico: trasduzione del segnale e vie metaboliche..... 47
Insulin receptor: signaling and metabolic pathways
M. Prastaro

■ MEDICINA DI GENERE

Differenze di genere in una prospettiva cardiometabolica..... 56
Gender differences and cardiometabolic health
L. Gentile

■ INDAGINE SISA

Malattia cardiovascolare aterosclerotica e misurazione dei livelli di lipoproteina(a)..... 66
Atherosclerotic cardiovascular disease and measurement of lipoprotein(a) levels
E. Olmastroni, M. Casula, S. Xie, A.L. Catapano

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

American College of Cardiology 2024 74
M. Casula

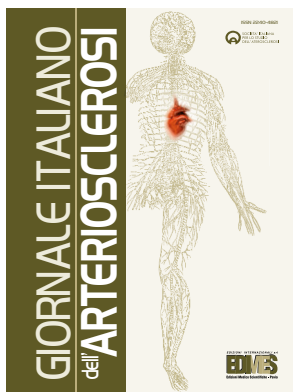
EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

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 Iannuzzi (Campania)
 Daniele Pastori (Lazio)
 Alberto Corsini (Lombardia)
 Katia Bonomo
 (Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)
 Mauro Mantega (Sardegna)
 Angelo Baldassare Cefalù
 (Siculo-Calabra)
 Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)
 Marcello Rattazzi (Triveneto)
 Massimo R. Mannarino (Umbria)



SOCIETÀ ITALIANA
 PER LO STUDIO
 DELL'ATEROSCLEROSI

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
 Fax0249633384
 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:

- revisori 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 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 da 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

■ FATTORI DI RISCHIO

Rischio di aterosclerosi associato alle sigarette elettroniche ed al tabacco riscaldato: un pericolo da non sottovalutare

La recente diffusione delle sigarette elettroniche e del tabacco riscaldato hanno posto il problema della loro sicurezza rispetto al tradizionale fumo di sigaretta. In particolare è stato sollevato il problema dei loro eventuali danni nei confronti dell'aterosclerosi e delle malattie cardiovascolari. Recenti studi, infatti, sembrerebbero dimostrare che sia le sigarette elettroniche che il tabacco riscaldato potrebbero influire negativamente su importanti meccanismi aterogenetici quali l'aggregazione piastrinica, la trombosi, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale. La review mette in evidenza i potenziali rischi di queste nuove modalità di fumare che, sebbene apparentemente meno dannose rispetto al fumo di tabacco tradizionale, presentano comunque rischi per la salute.

Risk of atherosclerosis associated with E-Cigarettes and heated tobacco: a danger not to be underestimated

The recent spread of electronic cigarettes and heated tobacco smoking have raised the issue of their safety compared to traditional cigarette smoking. In particular, the problem of their possible damage to atherosclerosis and cardiovascular diseases was raised. Recent studies, in fact, seem to demonstrate that both electronic cigarettes and heated tobacco smoking could negatively influence important atherogenic mechanisms such as platelet aggregation, thrombosis, inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. The review highlights the potential risks of these new ways of smoking which, although apparently less harmful than traditional tobacco smoking, still present health risks.

■ TERAPIA

Dislipidemia e malattia renale cronica

L'allungamento della vita media ha portato ad una sempre più elevata prevalenza di malattia renale cronica nella popolazione. Essa è da tempo nota per la sua forte associazione con le malattie cardiovascolari che rappresentano una importante causa di morbilità e di mortalità in questo contesto clinico. La dislipidemia, caratterizzata da un prevalente aumento dei trigliceridi, da ridotti valori di colesterolo HDL e da LDL piccole e dense, rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare. La terapia efficace della dislipidemia rappresenta pertanto un punto cruciale nel trattamento dei pazienti con malattia renale cronica. La review prende in esame la letteratura relativa alle differenti terapie farmacologiche della dislipidemia nei pazienti con insufficienza renale cronica e pone l'attenzione, in particolare, sull'efficacia nelle nuove terapie con gli inibitori del PCSK9 e con l'acido bempedoico.

Dyslipidaemia and chronic kidney disease

Longer life expectancy has led to an increasingly higher prevalence of chronic kidney disease in the population, which has long been known for its strong association with cardiovascular diseases which represent an important cause of morbidity and mortality in this clinical setting. Dyslipidaemia, characterized by a prevalent increase in triglycerides, reduced HDL cholesterol values and small and dense LDL, represents the main cardiovascular risk factor. Effective treatment of dyslipidaemia therefore represents a crucial point in the management of patients with chronic kidney disease. The review examines the literature relating to the different pharmacological therapies of dyslipidaemia in patients with chronic renal failure and focuses, in particular, on the effectiveness of new therapies with PCSK9 inhibitors and bempedoic acid.

Farmaci usati in ematologia che impattano su metabolismo lipidico e/o aterosclerosi

Numerosi farmaci impiegati in ematologia possono promuovere l'aterosclerosi e favorire l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Ciò è in particolare evidente nel caso delle nuove terapie oncologiche. L'aumentato rischio cardiovascolare sembra dovuto alla comparsa o all'aggravamento di una dislipidemia. La review prende inizialmente in considerazione i farmaci ematologici implicati direttamente nella genesi e/o peggioramento dell'aterosclerosi impiegati principalmente nel trattamento delle leucemie mieloidi croniche (nilotinib, dasatinib, ponatinib). Successivamente, vengono esaminati i farmaci ematologici associati a dislipidemia (ruxolitinib) utilizzati principalmente per la terapia della mielofibrosi e della policitemia vera, la PEG-Asparaginasi, impiegata prevalentemente nella leucemia linfoblastica del bambino e l'All-TransRetinoic Acid (ATRA) che risulta molto efficace nei pazienti con leucemia promielocitica acuta. Per ciascuna di queste condizioni vengono descritti i meccanismi patogenetici responsabili della progressione dell'aterosclerosi e dell'insorgenza/peggioramento della dislipidemia.

Drugs used in haematology that impact lipid metabolism and/or atherosclerosis

Many drugs used in haematology can promote atherosclerosis and promote the onset of cardiovascular diseases. This is particularly evident in the case of new oncological therapies. The increased cardiovascular risk appears to be due to the appearance or worsening of dyslipidaemia. The review initially takes into consideration the haematological drugs directly implicated in the genesis and/or worsening of atherosclerosis used mainly in the treatment of chronic myeloid leukaemia (nilotinib, dasatinib, ponatinib). Subsequently, the haematological drugs associated with dyslipidaemia (ruxolitinib) used mainly for the therapy of myelofibrosis and polycythaemia vera, PEG-Asparaginase, used mainly in lymphoblastic leukaemia of children and All-TransRetinoic Acid (ATRA) which is very effective in patients with acute promyelocytic leukaemia. For each of these conditions, the pathogenetic mechanisms responsible for the progression of atherosclerosis and the onset/worsening of dyslipidaemia are described.

■ FISIOPATOLOGIA

Il recettore insulinico: trasduzione del segnale e vie metaboliche

Scopo dell'articolo è quello di descrivere il recettore insulinico e le principali vie che, attraverso l'interazione ligando/recettore, mediano l'azione fisiologica dell'insulina e garantiscono il compenso glico-lipo metabolico. Nella prima parte della rassegna vengono trattati il pancreas endocrino, l'insulina, il recettore insulinico e la sua modulazione fisiologica, l'effetto incretinico, e gli effetti glico-metabolici della trasduzione del segnale insulinico. Nella seconda parte l'articolo prende in considerazione i fattori che regolano negativamente il recettore insulinico attivato e conducono allo spegnimento del signaling insulinico con conseguente insulino resistenza e diabete.

Insulin receptor: signaling and metabolic pathways

The aim of the article is to describe the insulin receptor and the main pathways which, through the ligand/receptor interaction, mediate the physiological action of insulin and guarantee metabolic glyco-lipo compensation. The first part of the review deals with the endocrine pancreas, insulin, the insulin receptor and its physiological modulation, the incretin effect, and the glyco-metabolic effects of insulin signal transduction. In the second part, the article takes into consideration the factors that negatively regulate the activated insulin receptor and lead to the shutdown of insulin signaling resulting in insulin resistance and diabetes.

■ MEDICINA DI GENERE

Differenze di genere in una prospettiva cardiometabolica

Negli ultimi decenni si è osservato un aumento dell'incidenza delle malattie cardiovascolari nelle donne soprattutto di mezz'età. Ciò riflette principalmente un ritardo nella diagnosi, ad una minore attenzione alle terapie principalmente di tipo preventivo e ad alcune componenti socio-sanitarie di genere che favoriscono una minore richiesta di assistenza sanitaria. L'articolo prende in esame le differenze di genere a carico dei fattori di rischio cardiovascolare con particolare attenzione per quelli specifici per il sesso femminile, quali l'assetto ormonale pre e post menopausa, la gravidanza, la sindrome dell'ovaio policistico, il diabete gestazionale, il maggior livello di obesità e di sedentarietà e i cambiamenti dei livelli di lipidi nel corso della vita. La rassegna infine pone particolare attenzione alle differenze di genere riguardo la gestione dell'ipercolesterolemia e al livello del rischio cardiometabolico nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

Gender differences and cardiometabolic health

In recent decades, an increase in the incidence of cardiovascular diseases has been observed in women, especially middle-aged women. This mainly reflects a delay in diagnosis, less attention to mainly preventive therapies and some gender-based socio-health components which promote a lower request for healthcare. The article examines gender differences in cardiovascular risk factors with particular attention to those specific to the female sex, such as pre- and post-menopausal hormonal structure, pregnancy, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes, the greater level of obesity and sedentary lifestyle and changes in lipid levels throughout life. Finally, the review pays particular attention to gender differences regarding the management of hypercholesterolemia and the level of cardiometabolic risk in type 1 and type 2 diabetes mellitus.

■ INDAGINE SISA

Malattia cardiovascolare aterosclerotica e misurazione dei livelli di lipoproteina (a)

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato una associazione fra elevate livelli sierici di Lp(a) ed incidenza di eventi cardiovascolari avversi. Pertanto, la misurazione dei livelli di LP(a) ha assunto un ruolo crescente nella valutazione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, nella pratica clinica corrente, la sua misurazione è molto limitata. Scopo di questa indagine, promossa dalla SISA, è stato quello di raccogliere informazioni sulla prescrizione della misurazione dell'LP(a) da parte di medici ospedalieri e specialisti. I risultati dell'indagine confermano la presenza di una marcata eterogeneità nella prescrizione e sottolineano l'importanza della presenza di linee guida e di una maggiore accessibilità al test di laboratorio.

Atherosclerotic cardiovascular disease and measurement of lipoprotein (a) levels

Numerous scientific evidences have demonstrated an association between elevated serum Lp(a) levels and the incidence of adverse cardiovascular events. Therefore, the measurement of LP(a) levels has assumed an increasing role in the assessment of cardiovascular risk. However, in current clinical practice, its measurement is very limited. The aim of this survey, promoted by SISA, was to collect information on the prescription of LP(a) measurement by hospital doctors and specialists. The results of the survey confirm the presence of a marked heterogeneity in the prescription and underline the importance of the presence of guidelines and greater accessibility to the laboratory test.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

Notizie dall'American College of Cardiology 2024

FATTORI DI RISCHIO

RISCHIO DI ATEROSCLEROSI ASSOCIATO ALLE SIGARETTE ELETTRONICHE ED AL TABACCO RISCALDATO: UN PERICOLO DA NON SOTTOVALUTARE

Risk of atherosclerosis associated with E-Cigarettes and heated tobacco: a danger not to be underestimated

**ARIANNA MAGNA*, NAUSICA POLISENA*, LUDOVICA POLISENA*,
CHIARA BAGNATO, LORENZO LOFFREDO**

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma
**Gli Autori hanno contribuito in modo uguale alla stesura dell'articolo*

SUMMARY

In the current scientific landscape, the debate concerning the safety of electronic cigarettes and heated tobacco has gained considerable relevance. Initially considered as a potentially less harmful alternative to traditional tobacco, recent scientific evidence has raised serious concerns regarding the risks associated with the use of such products, especially in relation to atherosclerosis. Atherosclerosis, a condition characterized by inflammation of the arteries and the accumulation of lipids and macrophages in their walls, poses a significant risk to cardiovascular health. Traditionally associated with conventional tobacco smoking, recent scientific research has suggested that electronic cigarettes and heated tobacco could contribute to the development of this atherosclerosis and cardiovascular complications. One of the main effects of these products concerns their pro-thrombotic and pro-atherosclerotic impact on endothelial cells and platelets, favoring inflammatory processes within the arteries. Additionally, chemical substances present in electronic cigarette liquids could contribute to inflammation and endothelial dysfunction. While electronic cigarettes and heated tobacco may appear as a less harmful alternative to traditional tobacco, they still present significant risks to cardiovascular health. It is crucial to promote greater awareness of the potential risks associated with these products and to adopt measures to protect public health, especially among young people. Underestimating these risks could have serious consequences for both individual health and the sustainability of healthcare systems.

Keywords: *Smoking, heated tobacco, e-cigarettes, atherosclerosis, cardiovascular risk, oxidative stress.*

Indirizzo per la corrispondenza

Lorenzo Loffredo

lorenzo.loffredo@uniroma1.it

Introduzione

Negli ultimi anni, il dibattito sulla sicurezza delle sigarette elettroniche e del tabacco riscaldato ha assunto un ruolo sempre più centrale nella letteratura scientifica (1). Se inizialmente queste forme alternative al tabacco convenzionale erano percepite come una potenziale via d'uscita per i fumatori, le evidenze scientifiche recenti hanno iniziato a sollevare preoccupazioni significative riguardo ai rischi associati all'uso di questi prodotti, in particolare per quanto riguarda l'aterosclerosi (1).

L'aterosclerosi è una condizione patologica caratterizzata da infiammazione delle arterie ed accumulo di lipidi e macrofagi nelle sue pareti. I fattori di rischio classici cardiovascolari, in primis il fumo di sigaretta e colesterolo ma anche diabete, l'ipertensione arteriosa e l'obesità possono favorire l'insorgenza di tale processo patologico sin dalla più precoce età (2). Nel tempo, l'aterosclerosi può portare a gravi complicanze cardiovascolari come infarto del miocardio, ictus cerebri e morte improvvisa (2).

Sebbene l'aterosclerosi sia tradizionalmente associata al fumo di tabacco convenzionale, ricerche recenti hanno suggerito che anche le sigarette elettroniche e il tabacco riscaldato potrebbero contribuire allo sviluppo di questa condizione (3).

Uno dei principali effetti delle sigarette elettroniche e del tabacco riscaldato riguarda il suo effetto pro-trombotico e pro-aterosclerotico su cellule endoteliali e piastrine, favorendo processi infiammatori a carico delle arterie. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che i composti chimici presenti nei liquidi delle sigarette elettroniche potrebbero contribuire all'infiammazione e alla disfunzione endoteliale (3-5). In considerazione del sempre più diffuso utilizzo, soprattutto tra i più giovani, di sigarette elettroniche ed a tabacco riscaldato, scopo di questo articolo è di analizzare i potenziali effetti di questi prodotti su aterosclerosi e conseguenziale rischio cardiovascolare.

Epidemiologia

Il consumo di tabacco rappresenta uno dei principali fattori di rischio soprattutto per le malattie cardiovascolari a livello mondiale (6). Si stima che ogni anno più di 7 milioni di persone muoiono a causa dei danni derivati dal fumo di tabacco, equivalente a circa una morte ogni 6 secondi (6). Circa 5-7 milioni sono direttamente attribuibili a fumatori, mentre oltre 1 milione di questi decessi sono causati dall'esposizione passiva al fumo (6). A livello globale, oltre il 40% dei bambini ha almeno un genitore fumatore (6).

In Italia, l'abitudine al tabagismo coinvolge approssimativamente una persona su quattro, con una prevalenza più alta nelle regioni del Centro-Sud e nel sesso maschile, con un'età media di 46.7 anni (7).

Con l'introduzione sul mercato di sigarette elettroniche e tabacco riscaldato, c'è stato un progressivo aumento nell'utilizzo di questi prodotti, specialmente tra i giovani tra i 18 e i 34 anni (7). Secondo le stime dell'OMS, circa il 6% degli adolescenti tra i 13 e i 15 anni è fumatore, con una prevalenza superiore in Europa rispetto al resto del mondo (7.8%), e un tasso più elevato in Italia (19.8%). Al contrario, l'utilizzo è significativamente più basso nella popolazione anziana, con solo lo 0.8% nella fascia di età superiore ai 65 anni. Per quanto riguarda i prodotti di nuova generazione, nel 2021 il 2.8% della popolazione sopra i 14 anni ha dichiarato di utilizzare sigarette elettroniche, mentre il 2.1% prodotti a tabacco riscaldato (7). Inoltre, circa un consumatore su quattro ha dichiarato di utilizzare sia sigarette elettroniche che sigarette a tabacco riscaldato (7).

Per quanto riguarda l'esposizione al fumo passivo, si è verificata una significativa diminuzione in Europa nel 2018, passando dal 53.7% al 38% (7). Tuttavia, tra gli adolescenti tra i 13 e i 15 anni, l'esposizione passiva al fumo rimane ancora diffusa, soprattutto in casa e nell'ambito scolastico (8).

Questi dati epidemiologici sottolineano l'im-

portanza di attuare con urgenza strategie mirate a ridurre soprattutto tra i giovani il sempre più dilagante uso di sigarette per evitare complicanze future sulla salute.

Sigaretta elettronica

La sigaretta elettronica (e-cig o ENDS, Electronic Nicotine Delivery Systems) è composta da quattro parti:

- Il “mouthpiece” (boccaglio) che viene poggiato sulle labbra e consente l’aspirazione del vapore.
- La “cartridge” (cartuccia) che contiene l’e-liquid, composto da nicotina, a diverse concentrazioni disponibili o privo, glicole propilenico, glicerolo, aromi e altri additivi.
- L’“atomizer” (atomizzatore) che riscalda l’e-liquid fino alla sua completa evaporazione.
- La “rechargeable battery” (batteria ricaricabile) che può essere azionata tramite un pulsante o automaticamente tramite aspirazione.

Introdotte in Europa a partire dal 2006, le sigarette elettroniche vengono comunemente considerate un’alternativa meno dannosa al fumo di sigaretta tradizionale poiché evitano la combustione del tabacco. Numerosi studi hanno però evidenziato che il vapore prodotto da tali dispositivi elettronici, anche se associato a minori effetti collaterali, può provocare alterazioni respiratorie e cardiovascolari sia a breve che a lungo termine (9).

L’aerosol prodotto con l’evaporazione dell’e-liquid è costituito dalle sostanze contenute nel liquido, quali glicole propilenico, nicotina e aromi; tuttavia contiene sostanze prodotte de novo come ossido di propilene, acroleina, acetaldeide, formaldeide, acetammide e metalli (come argento, rame e nichel) e particelle di silicato, che sono sostanze con un dimostrato effetto dannoso sull’uomo (9). Uno studio sull’uomo ha infatti dimostrato significativi aumenti dei metaboliti urinari di acroleina, ossido di propilene, acrilammide e acrilonitrile nei fumatori di e-cig (10). Anche alcuni aromi degli e-liquids

sembrano avere effetti dannosi sulla salute. È stato dimostrato ad esempio un effetto citotossico sul sistema respiratorio di aromi quali cinnamaldeide, 2-metossi-cinnamaldeide, O-vanillina e pentanedione (11). Infine anche la composizione dell’atomizzatore sembra avere un’influenza sull’effetto tossico di questi dispositivi: atomizzatori in acciaio sembrano non causare difficoltà respiratorie acute in studi su modelli murini rispetto quelli in leghe di nichel-cromo (9).

Sigaretta a tabacco riscaldato

Da alcuni anni è stata introdotta sul mercato la sigaretta a tabacco non bruciato (Heat-not-burn cigarette – HNBC) come nuova tecnologia di fumo. I dispositivi a tabacco non bruciato sono composti da 3 elementi: l’heatstick, il supporto e il caricatore. L’heatstick è costituito da piccoli foglietti di tabacco composti di tabacco per il 70%, acqua, glicina, che è un agente umidificante che favorisce la formazione dell’aerosol, e aromi, e un filtro, necessario per il raffreddamento dell’aerosol. Al momento dell’uso l’heatstick viene inserito nel supporto che contiene una lama elettronica che riscalda la miscela di tabacco ad una temperatura di circa 350° che determina l’essiccazione del tabacco, l’evaporazione dei prodotti volatili come la nicotina e la decomposizione termochimica del tabacco (torrefazione/pirolisi a basse temperature) senza generazione di particelle solide (12). Il processo di riscaldamento è poi regolato dal supporto e termina automaticamente dopo un intervallo di tempo o un numero di puff definito, al fine di prevenire il processo di pirolisi (12). Le temperature inferiori di questi dispositivi permettono quindi di rilasciare nicotina e altri composti volatili, senza ricorrere al processo di combustione, tipico delle sigarette tradizionali. La combustione della sigaretta tradizionale è divisa in due zone: una zona di combustione esotermica, che determina una produzione di calore di 700-900° C e una zona di pirolisi, che è una zona a basse concentrazioni di

ossigeno, con temperature di 200-600°C, in cui vengono prodotti, attraverso meccanismi endotermici, la maggior parte dei prodotti derivanti dalla combustione del tabacco (12). Le sigarette a tabacco riscaldato sono state introdotte sul mercato come alternativa meno dannosa al fumo di sigaretta tradizionale in quanto, attraverso il riscaldamento del tabacco a temperature massime di 350°, genererebbero un aerosol senza la combustione esotermica tipica delle sigarette tradizionali, evitando i processi di pirolisi, responsabili della produzione della maggior parte dei componenti nocivi e potenzialmente dannosi del tabacco (12-14). Studi successivi all'introduzione sul mercato di questi prodotti, tuttavia, hanno dimostrato che le temperature a cui le HNBC generano l'aerosol, ovvero fino a 320-350°C, siano sufficienti a determinare gli stessi processi endotermici pirolitici delle sigarette tradizionali (15). Nell'aerosol di questi nuovi prodotti è stata rilevata la presenza di molteplici sostanze dannose per l'uomo, quali acroleina, aldeidi, metalli e prodotti derivati da processi pirolitici, come nitrosammine specifiche del tabacco (TSNA) e idrocarburi policiclici aromatici (12). Questo dovrebbe far riconsiderare il concetto di aerosol senza fumo associato all'utilizzo di questi dispositivi. Studi futuri dovranno valutare l'eventuale danno sulla salute delle HNBC provocato dall'esposizione cronica di queste sostanze.

Effetti del fumo sull'endotelio

È ben nota l'associazione tra fumo e patologia cardiovascolare; tuttavia i meccanismi fisiopatologici sono complessi e solo parzialmente caratterizzati. Uno dei meccanismi patogenetici proposti è rappresentato dalla disfunzione endoteliale. La disfunzione endoteliale è un importante parametro di danno cardiovascolare ed è considerato un indice predittivo precoce di eventi cardiovascolari e di prognosi cardiovascolare nei fumatori (16).

La misurazione della disfunzione endoteliale

nell'uomo può essere determinata in modo non invasivo tramite la metodica ecografica della flow-mediated dilation (FMD) (17). In seguito ad uno stimolo ischemico transitorio, come l'insufflazione di una cuffia sfigmomanometrica a livelli sopra-sistolici sull'avambraccio, il flusso sanguigno dell'arteria brachiale aumenta in risposta all'ischemia acuta (17). Le cellule endoteliali sane infatti rilasciano fattori, tra cui ossido nitrico (NO), che mediano il rilassamento della muscolatura liscia e provocano una vasodilatazione acuta misurabile attraverso tecnica ultrasonografica (18). In condizioni di disfunzione endoteliale, si ha una ridotta biodisponibilità di NO che contribuisce a ridurre la vasodilatazione e quindi i valori di FMD (20, 22). Cellule endoteliali funzionali sono quindi fondamentali per regolare il tono vascolare, l'infiammazione e l'aggregazione piastrinica (20). L'azione vasodilatatoria delle molecole rilasciate dall'endotelio ha un effetto anti-aterosclerotico e antiaggregante, che sono i meccanismi alla base della formazione della patologia aterosclerotica; la riduzione dei valori di FMD è infatti associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (16).

I meccanismi fisiopatologici alla base della disfunzione endoteliale secondaria al fumo di tabacco sono complessi. Un ruolo fondamentale sembra essere occupato dallo stress ossidativo con aumento di produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e riduzione della biodisponibilità di NO (19, 20). L'aumentata concentrazione di ROS in vivo è causata sia da una frazione inalata con il fumo di tabacco e assorbita a livello polmonare, sia da una produzione endogena (*Figura 1*). Tra le principali fonti endogene di ROS vi è la nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH-ossidasi (NOX)), proteina multimerica di membrana che catalizza il trasferimento di elettroni dall'NADPH citoplasmatica all'ossigeno molecolare con conseguente formazione di anioni superossido (O₂⁻) che reagiscono con l'NO per formare perossido nitrico, specie fortemente in-

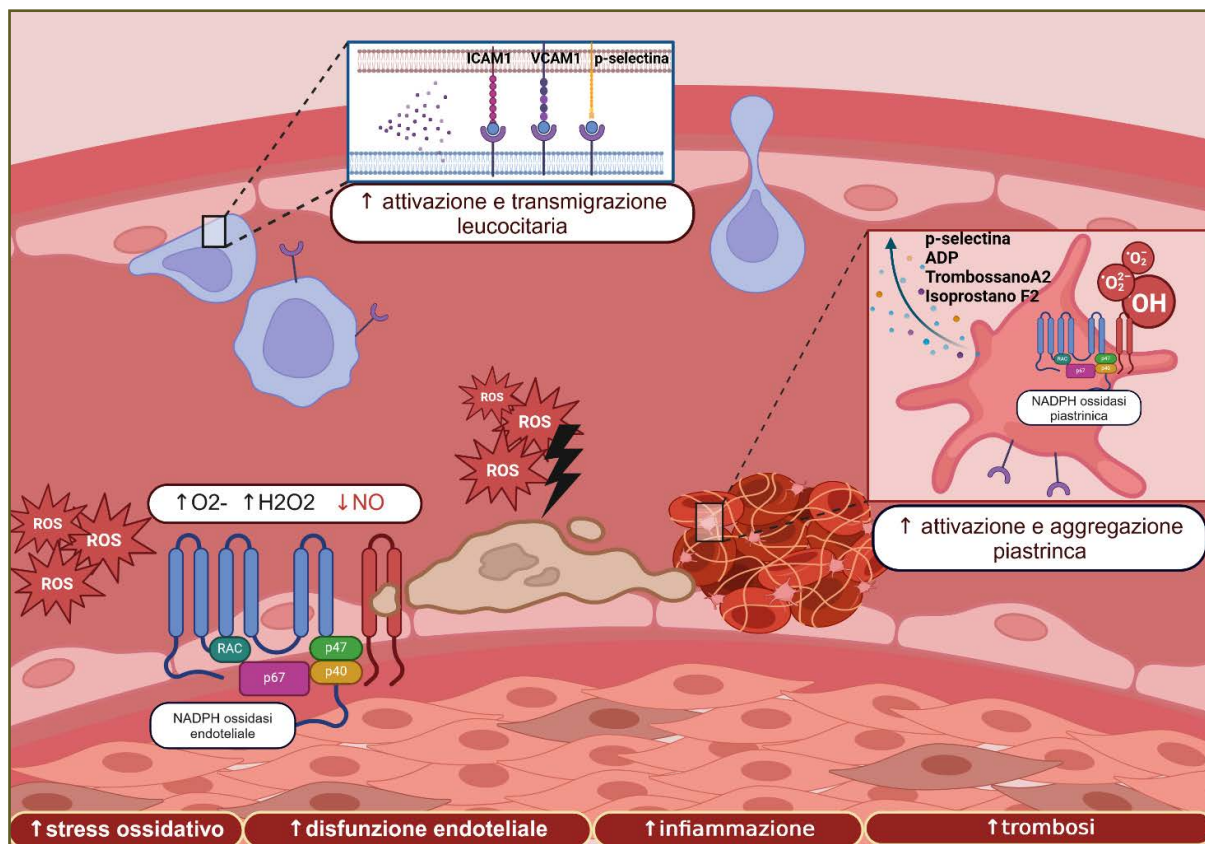


Figura 1 - Effetti del fumo sulla funzione endoteliale. Il fumo causa un'aumentata concentrazione di ROS in circolo sia per la frazione inalata e assorbita a livello polmonare sia per una produzione endogena. Tra le principali fonti endogene di ROS vi è la nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH-ossidasi (NOX)), proteina multi-metrica di transmembrana, presente sia nelle cellule endoteliali che a livello piastrinico, che catalizza il trasferimento di elettroni dall'NADPH citoplasmatica all'ossigeno molecolare con conseguente formazione di O_2^- e H_2O_2 , conseguente riduzione di NO e aumento dello stress ossidativo. Il fumo inoltre induce la transmigrazione di leucociti attivati aumentando l'espressione di molecole di adesione (ICAM1, VCAM1, E-selectina) sulle cellule endoteliali. Il fumo inoltre favorisce l'attivazione piastrinica con conseguente secrezione piastrinica di molecole quali p-selectina, ADP, trombossano A2 e isoprostano F2 che amplificano l'attivazione piastrinica e ne favoriscono l'aggregazione. Questi meccanismi determinano un danno endoteliale e contribuiscono a modificare il fenotipo endoteliale dal fisiologico stato antitrombotico ad uno stato protrombotico e proinfiammatorio che favorisce il processo aterosclerotico.

stabile che può a sua volta generare altri ROS. Il fumo di tabacco e l'esposizione a sostanze quali chetoni e aldeidi, come l'acroleina e la crotonaldeide, riscontrabili nel fumo di sigaretta tradizionale ma anche nei prodotti di nuova generazione, possono indurre un'attivazione della NOX e causare quindi un'aumentata produzione endogena di ROS (21, 22). Altri meccanismi di produzione endogena di ROS sono l'au-

mentata attività della xantina ossidasi e la scissione e inattivazione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) (23). Il fumo induce inoltre la produzione di ROS da parte dei leucociti e favorisce la transmigrazione di leucociti attivati aumentando l'espressione di molecole di adesione (ICAM1, VCAM1, E-selectina) e inducendo la trascrizione di NF- κ B, contribuendo così ad una modifica del fenotipo endoteliale dal fi-

siologico stato antitrombotico ad uno stato pro-trombotico e proinfiammatorio (24-27, 28).

