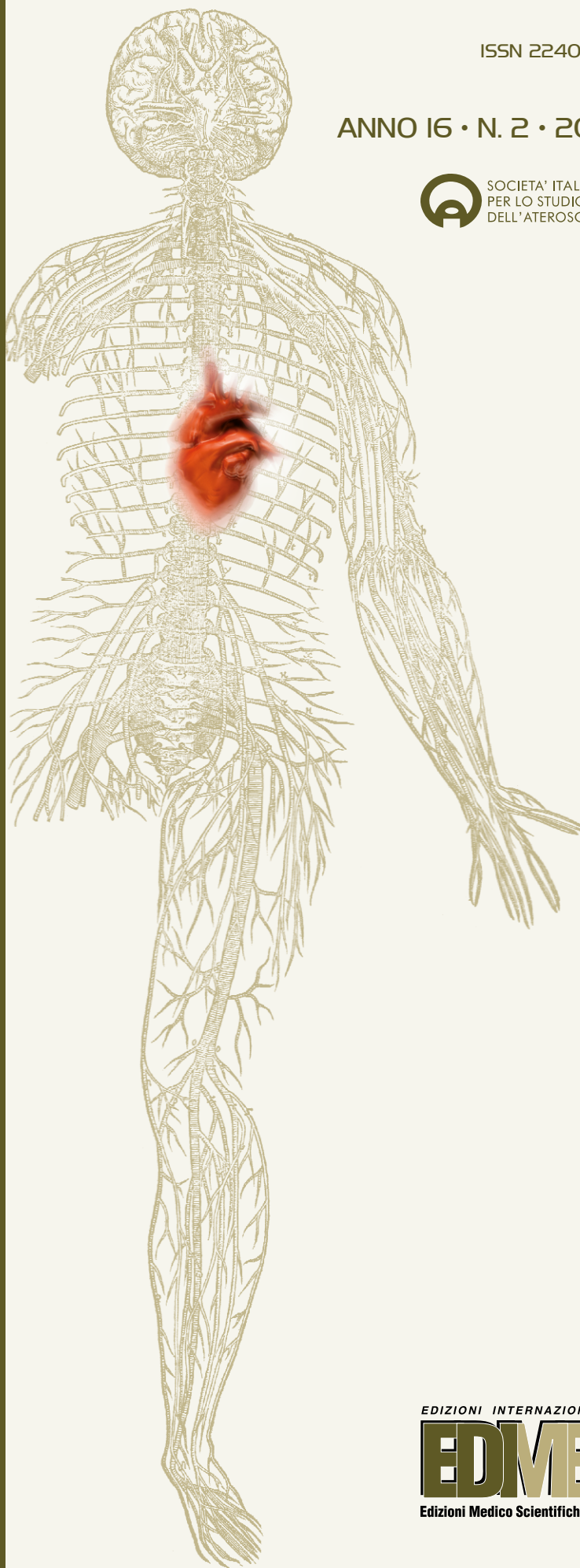




GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

ANNO 16 • N. 2 • 2025

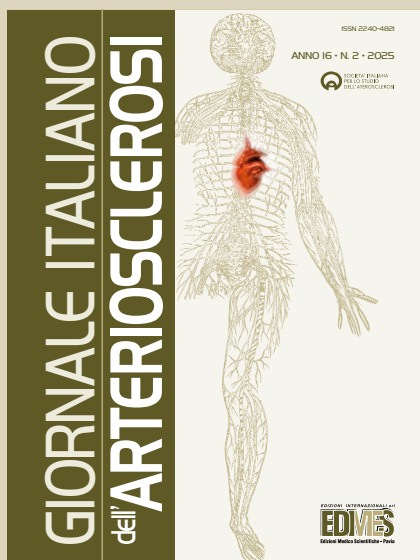


SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



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

Direttore scientifico
A.L. Catapano (Milano)

Editore
F. Angelico (Roma)

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

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

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

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

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

Segreteria editoriale
E. Loggia
R. Zecca
Via Balzaretto, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it; GIA@sisa.it

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

Anno 16 • N. 2 • 2025

SOMMARIO

■ CONSENSUS

- Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap
per la gestione del paziente** 7 ▶
- Lipoprotein(a) and cardiovascular risk: a roadmap
for patient management**
- A.L. Catapano, P. Perrone Filardi, F. Oliva, L. Agnello, A. Baragetti,
M. Berteotti, C. Bilato, P. Calabrò, A. Cesaro, A.M. Gori, R. Marcucci,
M. Ciaccio