Studi *in vitro* hanno valutato gli effetti del fumo di sigaretta tradizionale e dei prodotti di nuova generazione (sigaretta elettronica e HNBC) sulla funzione endoteliale. Giebe et al. (29, 30) in due studi hanno rilevato una compromissione significativa della vitalità cellulare e della capacità di riparazione del danno endoteliale solo nel caso di sigaretta tradizionale; anche lo stress ossidativo sembrava essere maggiore in presenza di estratto di sigaretta tradizionale. Ciò che si osservava, invece, anche in colture esposte ad estratti di HNBC e sigaretta elettronica, seppur in minor misura rispetto alla sigaretta tradizionale, era un aumento della capacità di adesione dei monociti alle cellule endoteliali e un aumento dell'espressione e della sintesi di geni e proteine pro-infiammatorie (29, 30). Un altro studio *in vitro* ha confrontato gli effetti del fumo di sigaretta tradizionale e del fumo da HNBC sulla funzione endoteliale valutando tre dispositivi di HNBC con temperature crescenti di riscaldamento del tabacco (200 °C, 240 °C e 300-350 °C). Sebbene la citotossicità rilevata nelle cellule endoteliali esposte a fumo di sigaretta tradizionale fosse maggiore di quello indotto da HNBC, i dispositivi a temperature di riscaldamento maggiori presentavano un aumento della fase particolata del fumo, caratterizzata dalla maggior presenza di composti carbonili citotossici, con conseguente riduzione dell'attività metabolica mitocondriale delle cellule endoteliali e ad una riduzione dell'attività della eNOS (31). Anche determinati aromi delle sigarette elettroniche sembrano associarsi ad un'aumentata disfunzione endoteliale. In uno studio recente su cellule endoteliali di aorta, basse concentrazioni di vanillina, mentolo, cinnamaldeide, eugenolo ed acetilpirazina inducevano un'aumentata produzione di ROS e di mediatori proinfiammatori e una riduzione della biodisponibilità di NO (32).

Per quanto riguarda gli effetti cronici vi sono pochi dati. Un recente studio è andato a valuta-

re l'effetto *in vitro* dell'esposizione cronica di cellule endoteliali al fumo di sigaretta elettronica rilevando un grado di disfunzione endoteliale comparabile a quello riscontrato nell'esposizione cronica a fumo di sigaretta tradizionale (33). Le cellule esposte a fumo di sigaretta elettronica inoltre presentavano un'aumentata permeabilità microvascolare con aumento di ICAM-1, molecola che promuove il reclutamento leucocitario, e S100A8, ligando che induce l'attività del recettore RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) e che gioca un ruolo nella migrazione transendoteliale e nella permeabilità cellulare (33).

L'effetto acuto e cronico del fumo da tabacco di nuova generazione è stato valutato anche in studi preclinici su modelli murini in cui l'esposizione, sia in forma di singola inalazione, sia a breve termine che in cronico (fino a 8 mesi), ha dimostrato determinare un'alterazione della funzione endoteliale simile a quella indotta dal fumo di sigaretta tradizionale (34-36). Questo effetto è stato confermato anche confrontando tra loro diverse tipologie di fumo da prodotti di nuova generazione (es. HNBC, sigaretta elettronica), diversi aromi e in presenza o in assenza di nicotina. L'esposizione acuta ad una singola sessione di una qualsiasi tipologia di aerosol determinava un'alterazione dell'FMD nel modello murino pari a quella causata da fumo di sigaretta tradizionale (37).

Recenti studi clinici hanno mostrato dati in linea con quanto rilevato *in vitro* ed *ex-vivo*. Uno studio ha confrontato l'effetto acuto del fumo di tabacco tradizionale con quello da sigaretta elettronica valutando funzione endoteliale, stress ossidativo e livelli di vitamina E di fumatori e non fumatori. Entrambe le tipologie di fumo erano associate ad elevati marker di stress ossidativo, riduzione di FMD, ridotti livelli di NO e vitamina E, in assenza di una differenza statisticamente significativa tra tabacco tradizionale e sigaretta elettronica (38). Un altro studio ha misurato progenitori cellulari endoteliali e microvescicole, come marker di dan-

no endoteliale, in giovani volontari sani in seguito ad un'esposizione a breve termine di fumo di sigaretta elettronica (43). In soggetti sani, l'inalazione di 10 puff di vapore di sigaretta elettronica determinava un aumento di progenitori endoteliali della stessa entità di quello indotto dalle sigarette tradizionali (39). Un altro studio recente ha valutato la disfunzione endoteliale indotta da sigarette elettroniche misurando i valori di ossido nitrico in tre diverse popolazioni di giovani (fumatori esclusivamente di sigarette

elettroniche da più di un anno, fumatori di solo tabacco tradizionale da più di un anno e non fumatori). Un dato interessante emerso è stato che a parità di livelli di cotinina, quindi in assenza di differenze nell'entità di fumo, i livelli circolanti di ossido nitrico erano inferiori nei soggetti fumatori di sigarette elettroniche rispetto ai fumatori di sigarette tradizionali in modo statisticamente significativo (40). La disfunzione endoteliale indotta da sigaretta elettronica sembrerebbe verificarsi però anche in assenza di

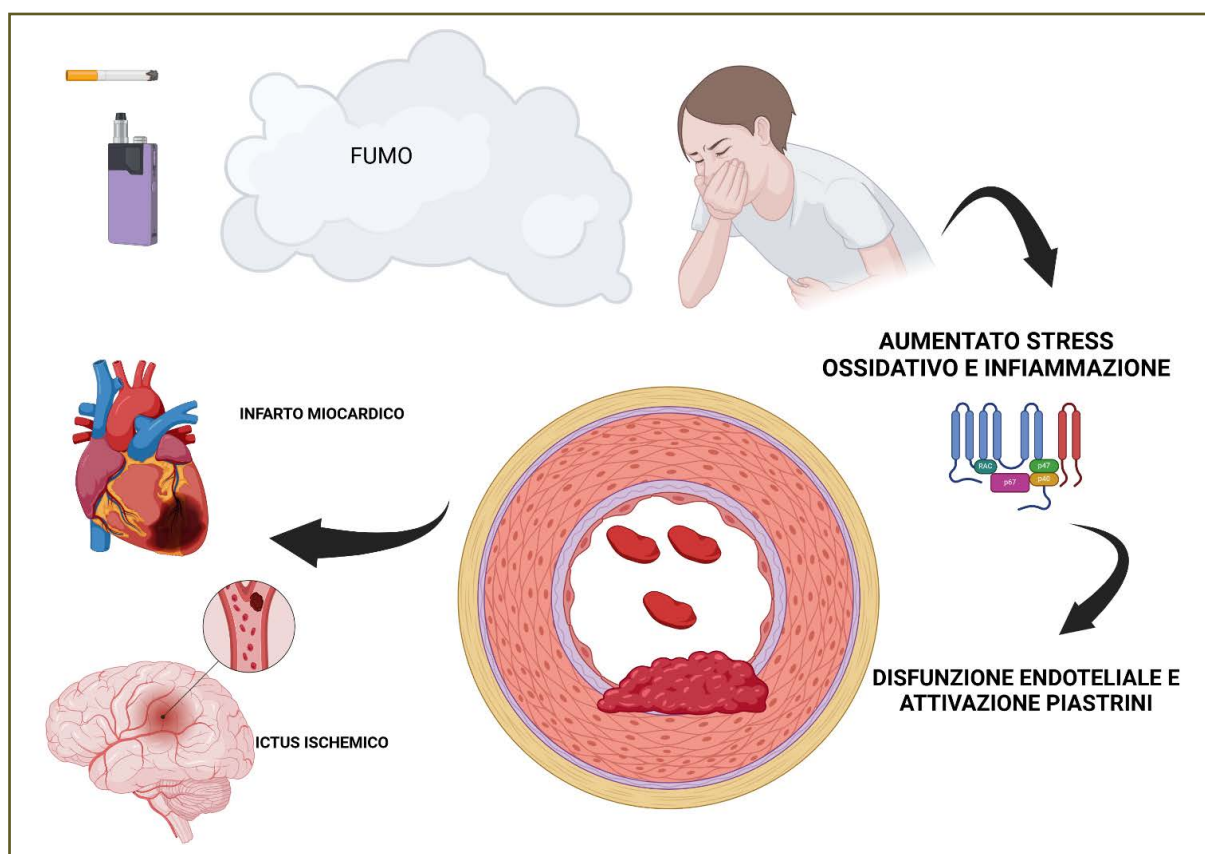


Figura 2 - Effetto cardiovascolare del fumo di sigaretta elettronica e HNBC. L'inalazione sia attiva che passiva di fumo di sigaretta elettronica e di Heat-not-burn cigarette (HNBC) determina un aumentato stress ossidativo e stato infiammatorio con conseguente attivazione piastrinica e disfunzione endoteliale, meccanismi alla base della patologia aterosclerotica. Sia nell'adulto fumatore di prodotti di nuova generazione che nel bambino esposto al fumo passivo è stato dimostrato un aumento del rischio cardiovascolare con aumento del rischio di patologia coronarica e di ictus. In particolare nel bambino l'esposizione a fumo passivo di sigaretta elettronica e HNBC sembra determinare sia un effetto cardiovascolare diretto determinando un aumento di stress ossidativo, disfunzione endoteliale e attivazione piastrinica, sia un effetto cardiovascolare indiretto attraverso lo stato infiammatorio cronico associato alla patologia asmatica spesso conseguenza dell'esposizione al fumo nel bambino.

nicotina. Caporale et al. hanno dimostrato infatti un'alterazione dei parametri di funzionalità microvascolare e macrovascolare, valutati tramite risonanza magnetica (RM) di vari distretti vascolari, dopo inalazione di sigarette elettroniche prive di nicotina in una popolazione giovani sani non fumatori (41).

Vi è un numero ancora limitato di studi clinici sugli effetti del fumo da HNBC. Uno studio cross-sectional, randomizzato ha confrontato gli effetti acuti dell'uso di sigarette HNBC con quelli di sigarette elettroniche e tradizionali dimostrando che l'uso singolo di qualsiasi prodotto si associava ad effetti avversi acuti su stress ossidativo, funzione piastrinica, FMD e pressione arteriosa, sebbene HNBC e sigaretta elettronica in misura minore rispetto alla sigaretta tradizionale (42). Anche il fumo passivo da HNBC non è esente da rischi. Come dimostrato in un altro recente studio in cui sono stati valutati parametri di stress ossidativo, disfunzione endoteliale e attivazione piastrinica in 78 bambini suddivisi in base alla tipologia di fumo passivo a cui erano esposti (di HNBC, di sigaretta tradizionale e controlli). I bambini esposti a fumo passivo, sia da HNBC che tradizionale, mostravano aumentata attività di NOX2, valori sierici di H₂O₂, isoprostani e P-selectina aumentati e riduzione invece di FMD e NO in modo statisticamente significativo rispetto ai controlli, senza una differenza significativa tra le due tipologie di fumo. L'esposizione al fumo passivo da HNBC determinerebbe un aumento dello stress ossidativo, disfunzione endoteliale e attivazione piastrinica con maggior rischio di formazione di trombi nei bambini (43).

Vi sono ancora pochi dati invece sugli effetti dell'utilizzo cronico delle sigarette elettroniche e delle HNBC. Mohammadi et al. (33) hanno valutato la funzione endoteliale in fumatori cronici di sigarette elettroniche e di tabacco tradizionale. Sia i fumatori di sigarette tradizionali che di sigarette elettroniche mostravano alterazioni nei marker di infiammazione, adesione cellulare e trombotici. I fumatori di sigarette elet-

troniche presentavano, rispetto ai controlli, valori ridotti di FMD, ridotti livelli sierici di NO, aumentato rilascio sierico di H₂O₂ e maggiore permeabilità endoteliale; presentavano inoltre un'aumentata concentrazione di S100A8, ligando di RAGE, con aumento della permeabilità microvascolare, non presente nei fumatori di tabacco tradizionale. In uno studio di Loffredo et al. (44) venivano valutati invece gli effetti cronici del fumo da HNBC, confrontati con quelli da sigaretta tradizionale e con controlli sani. A parità di livelli di cotinina, lo studio evidenziava nei fumatori, sia di HNBC che di sigaretta a tabacco tradizionale, una riduzione significativa di NO e di FMD rispetto al gruppo dei non fumatori senza differenza tra il gruppo fumatori di HNBC e quello di tabacco (44).

Effetti del fumo sulle piastrine

Un altro meccanismo con cui il fumo promuove lo sviluppo della patologia aterosclerotica è l'attivazione piastrinica.

Il meccanismo iniziale nella formazione del trombo è rappresentato dall'interazione delle piastrine con le cellule endoteliali attivate e con le proteine della matrice sub-endoteliale, esposte in seguito ad un danno tissutale (vWF, collagene, fibronectina), e la loro conseguente attivazione (45). Le piastrine attivate secernono il contenuto dei loro granuli, tra cui p-selectina e adenosina difosfato (ADP), e producono e secernono eicosanoidi, quali trombossano A₂ e isoprostano F₂, che amplificano l'attivazione piastrinica e ne favoriscono l'aggregazione (46, 47). I ROS prodotti in condizioni di danno vascolare da parte di cellule endoteliali, leucociti, cellule muscolari e fibroblasti contribuiscono all'attivazione piastrinica (48). Tuttavia, studi hanno dimostrato come le piastrine attivate siano esse stesse in grado di produrre ROS (O₂⁻, OH[•] e H₂O₂) (49-51). I sistemi enzimatici coinvolti sono diversi, tra cui la NADPH ossidasi, la ciclossigenasi (COX), l'eNOS, la xantina ossidasi e la respirazione mitocondriale (52). In par-

ticolare, recenti studi hanno dimostrato come tra i vari meccanismi alla base della produzione piastrinica di ROS, la NADPH ossidasi 2 abbia un ruolo centrale in quanto in grado di influenzare l'attivazione piastrinica attraverso diversi meccanismi, tra cui la conversione dell'O₂ a H₂O₂, forma più stabile e pro-aggregante, l'inibizione dell'attività antiaggregante di NO e la trasformazione dell'acido arachidonico in F₂-isoprostani (47). L'inibizione dell'attività di NOX2 ha dimostrato determinare al contrario un'alterazione nella produzione di O₂ e di H₂O₂ e una ridotta mobilizzazione del calcio e quindi una ridotta aggregazione piastrinica (47).

L'associazione tra fumo di sigaretta e aumentata attivazione piastrinica è stata dimostrata in diversi studi (19, 53). Anche il fumo da prodotti di nuova generazione (sigarette elettroniche e HNBC) sembrerebbe però favorire l'attivazione e l'aggregazione piastrinica.

Studi *in vitro* hanno mostrato come l'esposizione ad estratti di fumo di sigaretta elettronica in piastrine di donatori sani aumenti l'attività piastrinica e l'aggregazione, con aumento di marcatori di adesione piastrinica (54). Anche studi *in vivo* sul modello murino hanno osservato un effetto pro-trombotico del fumo di sigaretta elettronica. Qasim et al. hanno osservato una netta riduzione del tempo di sanguinamento nei topi esposti a fumo di sigaretta elettronica rispetto a topi esposti ad aria pulita; l'esposizione al fumo di sigaretta elettronica era associata infatti ad un'iperattività piastrinica, ad un'aumentata espressione di p-selectina sulla superficie cellulare e ad una ridotta sensibilità all'azione inibitoria delle prostaglandine (55).

Studi clinici recenti hanno confermato questi dati. Ramirez et al. hanno valutato gli effetti sulle piastrine di una tipologia specifica di sigaretta elettronica osservando un'aumentata attività cellulare e aggregazione, sia rispetto ai controlli che rispetto al fumo di sigaretta tradizionale (56). Un altro studio crossover single-blind ha confrontato l'effetto delle sigarette elettroniche rispetto a quelle tradizionali sulla funzione

piastrinica in soggetti fumatori e non fumatori (57). Sia il fumo di sigaretta tradizionale che quello di sigaretta elettronica determinava un effetto a breve termine sull'attivazione piastrinica, misurata attraverso sCD4L e sP-selectina, con un effetto però minore nei non fumatori (57). Uno studio successivo dello stesso gruppo è andato poi a confrontare l'effetto del fumo di HNBC con quello di sigaretta elettronica e di sigaretta tradizionale dimostrando un'associazione di tutte e tre le tipologie di fumo con un'aumentata attività piastrinica (42). L'uso di HNBC però mostrava un minor impatto, rispetto a sigarette elettroniche e a quelle tradizionali, sulla produzione di 8-iso-prostaglandina F_{2a}-III, inibitore dell'aggregazione piastrinica; inoltre, le concentrazioni dei marcatori piastrinici, sCD40L e la sP-selectina, risultavano meno alterati dopo l'uso di HNBC rispetto al fumo tradizionale (42).

In un altro recente studio Lyytinen et al. è stato valutato l'effetto trombotico indotto da un uso breve di sigaretta elettronica attraverso la misurazione del Total Thrombus formation Analysis System (T-TAS), osservando un'aumentata formazione di trombi piastrinici e di fibrina a 15 minuti dall'esposizione (58). Lo stesso gruppo di studio è poi andato a valutare tramite T-TAS l'effetto trombotico indotto dal fumo di HNBC osservando anche in questo caso un immediato aumento nella formazione di trombi piastrinici a 5 minuti dall'esposizione (59).

Anche il fumo passivo da HNBC è stato dimostrato indurre su una popolazione pediatrica un'attivazione piastrinica pari a quella indotta da fumo di sigaretta tradizionale (43). Attenzione è stata posta anche all'effetto del fumo di "terza mano", ovvero l'esposizione alle sostanze depositate sulle superfici. È stato dimostrato infatti come 4 mesi di esposizione a fumo di terza mano di sigarette elettroniche determinava un'aumentata attivazione e aggregazione piastrinica *in vitro* e una riduzione del tempo di sanguinamento e del tempo di occlusione trombotica *in vivo* nel modello murino, evidenziando

quindi un effetto anche di questa tipologia di esposizione sull'emostasi e quindi un potenziale aumentato rischio di patologia cardiovascolare occlusiva (60).

Effetti cardiovascolari del fumo sul bambino

Nei bambini, l'esposizione al fumo di sigaretta, sia attiva che passiva, è particolarmente preoccupante a causa delle implicazioni a lungo termine sulla salute, soprattutto in relazione al sistema cardiovascolare. Il danno provocato dal fumo di sigaretta, soprattutto in termini di esposizione passiva, è ampiamente descritto in letteratura sulle vie respiratorie del bambino (5, 61). Il fumo pertanto rappresenta un trigger infiammatorio che contribuirà in modo determinante all'insorgenza di asma, riniti, allergie, sindrome delle apnee ostruttive del sonno (5, 62, 63). Queste patologie respiratorie sono caratterizzate da un aumentato rischio cardiovascolare nell'adulto, verosimilmente per il persistere di uno stato infiammatorio che si manifesterà con un aumentato rischio cardiovascolare nell'età adulta (64).

Ma il danno iniziale avviene molto precocemente. Infatti, sembrerebbe da recenti studi, che l'esposizione al fumo passivo nella prima infanzia, anche in utero, possa causare cambiamenti persistenti delle lipoproteine. Ayer et al. hanno documentato che l'esposizione in utero al fumo passivo di tabacco si associava a livelli più bassi di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) nei bambini di 8 anni (65). Questo aumentato rischio sembrerebbe non limitarsi al colesterolo. È stato osservato che i bambini esposti al fumo passivo hanno un aumento sensibile dell'incidenza di sindrome metabolica, pari al 19,6%, rispetto a quella dei non esposti pari al 5,6% (66). L'esposizione al fumo passivo di tabacco, documentata dalle concentrazioni di cotinina, è stata associata a una compromissione della funzione endoteliale in modo dose-dipendente nei bambini preadolescenti (8-11 anni) (67). Numerosi studi hanno inoltre analiz-

zato le e-cig, le sigarette tradizionali e le sigarette a tabacco riscaldato in termini di effetti cardiovascolari deleteri negli adolescenti (68). Il consumo di nicotina si associa ad un aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca (69). L'uso delle sigarette elettroniche incrementa la resistenza delle vie aeree, rende più difficoltosa l'inspirazione e contribuisce alla produzione di radicali liberi altamente reattivi causando un aumento dello stress ossidativo a sua volta connesso a disfunzione mitocondriale e a ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (70). Conseguenze di questi meccanismi patologici sono la disfunzione endoteliale e la cardiottossicità, intesa come un danno cardiaco strutturale e funzionale. La cardiottossicità può essere irreversibile, in caso di necrosi o apoptosi delle cellule miocardiche, o reversibile, come nel caso del consumo a breve termine di prodotti a base di nicotina (o anche del fumo a lungo termine nei forti fumatori) (69). Le manifestazioni cliniche comprendono aritmie parossistiche o permanenti, disfunzione sistolica e/o diastolica ed insufficienza cardiaca (69). Pertanto l'esposizione al fumo di sigaretta, sia a tabacco tradizionale che da e-cigarettes, attraverso meccanismi legati all'aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione contribuisce ad innescare uno stato infiammatorio che perpetrandosi nel tempo potrebbe contribuire ad aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari nell'adulto.

Effetti cardiovascolari del fumo sull'adulto

Nelle ultime decadi è stata dimostrata l'associazione tra fumo di tabacco ed eventi cardiovascolari (71). Le sigarette elettroniche e le HNBC sono state inizialmente sviluppate al fine di favorire il processo di cessazione al fumo di tabacco dimostrandosi un'alternativa meno dannosa alle sigarette tradizionali. Da allora però il numero di consumatori di prodotti di tabacco di nuova generazione sono aumentati in maniera significativa, anche tra non-fumatori a causa della mis-percezione che questi prodotti

non siano dannosi. Sebbene presentino una tossicità minore rispetto alle sigarette tradizionali, questi prodotti non sono esenti però da un effetto sul sistema cardiovascolari. I dati a disposizione sugli effetti cardiovascolari di sigarette elettroniche e di HNBC derivano principalmente da studi a breve termine; mancano dati sugli effetti a lungo termine. È stato osservato un aumento della rigidità arteriosa (stiffness) e un aumento della pulse wave velocity (PWV) sia nei fumatori di sigaretta elettronica che di HNBC (72-74, 59). Alcuni studi inoltre mostrano che l'uso di sigarette elettroniche contenenti nicotina determinano effetti acuti su parametri emodinamici, come l'aumento di frequenza cardiaca e pressione sanguigna (72, 73, 75-77). Il fumo di sigaretta elettronica inoltre sembrerebbe determinare un aumento del tono simpatico, associato ad un aumentato rischio cardiovascolare, e modifiche in parametri elettrocardiografici della ripolarizzazione ventricolare, associati ad aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa, anche se in misura minore rispetto al fumo di sigaretta tradizionale (78-80). Secondo un altro recente studio il fumo di HNBC ha dimostrato avere un effetto acuto sulla funzione miocardica sistolica e diastolica pari quello indotto dal fumo delle sigarette tradizionali (81). In contrasto con questi dati però altri studi hanno invece mostrato un beneficio nel passaggio da sigarette tradizionali a sigarette elettroniche con riduzione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e miglioramento dei parametri di funzione vascolare (82-85).

Altri studi recenti sono andati a valutare la correlazione tra l'uso di sigarette elettroniche e l'incidenza di infarto miocardico, rilevando un aumentato rischio nei fumatori di questi prodotti, anche dopo correzione per gli altri fattori di rischio cardiovascolari (86, 87). Un recente studio cross-sectional ha evidenziato score di salute generale più bassi e maggior incidenza di episodi di dolore toracico, palpitazioni, aritmie e patologia coronarica nei fumatori di sigarette elettroniche rispetto ai non fumatori (88). Tut-

tavia, altri studi mostrano dati opposti. Un ampio studio di coorte basato su auto-dichiarazione di eventi cardiovascolari non ha rilevato una correlazione tra l'uso della sigaretta elettronica e patologie cardiovascolari (patologia coronarica, infarto miocardico, ictus) tra individui che non avevano mai fumato prima (89); mentre il "dual use" di sigaretta tradizionale ed elettronica era associato ad un rischio del 36% maggiore di eventi cardiovascolari rispetto ai fumatori di sole sigarette tradizionali. Anche in un altro studio di Berlowitz et al. non era stata rilevata una differenza nel rischio di eventi cardiovascolari tra i fumatori di sigarette elettroniche e non fumatori; mentre i "dual users" avevano un rischio cardiovascolare aumentato (90).

Vi è grande discrepanza nei risultati di questi studi che deriva principalmente dalle differenti popolazioni di studio, tipologia di esposizione e varietà di prodotti e modelli. Inoltre mancano dati sugli effetti a lungo termine dei prodotti di tabacco di nuova generazione data la loro recente introduzione sul mercato.

L'effetto pro-trombotico indotto dal fumo di tabacco si riflette anche nel distretto cerebrovascolare. Il fumo di sigaretta a combustione aumenta il rischio di patologie neurologiche, tra cui ictus e demenza vascolare. Il fumo di tabacco può danneggiare la funzione endoteliale vascolare e la barriera emato-encefalica (BEE) con conseguenze a lungo termine sul cervello (91, 92). Lo stress ossidativo è considerato avere un ruolo centrale nella patogenesi del danno vascolare in questi pazienti (93). Anche le sigarette elettroniche e le HNBC non sono esenti da un effetto cerebrovascolare. Un dato interessante emerso da un recente studio cross-sectional di tipo survey su più di 160.000 soggetti è che l'utilizzo delle sole sigarette elettroniche non era associato ad un maggior rischio di stroke; d'altra parte però se i giovani adulti presentavano una storia di progresso fumo di sigarette tradizionali o erano "dual users", il rischio di stroke aumentava in modo significativo anche rispetto ai fumatori di sole sigarette tradizionali (94).

Studi preclinici hanno osservato che la nicotina, contenuta sia nelle sigarette tradizionali che nei prodotti di nuova generazione, può determinare un danno ossidativo simile a quello osservato con il fumo di tabacco con conseguente alterazione dell'integrità della BEE (95). Inoltre, l'esposizione a fumo di sigaretta elettronica è stato dimostrato associarsi nel modello murino ad un'esacerbazione del danno ischemico cerebrale e del danno cerebrale secondario (95-97). Un altro effetto della nicotina è rappresentato dalla riduzione dell'utilizzo cerebrale di glucosio: un'esposizione prolungata alla nicotina, sia da sigaretta tradizionale che da sigaretta elettronica, induce un aumento dell'espressione di GLUT1 a livello cerebrale con conseguenza riduzione della glicolisi, causando una condizione di deprivazione glucidica che aumenta il rischio di ictus e peggiora il danno ischemico (98). Inoltre si è osservato che il fumo di sigaretta è associato ad un aumento rischio di sviluppo di intolleranza glucidica e di diabete mellito tipo 2, che rappresenta un altro importante fattore di rischio cerebrovascolare (99). Alcuni studi recenti hanno osservato come le cellule endoteliali della BEE, in risposta all'iperglicemia e/o al danno ischemico, aumentino la produzione di ROS e modulatori dell'infiammazione, facendo ipotizzare un meccanismo patogenetico comune sulla BEE di questi (100). A tal proposito l'utilizzo di metformina prima e dopo il danno ischemico sembrava associato ad una riduzione dello stress ossidativo e della risposta infiammatoria (95).

Il fumo anche dei prodotti di nuova generazione deve essere considerato un fattore di rischio cardiovascolare che determina nel soggetto adulto un aumento del rischio aterosclerotico e trombotico attraverso meccanismi di infiammazione, attivazione piastrinica e disfunzione endoteliale.

Conclusioni

Il tabacco riscaldato e le sigarette elettroniche, sebbene presentino potenzialmente meno sostanze tossiche rispetto al tabacco tradizionale, non sono esenti da rischi per la salute cardiovascolare. Questi prodotti possono avere degli effetti pro-aterosclerotici e pro-trombotici attraverso l'aumento dello stress ossidativo, la disfunzione endoteliale e l'attivazione piastrinica.

Di fronte a queste evidenze, diventa chiaro che il rischio di aterosclerosi associato alle sigarette elettroniche e al tabacco riscaldato non può essere ignorato. Pur riconoscendo che tali prodotti possono rappresentare una alternativa meno dannosa rispetto al tabacco combusto per i fumatori che non riescono a smettere, è fondamentale promuovere una regolamentazione più rigorosa e una maggiore consapevolezza sui potenziali rischi per la salute. Gli sforzi per prevenire e ridurre l'uso di sigarette elettroniche e tabacco riscaldato tra i giovani sono particolarmente cruciali, data la crescente popolarità di questi prodotti tra i teenager. Campagne di sensibilizzazione e interventi educativi mirati possono contribuire a informare il pubblico sui rischi per la salute associati a queste alternative al tabacco e a incoraggiare comportamenti più salutari.

In conclusione, il rischio di aterosclerosi associato alle sigarette elettroniche e al tabacco riscaldato rappresenta una minaccia significativa per la salute cardiovascolare. È essenziale continuare a condurre ricerche approfondite per comprendere appieno gli effetti di questi prodotti sul sistema cardiovascolare e adottare misure concrete per proteggere la salute pubblica. Sottovalutare questi rischi potrebbe avere conseguenze gravi e durature sulla salute delle persone e sulla sostenibilità dei sistemi sanitari.

RIASSUNTO

Nell'attuale panorama scientifico, il tema sulla sicurezza delle sigarette elettroniche e del tabacco riscaldato è sempre più dibattuto. Inizialmente considerate come un'alternativa potenzialmente meno dannosa al tabacco tradizionale, recenti evidenze scientifiche hanno sollevato serie preoccupazioni riguardo ai rischi correlati all'utilizzo di tali prodotti, soprattutto in relazione all'aterosclerosi. L'aterosclerosi, condizione caratterizzata da infiammazione delle arterie e dall'accumulo di lipidi e macrofagi nelle loro pareti, si associa ad un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari. Tradizionalmente associata al fumo di tabacco convenzionale, recenti ricerche scientifiche hanno suggerito che le sigarette elettroniche e il tabacco riscaldato potrebbero contribuire allo sviluppo di questo processo patologico. Uno degli effetti principali di questi prodotti riguarda il loro impatto pro-trombotico e pro-aterosclerotico sulle cellule endoteliali e sulle piastrine, favorendo processi infiammatori. Inoltre, sostanze chimiche presenti nei liquidi delle sigarette elettroniche potrebbero contribuire all'infiammazione e alla disfunzione endoteliale. Sebbene le sigarette elettroniche e il tabacco riscaldato possano sembrare un'alternativa meno dannosa al tabacco tradizionale, potrebbero presentare comunque rischi significativi per la salute. Pertanto, è fondamentale promuovere una maggiore consapevolezza sui potenziali rischi associati a questi prodotti e adottare misure per proteggere la salute pubblica, specialmente tra i giovani. Sottovalutare tali rischi potrebbe avere conseguenze gravi sia per la salute individuale che per la sostenibilità dei sistemi sanitari.

Parole chiave: *Fumo, tabacco riscaldato, sigarette elettroniche, aterosclerosi, rischio cardiovascolare, stress ossidativo.*

Bibliografia

- Liu Y, Cao J, Zhang J, Chen G, Luo C, Huang L. Research progress and prospect on the safety of heated tobacco products. *Toxicology*. 2024; 505: 153823. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153823.
- Violi F, Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Gallin JI. NADPH Oxidase-2 and Atherothrombosis: Insight From Chronic Granulomatous Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37 (2): 218-225. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308351.
- McCaughy CJ, Murphy G, Jones J, Mirza KB, Hensey M. Safety and efficacy of e-cigarettes in those with atherosclerotic disease: a review. *Open Heart*. 2023;10(2). DOI: 10.1136/openhrt-2023-002341.
- Loffredo L, Carnevale R, Battaglia S, et al. Impact of chronic use of heat-not-burn cigarettes on oxidative stress, endothelial dysfunction and platelet activation: the SUR-VAPES Chronic Study. *Thorax*. 2021; 76 (6): 618-620. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215900.
- Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, et al. Passive Smoking Exacerbates Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Isoform 2-Induced Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Children with Persistent Allergic Rhinitis. *J Pediatr*. 2018; 202: 252-257. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.053.
- WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition.
- Sigaretta elettronica e prodotti a tabacco riscaldato, un consumo in lento aumen.: ISTAT; 2023.
- L. TLS. GYTS: L'Italia nel contesto internazionale.: Ministero della Salute; 2023.
- Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res* 2021;22(1):151. DOI: 10.1186/s12931-021-01737-5.
- Rubinstein ML, Delucchi K, Benowitz NL, Ramo DE. Adolescent Exposure to Toxic Volatile Organic Chemicals From E-Cigarettes. *Pediatrics*. 2018; 141 (4). DOI: 10.1542/peds.2017-3557.
- Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahl V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro*. 2014; 28 (2): 198-208. DOI: 10.1016/j.tiv.2013.10.006.
- Uguna CN, Snape CE. Should IQOS Emissions Be Considered as Smoke and Harmful to Health? A Review of the Chemical Evidence. *ACS Omega*. 2022; 7 (26): 22111-22124. DOI: 10.1021/acsomega.2c01527.
- Eaton D, Jakaj B, Forster M, et al. Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;93:4-13. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.09.009.
- Smith MR, Clark B, Ludicke F, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81 (Suppl. 2): S17-S26. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.07.006.
- Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (7): 1050-1052. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1419.
- Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008; 40 (3): 180-196. (In eng). DOI: 10.1080/07853890701854702.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guide-

- lines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (2): 257-265. (In eng). DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
18. Gurovich AN, Avery JC, Holtgrieve NB, Braith RW. Flow-mediated dilation is associated with endothelial oxidative stress in human venous endothelial cells. *Vasc Med*. 2014; 19 (4): 251-256. DOI: 10.1177/1358863X14537546.
 19. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34 (3): 509-515. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156.
 20. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, et al. Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39 (9): 822-826. DOI: 10.1515/CCLM.2001.136.
 21. Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, Raji L. Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 (6): 1031-1036. (In eng). DOI: 10.1161/01.Atrv.0000127083.88549.58.
 22. Klein J, Diaba-Nuhoho P, Giebe S, Brunssen C, Morawietz H. Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflugers Arch*. 2023; 475 (7): 835-844. (In eng). DOI: 10.1007/s00424-023-02824-w.
 23. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113 (13): 1708-1714. (In eng). DOI: 10.1161/circulationaha.105.602532.
 24. Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300 (1): H388-H396. (In eng). DOI: 10.1152/ajpheart.00868.2010.
 25. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1994; 160 (1): 154-162. (In eng). DOI: 10.1002/jcp.1041600118.
 26. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol*. 1996; 270 (5 Pt 2): H1624-H1633. (In eng). DOI: 10.1152/ajpheart.1996.270.5.H1624.
 27. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*. 2016; 4 (5): 519-522. (In eng). DOI: 10.3892/br.2016.630.
 28. Cacciola RR, Guarino F, Polosa R. Relevance of endothelial-haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *Curr Med Chem*. 2007; 14 (17): 1887-1892. (In eng). DOI: 10.2174/092986707781058832.
 29. Giebe S, Hofmann A, Brux M, et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next generation tobacco and nicotine product extracts on endothelial function. *Redox Biol*. 2021; 47: 102150. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102150.
 30. Giebe S, Brux M, Hofmann A, et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next-generation tobacco and nicotine product extracts on inflammatory biomarkers of human monocytes. *Pflugers Arch*. 2023; 475 (7): 823-833. (In eng). DOI: 10.1007/s00424-023-02809-9.
 31. Horinouchi T, Miwa S. Comparison of cytotoxicity of cigarette smoke extract derived from heat-not-burn and combustion cigarettes in human vascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci*. 2021; 147 (3): 223-233. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpshs.2021.07.005.
 32. Fetterman JL, Weisbrod RM, Feng B, et al. Flavorings in Tobacco Products Induce Endothelial Cell Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38 (7): 1607-1615. (In eng). DOI: 10.1161/atvbaha.118.311156.
 33. Mohammadi L, Han DD, Xu F, et al. Chronic E-Cigarette Use Impairs Endothelial Function on the Physiological and Cellular Levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (11): 1333-1350. (In eng). DOI: 10.1161/atvbaha.121.317749.
 34. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control*. 2018; 27 (Suppl. 1): s13-s19. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054325.
 35. Kuntic M, Oelze M, Steven S, et al. Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *Eur Heart J*. 2020; 41 (26): 2472-2483. (In eng). DOI: 10.1093/eurheartj/ehz772.
 36. Olfert IM, DeVallance E, Hoskinson H, et al. Chronic exposure to electronic cigarettes results in impaired cardiovascular function in mice. *J Appl Physiol* (1985). 2018; 124 (3): 573-582. (In eng). DOI: 10.1152/jappphysiol.00713.2017.
 37. Rao P, Han DD, Tan K, et al. Comparable Impairment of Vascular Endothelial Function by a Wide Range of Electronic Nicotine Delivery Devices. *Nicotine Tob Res*. 2022; 24 (7): 1055-1062. (In eng). DOI: 10.1093/ntr/ntac019.
 38. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*. 2016; 150 (3): 606-612. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.012.
 39. Youn JY, Middlekauff HR, Reudiseuli I, Huang K, Cai H. Endothelial damage in young adult e-cigarette users. *Redox Biol*. 2023; 62: 102688. (In eng). DOI: 10.1016/j.redox.2023.102688.
 40. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the

- blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 2016; 255: 179-185. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.064.
41. Caporale A, Langham MC, Guo W, Johncola A, Chatterjee S, Wehrli FW. Acute Effects of Electronic Cigarette Aerosol Inhalation on Vascular Function Detected at Quantitative MRI. *Radiology*. 2019; 293 (1): 97-106. (In eng). DOI: 10.1148/radiol.2019190562.
 42. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (6): e010455. DOI: 10.1161/JAHA.118.010455.
 43. Loffredo L, Carnevale R, Pannunzio A, et al. Impact of heat-not-burn cigarette passive smoking on children's oxidative stress, endothelial and platelet function. *Environmental Pollution*. 2024; 345: 123304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123304>.
 44. Suganya K, Son T, Kim KW, Koo BS. Impact of gut microbiota: How it could play roles beyond the digestive system on development of cardiovascular and renal diseases. *Microb Pathog*. 2021; 152: 104583. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104583.
 45. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (12): 2341-2349. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207522.
 46. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation*. 2008; 118 (17): 1705-1712. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283.
 47. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 27 (14): 1083-1124. DOI: 10.1089/ars.2016.6963.
 48. Jiang F, Zhang Y, Dusting GJ. NADPH oxidase-mediated redox signaling: roles in cellular stress response, stress tolerance, and tissue repair. *Pharmacol Rev*. 2011; 63 (1): 218-242. DOI: 10.1124/pr.110.002980.
 49. Caccese D, Pratico D, Ghiselli A, et al. Superoxide anion and hydroxyl radical release by collagen-induced platelet aggregation—role of arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost*. 2000; 83 (3): 485-490. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744158>).
 50. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. *Blood*. 1998; 91 (2): 484-490. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427701>).
 51. Pratico D, Pasin M, Barry OP, et al. Iron-dependent human platelet activation and hydroxyl radical formation: involvement of protein kinase C. *Circulation*. 1999; 99 (24): 3118-3124. DOI: 10.1161/01.cir.99.24.3118.
 52. Dayal S, Wilson KM, Motto DG, Miller FJ, Jr., Chauhan AK, Lentz SR. Hydrogen peroxide promotes aging-related platelet hyperactivation and thrombosis. *Circulation*. 2013; 127 (12): 1308-1316. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000966.
 53. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, et al. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. *J Thromb Haemost*. 2012; 10 (1): 125-132. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04558.x.
 54. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehiwet B, Yin W, Rubenstein DA. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets*. 2016; 27 (7): 694-702. (In eng). DOI: 10.3109/09537104.2016.1158403.
 55. Qasim H, Karim ZA, Silva-Espinoza JC, et al. Short-Term E-Cigarette Exposure Increases the Risk of Thrombogenesis and Enhances Platelet Function in Mice. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (15) (In eng). DOI: 10.1161/jaha.118.009264.
 56. Ramirez JEM, Karim ZA, Alarabi AB, et al. The JUUL E-Cigarette Elevates the Risk of Thrombosis and Potentiates Platelet Activation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020; 25 (6): 578-586. (In eng). DOI: 10.1177/1074248420941681.
 57. Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al. Impact of Tobacco Versus Electronic Cigarette Smoking on Platelet Function. *Am J Cardiol*. 2018; 122 (9): 1477-1481. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.029.
 58. Lyytinen G, Brynedal A, Anesäter E, et al. Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers: A Randomised Clinical Trial. *Cardiovasc Toxicol*. 2023; 23 (7-8): 255-264. (In eng). DOI: 10.1007/s12012-023-09802-9.
 59. Lyytinen G, Melnikov G, Brynedal A, et al. Use of heated tobacco products (IQOS) causes an acute increase in arterial stiffness and platelet thrombus formation. *Atherosclerosis*. 2024; 390: 117335. (In eng). DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117335.
 60. Umphres SS, Alarabi AB, Ali HEA, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Investigation of the impact of thirdhand e-cigarette exposure on platelet function: A pre-clinical study. *Tob Induc Dis*. 2024; 22 (In eng). DOI: 10.18332/tid/185286.
 61. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, et al. Role of NADPH oxidase-2 and oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Thorax*. 2018; 73 (10): 986-988. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211293.
 62. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis*. 2015; 240 (1): 222-227. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.024.
 63. Loffredo L, Zicari AM, Del Ben M. EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEL FUMO DI SECONDA E TERZA

- MANO. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*. 2017; 8 (2): 30-37.
64. West HW, Juonala M, Gall SL, et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2015; 131 (14): 1239-1246. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013485.
 65. Ayer JG, Belousova E, Harmer JA, David C, Marks GB, Celermajor DS. Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. *Eur Heart J*. 2011; 32 (19): 2446-2453. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr174.
 66. Weitzman M, Cook S, Auinger P, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005; 112 (6): 862-869. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.520650.
 67. Yang B, Li M, Chen B, Xu Y, Li TD. Deterioration of endothelial function and carotid intima-media thickness in Tibetan male adolescents exposed to second-hand smoke. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012; 13 (4): 413-419. DOI: 10.1177/1470320312440901.
 68. Simonetti GD, Schwertz R, Klett M, Hoffmann GF, Schaefer F, Wuhl E. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. *Circulation*. 2011; 123 (3): 292-298. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958769.
 69. Luca AC, Curpân A, Iordache AC, et al. Cardiotoxicity of Electronic Cigarettes and Heat-Not-Burn Tobacco Products-A Problem for the Modern Pediatric Cardiologist. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (4) (In eng). DOI: 10.3390/healthcare11040491.
 70. Navas-Acien A, Martinez-Morata I, Hilpert M, Rule A, Shimbo D, LoLacono NJ. Early Cardiovascular Risk in E-cigarette Users: the Potential Role of Metals. *Curr Environ Health Rep*. 2020 Dec; 7(4): 353-361.
 71. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA) 2014.
 72. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, et al. Electronic Cigarette Smoking Increases Aortic Stiffness and Blood Pressure in Young Smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (23): 2802-2803. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.569.
 73. Franzen KF, Willig J, Cayo Talavera S, et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med*. 2018; 23 (5): 419-425. (In eng). DOI: 10.1177/1358863x18779694.
 74. Franzen KF, Belkin S, Goldmann T, et al. The impact of heated tobacco products on arterial stiffness. *Vasc Med*. 2020; 25 (6): 572-574. (In eng). DOI: 10.1177/1358863x20943292.
 75. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*. 2013; 15 (1): 267-270. (In eng). DOI: 10.1093/ntr/ntr316.
 76. Nides MA, Leischow SJ, Bhattar M, Simmons M. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *Am J Health Behav*. 2014; 38 (2): 265-274. (In eng). DOI: 10.5993/ajhb.38.2.12.
 77. Yan XS, D'Ruiz C. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015; 71 (1): 24-34. (In eng). DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.11.004.
 78. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, et al. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (3): 278-284. (In eng). DOI: 10.1001/jamacardio.2016.5303.
 79. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (9) (In eng). DOI: 10.1161/jaha.117.006579.
 80. Ip M, Diamantakos E, Haptonstall K, et al. Tobacco and electronic cigarettes adversely impact ECG indexes of ventricular repolarization: implication for sudden death risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318 (5): H1176-H1184. (In eng). DOI: 10.1152/ajpheart.00738.2019.
 81. Yaman B, Akpınar O, Kemal HS, et al. Comparison of IQOS (heated tobacco) and cigarette smoking on cardiac functions by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021; 423: 115575. (In eng). DOI: 10.1016/j.taap.2021.115575.
 82. George J, Hussain M, Vadiveloo T, et al. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (25): 3112-3120. (In eng). DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.067.
 83. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Blood Pressure Control in Smokers with Arterial Hypertension Who Switched to Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (11) (In eng). DOI: 10.3390/ijerph13111123.
 84. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med*. 2016; 11 (1): 85-94. (In eng). DOI: 10.1007/s11739-015-1361-y.
 85. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26 (11): 1219-1228. (In eng). DOI: 10.1177/2047487319832975.
 86. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Am J Prev Med*. 2018; 55 (4): 455-461. (In eng). DOI: 10.1016/j.amepre.2018.05.004.

87. Farsalinos KE, Polosa R, Cibella F, Niaura R. Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019; 10: 2040622319877741. (In eng). DOI: 10.1177/2040622319877741.
88. Wang JB, Olgin JE, Nah G, et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One.* 2018; 13 (7): e0198681. (In eng). DOI: 10.1371/journal.pone.0198681.
89. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. Association Between E-Cigarette Use and Cardiovascular Disease Among Never and Current Combustible-Cigarette Smokers. *Am J Med.* 2019; 132 (8): 949-954.e2. (In eng). DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.02.016.
90. Berlowitz JB, Xie W, Harlow AF, et al. E-Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013-2019). *Circulation.* 2022; 145 (20): 1557-1559. (In eng). DOI: 10.1161/circulationaha.121.057369.
91. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, et al. Cigarette smoking. A risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. *Arch Intern Med.* 1989; 149 (9): 2053-2057. (In eng). DOI: 10.1001/archinte.149.9.2053.
92. Hossain M, Sathe T, Fazio V, et al. Tobacco smoke: a critical etiological factor for vascular impairment at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2009; 1287: 192-205. (In eng). DOI: 10.1016/j.brainres.2009.06.033.
93. Cojocaru IM, Cojocaru M, Sapira V, Ionescu A. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2013; 51 (2): 97-106. (In eng).
94. Parekh T, Pemmasani S, Desai R. Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults. *Am J Prev Med.* 2020; 58 (3): 446-452. (In eng). DOI: 10.1016/j.amepre.2019.10.008.
95. Kaisar MA, Villalba H, Prasad S, et al. Offsetting the impact of smoking and e-cigarette vaping on the cerebrovascular system and stroke injury: Is Metformin a viable countermeasure? *Redox Biol.* 2017; 13: 353-362. (In eng). DOI: 10.1016/j.redox.2017.06.006.
96. Li C, Sun H, Arrick DM, Mayhan WG. Chronic nicotine exposure exacerbates transient focal cerebral ischemia-induced brain injury. *J Appl Physiol* (1985). 2016; 120 (3): 328-33. (In eng). DOI: 10.1152/japplphysiol.00663.2015.
97. Paulson JR, Yang T, Selvaraj PK, et al. Nicotine exacerbates brain edema during in vitro and in vivo focal ischemic conditions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 332 (2): 371-379. (In eng). DOI: 10.1124/jpet.109.157776.
98. Sifat AE, Vaidya B, Kaisar MA, Cucullo L, Abbruscato TJ. Nicotine and electronic cigarette (E-Cig) exposure decreases brain glucose utilization in ischemic stroke. *J Neurochem.* 2018; 147 (2): 204-221. (In eng). DOI: 10.1111/jnc.14561.
99. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2001; 30 (3): 540-546. (In eng). DOI: 10.1093/ije/30.3.540.
100. Prasad S, Sajja RK, Park JH, Naik P, Kaisar MA, Cucullo L. Impact of cigarette smoke extract and hyperglycemic conditions on blood-brain barrier endothelial cells. *Fluids Barriers CNS* 2015;12:18. (In eng). DOI: 10.1186/s12987-015-0014-x.

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 –

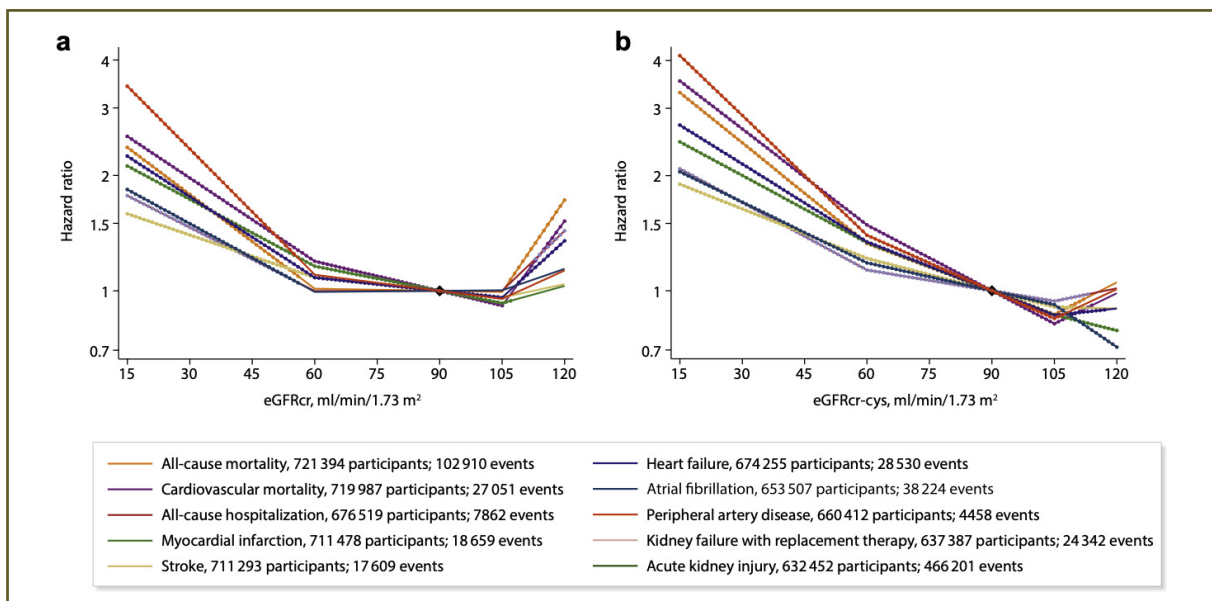


Figura 1 - Hazard Ratios (HR) per 10 outcomes avversi nei pazienti affetti da malattia renale cronica, utilizzando la relazione lineare con il filtrato glomerulare calcolato usando la sola creatinina (eGFRcr) oppure creatinina e cistatina (eGFRcr-cys). (*KDIGO 2024*).

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-

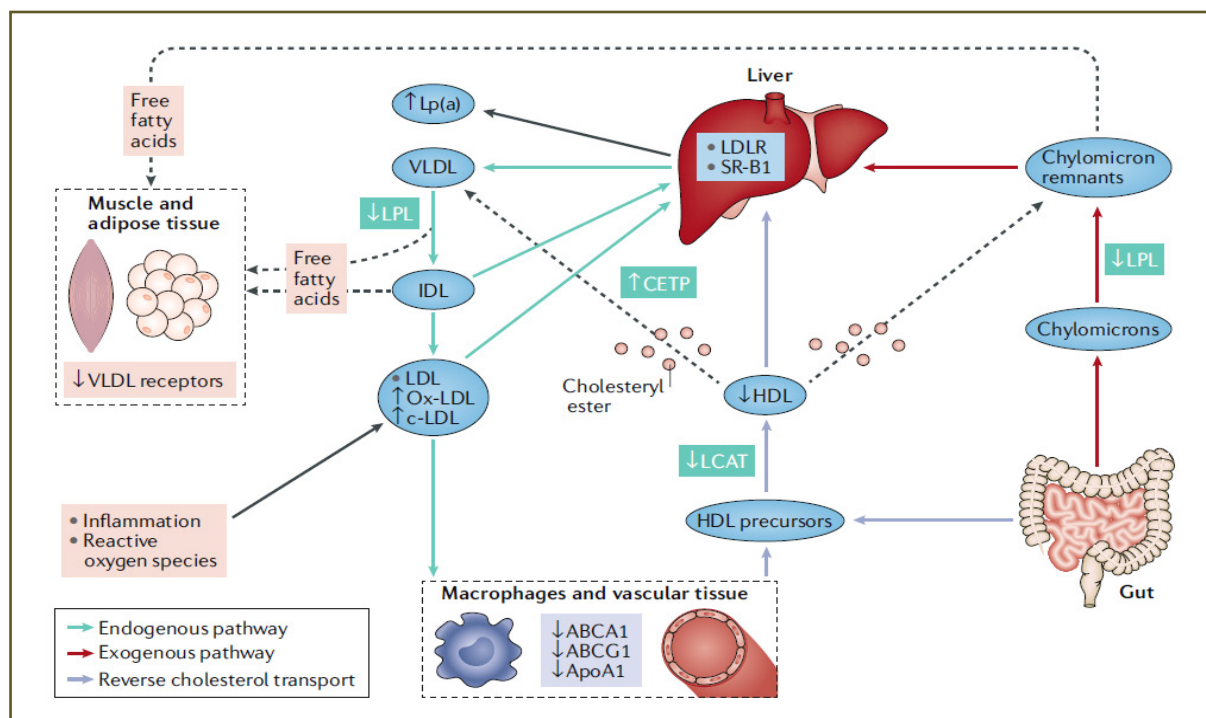


Figura 2 - Alterazioni del metabolismo lipidico nel paziente affetto da malattia renale cronica. *Ferro CJ et al. (2018).*

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 creatinasi 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 creatininemia – 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 creatinasi 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 creatininemia 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 creatininemia 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>.

TERAPIA

FARMACI USATI IN EMATOLOGIA CHE IMPATTANO SU METABOLISMO LIPIDICO E/O ATEROSCLEROSI

Drugs used in haematology that impact lipid metabolism and/or atherosclerosis

ARCANGELO IANNUZZI¹, ALFONSO SCHIAVO², MARIO ANNUNZIATA³,
RAIMONDO CAVALLARO¹, ANTONIO PARRELLA¹, FRANCESCO LIONELLO¹, GABRIELLA IANNUZZO⁴

¹Dipartimento Medico Polispecialistico, UOC Medicina Interna 2, AORN Cardarelli, Napoli;

²Dipartimento Scienze Mediche, UOC Medicina Interna, P.O. SS Trinità Sora, AUSL Frosinone;

³Dipartimento integrato oncoematologico e toraco-polmonare, UOC Ematologia, AORN Cardarelli, Napoli;

⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

SUMMARY

Many new drugs used in the therapy of hematologic diseases, especially in the field of oncology, have important side effects and sometimes promote the development of atherosclerosis, even in individuals without major cardiovascular risk factors. In some cases, progression of atherosclerotic disease is related to interference of these drugs with lipid metabolism. The purpose of this paper is to review the major hematologic drugs implicated in the genesis and/or progression of atherosclerosis and to identify, when possible, the pathogenetic mechanisms responsible for this important side effect that is sometimes responsible for severe clinical diseases. Many patients with leukemia die from cardiovascular atherosclerotic disease. Special attention will be paid to the interaction of these drugs with lipid metabolism and the possibility of treatment of these drug-induced dyslipidemias.

Keywords: Hematology, leukemia, myelofibrosis, lipids, cholesterol, triglycerides, atherosclerosis, vasculopathy.

Introduzione

È bagaglio consolidato della scienza medica che anche i farmaci possono essere implicati nella patogenesi dell'aterosclerosi, soprattutto a causa dell'interferenza col metabolismo dei

lipidi, dando luogo a quadri severi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia. Già circa 50 anni orsono, nel 1987, il prof. Rodolfo Paoletti curò l'edizione dei "Conference Proceedings" su "Drugs affecting lipid metabolism" in cui i maggiori esperti del settore lipidologico di quei

Indirizzo per la corrispondenza

Arcangelo Iannuzzi
lelliann@libero.it

tempi pubblicarono gli effetti di dieta e farmaci sul metabolismo dei lipidi, almeno limitatamente alle nozioni che si avevano in quegli anni. Da allora molti progressi sono stati fatti nella conoscenza sempre più approfondita del metabolismo lipidico e molti nuovi farmaci implicati nella progressione/regressione dell'aterosclerosi e delle dislipidemie sono stati immessi in commercio. In particolare, alcuni farmaci di interesse ematologico sono stati segnalati come responsabili dell'insorgenza o della progressione della malattia aterosclerotica e/o del peggioramento di alcune forme di dislipidemia e sempre più frequentemente i medici esperti nella terapia delle iperlipidemie vengono consultati dai colleghi ematologi per gestire gli effetti collaterali sui lipidi dei farmaci usati per la terapia di leucemie ed altre malattie di pertinenza ematologica (1). Scopo di questa review è di passare in rassegna i principali farmaci usati in ambiente ematologico che sono stati segnalati in letteratura come implicati in quadri clinici di aterosclerosi accelerata e/o di iperlipidemia.