■ FISIOPATOLOGIA

- Ruolo delle citochine infiammatorie nella patogenesi
dell'aterosclerosi** 32 ▶
- Role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis**
- V. Cassano, V. De Filippis, G. Armentaro, G. Severini, C.A. Pastura,
A. Sciacqua

■ TERAPIA

- Predittori e benefici dell'inizio della terapia ipolipemizzante
dopo un evento aterosclerotico** 43 ▶
- Predictors and benefits of initiating lipid-lowering therapy following
an atherosclerotic event**
- E. Olmastroni, M. Casula, S. Scotti, S. Xie, F. Galimberti, A.L. Catapano

■ NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

- Telemedicina nei centri di dislipidemia: l'esperienza
dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova** 52 ▶
- Telemedicine in Dyslipidemia Centers: The Experience
of San Martino Polyclinic Hospital in Genoa**
- M. Tafuro, A. Bertolini, A. Vignati, G. Orsi, V.-O. Adeniji, S. Sukkar,
L. Pisciotta

■ FISIOPATOLOGIA

- LncRNAs come attori e biomarcatori nelle placche
aterosclerotiche** 56 ▶
- LncRNAs as players and biomarkers in atherosclerotic plaques**
- I. Veneruso, M.D. Di Taranto, V. D'argenio, G. Fortunato

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

- American College of Cardiology 2025** 66 ▶
- M. Casula

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

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)
Agostino Di Ciaula
(Appulo-Lucana)
Gabriella Iannuzzo (Campania)
Daniele Pastori (Lazio)
Alberto Corsini (Lombardia)
Katia Bonomo (Piemonte-
Liguria-Valle d'Aosta)
Antonio Manca (Sardegna)
Giuseppe Mandraffino
(Siculo-Calabria)
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 Balzaretti, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

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

Periodicità

Trimestrale

Scopi

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

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

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

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

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

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

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare

le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

Il frontespizio dovrà contenere:

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

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. Am J Epidemiol 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet 43: 943-949, 2006
Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

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

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

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

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

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

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

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

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

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

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

Casi clinici

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

Forum su Medicina, Scienza e Società

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

NOTE PER GLI AUTORI

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

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

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ CONSENSUS

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

Questo documento di consenso, prodotto dalla collaborazione di numerose società scientifiche nazionali operanti nel campo delle malattie cardiovascolari, affronta l'importante tema del ruolo della Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare. In particolare, vengono affrontati aspetti essenziali nella pratica clinica, quali l'importanza patogenetica della Lp(a) nel rischio cardiovascolare, la rilevanza della sua misurazione e, soprattutto, le modalità di utilizzo del dato laboratoristico nella stratificazione del rischio. Vengono inoltre descritte le limitazioni dei vari metodi di laboratorio per la determinazione della Lp(a) e le criticità cliniche e le indicazioni pratiche nella sua determinazione ai fini della valutazione del rischio cardiovascolare. Il documento prende infine in considerazione gli aspetti pratici nella gestione clinica dei soggetti con livelli elevati di Lp(a).

Lipoprotein(a) and cardiovascular risk: a roadmap for patient management

This consensus document, produced by the collaboration of several national scientific societies in the field of cardiovascular disease, addresses the important issue of the role of Lp(a) in assessing cardiovascular risk. Specifically, it addresses key aspects of clinical practice, such as the pathogenetic importance of Lp(a) in cardiovascular risk, the relevance of its measurement, and, above all, how to use laboratory data in risk stratification. It also describes the limitations of various laboratory methods for determining Lp(a) and practical guidelines for its determination for cardiovascular risk assessment. Finally, the document considers practical aspects of the clinical management of subjects with elevated Lp(a) levels.

■ FISIOPATOLOGIA

Ruolo delle citochine infiammatorie nella patogenesi dell'aterosclerosi

La rassegna descrive il ruolo delle citochine infiammatorie nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi. Vengono presentate le principali categorie delle citochine: interleuchine (IL), fattori di necrosi tumorale (TNF), interferoni (IFN), fattori di crescita trasformanti (TGF), fattori stimolatori delle colonie (CSF). Nella rassegna vengono descritte le diverse tipologie di citochine e il loro ruolo specifico nella patogenesi dell'aterosclerosi e i differenti meccanismi nei quali possono intervenire nei processi fisiopatologici coinvolti nella formazione della placca. Infine, viene discusso il possibile ruolo delle citochine infiammatorie come target terapeutico nell'ambito delle future strategie preventive delle malattie cardiovascolari.