Farmaci ematologici implicati direttamente nella genesi e/o peggioramento dell'aterosclerosi

Nilotinib e Ponatinib (Inibitori della tirosin-kinasi)

La terapia della leucemia mieloide cronica (LMC) è stata rivoluzionata dall'avvento dei farmaci inibitori della tirosin-kinasi. Dopo l'approvazione di questi farmaci per il trattamento della LMC la sopravvivenza di questi pazienti è aumentata di oltre il 70% (2). L'aumentata durata e qualità di vita di questi soggetti giustifica la crescente attenzione che bisogna porre nel sorvegliare la salute cardiovascolare di questi ammalati. Non tutti i farmaci inibitori della tirosin-kinasi hanno un effetto negativo sull'aterosclerosi. L'imatinib (un inibitore di prima generazione), ad esempio, può avere addirittura un effetto anti-aterogeno riducendo in taluni soggetti LDL-colesterolo ed addirittura normaliz-

zando i livelli di ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia in soggetti dislipidemici (3). Perché allora ricorrere ad altri inibitori di tirosin-kinasi nella terapia dei pazienti affetti da LMC? Imatinib ha altri effetti collaterali che in taluni pazienti rendono insopportabile il prosieguo della terapia. In particolare spesso determina edemi del volto (soprattutto periorbitali) che sono esteticamente sgradevoli; inoltre può dare dolori muscolo-scheletrici, crampi, diarrea, edemi periferici. In altre situazioni i pazienti LMC risultano resistenti e/o non rispondono alla terapia con imatinib. Anche per questi motivi la ricerca è andata avanti alla ricerca di nuove molecole, più efficaci e con minori effetti collaterali. Tra questi nuovi farmaci un posto di rilievo nella terapia della LMC è stato conquistato dal *nilotinib*, un inibitore delle tirosin-kinasi di seconda generazione, con una maggior potenza ed affinità per l'oncoproteina BCR-ABL1 rispetto all'imatinib. Nello studio ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients) in cui sono stati confrontati gli effetti di nilotinib vs imatinib con un follow-up di 10 anni si è visto che con il nilotinib si aveva una minore incidenza di progressione di malattia, una minore mortalità legata alla LMC ed una migliore percentuale di risposta cumulativa molecolare, per cui il suo uso è stato approvato dalla FDA. Nello stesso studio, peraltro, si osservava una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari (16.5% in quelli che assumevano nilotinib 300 mg 2 volte al dì e 23.5% in quelli che ne assumevano 400 mg 2 volte al dì) a fronte della bassissima incidenza di eventi cardiovascolari in coloro che prendevano imatinib (3.6%). Tali differenze erano ancora più significative nei pazienti di età superiore ai 60 anni (4). La terapia con nilotinib era associata non solo ad un'aumentata incidenza di arteriopatía periferica degli arti ma anche a più frequenti episodi di malattia coronarica e cerebrovascolare in studi sia retrospettivi che di descrizione di casi clinici (5). Bondon et al. hanno segnalato che l'incidenza di arteriopatía periferica

nei pazienti trattati con nilotinib era più frequente dopo i 60 anni di età con una media di durata di terapia di circa 2 anni, laddove nei rari casi di soggetti più giovani che manifestavano arteriopatia periferica solitamente bastavano pochi mesi per la comparsa di questo effetto collaterale (6). In uno studio di Kim et al. su 129 pazienti con LMC in terapia con inibitori di tirosin-kinasi l'incidenza di arteriopatia periferica era del 35% nei pazienti in terapia con nilotinib come seconda linea di terapia, del 26% in quelli con nilotinib in prima linea e solo del 6% nei pazienti trattati con imatinib (7). Una difficoltà nel confrontare i numerosi studi e le multiple segnalazioni sull'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari in corso di terapia con inibitori di tirosin-kinasi nella terapia della LMC risiede nella diversa terminologia usata nei differenti studi per indicare le complicanze cardiovascolari: in alcuni studi infatti venivano prese in esame tutte le patologie cardiovascolari mentre in altri studi, più specificatamente venivano considerati solo gli eventi aterotrombotici di nuova insorgenza.

Il meccanismo con il quale il nilotinib esercita la sua azione vasculo-tossica non è stato completamente chiarito (8). È necessario sottolineare che, fortunatamente, manifestazioni cliniche di aterotrombosi in pazienti in terapia con nilotinib non sono frequenti e la maggior parte dei pazienti tollera benissimo questa terapia che rappresenta senza dubbio un superamento rispetto ad imatinib, con risultati clinici migliori sotto tutti i punti di vista. Più ipotesi sono state avanzate per spiegare gli effetti vascolari negativi del nilotinib. In primo luogo è necessario separare le manifestazioni cliniche di aterotrombosi di nuova insorgenza in soggetti spesso giovani e senza nessun precedente né di vasculopatia né di fattori di rischio cardiovascolare dalle manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare in pazienti più anziani e con fattori di rischio cardiovascolare presenti (fumo di sigaretta, iperlipidemia, diabete, etc.). Nei primi soggetti è verosimile ipotizzare un'a-

zione diretta di tipo "tossico" del farmaco sui vasi sanguigni. In uno studio su topi apo E^{-/-} il nilotinib promuoveva aterosclerosi della parete aortica andando ad inibire una serie di kinasi coinvolte nella riparazione del danno vascolare stress-indotto ed esercitando un'azione pro-aterogena sulle cellule endoteliali grazie alla sovra-regolazione delle molecole di adesione ICAM-1, VCAM-1, E-selectina (9). In altre parole il nilotinib eserciterebbe la sua azione pro-aterogena sia promuovendo la stenosi vascolare sia impedendone la sua ricanalizzazione e riparazione. L'aumentata espressione di queste molecole di adesione potrebbe essere legata ad una diminuzione dei livelli di miR-3121-3p, che a sua volta comporta sovraregolazione di IL-1 β . È stato proposto che un'azione focalizzata sull'asse miR-3121-3p/IL-1 β potrebbe rappresentare un bersaglio per prevenire vasculopatie in soggetti LMC predisposti ad eventi vascolari (10). Altro fattore che potrebbe giustificare l'effetto vasculopatico del nilotinib è la capacità di generare vasospasmo come testimoniato da casi di MINOCA [Myocardial Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease] associati all'uso di questo farmaco (11). Nei pazienti LMC più anziani e/o con problemi di smetabolici possiamo ritenere verosimile un'azione pro-aterogena diretta a peggiorare i fattori di rischio cardiovascolare. Sono stati condotti studi sulla influenza del nilotinib sul metabolismo del colesterolo. In uno studio di Rea et al. l'ipercolesterolemia descritta come effetto collaterale della terapia con nilotinib in pazienti LMC, era correlata all'arteriopatia periferica ed era associata all'età più avanzata, alla durata della terapia e al pre-esistente rischio cardiometabolico (12). Uno studio italiano ha valutato i livelli di LDL-colesterolo unitamente ad eventuali eventi vascolari ostruttivi in 369 pazienti LMC trattati con nilotinib documentando un aumento statisticamente significativo delle concentrazioni di LDL-colesterolo; nei soggetti diventati ipercolesterolemici vi era un'aumentata incidenza di arteriopatia periferica (13).

Uno studio retrospettivo cross-sezionale in 110 pazienti LMC ha documentato una predisposizione atero-trombotica genetica in soggetti che sviluppavano un evento vascolare: vi era un'associazione con l'allele G (sfavorevole) del polimorfismo del gene OLR1 (oxzyzed low density lipoprotein receptor 1) il quale codifica per il recettore 1 delle LDL ossidate di tipo lectina. In questi pazienti le analisi biochimiche mostravano un'aumentata concentrazione di LDL-ossidate (14). Un successivo studio prospettico (KIARO Study) con un follow-up medio di 2 anni condotto in pazienti LMC in terapia con TKI di 1° o 2° generazione (imatinib, nilotinib, dasatinib) ha mostrato un'incidenza di eventi vascolari occlusivi del 5%, la metà dei quali attribuibili al nilotinib. Solo il gruppo in terapia con nilotinib mostrava un significativo aumento dei valori di LDL-C e delle LDL-ossidate dopo un anno di trattamento (15). Il meccanismo biochimico alla base dell'aumento del colesterolo in alcuni pazienti LMC in terapia con nilotinib non è stato ancora completamente chiarito, anche se vi sono alcune segnalazioni in letteratura di un'aumentata produzione di PCSK9 in corso di terapia con tale farmaco (16).

Altri studi hanno indagato gli effetti del nilotinib sul metabolismo glicidico: lavori scientifici pubblicati sul nilotinib documentavano iperglicemia e sviluppo di "prediabete" o peggioramento del controllo glicemico in alcuni soggetti trattati con tale farmaco (17, 18). La buona notizia è che la sospensione del nilotinib comporta una riduzione significativa dei livelli di LDL-C (19). L'altro inibitore della tirosin kinasi di seconda generazione frequentemente usato nella terapia della LMC, il dasatinib, raramente è associato all'insorgenza di fenomeni vaso-occlusivi, mentre più spesso è implicato nella genesi di versamenti pleurici, pericardici e, raramente, di ipertensione polmonare. Nonostante gli ottimi risultati a lungo termine con nilotinib e dasatinib un significativo numero di pazienti sperimenta un fallimento o una intolleranza a questi TKI di 2° generazione e alcuni di loro sono ob-

bligati a passare ad un TKI di 3° generazione come il *ponatinib*. Il caso più eclatante è quello della mutazione T315I in cui vi è la sostituzione di treonina per isoleucina in un punto chiave per l'azione dell'inibizione della tirosin-kinasi da parte di nilotinib nel clone leucemico (20). Il ponatinib ha dimostrato di essere efficace anche nell'eventualità di questa mutazione così come in altre mutazioni di ABL1 kinasi e per tale motivo fu approvato dalla FDA nel 2012 (21). Un anno dopo la sua immissione in commercio, però, l'autorizzazione fu temporaneamente sospesa perché erano stati segnalati molteplici casi di tossicità cardiovascolare del farmaco. Una più attenta valutazione retrospettiva del trial PACE con ponatinib nel quale dopo 1 anno di terapia con ponatinib erano stati segnalati eventi coronarici nel 6% dei pazienti, arteriopatia periferiche nel 4% e eventi cerebrovascolari nel 3%, evidenziò come gli eventi fossero più frequenti nei pazienti con rischio CV più alto ed in quelli trattati con dosi più alte. Pertanto, dopo opportune modifiche in scheda tecnica, il farmaco è stato re-immesso in commercio. Queste osservazioni hanno peraltro portato la FDA e la comunità scientifica a raccomandare un adeguato screening per preesistenti malattie cardiovascolari e/o fattori di rischio CV nei pazienti per i quali era programmata una terapia con TKI di 2° o 3° generazione. In particolare, è importante fare almeno una determinazione dell'indice caviglia/braccio con metodica Doppler, in quanto un indice inferiore al 95% è testimonianza non solo di un'arteriopatia periferica degli arti, ma anche di una malattia vascolare polidistrettuale. La tossicità vascolare del ponatinib non è del tutto assimilabile a quella del nilotinib, in quanto tale farmaco ha una promiscuità di azione su più kinasi ed è, ad esempio, un potente inibitore dei recettori VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) con conseguente aumento della pressione arteriosa (22). Inoltre il ponatinib esercita un diretto effetto pro-trombotico aumentando attivazione ed adesività piastrinica in studi sperimentali sui topi (23). In

conclusione, la salute cardiovascolare dei pazienti con LMC è diventata un imperativo categorico per questi malati in cui la terapia con TKI ha comportato nella massima parte dei casi una vita di durata e qualità equiparabile a quella della popolazione generale.

Farmaci ematologici associati a dislipidemia

Ruxolitinib (Janus Associated Kinase (JAK) Inhibitors)

In ambiente ematologico il ruxolitinib (JAK1/JAK2 inibitore) viene utilizzato soprattutto per la terapia della mielofibrosi, una neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL-1 negativa, e della policitemia vera. In particolare, il ruxolitinib è stato il primo JAK inibitore dimostratosi efficace nella terapia della splenomegalia e dei sintomi costituzionali correlati alla mielofibrosi. Successivamente sono stati approvati per la terapia altri JAK inibitori (fedratinib, pacritinib e momelotinib) ed altri farmaci sono in via di sperimentazione (24). La terapia veramente efficace per la mielofibrosi è il trapianto allogenico, ma tale terapia è confinata solo ad un numero limitato di pazienti con mielofibrosi a rischio elevato o intermedio. Il ruxolitinib solitamente si associa ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo, ma, paradossalmente, questo effetto collaterale è benefico in questi pazienti nei quali solitamente si osserva una cachessia con riduzione della colesterolemia, la quale è associata ad una prognosi peggiore (25). Altro effetto collaterale della terapia con ruxolitinib è un aumento della concentrazione dei trigliceridi plasmatici. Solitamente si tratta di una ipertrigliceridemia contenuta, che non crea problemi, ma raramente si possono avere quadri di grave ipertrigliceridemia, soprattutto se il ruxolitinib viene usato in combinazione con il sirolimus come avviene quando l'inibitore di JAK viene utilizzato per la GvHD (Graft versus Host Disease) cronica dopo un trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche. In

letteratura sono stati descritti più casi in cui in corso di questa associazione ruxolitinib/sirolimus i valori di trigliceridemia (TG) hanno raggiunto valori molto elevati. In un caso i TG hanno raggiunto i 3.000 mg/dL per cui è stato necessario sospendere il JAK inibitore, in un altro caso si è arrivati a 4.000 mg/dL con associato episodio di pancreatite ed anche in questo caso si è sospeso il ruxolitinib (26, 27). Recentemente in un ragazzo di 10 anni con una GvHD cronica dopo trapianto allogenico per leucemia linfoblastica acuta, fu praticata questa associazione con 2.5 mg di ruxolitinib 2 volte al dì e 0.5 mg di sirolimus 1 volta al dì ed i valori di TG raggiunsero i 6.000 mg/dL e quelli di colesterolemia 2.900 mg/dL. Considerato lo scarso risultato alla terapia con insulina/destrosio per la frequente comparsa di crisi ipoglicemiche, l'impossibilità di usare fibrati e statine per una concomitante insufficienza renale ed epatica, la difficoltà ad effettuare un'afesi terapeutica per la mancanza di una linea venosa centrale che potesse garantire un adeguato flusso durante afesi, è stata effettuata terapia off-label con evinacumab, un anticorpo monoclonale che inibisce l'angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) e commercializzato per la terapia dell'ipercolesterolemia familiare omozigote negli adulti >12 anni, che ha portato a risoluzione della sintomatologia (28).

PEG-Asparaginasi

L'asparaginasi è un enzima terapeutico utilizzato da circa 50 anni per la terapia della leucemia linfoblastica acuta (LLA), soprattutto del bambino. Il meccanismo di azione si fonda principalmente sulla scissione enzimatica dell'amminoacido L-asparagina in acido aspartico ed ammoniaca. La deplezione di L-asparagina nel siero comporta l'inibizione della sintesi proteica, di DNA e RNA e, considerata l'impossibilità da parte dei blasti leucemici di sintetizzare L-asparagina, la loro conseguente apoptosi. Al contrario, le cellule normali sono capaci di sintetizzare L-asparagina e risentono molto

meno della deplezione sierica di tale aminoacido da parte della L-asparaginasi. Un racconto interessante della lunga storia della L-asparaginasi, sia quella derivata dall'*Escherichia coli* che dalla *Erwinia Chrysanthemi*, sia delle varie formulazioni farmaceutiche, con una più lunga durata di azione nella forma peghilata e nella forma a lunghissima durata di azione chiamata calaspargase pegol-mknl, viene offerto da Tong e Rizzari nel loro articolo pubblicato recentemente su *Haematologica* (29). Tra gli effetti collaterali della L-asparaginasi spiccano quelli sul metabolismo lipidico, e soprattutto l'ipertrigliceridemia. Un articolo pubblicato 10 anni orsono documentava una dislipidemia in circa il 50% dei pazienti trattati con L-asparaginasi e steroidi, sebbene raramente ciò comportasse una ripercussione clinicamente rilevante. Altro elemento interessante di questa ricerca era la normalizzazione dei parametri lipidici dopo sospensione della terapia con L-asparaginasi (30). L'ipertrigliceridemia da L-asparaginasi è stata confermata anche in altri lavori scientifici, in cui talvolta i valori di trigliceridemia superavano 1.000 mg/dL (31, 32). I meccanismi patogenetici della ipertrigliceridemia indotta da L-asparaginasi non sono mai stati completamente chiariti. Molto verosimilmente vi è un'augmentata produzione epatica di VLDL (Very Low Density Lipoproteins). Un altro meccanismo possibile è il ridotto catabolismo da parte delle lipasi delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL: Triglyceride Rich Lipoproteins) che sono principalmente Chilomicroni, VLDL, IDL (Intermediate Density Lipoproteins) e Remnants. La combinazione di un'augmentata sintesi di VLDL e di un ridotto catabolismo delle TRL sembra entrare in gioco soprattutto in corso di terapia combinata con L-asparaginasi e steroidi (33, 34). Recentemente è stato ipotizzato dal nostro gruppo che, almeno in parte, l'aumento della trigliceridemia a valori molto alti solo in alcuni individui in terapia con L-asparaginasi e non in tutti i pazienti, potesse essere legato ad una componente ge-

netica. In particolare, in un paziente in terapia con L-asparaginasi che aveva raggiunto valori di trigliceridemia >1.700 mg/dl e valori di colesterolemia >400 mg/dL è stata riscontrata la presenza di una rara variante missenso [c.11 G > A-p(arg4Gin] nel gene dell'apoC3 e di 4 altri polimorfismi in apoC3 ed apoA5 [SNPs; c.*40 C > G in APOCIII e c.*158 T > C; c.162-43 G > A; c.-3 A > G in ApoA5] (35).

L'ipertrigliceridemia raramente assume rilevanza clinica in quanto è transitoria, legata all'uso del farmaco e tende a regredire con la sospensione dello stesso. Ciò nonostante spesso comporta la richiesta da parte dell'ematologo di una consulenza lipidologica, soprattutto quando i valori lipidici superano concentrazioni particolarmente elevate. In questi casi, soprattutto nelle ipertrigliceridemie severe, l'uso di fibrati, di omega 3, di statine (quando vi sia una concomitante ipercolesterolemia) unitamente alla dieta personalizzata solitamente ha dato buoni risultati. Ovviamente bisogna tenere conto della funzionalità epatica e renale prima di prescrivere questi farmaci. Inoltre è necessario tenere presente che il più delle volte la sospensione del farmaco colpevole della dislipidemia ed eventualmente la sua sostituzione con altro farmaco comporta la normalizzazione del quadro lipidico. Nei casi più severi di ipertrigliceridemia e/o in presenza di pancreatite la somministrazione di destrosio+insulina o l'aferesi terapeutica si sono dimostrate metodiche sicure ed efficaci (36).

All-TransRetinoic Acid (ATRA)

La leucemia promielocitica acuta (LPA), il sottotipo M3 della leucemia mieloide acuta, era la forma più aggressiva di leucemia, storicamente associata con una mortalità molto elevata ed in tempi brevi. L'attuale miglioramento delle conoscenze cliniche, fisiopatologiche e terapeutiche di questa forma di leucemia ha fatto sì che attualmente sia la forma più curabile e la combinazione ATRA/ATO (All Transretinoic

Acid/Arsenic TriOxide) ha comportato la possibilità di curare in maniera efficace oltre il 97% dei pazienti (37). Nonostante ciò la percentuale di mortalità nel primo mese dopo la diagnosi rimane relativamente alta. Il principale imputato nella genesi di LPA è la proteina di fusione oncogenica PML/RAR α (promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor- α) generata dalla translocazione 15;17. PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha) è un fattore di trascrizione regolato dagli acidi grassi ed è il principale regolatore del metabolismo lipidico nel fegato. Studi meccanicistici hanno dimostrato che nell'analisi "genome wide" PPAR α e PML/RAR α coesistono in una regione "super-enhancer" deputata alla promozione della proliferazione cellulare. I pazienti con LPA spesso, già alla diagnosi, sono in sovrappeso o obesi e

talora presentano una dislipidemia; in particolare la ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per mortalità prematura in questi pazienti (38). La terapia con ATRA spesso induce o aggrava la ipertrigliceridemia in questi pazienti LPA: i meccanismi proposti per questa dislipidemia ATRA-indotta sono molteplici: aumentata lipogenesi epatica VLDL (39, 40); ridotta attività lipolitica della lipoprotein-lipasi sulle VLDL (41) e/o aumentata espressività epatica di apoC3 che rallenta il catabolismo delle TRL (42, 43). Solitamente l'ipertrigliceridemia associata a terapia con ATRA non è clinicamente rilevante e solo raramente richiede la sospensione della terapia. In uno studio su pazienti LPA in terapia con ATRA 18% dei pazienti svilupparono ipercolesterolemia [9% lieve e 9% modesta] ed il 50% ipertrigliceridemia [17% lieve, 29% moderata, 4% severa] (44).

Tabella 1 - Principali farmaci ematologici associati a vasculopatia o dislipidemia.

Nome del farmaco	Malattie ematologiche in cui viene usato	Meccanismo di azione	Principali effetto su lipidi o vasculopatia	Patogenesi	Terapia (in aggiunta a modifiche dello stile di vita)
Nilotinib	LMC	Inibitore tirosin Kinasi di 2° generazione	↑↑ Vasculopatia ↑ LDL- colesterolo	Effetto protrombotico	Sospensione del farmaco Farmaci vasoattivi Statine
Ponatinib	LMC	Inibitore tirosin Kinasi di 3° generazione	↑↑ Vasculopatia	Effetto protrombotico non completamente chiarito	Sospensione del farmaco Farmaci vasoattivi Statine
Ruxolitinib	Mielofibrosi	Inibitore JAK1/2	↑↑ TG (insieme al sirolimus)	Possibile azione sul recettore leptina	Se iperTG severa: Sospensione del farmaco Plasma exchange
PEG-asparaginasi	LLA	Deplezione dell'aminoacido L-asparagina	↑↑ TG (insieme ai cortisonici)	↑ VLDL ↓ LPL	Omega 3 Fibrati Se iperTG severa: Sospensione del farmaco Plasma exchange
ATRA	LPA	Agente antineoplastico	↑↑ TG	↑ sintesi epatica VLDL ↑ apo CIII	Omega-3 Fibrati Sospensione del farmaco

Abbreviazioni

LMC: Leucemia Mieloide Cronica	TG: Trigliceridi
LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol	ANGPTL3: Angiopoietin-like Protein 3
BCR-ABL1: Cromosoma Philadelphia	LLA: Leucemia Linfoblastica Acuta
FDA: Food and Drug Administration	VLDL: Very Low Density Lipoproteins
JAK: Janus Associated Kinase	TRL: Triglyceride Rich Lipoproteins
ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1	IDL: Intermediate Density Lipoproteins
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1	apoC3: apolipoproteina C3
miR: MicroRNA	apoA5: apolipoproteina A5
IL: Interleuchina	SNP: Single-Nucleotide Polymorphism
OLR1: Oxyzed Low Density Lipoprotein Receptor 1	ATRA: All-TransRetinoic Acid
TKI: Inibitori delle tirosin-chinasi	LPA: Leucemia Promielocitica Acuta
PCSK9: Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina tipo 9	ATO: Arsenic TriOxide
CV: CardioVascolare	PML/RARα: Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor- α
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	PPARα: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha
GvHD: Graft versus Host Disease	

Conclusioni

La presente review riporta le complicanze aterosclerotiche e dislipidemiche che si verificano in corso di terapie ematologiche. La *Tabella 1* sintetizza questi effetti collaterali con i meccanismi di azione, la patogenesi e l'eventuale terapia. Non vengono riportati in questa review gli effetti sul metabolismo lipidico di altri farmaci usati in ambito ematologico che pure impattano sulle dislipidemie, in quanto

tali farmaci (soprattutto quelli anti-rigetto e post-trapianto) vengono utilizzati anche in altre situazioni assistenziali. La conoscenza di questi effetti collaterali è particolarmente importante in questo periodo in cui molti ammalati affetti da gravi patologie ematologiche, grazie al miglioramento delle terapie ed alla approfondita conoscenza dei meccanismi molecolari, non muore più per la malattia ematologica ma per le complicanze aterosclerotiche cardio-vascolari.

RIASSUNTO

Molti nuovi farmaci utilizzati nella terapia delle malattie ematologiche, soprattutto in campo oncologico, hanno importanti effetti collaterali e talvolta favoriscono lo sviluppo dell'aterosclerosi, anche in soggetti privi di importanti fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni casi, la progressione della malattia aterosclerotica è legata all'interferenza di questi farmaci con il metabolismo lipidico. Lo scopo di questo articolo è di passare in rassegna i principali farmaci ematologici implicati nella genesi e/o nella progressione dell'aterosclerosi e di identificare, quando possibile, i meccanismi patogenetici responsabili di questo importante effetto collaterale, talvolta responsabile di gravi patologie cliniche. Molti pazienti affetti da leucemia muoiono a causa della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Particolare attenzione sarà rivolta all'interazione di questi farmaci con il metabolismo lipidico e alla possibilità di trattamento di queste dislipidemie indotte dai farmaci.

Parole chiave: Ematologia, leucemia, mielofibrosi, lipidi, colesterolo, trigliceridi, aterosclerosi, vasculopatia.

Bibliografia

- Parrella A, Iannuzzi A, Annunziata M, Covetti G, Cavallaro R, Aliberti E, et al. Haematological Drugs Affecting Lipid Metabolism and Vascular Health. *Bio-medicines*. 2022; 10: 1935.
- Mauro MJ. Lifelong TKI therapy: how to manage cardiovascular and other risks. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021: 113-121.
- Gottardi M, Manzato E, Gherlinzoni F. Imatinib and hyperlipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2722-2723.
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021; 35: 440-453.
- Le Coutre P, Rea D, Abruzzese E, Dombret H, Trawinska MM, Herndlhofer S, et al. Severe Peripheral Arterial Disease During Nilotinib Therapy. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 1347-1348.
- Bondon-Guitton E, Combret S, Pérault-Pochat MC, Stève-Dumont M, Bagheri H, Huguet F, et al. Cardiovascular risk profile of patients with peripheral arterial occlusive disease during nilotinib therapy. *Target. Oncol.* 2016; 11: 549-552.
- Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013; 27: 1316-1321.
- Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, Aday AW, Lindner JR, Moslehi J. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40: 301-308.
- Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hermann G, Grebien F, Eisenwort G, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia*. 2017; 31: 2388-2397.
- Sukegawa M, Wang X, Nishioka C, Pan B, Xu K, Ohkawara H, Hamasaki Y, et al. The BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor, nilotinib, stimulates expression of IL-1 in vascular endothelium in association with downregulation of miR-3p. *Leuk Res.* 2017; 58: 83-90.
- Chen W, Du B, Liu K, Yu Z, Wang X, Yang P. Nilotinib related acute myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022; 22: 46.
- Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier JF, Guilhot F, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014; 99: 1197-1203.
- Caocci G, Mulas O, Capodanno I, Bonifacio M, Annunziata M, et al. Low-density lipoprotein (LDL) levels and risk of arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Ann. Hematol.* 2021; 100: 2005-2014.
- Bocchia M, Galimberti S, Aprile L, Sicuranza A, Gozzini A, Santilli F, et al. Genetic Predisposition and Induced Pro-Inflammatory/Pro-Oxidative Status may Play a Role in Increased Atherothrombotic Events in Nilotinib Treated Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Oncotarget*. 2016; 7: 72311-72321.
- Sicuranza A, Ferrigno I, Abruzzese E, Iurlo A, Galimberti S, Gozzini A, et al. Pro-Inflammatory and Pro-Oxidative Changes During Nilotinib Treatment in CML Patients: Results of a Prospective Multicenter Front-Line TKIs Study (KIARO Study). *Front Oncol.* 2022; 12: 835563.
- Abumiya M, Akamine Y, Sato S, Takahashi S, Yoshioaka T, Kameoka Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and nilotinib plasma concentrations on nilotinib-induced hypercholesterolemia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46: 382-387.
- Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, Maki T, Akashi K, Kamimura T. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Int J Hematol.* 2013; 97: 135-138.
- Racil Z, Koritakova E, Sacha T, Klamova H, Belohlavkova P, Faber E, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. *Am J Hematol.* 2018; 93: E342-E345.
- Roa-Chamorro R, Puerta-Puerta JM, Torres-Quintero L, Jaén-Águila F, González-Bustos P, Rodríguez-Gil MA, et al. Concentration of low-density lipoproteins (LDL) is significantly reduced after nilotinib discontinuation. *Sci Rep.* 2023; 13: 11781.
- Lamontanara AJ, Gencer EB, Kuzyk O, Hantschel O. Mechanisms of resistance to BCR-ABL and other kinase inhibitors. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2013; 1834: 1449-1459.
- Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med.* 2012 Nov 29; 367: 2075-2088.
- Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018; 71: e1-e8.
- Jacob F, Yonis AY, Cuello F, Luther P, Schulze T, Eder A, et al. Analysis of tyrosine kinase inhibitor-mediated decline in contractile force in rat engineered heart tissue. *PLoS One.* 2016; 11: 1-18.
- Tiribelli M, Morelli G, Bonifacio M. Advances in pharmacotherapy for myelofibrosis: what is the current state of play? *Expert Opin Pharmacother.* 2024; 14: 1-12.

25. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, et al. Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients With Myelofibrosis From COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15: 214-221.e1.
26. Watson AP, Brunstein CG, Holtan SG. Life-Threatening Hypertriglyceridemia in a Patient on Ruxolitinib and Sirolimus for Chronic Graft-versus-Host Disease. *Case Rep Transplant*. 2018; 2018: 4539757, 36.
27. Bauters T, Bordon V, Laureys G, Dhooge C. Combined use of ruxolitinib and sirolimus: increased monitoring of triglycerides required. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54: 1372-1373.
28. Fachin A, De Carlo C, Maestro A, Zanon D, Barbi E, Maximova N. Rapid Resolution of Life-Threatening Hypertriglyceridemia after Evinacumab Administration in a Pediatric HSCT Recipient: A Case Report. *Pharmaceuticals*. 2023; 16: 1069.
29. Tong WH, Rizzari C. Back to the future: the amazing journey of the therapeutic anti-leukemia enzyme asparaginase *Erwinia chrysanthemi*. *Haematologica*. 2023; 108: 2606-2615.
30. Tong WH, Pieters R, de Groot-Kruseman HA, Hop WC, Boos J, Tissing WJ, et al. The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or *Erwinia* asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia. *Haematologica*. 2014; 99: 1716-1721.
31. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;89:1886-1895.
32. Finch ER, Smith CA, Yang W, Liu Y, Kornegay NM, Panetta JC. et al. Asparaginase formulation impacts hypertriglyceridemia during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2019; 67: e28040.
33. Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge PM. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. *Leukemia*. 1997; 11: 1377-1379.
34. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia. *Eur. J. Pediatr*. 1988; 147: 64-67.
35. Iannuzzi A, Annunziata M, Fortunato G, Giacobbe C, Palma D, Bresciani A, et al. Case Report: Genetic Analysis of PEG-Asparaginase Induced Severe Hypertriglyceridemia in an Adult With Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Front. Genet*. 2022; 13: 832890.
36. Ridola V, Buonomo PS, Maurizi P, Putzulu R, Annunziata ML, Pietrini D, et al. Severe acute hypertriglyceridemia during acute lymphoblastic leukemia induction successfully treated with plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 378-380.
37. Bercier P, de Thé H. History of Developing Acute Promyelocytic Leukemia Treatment and Role of Promyelocytic Leukemia Bodies. *Cancers*. 2024; 16: 1351.
38. Wu S, Li S, Jin P, Zhang Y, Chen L, Jin W, et al. Interplay between hypertriglyceridemia and acute promyelocytic leukemia mediated by the cooperation of peroxisome proliferator-activated receptor- α with the PML/RAR α fusion protein on super-enhancers. *Haematologica*. 2022; 107: 2589-2600.
39. Lalloyer F, Pedersen TA, Gross B, Lestavel S, Yous S, Vallez E, et al. Rexinoid bexarotene modulates triglyceride but not cholesterol metabolism via gene-specific permissivity of the RXR/LXR heterodimer in the liver. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 1488-1495.
40. Gerber LE, Erdman JW Jr. Changes in lipid metabolism during retinoid administration. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 6: 664-674.
41. Davies PJ, Berry SA, Shipley GL, Eckel RH, Hennuyer N, Crombie DL, et al. Metabolic effects of rexinoids: tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity. *Mol Pharmacol*. 2001; 59: 170-176.
42. Vu-Dac N, Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, Kosykh V, Kooistra T, et al. Retinoids increase human apo C-III expression at the transcriptional level via the retinoid X receptor. Contribution to the hypertriglyceridemic action of retinoids. *J Clin Invest*. 1998; 102: 625-632.
43. Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S158-S167.
44. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*. 1995; 85: 1202-1206.

FISIOPATOLOGIA

IL RECETTORE INSULINICO: TRASDUZIONE DEL SEGNALE E VIE METABOLICHE

Insulin receptor: signaling and metabolic pathways

MARCO PRASTARO

Distretto Sanitario Tirreno (ASP CS), Cure Primarie

SUMMARY

Understanding glyco-lipo-metabolic homeostasis implies the knowledge of the physiology of the endocrine pancreas. Glycemic metabolism (and not only) relies primarily on the interaction between insulin and its receptor. The impairment of insulin receptor signaling defines the pathogenesis of insulin resistance. The aim of this work is to illustrate the pathways mediated by interaction between the insulin receptor and its downstream effectors.

Keywords: *Insulin; signaling; metabolism; homeostasis; diabetes mellitus.*

Il pancreas endocrino

Organo altresì preposto alla sintesi e secrezione insulinemica, il pancreas è una ghiandola anficrina, retroperitoneale, tra i 14 e i 23 cm di lunghezza per 100 grammi di peso medio (1).

È possibile segmentare il pancreas in quattro aree: testa, collo, corpo e coda.

Il pancreas endocrino occupa solo il 2% circa dell'intero volume (1).

Le cellule esocrine sono ammassate in acini – strutturati in lobuli – tra loro sepimentati da tessuto connettivo e raccordati ad un condotto, che confluisce poi nel dotto pancreatico.

Le cellule acinose sono caratterizzate da un reticolo endoplasmatico rugoso particolarmente espresso.

Incastonati tra gli acini sono piccoli gruppi di cellule endocrine: le isole pancreatiche o di Langerhans.

Esistono differenti tipologie di cellule endocrine (1), che foggiano le isole di Langerhans:

- le cellule α , che secernono glucagone;
- le cellule β , che secernono insulina ed amilina;
- le cellule γ , che secernono il peptide pancreatico;
- le cellule δ , che secernono somatostatina;
- le cellule ϵ , che secernono grelina.

Indirizzo per la corrispondenza

Marco Prastaro

marco.prastaro@gmail.com

Il pancreas di un individuo adulto consta di circa un milione di isole pancreatiche (1), più densamente concentrate nella coda.

L'apparato insulare, assieme ad altre ghiandole endocrine (adenoipofisi, corteccia surrenale, midollare surrenale e tiroide) interviene in misura incisiva nella regolazione del metabolismo degli idrati di carbonio.

L'apparato insulare non appartiene agli organi governati dall'adenoipofisi per via glandotropica, essendo la sua attività secretoria regolata direttamente dal glucosio e da numerose altre biomolecole.

In questo lavoro tenteremo di enunciare i principi che plasmano l'omeostasi glico-metabolica (e non solo), attraverso un'analisi incentrata sulle vie di trasduzione del segnale innescato dall'interazione insulina/recettore. Porremo, infine, alcune note sulla patobiologia del diabete mellito di tipo 2, in quanto archetipo delle condizioni dismetaboliche secondarie ad insulino-resistenza.

L'insulina

L'insulina è un ormone peptidico costituito di 51 aminoacidi (2).

Il precursore è un peptide di 110 aminoacidi: la pre-pro-insulina; quest'ultima accoglie un residuo di 24 aminoacidi (*signal peptide*), che guida la molecola nel reticolo endoplasmatico; qui, il clivaggio del *signal peptide* genera la pro-insulina (2, 12).

La pro-insulina è formata di una catena B, amino-terminale, di 21 aminoacidi; di una catena A, carbossi-terminale, di 30 aminoacidi; e di un peptide di connessione (peptide C), di 31 aminoacidi, posto nel mezzo (2, 12). Il peptide C permette il *folding* della molecola e la realizzazione di legami disolfuro tra le catene A e B. Nel reticolo endoplasmatico delle cellule β , la rimozione del peptide C, ad opera di endopeptidasi specifiche, determina la formazione di insulina (2, 12).

L'insulina e il peptide C sono stoccati in gra-

nuli secretori nell'apparato di Golgi e rilasciati nella circolazione portale per esocitosi. Nei granuli, l'insulina si accumula in esameri, costituiti di dimeri di trimeri, stabilizzati da due atomi di Zn^{2+} (2, 12).

Il *release* insulinemico è modulato da sostanze nutritive (glucosio e aminoacidi), ormoni (GLP-1, somatostatina, insulina e adrenalina) e neurotrasmettitori (acetilcolina, adrenalina). Le cellule β sono particolarmente sensibili alle concentrazioni di glucosio ematico (2, 12).

Il glucosio entra nelle cellule β tramite un trasportatore di membrana (GLUT2); quivi è fosforilato dalla glucochinasi, che dà *incipit* alla glicolisi, preludio della respirazione cellulare. L'incremento di ATP intracellulare serra e inibisce i canali del K^+ sensibili all'ATP, donde la depolarizzazione di membrana, cui segue l'apertura e attivazione dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. L'afflusso di Ca^{2+} intracellulare stimola l'esocitosi insulinemica (2, 12). Il rilascio di insulina può essere amplificato dalla colecistochinina, dall'acetilcolina, dal GIP, dal GLP-1 e dal glucagone (2,3).

Il glucosio somministrato per via orale stimola una risposta insulinemica maggiore rispetto ad una quantità equivalente di glucosio somministrato per via endovenosa; tale condizione dipende dal rilascio di ormoni di natura enterica (soprattutto: GLP-1, GIP), in grado di potenziare la secrezione di insulina. Questo fenomeno è noto come "effetto incretinico", una scoperta che ha favorito lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche per il controllo del DMT2 (3).

Il pancreas sintetizza circa 40 $\mu\text{g/h}$ di insulina (circa 1U di insulina). 1U di insulina è la quantità richiesta per ridurre, nel coniglio, la glicemia a digiuno a 45 mg/dL (4).

Nel fegato, l'insulina, previa internalizzazione mediata da recettore, subisce la degradazione ad opera di IDE, una metalloproteinasi (5).

L'insulina, iniettata farmacologicamente, bypassando il circolo portale, entra in contatto con l'organo endoteliale, ove non è attivo il meccanismo di degradazione; quindi, mediante

transcitosi endoteliale, raggiunge i tessuti bersaglio.

Il recettore insulinico

Il target dell'insulina è un recettore transmembrana eterotetrameric, con uno spiccato pleiotropismo di azione (6).

Esistono due isoforme di recettore insulinico: la forma A (fetale/neonatale) esercita un'attività a preminente trazione proteo-metabolica; la forma B (adulta) ha una prevalente azione glico-metabolica. La predilezione della forma A nelle prime fasi di vita permette di polarizzare l'azione insulinica verso una funzione mitotica e trofica (7).

Il recettore insulinico è costituito di due subunità α extracellulari e due subunità β transmembrana, unite da ponti disolfuro (7, 12).

Le subunità β sono tirosin-chinasi (TyrK); normalmente, questa attività è inibita dalla subunità α , allostericamente (7). Il legame dell'insulina alle subunità α innesca l'azione delle TyrK, che avviano un processo di autofosforilazione reciproca. Parimenti, i residui di Ser-Thr possono essere suscettibili di fosforilazione; tuttavia, la fosforilazione in questa sede inibisce il recettore (meccanismo coinvolto nella patogenesi del DMT2).

Allorché fosforilate in Tyr, le subunità β attraggono in questa sede (*docking-site*) proteine con domini $-SH_2$ (7). Tra esse, degne di menzione sono le IRS (8). Le più importanti sono: IRS-1 e IRS-2 (ubiquitarie). Il recettore insulinico attivato fosforila in Tyr le IRS, che agiscono, a loro volta, da *docking-site* per numerose molecole (8).

Quali, dunque, i substrati attratti dalle IRS, appena fosforilate? Alcuni substrati sono proteine tirosin-fosfatasi, ricche in domini $-SH_2$, che esercitano un'azione di spegnimento, atta a modulare il segnale del recettore insulinico, attraverso un meccanismo a *feedback* negativo (9). Un altro enzima attratto dalle IRS è la PLC γ , la cui azione produce IP $_3$, mobilizzando quindi il Ca $^{2+}$ intracellulare; contemporanea-

mente, forma DAG, che contribuisce ad attivare la PKC (9).

La *figura 1* mostra i principali *signaling pathways* dell'insulina.

Probabilmente, il substrato più importante delle IRS è p85, una proteina che funge da subunità regolatoria di un enzima composito: PI3K, che consta di un'altra subunità, ad azione catalitica: p110 (9).

PI3K è un enzima che esercita funzioni metaboliche generali. La principale reazione catalizzata da PI3K è la trasformazione del fosfatidilinositolo 4,5 bisfosfato in fosfatidilinositolo 3,4,5 trifosfato; quest'ultimo è in grado di attivare una serie di enzimi effettori; di essi, il più importante è PDK1, una serina-treonina-chinasi. PDK1 fosforila ed attiva altri substrati, attraverso un evidente meccanismo a cascata. In particolare: PDK1 fosforila ed attiva Akt (in letteratura Akt è anche nota come PKB); inoltre, PDK1 fosforila ed attiva PKC ζ e PKC λ , due proteine chinasi atipiche (9). Queste operano esattamente come Cbl, aumentando la disponibilità di GLUT4 nella membrana del muscolo scheletrico e nella membrana della cellula adiposa. L'insulina stimola, quindi, l'utilizzazione periferica del glucosio.

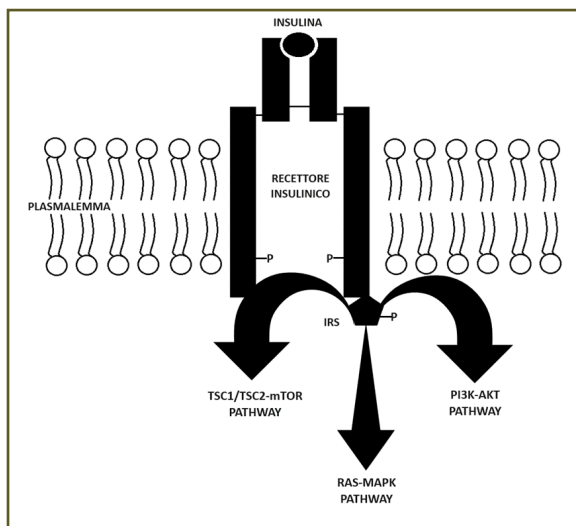


Figura 1 - Insulina e signaling pathways.

Quando attiva, quali meccanismi pone in essere Akt per l'economia della trasduzione del segnale mediato dal recettore insulinico? Prima di rispondere al quesito, occorre operare una premessa di carattere metodologico: tutto quello che Akt produce è frutto di un'inibizione mirata. Quindi: Akt è una chinasi di natura inibitoria.

In natura esiste un enzima che, se fosforilato, non è attivo: è la glicogeno-sintasi. GSK3 β è il nome dell'enzima che, fosforilando la glicogeno-sintasi, la colloca in quiescenza. Akt fosforila GSK3 β in un particolare residuo di serina; e, così facendo, blocca l'attività di GSK3 β . Se GSK3 β è esclusa funzionalmente, la glicogeno-sintasi non sarà fosforilata e, attivandosi, determinerà la sintesi del glicogeno (10). Quindi: l'insulina stimola la sintesi di glicogeno attraverso l'inibizione di GSK3 β , previa fosforilazione in Ser mediata da Akt.

C'è una seconda reazione biochimica promossa da Akt e degna di menzione. Akt, quando attivata, inibisce AS160, una proteina capace di inibire Rab, previa idrolisi del GTP (11). Poiché Akt inibisce AS160, attiverà di riflesso Rab; che, interagendo con i filamenti di actina del citoscheletro, aumenterà l'espressione di GLUT4 nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo (11).

Appare ora evidente come su GLUT4 convergano almeno tre *pathways* biochimici distinti. Un primo meccanismo è mediato da Cbl; un secondo meccanismo concerne le PKC atipiche, cioè: PKC λ e PKC ζ ; un terzo meccanismo, infine, dipende da Akt, attraverso la fosforilazione di AS160 (12).

Quindi, in *nuce*: Akt adempie ad almeno due mansioni, ugualmente importanti: stimola la produzione di glicogeno, perché inibisce GSK3 β ; contestualmente: aumenta l'espressione di GLUT4 nel plasmalemma di miociti e adipociti, favorendo l'*intake* del glucosio ematico.

Akt entra in giuoco anche nella via che limita alcuni fattori di trascrizione (FOX). Questi appartengono alla categoria dei cosiddetti fat-

tori di trascrizione "*fork head*". In particolare: Akt fosforila e inibisce FOXO1, che normalmente agisce promuovendo la gluconeogenesi (18).

Akt inibisce anche TSC2 o tuberina, una proteina isolata nella sclerosi tuberosa, una patologia neuroectodermica. Quale ruolo assolve la tuberina nell'economia del recettore insulinico? TSC2 interagisce con un'altra proteina: TSC1 o amartina. Questo particolare complesso, quando non soggetto a restrizioni biochimiche, blocca un enzima cellulare, che ha nome mTOR; mTOR normalmente presiede alla sintesi proteica, agendo a livello dei ribosomi. Quindi: il complesso TSC2+TSC1 impedisce a mTOR di attivare la sintesi proteica. Ma l'intervento di Akt inibisce TSC2, previa fosforilazione; il complesso TSC2+TSC1 si scinde e mTOR, di riflesso, preme sulla sintesi proteica (19). Così l'insulina aumenta la sintesi proteica. Questo è un passaggio cruciale ai fini della fisiologia cellulare (e non solo); perché l'insulina è in primo luogo un ormone anabolizzante.

In Akt convergono, da ultimo, tutti i meccanismi d'azione del recettore insulinico.

Altra importante molecola attivata da IRS è Grb2. Grb2 interagisce con SOS. SOS è uno scambiatore di nucleotidi, deputato all'attivazione della proteina Ras. Ras è una proteina trasformante; cioè: facilita la proliferazione e la sopravvivenza cellulare. Ras è coinvolta nella patogenesi di molte neoplasie. Appena attivata da SOS, Ras innesca Raf1, altrimenti detta MAPKKK. Raf1 fosforila ed attiva la MAPKK o MEK, che fosforila ed attiva la MAPK e, in particolare, ERK1 e ERK2. Quindi: scatta un meccanismo di segnalazione a cascata, detto via della MAP-chinasi (18), che promuove l'attivazione di alcuni fattori di trascrizione, pigiando l'acceleratore della proliferazione cellulare. Ecco quindi spiegata l'azione mitogena dell'insulina.

I bambini nati da madri diabetiche sono caratteristicamente macrosomatici. Questo avviene perché il feto risponde all'iperglicemia materna con un massivo incremento insulinemico.

Vediamo ora, nel dettaglio, come l'insulina presieda alla modulazione glico-metabolica, nella sua piena complessità.

Il fegato partecipa strategicamente all'omeostasi glico-metabolica. Il glucosio entra nel fegato attraverso il GLUT2, un trasportatore svincolato dall'insulina (12). GLUT2 è presente anche sulle cellule β del pancreas (12).

Allorché il glucosio penetra nell'epatocita è trasformato in glucosio-6-fosfato. Questa è la prima tappa della glicolisi. L'enzima preposto a questa prima trasformazione è l'esochinasi (13).

Esistono molteplici isoforme di esochinasi, le più importanti delle quali sono: l'esochinasi 2 e l'esochinasi 4 ovvero glucochinasi (13). La glucochinasi è coinvolta nell'eziopatogenesi del MODY, una forma rara di diabete non insulino-dipendente trasmessa con modalità autosomica dominante (14).

Sia l'esochinasi 2, sia la glucochinasi sono attivate dall'insulina (13). Quindi: l'insulina non facilita il trasporto di glucosio nel fegato, bensì intrappola il glucosio all'interno dell'epatocita, in quanto facilita la sua conversione in G6P.

Nell'epatocita, il G6P può andare incontro a diversi destini. Può, infatti, essere impiegato per produrre glicogeno. Come? Da G6P diventa G1P per opera della fosfo-gluco-isomerasi; poi diventa UDP-glucosio e, quindi, forma glicogeno. L'insulina stimola enormemente la sintesi del glicogeno (12). Riesce in questa impresa perché Akt blocca GSK3 β , attivando l'enzima glicogeno-sintasi (10).

L'insulina stimola altresì la glicolisi anaerobia. Come? La regolazione della glicolisi è il crocevia del metabolismo glucidico. Nel fegato esistono due vie che operano in direzione opposta: la glicolisi, i cui prodotti terminali entrano nel ciclo di Krebs; la gluconeogenesi, atta a produrre nuove molecole di glucosio a partire da amminoacidi e glicerolo.

Quale la tappa che sancisce il destino del glucosio? È il passaggio da fruttosio-6-fosfato a fruttosio-1-6-difosfato, indotto dall'enzima FFK, la cui azione permette il decollo della glicolisi e,

in presenza di ossigeno, l'avvio del ciclo di Krebs (13).

Quale l'elemento che indirizza il metabolismo del glucosio verso la glicolisi e, da ultimo, verso il ciclo di Krebs? Quale il modulatore positivo della FFK? È il F2,6P, che media la conversione del F6P in F1,6P (13).

L'insulina come agisce nel promuovere questi eventi? Evidentemente: mediante innalzamento dei livelli di F2,6P, affinché sia favorita la glicolisi e non la gluconeogenesi (13).

La molecola che forma F2,6P (incentivando la glicolisi) ha nome di enzima bifunzionale (13), in quanto lo stesso enzima può formare F2,6P a partire dal F6P ma può anche formare F6P a partire dal F2,6P.

In presenza di insulina, l'enzima bifunzionale opera verso la sintesi di F2,6P. In presenza di glucagone o adrenalina, l'enzima bifunzionale opera verso il F6P, onde incentivare la gluconeogenesi (13). Quando fosforilato dalla PKA, attivata da cAMP, l'enzima bifunzionale lavora in questa direzione, cioè promuove l'incremento di F6P; infatti, cAMP è stimolato sia dal glucagone, sia dall'adrenalina.

Se defosforilato (ed è quanto avviene in presenza di insulina; quest'ultima, infatti, attiva le fosfodiesterasi, enzimi che degradano cAMP) l'enzima bifunzionale trasforma il F6P in F2,6P; il F2,6P stimola la FFK; la FFK converte il F6P in F1,6P; dunque: l'insulina promuove l'utilizzazione del glucosio (13).

La FFK rappresenta quindi il punto nodale del metabolismo degli zuccheri.

L'enzima bifunzionale è il sensore dell'attività dell'insulina, da una parte; e del glucagone e degli altri ormoni controinsulari, dall'altra.

Infine, l'insulina attiva anche la glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, enzima fondamentale nella via dello *shunt* dei pentoso fosfati, preposta al rifornimento cellulare di NADPH (13).

L'insulina esercita, inoltre, un'azione lipometabolica non secondaria. Di seguito, i meccanismi biochimici che sovrintendono a questa delicata funzione.

L'insulina esplica un'azione insieme antilipolitica e lipogenica. Come? L'insulina induce la lipoproteinlipasi (15), un enzima prodotto dall'endotelio che normalmente degrada le VLDL e i chilomicroni. Quindi, in assenza di insulina, si registrerà un aumento del colesterolo non-HDL e un aumento dei trigliceridi. Questo aspetto è di cruciale importanza, poiché giustifica la patobiologia insita nelle complicanze vascolari tipiche del diabete mellito.

L'insulina, somministrata *in vivo*, ha un effetto di riduzione della trigliceridemia, di *up-regulation* dei recettori epatici per l'LDL e di riduzione del catabolismo dell'HDL (15).

L'insulina, inoltre, riduce la lipolisi, previa azione sulle lipasi ormono-sensibili del tessuto adiposo (15).

L'insulina, infine, agisce anche sul metabolismo delle lipoproteine (16). Attraverso la via di PI3K, infatti, l'insulina promuove la degradazione dell'apoproteina-B (apoB), così modulando assemblaggio e secrezione delle VLDL epatiche. In presenza di insulino-resistenza, tuttavia, questo meccanismo è inficiato, donde un'iperproduzione di VLDL, ricche di trigliceridi.

La proteina CEPT favorisce il trasferimento dei trigliceridi dalle VLDL alle LDL e HDL (16), aumentando il contenuto di trigliceridi in queste particelle. Le LDL e le HDL ricche di trigliceridi diventano substrato della lipasi epatica, che promuove la rimozione dei trigliceridi da queste lipoproteine, in modo da convertire le LDL in sdLDL. Questo profilo lipidico è spiccatamente aterogeno (15), poiché le sdLDL penetrano nella parete vascolare con maggiore facilità, hanno un'emivita più lunga, sono maggiormente ossidabili e hanno una minore affinità per LDLR.

L'insulina, previa modulazione della via lipometabolica, è in grado di influenzare, inoltre, la genesi dei corpi chetonici. Vediamo come.

Gli acidi grassi che affluiscono nel fegato sono trasformati in acetil-CoA, previo intervento della β -ossidazione. La β -ossidazione avviene

all'interno del mitocondrio. Affinché gli acidi grassi siano utilizzati in sede mitocondriale devono essere trasportati dall'enzima CPT1; è noto, infatti, che fornendo alla cellula carnitina si facilita il passaggio degli acidi grassi nel mitocondrio. CPT1 è inibito dal malonil-CoA (che deriva dall'acetil-CoA), attraverso un processo di carbossilazione (13).

L'insulina determina un incremento in seno alla concentrazione di malonil-CoA (13). Quindi: blocca la β -ossidazione; nella fattispecie: l'insulina, attivando l'enzima acetil-CoA-carbossilasi, inficia l'attività di CPT1.

Al destino dell'acetil-CoA è vincolato quello inerente alla produzione di corpi chetonici. Normalmente, l'acetil-CoA può perseguire diversi sentieri metabolici. Può, ad esempio, entrare nel ciclo di Krebs, previo legame con ossaloacetato. L'ossaloacetato può derivare dal ciclo di Krebs; ma può anche derivare, previa carbossilazione, dal piruvato, per azione della piruvato carbossilasi.

L'assenza/riduzione di insulina comporta un decremento dei livelli di piruvato e, quindi, di ossaloacetato. La quantità di acetil-CoA destinata al ciclo di Krebs sarà dunque limitata.

Seconda possibilità: l'acetil-CoA è usato per produrre acidi grassi. Tuttavia: questo avviene quando l'acetil-CoA può diventare malonil-CoA, che è la prima tappa metabolica verso la sintesi degli acidi grassi. Ma la produzione di malonil-CoA dipende dall'insulina. O meglio: dall'acetil-CoA-carbossilasi, che però è attivata dall'insulina. Quindi, se l'insulina è deficitaria, la lipogenesi sarà ridotta, perché non sarà possibile innescare la prima tappa della sintesi degli acidi grassi. L'esubero di acetil-CoA dovrà ripiegare altrove.

L'acetil-CoA in quali altri *pathways* è implicato? Nella biosintesi del colesterolo. Tuttavia: la sintesi del colesterolo richiede NADPH, il cui rifornimento metabolico è assicurato dallo *shunt* dei pentoso fosfati, via che risulta evidentemente compromessa in assenza di insulina; infatti: l'insulina stimola la G6P-deidrogenasi.

L'esubero di acetyl-CoA dovrà quindi ripiegare altrove.

Rimane la sintesi dei corpi chetonici: acetone, acido aceto-acetico e β -idrossi-butyrico. In caso di deplezione insulinemica (condizione tipica in corso di DMT1), la chetonemia aumenta vertiginosamente, potendo da ultimo determinare lo stato chetoacidotico, tipico dell'emergenza iperglicemica (17).

Modulazione recettoriale

Trattiamo ora della regolazione negativa del recettore insulinico attivato. Che cosa spegne il segnale innescato dal recettore insulinico?

Il primo meccanismo atto allo spegnimento del *signaling* insulinico prevede l'endocitosi recettoriale; infatti, la degradazione del recettore implica parimenti la degradazione dell'insulina, inficiando la sua azione biologica (18).

Il secondo meccanismo concerne l'azione delle fosfatasi delle fosfotirosine; in particolare: PTP1b. Esistono, cioè, enzimi che intervengono sulle fosfotirosine, rimuovendo il gruppo fosforico, sì da impedire la cascata del segnale insulinico (18).

Terzo meccanismo coinvolto la fosforilazione su residui di serina e treonina: (18); mentre, infatti, la fosforilazione della tirosina è essenziale perché il recettore dell'insulina sia attivato, se il recettore dell'insulina, – ovvero i suoi substrati endocellulari – sono fosforilati su serina e treonina, la cascata del *signaling* è interrotta (inibizione del *signaling* da fosforilazione). Quale enzima è preposto a tale fosforilazione inibente? IKK, una chinasi coinvolta nel segnale dell' $\text{NF}\kappa\beta$. È noto che $\text{NF}\kappa\beta$ si lega all'I κ B, che rappresenta la sua subunità inibitoria. IKK è la chinasi che, previa fosforilazione di I κ B, promuove il suo distacco da $\text{NF}\kappa\beta$, finalmente attivo (18). Anche la MAPK e numerose altre chinasi possono spegnere il recettore insulinico.

È interessante notare che tutti i meccanismi di spegnimento, di cui abbiamo discusso, sono

pure in relazione con l'insulino-resistenza, tipica del DMT2.

Da cosa dipende l'insulino-resistenza del DMT2? Numerose sono le cause che concorrono alla sua insorgenza (20). La più rilevante delle quali, probabilmente, è correlata all'accumulo patologico di adiposità viscerale. Ed infatti: il DMT2 è – sostanzialmente – un “diabete grasso”.

In condizioni normali, l'insulina fa lipogenesi; però, se la massa adiposa è particolarmente estesa, l'insulina non riesce a sopperire alle istanze lipometaboliche. Quindi: alcune cellule adipose “sfuggono” al controllo dell'insulina e immettono in circolo ingenti quantità di acidi grassi liberi, i quali raggiungono il fegato (epatosteatosi), il muscolo (miosteatosi) e il tessuto adiposo (20).

A livello epatico, gli acidi grassi liberi presenziano all'attivazione di alcune chinasi (PKC, IKK). Queste chinasi fosforilano su serina e treonina il recettore insulinico e i suoi substrati endocellulari, spegnendo il *signaling* recettoriale. Quindi: uno dei meccanismi che giustificano l'insulino-resistenza nel DMT2 implica la fosforilazione del recettore insulinico, indotta dagli acidi grassi liberi (20).

Il quarto meccanismo coinvolge le cosiddette SOCS. Quando le citochine raggiungono il parenchima epatico, inducono l'espressione di SOCS, che, in aggiunta, concorrono allo spegnimento del *signaling* insulinico (20).

Conclusioni

Il recettore insulinico presiede, contemporaneamente, all'omeostasi di glucidi, protidi e lipidi, svolgendo un'azione precipuamente anabolica e anti-catabolica.

Alterazioni che inficiano il *signaling* insulinico, pertanto, impattano negativamente sul metabolismo, *in toto*.

Il DMT2 incarna l'archetipo delle principali manifestazioni metaboliche secondarie a compromissione del *signaling* insulinico, le quali possono essere riassunte in: iperglicemia; ridu-

zione della sintesi proteica, con deplezione delle masse muscolari nobili; propensione alla lipolisi, con steatosi viscerale; infine: incremento della concentrazione di lipoproteine aterogene circolanti, con incremento del rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Anatomy and Histology of the Pancreas Daniel S. Longnecker January 18th, 2021 DOI: 10.3998/panc.2021.01.
2. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG.

Glossario

GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	phosphate
GLP-1: Glucagon-like peptide 1	PKA: Proteina chinasi A
IDE: Insulin degrading enzyme	cAMP: Amp ciclico
TyrK: Tirosina-chinasi	VLDL: Very low-density lipoprotein
PKC: Proteina Chinasi C	LDL: Low-density lipoprotein
IRS: Insulin receptor substrate	LDLR: Recettore di LDL
PLCγ: Fosfolipasi C - gamma	sdLDL: Small dense low-density lipoprotein
IP3: Inositolo trifosfato	HDL: High-density lipoprotein
DAG: Diacilglicerolo	CEPT: Proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo
PI3K: Fosfatidil-inositolo-3-chinasi	CPT1: Carnitina-palmitoil transferasi 1A
PDK1: 3-phosphoinositide-dependent protein kinase	DMT2: Diabete mellito tipo 2
Akt: Ak strain transforming	DMT1: Diabete mellito tipo 2
PKB: Proteina chinasi B	TSC2: Tuberous sclerosis 2
GluT: Trasportatori del glucosio	TSC1: Tuberous sclerosis 1
GSK3β: Glicogeno-sintasi-chinasi 3 β	mTOR: Mammalian target intracellulare della rapamicina
AS160: Akt substrate of 160 kDa	Grb2: Growth factor receptor bound protein
Rab: Ras-associated binding proteins	SOS: Son of sevenless
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young	Raf1: Rapidly accelerated fibrosarcoma
G6P: Glucosio 6 Fosfato	MAPK: Mitogen-activated proteins kinases
G1P: Glucosio 1 Fosfato	ERK: Extracellular signal-regulated kinase
FFK: Fosfruttochinasi	IKK: I κ B kinase
F2,6P: Fruttosio 2,6 bifosfato	NF$\kappa$$\beta$: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
F1,6P: Fruttosio 1,6 bifosfato	SOCS: Soppressori del segnale delle citochine
F6P: Fruttosio 6 fosfato	
NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide	

RIASSUNTO

La conoscenza dei meccanismi fini attraverso cui è preservata l'omeostasi glico-lipo-metabolica implica la comprensione della fisiologia del pancreas endocrino e dei suoi primi attori: l'insulina, prodotta dalle cellule β ; il glucagone, prodotto dalle cellule α ; la somatostatina, prodotta dalle cellule δ .

Nondimeno: le dinamiche che sorreggono il metabolismo glicemico (e non solo) poggiano precipuamente sull'interazione periferica tra insulina e recettore, la cui disfunzione plasma l'eziopatogenesi del DMT2.

Scopo di questo lavoro è illustrare, sinotticamente, le vie che, attraverso l'interazione ligando/recettore, mediano l'azione fisiologica dell'insulina, archetipo degli ormoni ad azione anabolizzante.

Parole chiave: *Insulina; signaling; metabolismo; omeostasi; diabete mellito.*

- Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15; 22 (12): 6403. doi: 10.3390/ijms22126403. PMID: 34203830; PMCID: PMC8232639.
3. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb; 20 Suppl. 1: 5-21. doi: 10.1111/dom.13129. PMID: 29364588.
 4. Lacey AH. The unit of insulin. *Diabetes.* 1967 Mar; 16 (3): 198-200. doi: 10.2337/diab.16.3.198. PMID: 5335537.
 5. Merino B, Fernández-Díaz CM, Parrado-Fernández C et al (2020) Hepatic insulin-degrading enzyme regulates glucose and insulin homeostasis in diet-induced obese mice. *Metabolism.* 113: 154352. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154352>.
 6. Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol.* 1994 Feb; 266 (2 Pt 1): C319-C334. doi: 10.1152/ajpcell.1994.266.2.C319. PMID: 8141246.
 7. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Jan; 19 (1): 31-44. doi: 10.1038/nrm.2017.89. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28974775; PMCID: PMC5894887.
 8. Chen Y, Huang L, Qi X, Chen C. Insulin Receptor Trafficking: Consequences for Insulin Sensitivity and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10; 20 (20): 5007. doi: 10.3390/ijms20205007. PMID: 31658625; PMCID: PMC6834171.
 9. Pessin J, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *JCI*, 106 (2): 165-169.
 10. Landis J, Shaw LM. Insulin receptor substrate 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase signaling selectively inhibits glycogen synthase kinase β to regulate aerobic glycolysis. *J Biol Chem.* 2014 Jun 27; 289 (26): 18603-18613. doi: 10.1074/jbc.M114.564070. Epub 2014 May 8. PMID: 24811175; PMCID: PMC4140254.
 11. Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jul; 295 (1): E29-37. doi: 10.1152/ajpendo.90331.2008. Epub 2008 May 13. PMID: 18477703; PMCID: PMC2493596.
 12. Litwack, G. (2018). *Insulin and Sugars.* *Human Biochemistry*, 131-160. doi:10.1016/b978-0-12-383864-3.00006-5.
 13. *Lehninger Principles of Biochemistry : International Edition - Nelson - Cox - Lehninger - Hoskins.* 2021 .
 14. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1; 106 (1): 237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647.
 15. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Sep 1; 25 (9): 771-782. doi: 10.5551/jat.RV17023. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29998913; PMCID: PMC6143775.
 16. *Clinical Lipidology - A Companion to Braunwald' s Heart Disease - Ballantyne.* 2023.
 17. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond).* 2019 Sep; 19 (5): 396-398. doi: 10.7861/clinmed.2019-0284. PMID: 31530688; PMCID: PMC6771342.
 18. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1; 6 (1): a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191. PMID: 24384568; PMCID: PMC3941218.
 19. Bartolomé A, Guillén C, Benito M. Role of the TSC1-TSC2 complex in the integration of insulin and glucose signaling involved in pancreatic beta-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010 Jul; 151 (7): 3084-3094. doi: 10.1210/en.2010-0048. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427478.
 20. Youngren JF: Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 873-891.

MEDICINA DI GENERE

DIFFERENZE DI GENERE IN UNA PROSPETTIVA CARDIOMETABOLICA

Gender differences and cardiometabolic health

LUIGI GENTILE

*Endocrinologo. Già Direttore Struttura Organizzativa Complessa di Diabetologia
e Malattie Metaboliche, Ospedale Cardinal Massaia di Asti
e Coordinatore Rete Endocrino-Diabetologica del Piemonte Orientale*

SUMMARY

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death in women and men, and its incidence continues to increase as the pandemics of obesity and cardiometabolic disease escalate (1-3). Among adults <65 years, men have higher absolute ASCVD event rates than women, but in Europe and the USA, the fastest relative increase in ASCVD mortality is in middle-aged women (45-64 years) (1, 2). Missed or delayed diagnosis and undertreatment of ASCVD are key contributors (4, 5) with evidence that women are less likely than men to receive guideline-recommended preventive therapies (6-8). In accordance with the recent Position Statement of the European Atherosclerosis Society (EAS)⁹, it is important a 'call to action' for improving ASCVD prevention strategies in women, with a focus on sex differences in diabetes, dyslipidemia and ASCVD.

Keywords: *Gender differences, Cardiovascular risk factors, Atherosclerotic cardiovascular disease, Diabetes, Dyslipidemia.*

Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è la principale causa di morbilità e mortalità tanto nelle donne quanto negli uomini e la sua incidenza continua ad aumentare con l'intensificarsi della dimensione epidemiologica di obesità, diabete, dislipidemie e malattie cardiometaboliche (1-3). Tra gli adulti <65 anni, gli uomini presentano tassi assoluti di eventi ASCVD più elevati rispetto alle donne, ma in Europa e negli Stati Uniti, l'aumento rela-

tivo più rapido della mortalità per ASCVD si registra nelle donne di mezza età (45-64 anni) (1, 2). La mancata o ritardata diagnosi e il sotto trattamento dell'ASCVD sono fattori chiave (1, 2) con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida (6-10). L'ipercolesterolemia familiare (FH) ne è un esempio paradigmatico. L' FH è una malattia monogenica caratterizzata da un aumento dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) dalla nascita, con conseguente accelerazione del processo

Indirizzo per la corrispondenza

Luigi Gentile
gentile.asti@gmail.com

aterosclerotico e aumento del rischio di cardiopatia coronarica prematura; pur trattandosi di un disturbo genetico, è meno raro di quanto si possa pensare e le stime più recenti indicano una prevalenza della forma eterozigote pari a 1 su 200/250. L'identificazione precoce dei soggetti con FH è essenziale per minimizzare l'impatto dell'ipercolesterolemia long life e prevenire o almeno ritardare l'insorgenza di eventi cardiovascolari, attraverso un inizio tempestivo delle terapie ipolipemizzanti. I dati globali dimostrano che le donne con FH sono sotto trattate ed hanno una maggiore esposizione cumulativa al colesterolo rispetto agli uomini con FH (11-12), come verrà successivamente approfondito, il che potrebbe spiegare perché l'impatto relativo di FH sul rischio cardiovascolare (CV) sia più alto nelle donne rispetto agli uomini (13, 14). Anche gli effetti dei fattori di rischio CV tradizionali e di ulteriore potenziamento del rischio CV differiscono nelle donne rispetto agli uomini (15, 16). Anche fattori specifici, come le complicanze legate alla gravidanza, la sindrome

me dell'ovaio policistico (PCOS) e la menopausa precoce, influenzano negativamente i fattori di rischio cardiometabolico e hanno un impatto sulla progressione dell'aterosclerosi (17-19). Pertanto, è di fondamentale importanza focalizzare massima attenzione sul rischio di ASCVD nelle donne.

La diagnosi mancata o ritardata e il trattamento insufficiente dell'ASCVD sono fattori chiave (4, 5) con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida (6-8). La valutazione del rischio CV nelle donne, idealmente a partire dalla mezza età (20) migliorerebbe l'identificazione precoce di quelle con fattori di rischio CV modificabili elevati o con fattori di rischio specifici per genere, consentendo l'avvio precoce del trattamento raccomandato dalle linee guida (*Figura 1*).

Differenze di genere e fattori di rischio cardiovascolare

Sebbene entrambi i sessi condividano molti dei tradizionali fattori di rischio CV, l'impatto di questi può differire nelle donne rispetto agli uomini (21). Sebbene più diffuso negli uomini (22) il diabete mellito conferisce un maggiore aumento relativo (anche se non necessariamente assoluto) del rischio CV nelle donne rispetto agli uomini di tutte le età (23-27). In parte tale riscontro può essere correlato a una maggiore adiposità e ad un maggior numero di fattori di rischio CV nelle donne rispetto agli uomini al momento della diagnosi (27-29), nonché a fattori di rischio specifici correlati al genere per il diabete, quale la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) ed il diabete gestazionale (27).

Le donne sono anche in genere meno attive fisicamente e hanno un indice di massa corporea (BMI) più elevato rispetto agli uomini (30), condizione che è nota essere associata al rischio di ASCVD (31). Una differenza fondamentale tra uomini e donne riguarda i livelli degli ormoni sessuali 17β estradiolo, progeste-

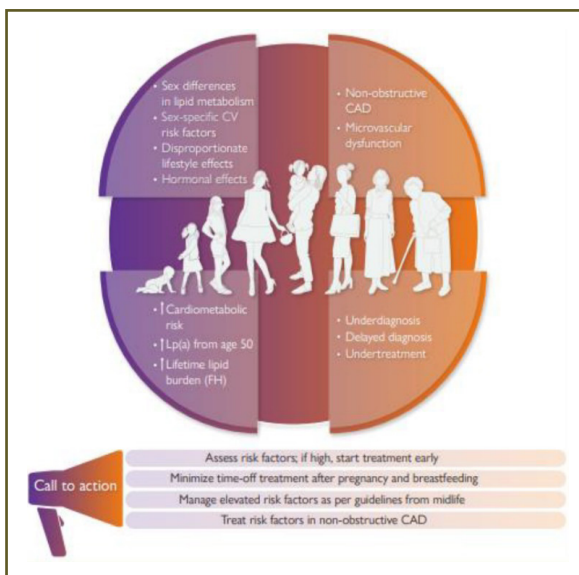


Figura 1 - La "Call to action" dell'European Atherosclerosis Society (EAS), Società Europea per la prevenzione dell'Aterosclerosi (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad472>).

rone e testosterone. Sebbene nessuno studio randomizzato controllato abbia dimostrato inequivocabilmente un effetto di questi ormoni sessuali sul rischio di ASCVD, studi sperimentali hanno dimostrato che tutti e tre influenzano processi biologici rilevanti per l'aterosclerosi (87). Distinguere gli effetti del calo dei livelli di estradiolo in menopausa dall'invecchiamento, è difficile e molto dibattuto. La maggior parte degli ampi studi longitudinali con misurazioni prima, durante e dopo la transizione alla menopausa, mostra cambiamenti nei fattori di rischio CV, tra cui aumento di peso, adiposità viscerale, effetti avversi sui lipidi (32) e aumento dei marcatori infiammatori e della pressione sanguigna, con particolare riguardo alla pressione arteriosa sistolica (33-37).

Se questi cambiamenti si associno anche ad un aumento del rischio di ASCVD è più controverso. Due studi longitudinali (38, 39) hanno riportato una progressione dello spessore intima-media carotideo (CIMT) correlata alla menopausa, indipendentemente dall'età, sebbene un altro studio non abbia mostrato alcuna associazione tra transizione menopausale e progressione di CIMT (37). Quest'ultimo studio tuttavia ha suggerito che, con la transizione alla menopausa, l'aumento dell'adiposità e della glicemia possano influire sul rischio di diabete (37).

In aggiunta a questo, è stato dimostrato che la menopausa precoce è associata a un aumento del rischio relativo di ASCVD, rispetto alle donne di età simile senza menopausa precoce, specialmente in quelle con insufficienza ovarica prematura e con menopausa prima dei 40 anni (18, 40, 41). Le donne con PCOS hanno un aumentato rischio relativo di eventi cerebrovascolari (19).

È stato inoltre ipotizzato che il colesterolo LDL (LDL-C) sia meno importante come determinante del rischio di ASCVD nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia, nel Report del "CVD Risk Chart Working Group" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, entrambi i sessi avevano un rischio simile di infarto mio-

cardico fatale e non fatale, malattia coronarica ed ictus (43); i dati del Copenhagen City Heart Study e del Copenhagen General Population Study hanno mostrato comparabili effetti causali di LDL-C, sul rischio di infarto miocardico e di cardiopatia ischemica (CHD) in entrambi i sessi (44, 45). Questi risultati supportano quindi, di per sé, un effetto causale simile di LDL-C sulle malattie cardiovascolari nelle donne e negli uomini (46). In questa chiave di lettura, meritano di essere presi in debita considerazione nelle donne, i fattori specifici legati al genere (47, 48).

Nelle linee guida statunitensi, fattori come la pre-eclampsia e la menopausa precoce sono considerati fattori di incremento del rischio CV, con la raccomandazione dell'assunzione della terapia con statine nelle donne con tali condizioni, anche se a rischio CV intermedio (49).

Le Linee Guida sulla Prevenzione della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2021, raccomandano lo screening per l'ipertensione ed il diabete nelle donne con una storia di ipertensione indotta dalla gravidanza, PCOS e diabete gestazionale (16). Le donne sono anche maggiormente a rischio di malattia renale cronica, a sua volta un fattore di rischio per l'ASCVD (16), che si presenta prima rispetto agli uomini (50). Le malattie infiammatorie autoimmuni (15), che colpiscono le donne più degli uomini, aumentano il rischio di ASCVD precoce (51, 52) indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali (53-59) e sono considerate fattori di incremento del rischio CV dalle linee guida (16, 49, 60).

Il modo in cui i cambiamenti dei livelli di lipidi nel corso della vita influiscono sulle malattie CV è specifico nelle donne. In particolare, durante la transizione alla menopausa i livelli di colesterolo e di trigliceridi aumentano e la lipoproteina (a) è più elevata nelle donne rispetto agli uomini di età superiore ai 50 anni (61). Nonostante ciò, le donne con valori di colesterolemia sovranormali, hanno meno probabilità di ricevere una statina all'intensità raccomandata

dalle linee guida rispetto agli uomini, nonostante le prove degli studi clinici che la terapia con statine sia efficace nelle donne come negli uomini (62-63).

Le donne hanno inoltre bisogno di informazioni per evitare di interrompere precocemente il trattamento ipolipemizzante a causa degli effetti collaterali percepiti. Queste disegualianze nella gestione del colesterolo alto sono un problema particolarmente significativo per le donne con FH. Queste donne sono infatti esposte ad un rischio maggiore, riconducibile all'esposizione ad un carico di colesterolo più elevato nel tempo, rispetto agli uomini con FH, per diversi motivi: spesso vengono diagnosticate più tardivamente, spesso risultano essere sotto-trattate e devono anche interrompere il trattamento con statine durante la gravidanza e l'allattamento. Questo tempo aggiuntivo di sospensione del trattamento con statine, esacerba l'esposizione al carico di colesterolo nelle donne con FH (64).

Se l'FH esemplifica il problema del sotto-trattamento del colesterolo alto nelle donne, è essenziale che le donne affette da FH siano attentamente monitorate prima, durante e dopo la gravidanza per ridurre al minimo il tempo di sospensione del trattamento con statine.

Le componenti socioculturali di genere hanno inoltre un impatto sul rischio di ASCVD. Come segnalato da alcuni Autori, rispetto agli uomini le donne sarebbero meno propense a richiedere l'assistenza sanitaria di cui hanno bisogno; in una dimensione globale ciò risulterebbe più evidente per coloro che ricoprono ruoli più tradizionali (65), che possono dare priorità alle responsabilità familiari, domestiche e di caregiver rispetto alla propria salute. Lo stress psicosociale è anche più evidente tra le donne che tra gli uomini, attribuito da alcuni studi ad un riflesso della maggiore prevalenza di basso livello di istruzione, depressione e ansia che contribuiscono al rischio di ASCVD (66-68). Questo è particolarmente vero per le donne di etnia non caucasica, che hanno meno pro-

bilità di essere consapevoli dell'ASCVD come causa di morte e di ricorrere all'assistenza sanitaria (69-70).

Differenze di genere in una prospettiva cardiometabolica

È ampiamente noto come la ASCVD sia ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità tanto nel diabete mellito tipo 1 (DMT1) quanto nel diabete mellito tipo 2 (DMT2). Tale rischio risulta essere modulato dal genere. Infatti, mentre il rischio di avere un evento CV è in termini assoluti maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica, tale rischio nel diabete è molto più elevato nelle donne.

I pazienti con DMT1 hanno un rischio CV elevato e questa evidenza è stata resa ancora più esplicita dalla stratificazione del rischio secondo le Linee guida ESC-EASD del 2019 (52); questa stratificazione applicata nel nostro paese a 34.705 pazienti con DMT1 seguiti in 258 servizi di diabetologia in Italia nel 2018 (71) ha messo in evidenza che il 64.7% dei pazienti ha un rischio CV molto elevato ed il 28.5% un rischio elevato, mentre solo il 6.8% ha un rischio moderato (72). In merito alle differenze di genere, mentre il rischio di avere un evento CV è in termini assoluti maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica tale rischio è molto più elevato nelle donne (73-78). Una metanalisi di 26 studi sulle differenze di genere nel DMT1 ha documentato che la mortalità per tutte le cause è più elevata del 40% nelle donne rispetto agli uomini, il rischio di ictus è maggiore del 37%, di malattia renale cronica del 44% e di evento CV fatale del 86%, mentre il rischio di un evento di coronaropatia è più che doppio rispetto ai maschi con DMT1 (79). Il maggior impatto del DMT2 sul rischio CV nelle donne è stato dimostrato da studi internazionali, come nello studio INTERHEART, uno studio caso-controllo internazionale che ha coinvolto 15.152 casi e 14.820 controlli da 52 pa-

esi⁷³. Le meta-analisi e gli studi prospettici internazionali che hanno indagato le differenze di genere nel DMT2 hanno infatti dimostrato come l'RR per CHD sia del 44%, quello per ictus del 27% e quello per morte CV del 43% più alto nelle donne rispetto agli uomini (74-78), sebbene tali evidenze non siano state confermate da altri studi (80-81). In Italia le differenze di genere nella incidenza e nei predittori di CHD sono state indagate nello studio DAI (Diabetes and Informatics Study Group, Associazione Medici Diabetologi, Istituto Superiore di Sanità) su 11.644 pazienti con DMT2, senza documentata CHD al baseline (6.032 donne e 5.612 uomini), seguiti per un periodo di 4 anni.

Gli eventi CHD maggiori erano più frequenti negli uomini che nelle donne con DMT2, ma il gradiente donne-uomini era del 50% maggiore nelle donne rispetto alla popolazione generale, confermando il più forte impatto del diabete sul rischio CV nel genere femminile (82). Uno studio di registro su dati dalla Biobank nel Regno Unito con oltre 500.000 partecipanti ha dimostrato come il rischio di infarto miocardico fosse maggiore nelle donne con DMT2 rispetto agli uomini (83). In merito alla condizione di "prediabete", uno studio recente che ha coinvolto una ampia coorte di adulti con normale tolleranza glucidica, prediabete e DMT2, ha valutato le potenziali differenze di genere nella prevalenza e nella incidenza di eventi CVD maggiori. Tanto le donne con DMT2 quanto quelle con prediabete presentavano un peggior profilo dei fattori di rischio CV, ma solo le donne con DMT2 noto avevano un maggior rischio relativo di eventi CV rispetto agli uomini (84). I fattori socioculturali legati al genere rappresentano un determinante negativo per lo stato di salute anche nel diabete, dal momento che il diabete è fortemente associato allo svantaggio socioeconomico. Inoltre, lo svantaggio socioeconomico del diabete è fortemente legato all'obesità: nella fascia di età 45-64 anni la percentuale di persone obese che soffrono di diabete è del 28.9% per gli uomini e del 32.8% per le donne (85).

Conclusioni

La salute cardiovascolare delle donne è spesso trascurata, con rischi spesso sottovalutati, diagnosi ritardata e trattamento non ottimale. Per tale ragione è necessaria un'azione urgente per affrontare le principali lacune nell'identificazione e nella gestione delle malattie cardiovascolari nelle donne. I medici e le donne hanno necessità di essere formati ed informati sui fattori di rischio cardiovascolari specifici per le donne durante il corso della vita, compresi i disturbi legati alla gravidanza che influenzano il rischio o la menopausa precoce, oltre a riconoscere che alcuni fattori di rischio possono essere più diffusi o avere un impatto maggiore nelle donne rispetto agli uomini. L'impatto di diversi fattori di rischio legati allo stile di vita è maggiore nelle donne che negli uomini: con la transizione alla menopausa i cambiamenti sfavorevoli nel peso, nei lipidi, nella pressione sanguigna e nel metabolismo glucidico, evidenziano una potenziale accelerazione del rischio cardiovascolare. La malattia cardiovascolare aterosclerotica è la principale causa di morbilità e mortalità nel diabete mellito e tale rischio risulta essere modulato dal genere. Mentre il rischio di avere un evento cardiovascolare in termini assoluti è maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica tale rischio, nel diabete, è molto più elevato nelle donne, confermando il più forte impatto del diabete sul rischio cardiovascolare nel genere femminile.

I fattori di rischio specifici per le donne, come i disturbi associati alla gravidanza, devono essere presi in considerazione per promuovere una valutazione precoce dei fattori di rischio cardiovascolari. Le disuguaglianze nella gestione del colesterolo alto sono un problema particolarmente significativo per le donne con ipercolesterolemia familiare, che ben esemplifica il problema del sotto-trattamento del colesterolo alto nelle donne.

Se la diagnosi mancata o ritardata e il trat-

tamento insufficiente della malattia cardiovascolare aterosclerotica sono fattori chiave, con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida ed i fattori socioculturali legati al genere influenzano la salute cardiovascolare nelle donne, in accordo con il recente Position Statement

dell'European Atherosclerosis Society (EAS) è indispensabile porre in atto una "call to action" per migliorare le strategie di prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica nelle donne, con particolare attenzione alle differenze di genere, nella relazione tra diabete, dislipidemie e malattia cardiovascolare aterosclerotica.

RIASSUNTO

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è la principale causa di morte nelle donne e negli uomini e la sua incidenza continua ad aumentare con l'intensificarsi della dimensione epidemiologica di obesità, diabete, dislipidemie e malattie cardiometaboliche¹⁻³. Tra gli adulti <65 anni, gli uomini presentano tassi assoluti di eventi ASCVD più elevati rispetto alle donne, ma in Europa e negli Stati Uniti, l'aumento relativo più rapido della mortalità per ASCVD si registra nelle donne di mezza età (45-64 anni)^{1,2}. La diagnosi mancata o ritardata e il trattamento insufficiente dell'ASCVD sono fattori chiave^{4,5} con l'evidenza che le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere le terapie preventive raccomandate dalle linee guida⁶⁻⁸. In accordo con il recente Position Statement dell'European Atherosclerosis Society (EAS)⁹, è indispensabile porre in atto una "call to action" per migliorare le strategie di prevenzione dell'ASCVD nelle donne, con particolare attenzione alle differenze di genere, nella relazione tra diabete, dislipidemie ed ASCVD.

Parole chiave: *Differenze di genere, Fattori di rischio cardiovascolare, Malattia cardiovascolare aterosclerotica, Diabete, Dislipidemia*

Bibliografia

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022; 43: 716-799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145: e153-e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.
3. Curtin SC. Trends in cancer and heart disease death rates among adults aged 45-64: United States, 1999-2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019; 68: 1-9.
4. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women: the Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.024>.
5. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, et al. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association national survey: a special report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143: e239-e248.
6. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME, et al. Sex differences in high-intensity statin use following myocardial infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1729-1737.
7. Udell JA, Fonarow GC, Maddox TM, Cannon CP, Frank Peacock W, Laskey WK, et al. Sustained sex-based treatment differences in acute coronary syndrome care: insights from the American Heart Association Get With The Guidelines Coronary Artery Disease Registry. *Clin Cardiol*. 2018; 41: 758-768.
8. Benson RA, Okoth K, Keerthy D, Gokhale K, Adderley NJ, Nirantharakumar K, et al. Analysis of the relationship between sex and prescriptions for guideline-recommended therapy in peripheral arterial disease, in relation to 1-year all-cause mortality: a primary care cohort study. *BMJ Open*. 2022; 12: e055952.
9. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, Holven KB, Kavousi M, Kayıkçioğlu M, Lutgens E, Michos ED, Prescott E, Stock JK, Tybjaerg-Hansen A, Wermer MJH and Benn M. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2023; 44: 4157-4173.
10. Benson RA, Okoth K, Keerthy D, Gokhale K, Adderley NJ, Nirantharakumar K, et al. Analysis of the rela-

- tionship between sex and prescriptions for guideline-recommended therapy in peripheral arterial disease, in relation to 1-year all-cause.
11. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021; 398: 1713-1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01122-3).
 12. Johansen AK, Bogsrud MP, Christensen JJ, Rundblad A, Narverud I, Ulven S, et al. Young women with familial hypercholesterolemia have higher LDL-cholesterol burden than men: novel data using repeated measurements during 12-years follow-up. *Atheroscler Plus*. 2023; 51: 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2023.01.001>.
 13. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol*. 2021; 32: 370-7. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000790>.
 14. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Jank A, Thiery J, Kiess W, Stepan H. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300: 1531-1539. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05342-2>.
 15. Fairweather D, Rose NR. Women and autoimmune diseases. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 2005-2011. <https://doi.org/10.3201/eid1011.040367>.
 16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42: 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
 17. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021; 42: 967-984. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>.
 18. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23: 178-186. <https://doi.org/10.1177/204748731455600>.
 19. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26: 942-960. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa029>.
 20. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014; 21: 1038-62. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319>.
 21. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
 22. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2020 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (accessed 4 May 2023).
 23. Angoulvant D, Ducluzeau PH, Renoult-Pierre P, Fauchier G, Herbert J, Semaan C, et al. Impact of gender on relative rates of cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2021; 47: 101226. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101226>.
 24. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019; 62: 1550-1560. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4926-x>.
 25. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 538-546. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30079-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30079-2).
 26. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014; 57: 1542-1551. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3260-6>.
 27. Broni EK, Ndumele CE, Echouffo-Tcheugui JB, Kalyani RR, Bennett WL, Michos ED. The diabetes-cardiovascular connection in women: understanding the known risks, outcomes, and implications for care. *Curr Diab Rep*. 2022; 22: 11-25. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01444-x>.
 28. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia*. 2011; 54: 3003-3006. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2313-3>.
 29. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 80-87. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2284-4>

30. Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 396: 97-109. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30543-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30543-2).
31. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4).
32. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58: 496-517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>.
33. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2366-2373. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.009>.
34. Lau ES, Michos ED. Blood pressure trajectories through the menopause transition: different paths, same journey. *Circ Res*. 2022; 130: 323-325. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320664>.
35. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Thurston RC, et al. Trajectories of blood pressure in midlife women: does menopause matter? *Circ Res*. 2022; 130: 312-322. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319424>.
36. Khoudary SRE, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142: e506-e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
37. Clayton GL, Soares AG, Kilpi F, Fraser A, Welsh P, Sattar N, et al. Cardiovascular health in the menopause transition: a longitudinal study of up to 3892 women with up to four repeated measures of risk factors. *BMC Med*. 2022; 20: 299. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02454-6>.
38. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause*. 2013; 20: 8-14. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182611787>.
39. Matthews KA, Chen X, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Derby CA, Harlow S, et al. Age at menopause in relationship to lipid changes and subclinical carotid disease across 20 years: study of women's health across the nation. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10: e021362. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021362>.
40. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019; 322: 2411-2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>.
41. Honigberg MC, Zekavat SM, Niroula A, Griffin GK, Bick AG, Pirruccello JP, et al. Premature menopause, clonal hematopoiesis, and coronary artery disease in postmenopausal women. *Circulation*. 2021; 143: 410-423. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051775>.
42. Cupido AJ, Asselbergs FW, Schmidt AF, Hovingh GK. Low-density lipoprotein cholesterol attributable cardiovascular disease risk is sex specific. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11: e024248. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024248>.
43. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019; 7: e1332-45. doi:10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
44. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ*. 2017; 357: j1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1648>.
45. Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low LDL cholesterol by PCSK9 variation reduces cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 3102-3114. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.517>.
46. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021; 397: 2385-2438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X).
47. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020; 2: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100028>.
48. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The use of sex-specific factors in the assessment of women's cardiovascular risk. *Circulation*. 2020; 141: 592-599. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429>.
49. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical

- practice guidelines. *Circulation*. 2019; 140: e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
50. Ahmed SB, Dumanski SM. Do sex and gender matter in kidney and cardiovascular disease? *Am J Kidney Dis*. 2021; 78: 177-179. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2021.05.002>.
 51. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2407-2415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035611>.
 52. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3045-3053. <https://doi.org/10.1002/art.21288>.
 53. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2737-2745. < 2737::AID-ART460>3.0.CO;2#. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2%23](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2%23).
 54. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 1690-1697. <https://doi.org/10.1002/art.24092>.
 55. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69: 849-856. <https://doi.org/10.1002/acr.23018>.
 56. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3: e58-e70. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6).
 57. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a comprehensive update. *J Autoimmun*. 2017; 82: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.05.008>.
 58. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR Recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 17-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
 59. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022; 400: 733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6).
 60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
 61. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein (a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022; 355: 76-82.
 62. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12: e005562.
 63. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397-1405.
 64. Johansen AK, Bogsrud MP, Christensen JJ, Rundblad A, Narverud I, Ulven S, et al. Young women with familial hypercholesterolemia have higher LDL-cholesterol burden than men: Novel data using repeated measurements during 12-years follow-up. *Atheroscler Plus*. 2023; 51: 28-34.
 65. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.067>.
 66. Colella TJF, Hardy M, Hart D, Price JAD, Sarfi H, Mullen KA, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance atlas on the epidemiology, diagnosis, and management of cardiovascular disease in women-chapter 3: patient perspectives. *CJC Open*. 2021; 3: 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.11.020>.
 67. Connelly PJ, Azizi Z, Alipour P, Delles C, Pilote L, Raparelli V. The importance of gender to understand sex differences in cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2021; 37: 699-710. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.005>.
 68. Fabreau GE, Leung AA, Southern DA, Knudtson ML, McWilliams JM, Ayanian JZ, et al. Sex, socioeconomic status, access to cardiac catheterization, and outcomes for acute coronary syndromes in the context of universal healthcare coverage. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7: 540-549. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001021>.
 69. Backholer K, Peters SAE, Bots SH, Peeters A, Huxley RR, Woodward M. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Epide-*

- miol Community Health. 2017; 71: 550-557. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207890>.
70. Norris CM, Yip CYY, Nerenberg KA, Clavel MA, Pacheco C, Foulds HJA, et al. State of the science in women's cardiovascular disease: a Canadian perspective on the influence of sex and gender. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e015634. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015634>.
 71. Pintaudi B, Corrao S, Di Bartolo P, Frison V, Gallo M, Manicardi V, Mannino D, Nicolucci A, Piscitelli G, Rossi MC, Scatena A. Profili assistenziali nei pazienti con DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. Monografia Annali AMD 2020. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf.
 72. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 198-206. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 PMID: 25660575.
 73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-952.
 74. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 105-113.
 75. Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al., China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA.* 2017; 317: 280-289.
 76. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014; 383: 1973-1980.
 77. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia.* 2014; 57: 1542-1551.
 78. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 538-546.
 79. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 198-206. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 PMID: 25660575.
 80. Woodward M, Zhang X, Barzi F, et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* 2003; 26: 360-366.
 81. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1961-1971.
 82. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1241-1247.
 83. De Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020; 43(9): 2050-2059. doi.org/10.2337/dc19-2363.
 84. Succurro E, Fiorentino TV, Miceli S, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, Sesti G. Relative Risk of Cardiovascular Disease Is Higher in Women With Type 2 Diabetes, but Not in Those With Prediabetes, as Compared With Men. *Diabetes Care.* 2020; 43(12): 3070-3078. doi: 10.2337/dc20-1401.
 85. Russo G, Manicardi V, Rossi MC, Orsi E, Solini A. Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani. *Il Diabete On line. RassegnaVol.* 33, N. 3 2021.

INDAGINE SISA

MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATEROSCLEROTICA E MISURAZIONE DEI LIVELLI DI LIPOPROTEINA(a)

Atherosclerotic cardiovascular disease and measurement of lipoprotein(a) levels

ELENA OLMASTRONI¹, MANUELA CASULA^{1,2}, SINING XIE¹, ALBERICO L. CATAPANO^{1,2}

¹Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;
²IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano

SUMMARY

Background. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a relatively new but underutilized biomarker in the context of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Objectives. To explore the clinical implementation of Lp(a) measurement and current practices in hospital and specialist settings in Italy.

Methods. An anonymous online questionnaire was conducted to examine the habits of Italian clinicians regarding Lp(a) measurement. The survey was divided into three areas: 1) information on the clinical setting of the physicians, 2) questions for physicians who reported not measuring Lp(a), to understand the reasons for not requesting the test, and 3) questions for physicians who measure Lp(a), to investigate its use in patient management.

Results. A total of 978 responses were received. Of these, 63.1% of physicians reported working in a hospital; 12.2% reported being a territorial specialist. Regular Lp(a) measurement was reported by 32.1% of clinicians. Among those who do not measure Lp(a), the main barriers to implementation include high cost and limited availability of the test. The threshold value for defining elevated Lp(a) levels varies significantly among professionals, with 36.7% considering levels above 30 mg/dL to be elevated and 32.7% considering levels above 50 mg/dL to be elevated. Clinical management of patients with elevated Lp(a) primarily includes intensification of lipid-lowering therapy (69.2%), management of cardiovascular risk factors (48.7%), and lifestyle recommendations (37.4%).

Conclusions. The survey highlights the heterogeneity in the approach to managing elevated Lp(a) levels among Italian clinicians, underscoring the importance of clear guidelines and greater accessibility to the test to optimize cardiovascular risk stratification and improve clinical outcomes.

Keywords: *Lipoprotein(a); Atherosclerotic cardiovascular disease; Clinicians; Cardiovascular risk management; Patient communication*

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Olmastroni

elena.olmastroni@unimi.it

Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) rappresenta una delle principali sfide per la salute globale nel panorama delle malattie croniche. Caratterizzata dalla formazione e progressione di placche aterosclerotiche nelle arterie, l'ASCVD è una condizione multifattoriale che coinvolge il deposito di lipidi e altre sostanze nelle pareti arteriose (1). Questo processo patologico può ostacolare il flusso sanguigno, compromettere la flessibilità arteriosa e, in casi gravi, portare a complicanze come l'infarto del miocardio, l'ictus e altre condizioni cardiovascolari.

La comprensione dei fattori di rischio, le modalità di prevenzione e la gestione efficace dell'ASCVD rivestono un ruolo cruciale nella promozione della salute cardiovascolare e nella riduzione della morbilità e mortalità correlate.

Il ruolo della lipoproteina (a) [Lp(a)] nella stima del rischio cardiovascolare è stato e continua ad essere oggetto di dibattito (2). La Lp(a) è una particella simile alle lipoproteine a bassa densità (LDL), se ne differenzia solo per la presenza di una glicoproteina denominata apo(a) (che mostra un'alta omologia con il plasminogeno) legata covalentemente all'apoB (3). A differenza delle altre lipoproteine che hanno una funzione biologica chiara come molecole di trasporto dei lipidi nel plasma, la funzione della Lp(a), dopo più di 50 anni di ricerca, è praticamente sconosciuta (4).

D'altra parte, è invece ben chiaro il ruolo di Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare. Numerose evidenze scientifiche indicano che livelli elevati di Lp(a) sono associati a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi, tra cui l'ictus e l'infarto del miocardio (5). Pertanto, misurare la Lp(a) nella pratica clinica assume un ruolo di crescente importanza nella valutazione del rischio cardiovascolare, per consentire interventi preventivi mirati e personalizzati.

I livelli plasmatici di Lp(a) nella popolazione generale sono estremamente variabili, da valori molto bassi, quasi indosabili (<0,2 mg/dL) a livelli molto elevati (>200 mg/dL). La variabilità dipende essenzialmente dalle isoforme dell'apo(a) che si differenziano tra loro per la dimensione della molecola che è determinata dal numero di ripetizioni delle tipiche strutture ad ansa, i *kringle*, in particolare dal numero di *kringle* 4 tipo 2 (6).

Il polimorfismo del gene che codifica per apo(a) è il maggior predittore della concentrazione plasmatica di Lp(a) e rende conto del 40-70% della variazione dei livelli plasmatici di Lp(a) (7). Il forte ruolo della genetica nel determinare il livello della Lp(a) è responsabile della sua distribuzione asimmetrica nella popolazione, diversamente da quanto osservato per altri analiti, complicando l'attribuzione del ruolo di Lp(a) nella stima del rischio cardiovascolare.

Alcune caratteristiche peculiari della Lp(a), come la sua notevole eterogeneità, l'assenza di una chiara funzione fisiologica e la difficoltà attuale nel misurarla in modo affidabile e standardizzato, limitano il suo utilizzo nella pratica clinica di routine (8).

Pertanto, la Fondazione SISA, ha promosso una survey sui temi legati alla 'Malattia Cardiovascolare Aterosclerotica e all'importanza della misurazione dei livelli di Lp(a)' da destinare ai medici operanti sul territorio nazionale italiano.

L'obiettivo del progetto è raccogliere informazioni utili per migliorare l'approccio diagnostico e prognostico nel prossimo futuro. Ciò include la comprensione di quanto la Lp(a) venga valutata nella pratica quotidiana, i criteri utilizzati per decidere se testare o meno per Lp(a) e i fattori pratici considerati nella decisione di effettuare il test.

Questo sforzo mira a raccogliere informazioni essenziali per determinare i requisiti di risorse, processi, infrastrutture e finanziamenti necessari per rendere la valutazione di Lp(a) una pratica comune.

Metodi

Il questionario, composto da 23 domande, prevede principalmente risposte multiple ed è strutturato in tre principali ambiti di indagine:

- informazioni riguardanti il background e l'ambito clinico dei medici;
- domande specifiche rivolte ai medici che hanno dichiarato di non misurare regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica, al fine di comprendere le motivazioni o le barriere pratiche che impediscono di richiedere il test;
- domande specifiche rivolte ai medici che hanno dichiarato di misurare regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica, per approfondire l'approccio nella gestione dei pazienti a rischio cardiovascolare elevato.

La partecipazione dei medici al questionario è stata volontaria. Il consenso era implicito con la restituzione del questionario.

Tutte le risposte sono state gestite in modo anonimo. I risultati sono stati riassunti utilizzando frequenze e percentuali. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software Statistical Analysis System (versione 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA).

Risultati

Al sondaggio hanno risposto in totale 978 clinici di provenienza eterogenea: la maggior parte ha dichiarato di lavorare principalmente in ospedali territoriali o universitari (rispettivamente il 24.4% e il 22.3%), e il 39.2% e il 24.7% di essi erano cardiologi o medici di medicina interna (*Tabella 1*). L'origine geografica dei clinici partecipanti al sondaggio è illustrata nella *Figura 1*.

Secondo le esperienze personali dei partecipanti, la proporzione di clinici che misurano regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica è risultata essere del 32,1% (*Figura 2*).

Tra i clinici che non misurano la Lp(a) nella loro pratica clinica (N = 664), le motivazioni più comuni per non richiedere il test per la Lp(a) sono risultate essere il mancato rimborso da

Tabella 1 - Informazioni sul background e sull'ambito clinico dei medici che hanno partecipato al sondaggio.

Numero dei partecipanti	978
Ambito di pratica, %:	
Ospedale universitario	22,29%
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)	6,44%
Ospedale territoriale	24,44%
Specialista territoriale	12,17%
Centro specializzato in lipidologia	2,97%
Centro Specializzato in diabetologia	2,56%
Centro specializzato in cardiologia	5,42%
Altro	23,72%
Specializzazione, %:	
Cardiologia (Cardiologia clinica, Emodinamica, Elettrofisiologia, Cardiologia interventistica)	39,16%
Diabetologia	4,19%
Endocrinologia	6,24%
Lipidologia	1,53%
Medicina interna	24,74%
Altro	24,13%

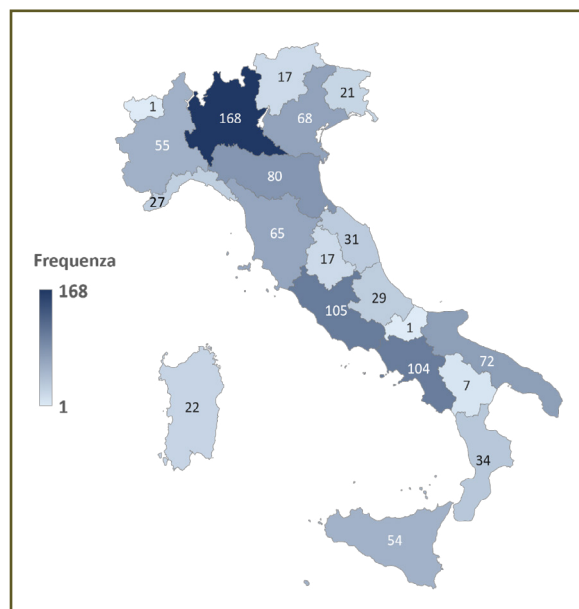


Figura 1 - Origine geografica dei clinici partecipanti al sondaggio.

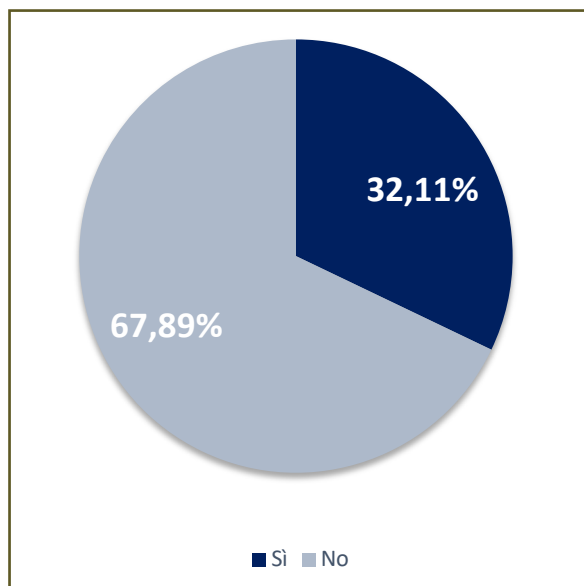


Figura 2 - Proporzione di clinici che misurano regolarmente la Lp(a) nella pratica clinica.

parte del Servizio Sanitario Nazionale, l'assenza di opzioni di trattamento per livelli elevati di Lp(a), l'indisponibilità del test per la Lp(a) e l'alto costo dell'esame di laboratorio (*Figura 3A*). Tra questi medici, la disponibilità di terapie specifiche per il trattamento di elevati livelli di Lp(a), la disponibilità del test di misurazione e raccomandazioni specifiche nelle linee guida favorirebbero l'inclusione della misurazione di Lp(a) nella loro pratica clinica (*Figura 3B*).

Tra coloro (N = 314) che misurano regolarmente la Lp(a), un'elevata percentuale dichiara di richiederne la misurazione per una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare (*Figura 4*).

Il sondaggio mostra una notevole variabilità nel valore soglia considerato dai clinici per la definizione di livello elevato di Lp(a) in relazione alla malattia ASCVD (*Figura 5*). La maggior

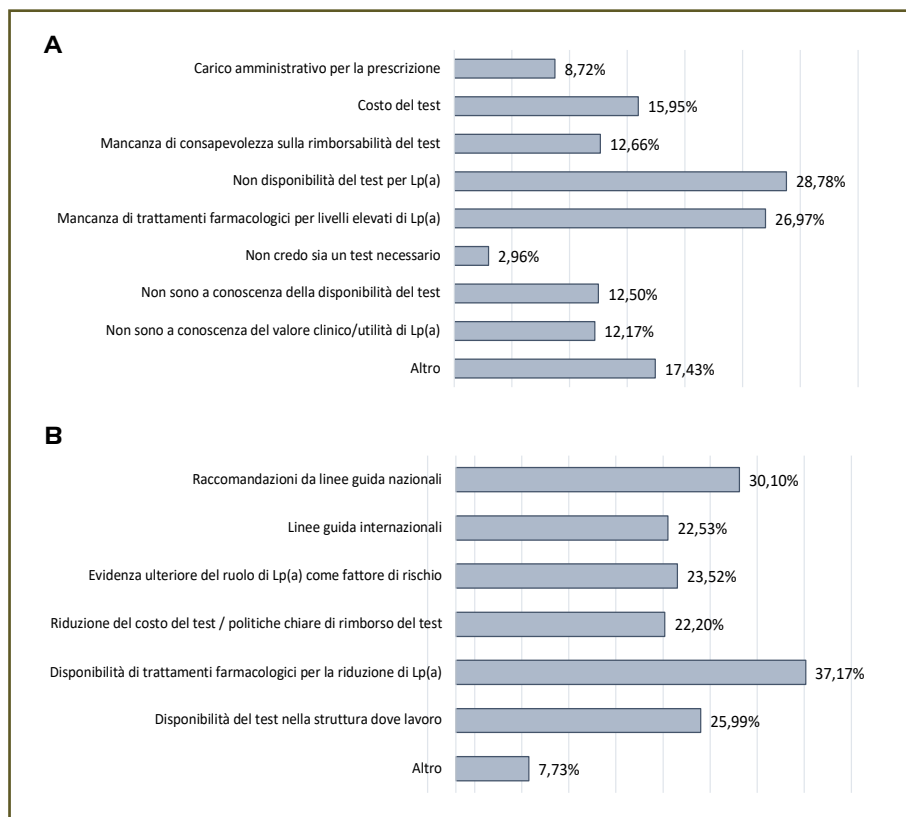


Figura 3

Tra i clinici che non misurano la Lp(a) nella loro pratica clinica, il pannello A mostra le ragioni per non richiedere il test per la Lp(a), mentre il pannello B mostra cosa i medici necessitano per iniziare a testare la Lp(a) nella pratica clinica. Ai clinici è stato consentito di fornire più risposte.

Figura 4

Informazioni aggiuntive per i clinici che misurano regolarmente la Lp(a) nella loro pratica clinica. Motivi per richiedere un test della Lp(a).

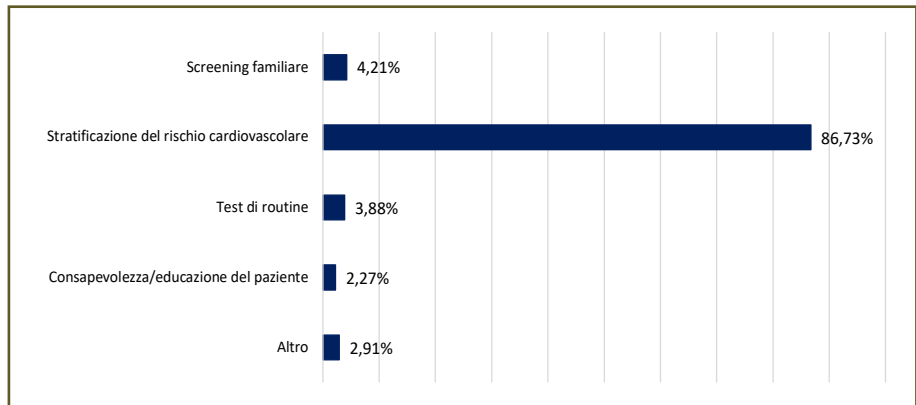


Figura 5

Proporzioni di clinici che considerano diversi livelli di Lp(a) come elevati in relazione alla malattia cardiovascolare aterosclerotica.

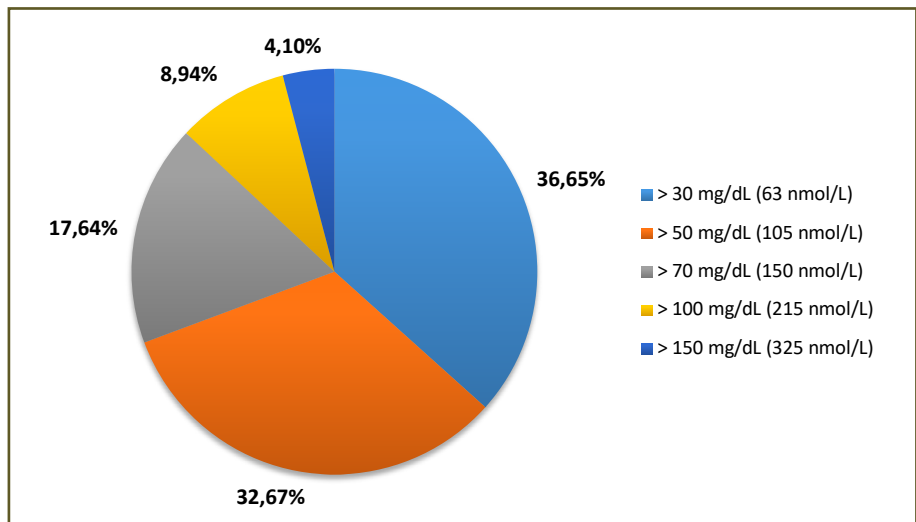
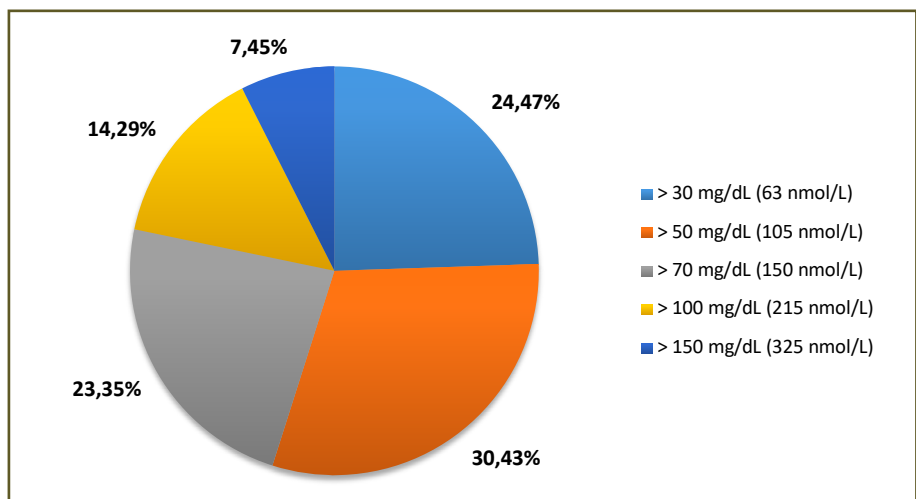


Figura 6

Proporzioni di clinici che modificano l'atteggiamento terapeutico in base ai diversi livelli di Lp(a) nella malattia cardiovascolare aterosclerotica.



parte dei clinici (36,7%) ritiene che un valore superiore a 30 mg/dL (63 nmol/L) sia da considerarsi elevato, mentre il 32,7% considera elevato un valore superiore a 50 mg/dL (105 nmol/L). Solo una minoranza considera valori più elevati come soglia, con il 17,64% che indica 70 mg/dL (150 nmol/L), l'8,94% che indica 100 mg/dL (215 nmol/L) e il 4,10% che considera elevato un valore di Lp(a) superiore a 150 mg/dL (325 nmol/L). La *Figura 6* mostra invece che la maggior parte dei clinici modifica l'atteggiamento terapeutico quando i livelli di Lp(a) superano i 50 mg/dL.

Tra le categorie di pazienti per le quali i clinici valuterebbero i livelli di Lp(a), la maggior parte (67,7%) ha dichiarato di ritenere importante la misurazione dei livelli di Lp(a) in pazienti con eventi cardiovascolari ricorrenti nonostante la riduzione del colesterolo LDL, seguita dal 64,2% che valuta i livelli di Lp(a) in pazienti con familiarità per eventi cardiovascolari precoci. Un numero significativo di clinici (48,6%) ritiene importante la misurazione della Lp(a) in pazienti con precedente infarto del miocardio e il 45,2% in quelli con ipercolesterolemia familiare. Complessivamente, solo il 44,2% dei clinici considera utile misurare Lp(a) almeno una volta nella vita di ogni paziente adulto.

Di fronte ad elevati livelli di Lp(a) nei pazienti con malattia ASCVD, la maggioranza dei clinici (69,2%) dichiara di intensificare il trattamento della dislipidemia, mentre il 48,7% dichiara di gestire attivamente gli altri fattori di rischio. Raccomandazioni sullo stile di vita sono fornite dal 37,4% dei clinici. Il 20,3% dei clinici invia i pazienti a un collega esperto di Lp(a), e una minoranza (4,8%) non intraprende nessuna azione.

Infine, la maggioranza dei clinici (76,4%) ha riferito di discutere con il paziente il risultato del test per Lp(a), spiegando le conseguenze cliniche di livelli elevati di Lp(a); di questi, circa il 61% raccomanda il test per Lp(a) anche ai familiari. Tra i clinici che optano per non discute-

re questi risultati con i pazienti, uno dei motivi più citati è la mancanza di un trattamento specifico per ridurre i livelli elevati di Lp(a). Questo aspetto è stato sottolineato dal 40,4% dei clinici, evidenziando una sfida significativa nella gestione di questo biomarcatore.

Discussione

Basandosi sui risultati del sondaggio qui riportato, emerge una panoramica dettagliata delle pratiche e delle opinioni dei clinici riguardo alla Lp(a) nella gestione della malattia ASCVD.

Il sondaggio ha coinvolto un vasto campione di medici provenienti da diversi centri, con una predominanza di medici che lavorano in ospedali territoriali e universitari. La specializzazione più comune tra i partecipanti è la cardiologia, seguita dalla medicina interna. Questo riflette una rappresentazione diversificata di professionisti che gestiscono pazienti con malattie cardiovascolari, contribuendo a fornire un quadro comprensivo di esperienze e pratiche cliniche.

Uno degli aspetti chiave evidenziati dallo studio è la varietà di approcci nella misurazione e nella gestione della Lp(a) tra i clinici. Mentre il 32,1% dei partecipanti ha indicato di misurare regolarmente la Lp(a), una significativa percentuale ha citato ostacoli come il costo elevato degli esami e la mancanza di rimborso come motivazioni per non eseguire regolarmente questo test. Questo sottolinea la necessità di migliorare l'accessibilità e la disponibilità del test per la Lp(a) nei vari contesti clinici, soprattutto considerando il potenziale impatto dei livelli elevati di Lp(a) sullo sviluppo delle malattie cardiovascolari (9).

Inoltre, la variabilità nelle soglie utilizzate per definire livelli elevati di Lp(a) tra i clinici riflette la mancanza di un consenso chiaro nelle linee guida cliniche. La maggior parte dei medici che hanno partecipato a questo sondaggio tende a considerare livelli più bassi (superiori a 30 mg/dL o 50 mg/dL) come indicativi di ri-

schio elevato, riflettendo una maggiore prudenza nell'identificare pazienti a rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Questo può suggerire un'attenzione crescente verso l'importanza di monitorare livelli relativamente bassi di Lp(a) come parte della gestione del rischio cardiovascolare e presenta un'opportunità per sviluppare criteri standardizzati che possano guidare una gestione più uniforme e basata sull'evidenza dei pazienti con elevati livelli di Lp(a) (5).

Molto interessanti sono i risultati del sondaggio sulla gestione da parte dei clinici dei livelli elevati di Lp(a). Questi dati indicano che la strategia prevalente tra i clinici per gestire livelli elevati di Lp(a) consiste nell'intensificare il trattamento delle dislipidemie e gestire complessivamente i fattori di rischio cardiovascolare. Le raccomandazioni sullo stile di vita sono anch'esse considerate una componente importante del management. Tuttavia, una parte significativa dei clinici sente la necessità di consultare esperti, suggerendo che potrebbe esserci un bisogno di ulteriori conoscenze o supporto specialistico in quest'area. La percentuale ridotta di clinici che non intraprendono azioni suggerisce una consapevolezza diffusa dell'importanza di affrontare i livelli elevati di Lp(a) nella gestione delle malattie cardiovascolari (10).

Nella pratica medica contemporanea, la comunicazione efficace dei risultati dei test per Lp(a) riveste un ruolo cruciale nel fornire una

cura personalizzata e razionale (11). Tuttavia, è interessante notare che alcuni clinici riferiscono di non discutere questi risultati con i pazienti principalmente per l'assenza di un trattamento specifico per ridurre i livelli elevati di Lp(a). Probabilmente, questi medici ritengono difficile riferire ad un paziente la presenza di un fattore di rischio senza poter fornire un approccio per contrastarlo. Questa evidenza rende cruciale la formazione e l'aggiornamento del personale medico rispetto alle alternative al momento disponibili per contrastare l'incremento di rischio cardiovascolare associato ad elevati livelli di Lp(a). L'intensificazione del controllo degli altri fattori di rischio noti è al momento l'unica strategia, e la promozione di questo approccio deve diventare un'urgenza per le società scientifiche, affinché producano e diffondano linee guida condivise.

Guardando al futuro, è cruciale integrare la misurazione della Lp(a) nella pratica clinica per migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare e ottimizzare le terapie preventive. Questo studio evidenzia l'importanza di un approccio integrato e multidisciplinare nella gestione della Lp(a), enfatizzando la necessità di innovazioni nelle pratiche diagnostiche e terapeutiche che possano promuovere una riduzione degli eventi cardiovascolari. L'evoluzione continua nella ricerca e nella pratica clinica sarà essenziale per affrontare efficacemente questa componente critica della patologia cardiovascolare.

RIASSUNTO

Premesse. La lipoproteina(a) [Lp(a)] rappresenta un biomarcatore recente ma limitatamente utilizzato nell'ambito della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Obiettivi. Esplorare l'implementazione clinica della misurazione della Lp(a) nei contesti ospedalieri e specialistici in Italia.

Metodi. Un questionario anonimo on-line ha esaminato le abitudini dei clinici italiani nella misurazione della Lp(a). L'indagine è stata suddivisa in tre ambiti: 1) informazioni sull'ambito clinico dei medici, 2) domande per i medici che hanno dichiarato di non misurare la Lp(a), al fine di comprendere le ragioni per cui non richiedono il test, e 3) domande per i medici che misurano la Lp(a), per indagarne l'utilizzo nella gestione dei pazienti.

Risultati. Sono pervenute 978 risposte. Il 63,1% dei medici ha dichiarato di operare in un ospedale o in un IRCCS; il 12,2% ha dichiarato di essere uno specialista territoriale. Il 32,1% dei clinici ha dichiarato di misurare regolarmente la Lp(a). Tra coloro che non misurano Lp(a), Le principali barriere all'implementazione includono il costo elevato e la limitata disponibilità del test. Il valore soglia per la definizione di livelli elevati di Lp(a) varia notevolmente tra i professionisti, con il 36,7% che considera elevati livelli superiori a 30 mg/dL e il 32,7% livelli superiori a 50 mg/dL. La gestione clinica dei pazienti con elevata Lp(a) include principalmente l'intensificazione della terapia ipolipemizzante (69,2%), la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare (48,7%) e raccomandazioni sullo stile di vita (37,4%).

Conclusioni. Il sondaggio evidenzia l'eterogeneità nell'approccio alla gestione di elevati livelli di Lp(a) tra i clinici italiani, sottolineando l'importanza di linee guida chiare e di una maggiore accessibilità al test per ottimizzare la stratificazione del rischio cardiovascolare e migliorare gli esiti clinici.

Parole chiave: *Lipoproteina (a); Malattia cardiovascolare aterosclerotica; Clinici; Gestione del rischio cardiovascolare; Comunicazione con il paziente.*

Bibliografia

1. Della Corte V, Todaro F, Cataldi M, Tuttolomondo A. Atherosclerosis and Its Related Laboratory Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 24; 24 (21): 15546. doi: 10.3390/ijms242115546. PMID: 37958528; PMCID: PMC10649778.
2. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022 Jul 1; 7 (7): 760-769. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0987. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2022 Jul 1; 7 (7): 776. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2074. PMID: 35583875.
3. Jauhiainen M, Metso J, Koskinen P, Ehnholm C. Characterization of the enzyme activity of human plasma lipoprotein (a) using synthetic peptide substrates. *Biochem J.* 1991 Mar 1; 274 (Pt 2): 491-496. doi: 10.1042/bj2740491. PMID: 1826080; PMCID: PMC1150165.
4. Kronenberg F. Lipoprotein(a). *Handb Exp Pharmacol.* 2022; 270: 201-232. doi: 10.1007/164_2021_504. PMID: 34196811.
5. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, Dweck MR, Koschinsky M, Lambert G, Mach F, McNeal CJ, Moriarty PM, Natarajan P, Nordestgaard BG, Parhofer KG, Virani SS, von Eckardstein A, Watts GF, Stock JK, Ray KK, Tokgözoğlu LS, Catapano AL. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Oct 14; 43 (39): 3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361. PMID: 36036785; PMCID: PMC9639807.
6. Koschinsky ML, Marcovina SM. Lipoprotein(a): structural implications for pathophysiology. *Int J Clin Lab Res.* 1997; 27 (1): 14-23. doi: 10.1007/BF02827238. PMID: 9144023.
7. Enkhmaa B, Anuurad E, Zhang W, Tran T, Berglund L. Lipoprotein(a): genotype-phenotype relationship and impact on atherogenic risk. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011 Dec; 9 (6): 411-418. doi: 10.1089/met.2011.0026. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21749171; PMCID: PMC3225061.
8. Catapano AL, Daccord M, Damato E, Humphries SE, Neely RDG, Nordestgaard BG, Pistollato M, Steinhagen-Thiessen E. How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? *Atherosclerosis.* 2022 May; 349: 136-143. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.013. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35292153.
9. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, Tosoni LM, Cerato C, Pellicori F, Altamura N, Pirulli A, Zaccari M, Biasinutto C, Roni C, Fiotti N, Schincariol P, Mangogna A, Biolo G. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Sep 6; 20 (18): 6721. doi: 10.3390/ijerph20186721. PMID: 37754581; PMCID: PMC10531345.
10. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, Boatwright W, Ballantyne CM. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol.* 2024 Apr 3; 18:100651. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651. PMID: 38646021; PMCID: PMC11031736.
11. Kelsey MD, Mulder H, Chiswell K, Lampron ZM, Nilles E, Kulinski JP, Joshi PH, Jones WS, Chamberlain AM, Leucker TM, Hwang W, Milks MW, Paranjape A, Obeid JS, Linton MF, Kent ST, Peterson ED, O'Brien EC, Pagidipati NJ. Contemporary patterns of lipoprotein(a) testing and associated clinical care and outcomes. *Am J Prev Cardiol.* 2023 Mar 1; 14: 100478. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100478. PMID: 37025553; PMCID: PMC10070377.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

ACC 2024

MANUELA CASULA

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

*Nel mese di marzo 2024, si è tenuto a Chicago il meeting annuale
dell'American College of Cardiology (ACC)*

Riduzione sostanziale dei trigliceridi con plozasiran: lo studio di fase 2 SHASTA-2

Nei pazienti con livelli di trigliceridi (TG) elevati e a rischio di pancreatite acuta, il farmaco sperimentale plozasiran ha determinato una sostanziale riduzione dei livelli di TG nello studio di fase 2 SHASTA-2.

Plozasiran è una terapia sperimentale a *RNA interfering* che ha come bersaglio la proteina apolipoproteina C-III (ApoC-III), che inibisce la capacità del fegato di eliminare i TG dall'organismo. Il farmaco agisce riducendo la produzione di ApoC-III, consentendo così al fegato di aumentare la clearance dei TG.

Lo studio SHASTA-2 ha incluso 229 pazienti con ipertrigliceridemia grave. Il loro livello medio di TG al basale era di 900 mg/dL. La maggior parte dei partecipanti presentava inoltre almeno tre dei seguenti fattori di rischio: elevato rischio o storia di malattie cardiovascolari, diabete, basso livello di colesterolo lipoproteico

ad alta densità (HDL-C) ed elevato indice di massa corporea.

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei quattro gruppi. Tre gruppi hanno ricevuto due iniezioni di plozasiran a tre dosaggi differenti (10 mg, 25 mg o 50 mg); il quarto gruppo ha ricevuto due iniezioni di placebo. La prima iniezione è stata effettuata il primo giorno e la seconda alla 12a settimana.

L'endpoint primario dello studio, ovvero la variazione dei livelli di TG a digiuno dall'inizio dello studio a 24 settimane, è stata del 74% nei pazienti trattati con plozasiran rispetto al 17% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. A 48 settimane, la riduzione media è stata del 58% nei pazienti che hanno ricevuto le dosi più elevate di plozasiran rispetto al 7% di quelli che hanno assunto il placebo. Oltre il 50% dei pazienti che assumevano dosi più elevate ha raggiunto livelli di TG inferiori a 150 mg/dL (l'intervallo normale) a 24 settimane.

È ora previsto uno studio di fase 3 con la dose di 25 mg.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula

manuela.casula@unimi.it

I primi risultati di olezarsen mostrano una riduzione del 50% dei trigliceridi, lo studio BRIDGE-TIMI 73a

Un nuovo farmaco, olezarsen, ha ridotto i TG di circa il 50% con una delle due dosi in studio rispetto al placebo e lo ha fatto con un basso rischio relativo di eventi avversi. Il farmaco ha inoltre prodotto miglioramenti significativi in diverse altre sottofrazioni lipidiche associate a un aumento del rischio cardiovascolare (CV), tra cui ApoC-III, colesterolo delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), ApoB e colesterolo non-LDL. Inoltre, i livelli di colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) sono risultati significativamente aumentati. L'effetto è stato riscontrato in tutti i sottogruppi valutati, comprese le donne e i pazienti con diabete, obesità ed elevati valori di TG sia gravi che moderati al basale.

Olezarsen è un oligonucleotide antisense coniugato con N-acetilgalattosamina che ha come bersaglio l'RNA messaggero di APOC3. I risultati di questo studio randomizzato, denominato BRIDGE-TIMI 73a, sono coerenti con altre evidenze che dimostrano che l'inibizione dell'espressione di ApoC-III abbassa i livelli di TG e di altre sottofrazioni lipidiche in misura tale da predire un beneficio clinico.

In questo studio, 154 pazienti in 24 siti del Nord America sono stati randomizzati 1:1 a 50 o 80 mg di olezarsen. I pazienti di ciascuna coorte sono stati poi randomizzati in rapporto 3:1 alla terapia attiva o al placebo. Tutte le terapie sono state somministrate per iniezione sottocutanea una volta al mese.

I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'ipertrigliceridemia moderata, definita come un livello di 150-499 mg/dL, e un rischio CV elevato o se avevano un'ipertrigliceridemia grave (≥ 500 mg/dL). L'endpoint primario era la variazione dei TG a 6 mesi.

Le riduzioni dei TG sono state del 49,1% per la dose da 50 mg e del 53,1% per la dose da 80 mg rispetto a nessun cambiamento significati-

vo nel gruppo placebo. Nei soggetti con ipertrigliceridemia moderata, i livelli normali di TG, definiti come < 150 mg/dL, sono stati raggiunti a 6 mesi nell'85,7% e nel 93,3% dei gruppi con dosi di 40 e 80 mg, rispettivamente. Rispetto a queste riduzioni, la normalizzazione è stata osservata solo nell'11,8% dei pazienti con placebo.

Gli enzimi epatici sono risultati significativamente elevati per entrambe le dosi di olezarsen rispetto al placebo, ma l'incidenza di innalzamento di oltre 3 volte il limite superiore di normalità non ha raggiunto la significatività con entrambe le dosi di olezarsen rispetto al placebo. In una minoranza di pazienti sono state osservate riduzioni della conta piastrinica e della funzionalità renale, ma in genere erano gestibili. Non vi è stato alcun impatto sui livelli di A1c. Negli studi di estensione in corso è prevista un'ulteriore valutazione della variazione della funzione epatica.

L'angioplastica coronarica preventiva per le placche vulnerabili riduce gli eventi cardiaci: il trial PRIVENT

Nei pazienti con placche vulnerabili non limitate dal flusso, l'intervento coronarico percutaneo (PCI) più la terapia medica ottimale ha ridotto il rischio di eventi cardiaci avversi e di morte rispetto alla sola terapia medica ottimale.

Lo studio PREVENT è uno studio randomizzato controllato in aperto condotto su 1606 pazienti in 15 ospedali di ricerca in Corea del Sud, Giappone, Taiwan e Nuova Zelanda. I pazienti con placche coronariche vulnerabili non limitanti il flusso (riserva frazionale di flusso $> 0-80$) sono stati assegnati in modo casuale a PCI più terapia medica ottimale o a terapia medica ottimale da sola, stratificata in base allo stato di diabete e all'esecuzione di PCI in un vaso target non in studio. Dopo la PCI, tutti i pazienti hanno ricevuto una doppia terapia antiplastrinica per almeno 6 o 12 mesi. La terapia medica ottimale per entrambi i gruppi comprendeva modifiche dello stile di vita e una te-

rapia medica intensiva, indirizzata dalle linee guida, per la prevenzione secondaria. La terapia con statine ad alto dosaggio era fortemente raccomandata, ma è stata lasciata a discrezione degli sperimentatori locali.

L'esito primario era l'insufficienza del vaso bersaglio, un composito di morte per cause cardiache, infarto a carico del vaso bersaglio, rivascolarizzazione del vaso bersaglio causata da ischemia o ospedalizzazione per angina instabile o progressiva a 2 anni. Complessivamente, il 97% dei pazienti ha completato il follow-up di 2 anni. L'esito primario si è verificato in tre pazienti (0,4%) nel gruppo PCI e in 27 pazienti (3%-4%) nel gruppo terapia medica. Nell'analisi post hoc, il tasso composito di morte per qualsiasi causa o infarto a carico del vaso bersaglio era costantemente inferiore a 2 anni con la PCI preventiva rispetto alla sola terapia medica ottimale, così come il tasso composito di morte per cause cardiache o infarto a carico del vaso bersaglio.

Un'applicazione basata sul web consente l'uso di statine senza prescrizione medica: lo studio TACTiC

Un nuovo studio suggerisce che l'uso di un'applicazione internet per determinare l'idoneità e l'accesso a una statina senza prescrizione medica potrebbe ampliare il numero di pazienti in prevenzione primaria che assumono questi farmaci e portare a una riduzione dei successivi eventi cardiovascolari maggiori. Nello studio TACTiC, l'uso dell'applicazione è riuscito a identificare i soggetti idonei e ha portato a una riduzione media del 35% del colesterolo LDL dopo 6 mesi di trattamento con rosuvastatina 5 mg.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se l'uso di un'applicazione potesse identificare i soggetti idonei all'accesso alle statine senza prescrizione. L'applicazione testata è stata sviluppata sulla base delle linee guida della FDA e calcola il rischio di malattia cardiovascolare a 10

anni e l'idoneità all'uso di statine sulla base dell'inserimento di informazioni sui livelli di colesterolo e di pressione sanguigna, sui farmaci concomitanti e su precedenti eventi cardiovascolari. Se l'utente non conosceva i propri livelli di colesterolo e di pressione sanguigna, gli venivano fornite istruzioni su come ottenere queste informazioni. L'applicazione forniva quindi uno dei tre risultati: che una statina (rosuvastatina 5 mg) era indicata, che non era appropriata o che l'individuo doveva parlare con il proprio medico (se aveva bisogno di una dose maggiore). I pazienti che erano stati identificati come idonei a ricevere una statina potevano quindi creare un account e acquistare una fornitura iniziale di 90 giorni di rosuvastatina da 5 mg al giorno, che poteva essere riordinata in seguito.

Lo studio ha arruolato 1196 partecipanti; l'età media era di 63 anni e il 40% erano donne. Dopo aver effettuato l'autovalutazione, i partecipanti sono stati intervistati da un medico in cieco che ha stabilito se soddisfacevano i criteri per la terapia con statine. Al termine della fase di trattamento, sono stati programmati per una visita virtuale finale e intervistati nuovamente da un medico.

La concordanza tra l'autovalutazione e la valutazione del medico è stata elevata, mostrando un accordo rispettivamente nel 90,7% dei casi al basale e nel 98,1% dei casi alla valutazione finale della fase di trattamento.

I partecipanti hanno inoltre registrato una riduzione significativa del 35% del colesterolo LDL a 6 mesi, rispetto a una media di 140 mg/dL al basale. Non si sono verificati eventi avversi gravi correlati all'uso delle statine, sebbene il 3% dei pazienti abbia interrotto il trattamento a causa di disturbi muscolo-scheletrici.

Un nuovo inibitore di PCSK9 ha ridotto del 50% il colesterolo LDL: il trial LIBerate-HR

Lerodalcibep, un nuovo inibitore di terza generazione della proproteina convertasi subtili-

sina/kexina di tipo 9 (PCSK9), ha ridotto il colesterolo LDL (LDL-C) di oltre il 50% dopo 1 anno in pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD) o con malattia conclamata. Il 90% dei pazienti che hanno ricevuto lerodalcibep ha raggiunto obiettivi più stringenti in termini di LDL-C, contro solo il 16% di quelli che hanno ricevuto il placebo, nonostante il trattamento concomitante con una statina o una statina più ezetimibe.

LIBerate-HR ha incluso 922 pazienti con CVD o a rischio elevato o molto elevato di infarto miocardico o ictus in 66 centri di 11 Paesi. Oltre la metà (52%) rientrava nella categoria ad alto rischio. L'età media dei partecipanti era di 64,5 anni, il 77% era di razza bianca e circa il 45% erano donne. Circa l'84% assumeva una statina, il 17% ezetimibe, un quarto aveva il diabete e il 10% era affetto dalla più grave ipercolesterolemia familiare ereditaria (FH). La media di LDL-C al basale era di 116,9 mg/dL nel gruppo placebo e 116,3 mg/dL nel gruppo di trattamento.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere iniezioni sottocutanee mensili da 300 mg (1,2 ml) di lerodalcibep (n = 615) o placebo (n = 307) per 52 settimane. Lerodalcibep viene somministrato come iniezione mensile a basso dosaggio ed è più conveniente rispetto ad altre opzioni per la riduzione dell'LDL-C. Può essere somministrato per via sottocutanea una volta al mese e che può essere conservato a temperatura ambiente, facilitando i pazienti che necessitano di spostarsi con frequenza.

Rispetto al placebo, lerodalcibep ha ridotto l'LDL-C del 56,19% alla settimana 52 e del 62,69% alla media delle settimane 50/52. Le riduzioni assolute sono state di 60,6 mg/dL alla settimana 52 e di 74,5 mg/dL alla settimana media 50/52. Tutti i sottogruppi hanno tratto lo stesso beneficio dall'intervento. La maggior parte dei pazienti ha raggiunto i nuovi e più severi obiettivi di LDL-C raccomandati dalle linee guida. Circa il 94% di tutti i pazienti ha ottenuto una riduzione del 50% o più dell'LDL-C rispetto

al 19% del placebo. Queste percentuali erano del 90% rispetto al 12% per i pazienti ad alto rischio di CVD e del 96% rispetto al 21% per i pazienti con CVD o rischio molto elevato di CVD. Il trattamento ha inoltre ridotto il colesterolo non-HDL del 47%, l'ApoB del 43% e la Lp(a) del 33%.

Lerodalcibep è stato ben tollerato, con un numero di pazienti con almeno un evento avverso simile a quello del placebo (71,6% vs 68,1%), così come il numero di pazienti con almeno un evento avverso grave (12,4% vs 13,4%).

Semaglutide benefico nei pazienti con HFpEF e diabete: il trial STEP-HFpEF DM

Iniezioni settimanali dell'agonista del recettore del peptide glucagone-simile (GLP-1) semaglutide alleviano i sintomi nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF), obesità e diabete, proprio come avviene in pazienti simili senza diabete, secondo i risultati di uno studio che probabilmente amplierà le indicazioni approvate del farmaco.

Nello STEP-HFpEF DM, 616 pazienti adulti con un indice di massa corporea > 30 e HFpEF, definita come frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 45\%$, sono stati randomizzati a semaglutide o placebo somministrati in una fase di dose-escalation di 16 settimane. A questa sono seguite 36 settimane di terapia assegnata, che nel braccio sperimentale era costituita da semaglutide alla dose target di 2,4 mg settimanali.

I pazienti dovevano aver avuto almeno un ricovero per HF nei 12 mesi precedenti e avere livelli anormali di peptidi natriuretici al basale. Al termine dello studio, è stato riscontrato un vantaggio altamente significativo in termini di qualità della vita (QOL), misurata con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), a favore di semaglutide.

Anche la riduzione del peso corporeo, end-

point co-primario, è stata osservata in entrambi i gruppi, ma è risultata significativamente maggiore in quelli assegnati a semaglutide (-9,8% contro -3,4%; $p < 0,001$). Complessivamente, nel corso del follow-up si sono verificati solo 7 eventi di insufficienza cardiaca (ospedalizzazione o visita urgente per HF) nel gruppo semaglutide contro i 18 del gruppo placebo.

Inclisiran riduce meglio il colesterolo LDL a lungo termine: lo studio VICTORION-INITIATE

In un nuovo studio di “real world”, l’abbassamento del colesterolo con una strategia che utilizza l’RNA *interfering* inclisiran ottenuto nel primo periodo di trattamento ha portato a una riduzione significativamente migliore del colesterolo LDL (LDL-C) a lungo termine rispetto alle cure abituali nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Inclisiran, che inibisce la produzione epatica di proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) e aumenta l’espressione del recettore LDL-C e la clearance del LDL, ha dimostrato di ridurre i livelli di LDL-C di circa il 50% con un regime di dosaggio sottocutaneo biennale.

Lo studio VICTORION-INITIATE ha confrontato la strategia *inclisiran first*, che prevede l’aggiunta immediata di inclisiran nel caso in cui i pazienti non riescano a raggiungere un valore di LDL-C < 70 mg/dL nonostante la somministrazione di statine alla massima dose tollerata, con la terapia abituale in pazienti con ASCVD in contesti clinici rappresentativi degli Stati Uniti.

Lo studio ha coinvolto 450 pazienti con una storia di ASCVD e con LDL-C > 70 mg/dL o colesterolo non-HDL > 100 mg/dL e trigliceridi a digiuno < 500 mg/dL che stavano ricevendo una terapia con statine alla massima dose tollerata o che avevano un’intolleranza documentata alle statine. I pazienti avevano un’età mediana compresa tra i 60 e i 60 anni, il 30% era di

senso femminile, il 12%-14% era afroamericano, il 14%-17% era latinoamericano e il 25% aveva una storia di intolleranza alle statine. L’LDL-C medio al basale era di 97 mg/dL.

I risultati hanno mostrato che al giorno 330, la variazione media del LDL-C rispetto al basale è stata di -60,0% con la strategia *inclisiran first* rispetto a -7,0% con la cura abituale ($p < 0,001$).

La strategia non è risultata inferiore alle cure abituali in termini di interruzione delle statine. Infatti, i pazienti trattati con *inclisiran first* avevano meno probabilità di interrompere le statine (6% contro 16,7% nel braccio di cura abituale).

Al giorno 330, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel braccio *inclisiran first* ha raggiunto obiettivi di LDL-C < 70 mg/dL (81,8% vs 22,2%) o < 55 mg/dL (71,6% vs 8,9%) rispetto al braccio di cura abituale.

Empagliflozin non riesce a ridurre gli eventi dopo IMA: lo studio EMPACT-MI

Empagliflozin, un inibitore SGLT2, non ha mostrato un beneficio significativo nel ridurre la prima ospedalizzazione per HF o la morte per qualsiasi causa nei pazienti ad alto rischio di HF dopo un infarto miocardico acuto (IMA), nello studio randomizzato EMPACT-MI.

EMPACT-MI è stato uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, che ha coinvolto pazienti ricoverati per un IMA/IMA nei 14 giorni precedenti la randomizzazione.

Un totale di 3260 pazienti ha ricevuto 10 mg di empagliflozin al giorno e 3262 hanno ricevuto placebo. Il 75% dei pazienti era di sesso maschile, la metà aveva più di 65 anni e il 31% era affetto da diabete.

L’endpoint primario era un composito di ospedalizzazione per HF o morte per qualsiasi causa in un’analisi *time-to-first-event* durante un follow-up mediano di 17,9 mesi. I risultati hanno mostrato che empagliflozin non ha ridotto il rischio dell’evento composito. Il primo ricovero per HF o la morte per qualsiasi causa si sono verificati in 267 (8,2%) contro 298 (9,1%) dei pa-

zienti nei gruppi empagliflozin e placebo, rispettivamente, con tassi di incidenza di 5,9 e 6,6 eventi per 100 anni-paziente (hazard ratio 0,90; IC 95% 0,76-1,06; $p=0,21$).

Tuttavia, i partecipanti al trial hanno registrato una riduzione significativa del rischio relativo del 23% per quanto riguarda il primo ricovero per HF, mentre per quanto riguarda i ricoveri totali per HF (primi ricoveri e ricoveri ricorrenti per HF combinati) si è registrata una riduzione altamente significativa del rischio relativo del 33%.

Tra i pazienti che non stavano assumendo terapie per l'HF come diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e inibitori del recettore dell'angiotensina/nepirilina al momento della dimissione ospedaliera iniziale, quelli che assumevano empagliflozin avevano una probabilità significativamente inferiore di iniziare tali terapie entro 6 mesi rispetto a quelli che ricevevano placebo.

Il profilo di sicurezza di empagliflozin è risultato coerente con quello noto e non sono state rilevate differenze significative nel rischio di eventi avversi renali rispetto al placebo.

I ricercatori hanno anche eseguito una meta-analisi di tutti gli studi sull'HF con gli inibitori del SGLT2, mostrando una riduzione del 29% del rischio di primo ricovero per HF e una riduzione del 30% dei ricoveri totali per HF, risultati del tutto coerenti con quanto riscontrato nell'EMPACT-MI.

Nuovi dati mettono in discussione i beta-bloccanti dopo l'IMA con EF conservata: lo studio REDUCE-AMI

I beta-bloccanti sono stati un pilastro della terapia per i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione dopo un IMA, ma le persone che hanno avuto IMA minori e sopravvivono con una EF conservata potrebbero non necessitare di beta-bloccanti e lasciare l'ospedale con una prescrizione in meno, come suggerisce un ampio studio in aperto basato su un registro.

Lo studio REDUCE-AMI ha randomizzato 5020 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica dopo un IMA e con una EF del ventricolo sinistro pari o superiore al 50%, al trattamento a lungo termine con i beta-bloccanti metoprololo o bisoprololo o a nessuna terapia con beta-bloccanti.

Dopo un follow-up medio di 3,5 anni, il tasso di morte per tutte le cause o di IMA è stato del 7,9% nel gruppo dei beta-bloccanti e dell'8,3% nel gruppo senza questi farmaci.

Lp(a) legata a maggiori eventi CVD: riduzione del rischio con IPE

I livelli basali di lipoproteina (a), o Lp(a), sono fortemente associati agli eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) nei pazienti ad alto rischio con elevati livelli di TG in terapia con statine, secondo una nuova analisi post hoc dei dati dello studio REDUCE-IT, che ha anche mostrato come l'icosapent etile (IPE), una versione raffinata dell'acido grasso omega-3 eicosapentaenoico (EPA), fosse associato a una riduzione di questo rischio in una gamma di livelli di Lp(a).

Lo studio multicentrico REDUCE-IT ha confrontato l'IPE con il placebo in soggetti affetti da malattie CV o diabete e altri fattori di rischio cardiovascolare, oltre che da TG elevati nonostante la terapia con statine.

Questa nuova analisi ha incluso 7026 pazienti del trial REDUCE-IT, con un'età media di circa 64 anni, che hanno effettuato valutazioni della Lp(a) al basale. La concentrazione mediana al basale era di 11,6 mg/dL. I partecipanti sono stati seguiti per una mediana di 4,9 anni. I dati hanno mostrato relazioni significative con il primo e il numero totale di MACE ($p<0,0001$). Inoltre, il rischio di MACE aumentava sempre di più all'aumentare della Lp(a) basale, con un valore soglia a 50 mg/dL. Lo studio ha dimostrato che l'effetto terapeutico dell'IPE è coerente a diverse concentrazioni di Lp(a).