Presentazione del numero

Role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis

The review describes the role of inflammatory cytokines in the development and progression of atherosclerosis. The main categories of cytokines are presented: interleukins (IL), tumour necrosis factors (TNF), interferons (IFN), transforming growth factors (TGF), colony-stimulating factors (CSF). The review describes the different types of cytokines and their specific role in the pathogenesis of atherosclerosis and the different mechanisms by which they can intervene in the physiological pathological processes involved in plaque formation. Finally, the possible role of inflammatory cytokines as a therapeutic target in future preventive strategies for cardiovascular diseases is discussed.

■ TERAPIA**Predittori e benefici dell'inizio della terapia ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico**

Questo studio sperimentale ha esaminato i tassi di prescrizione della terapia ipolipemizzante in 16.025 pazienti ospedalizzati per evento aterosclerotico e valutato gli effetti sulla mortalità ad un anno. Lo studio si basa sui dati amministrativi della Regione Lombardia. Sono stati analizzati i tassi di inizio della terapia ipolipemizzante entro 3 mesi dal ricovero e i fattori predittivi della prescrizione mediante regressione logistica multivariata. L'analisi conferma che solo circa il 60% dei soggetti, dopo la dimissione a seguito di un evento ASCVD, ha avviato una terapia ipolipemizzante. Le donne presentano una probabilità inferiore di circa il 27% rispetto agli uomini di ricevere una prescrizione. I soggetti con comorbidità multiple o in trattamento concomitante hanno una minore probabilità di iniziare il trattamento.

Predictors and benefits of initiating lipid-lowering therapy following an atherosclerotic event

This experimental study examined the rates of prescription of lipid-lowering therapy in 16,025 patients hospitalized for an atherosclerotic event and assessed the effects on mortality at 1 year. The study is based on administrative data from the Lombardy Region. Rates of initiation of lipid-lowering therapy within 3 months of hospitalization and predictors of prescription were analysed using multivariate logistic regression. The analysis confirms that only about 60% of subjects, after discharge following an ASCVD event, started a lipid-lowering therapy. Women are approximately 27% less likely than men to receive a prescription. Subjects with multiple comorbidities or on concomitant treatment are less likely to start treatment.

■ NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE**Telemedicina nei Centri di Dislipidemia:****L'Esperienza dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova**

Nell'ambito delle strategie terapeutiche volte al trattamento delle dislipidemie e alla prevenzione cardiovascolare, la telemedicina sta assumendo un ruolo sempre maggiore. Il lavoro descrive una interessante esperienza italiana realizzata da un gruppo multidisciplinare presso l'Ospedale San Martino di Genova. L'esperienza si è realizzata attraverso l'uso di una piattaforma sviluppata grazie alla collaborazione tra Liguria Digitale, A.Li.Sa e OneSYS, il gestionale sanitario in uso presso l'Ospedale San Martino. L'impiego della telemedicina ha portato numerosi vantaggi nella gestione clinica a distanza dei pazienti quali migliore aderenza alle terapie, maggiore responsabilizzazione dei pazienti, riduzione dei costi, ottimizzazione dei tempi e soddisfazione dei pazienti. Questi vantaggi sono risultati particolarmente evidenti per il monitoraggio e rinnovo del piano terapeutico nei pazienti in terapia con PCSK9-inibitori.

Presentazione del numero

**Telemedicine in Dyslipidaemia Centers:
The Experience of San Martino Polyclinic Hospital in Genoa**

In the context of therapeutic strategies aimed at treating dyslipidaemia and cardiovascular prevention, telemedicine is assuming an increasingly greater role. This paper describes an interesting Italian experience carried out by a multidisciplinary group at the San Martino Hospital in Genoa. The experience was carried out by a platform developed thanks to the collaboration between Liguria Digitale, A.Li.Sa and OneSYS, the healthcare management system in use at the San Martino Hospital. The use of telemedicine has brought numerous advantages in the remote clinical management of patients such as better adherence to therapies, greater patient responsibility, cost reduction, time optimization and patient satisfaction. These advantages were particularly evident for the monitoring and renewal of the therapeutic plan in patients undergoing therapy with PCSK9-inhibitors.

■ FISIOPATOLOGIA**lncRNAs come attori e biomarcatori nelle placche aterosclerotiche**

Nell'ambito dei meccanismi molecolari del processo aterogenico, i long non-coding RNAs (lncRNAs) hanno attratto l'attenzione dei ricercatori come possibili biomarcatori, anche se il loro ruolo nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi ancora non è ben definito. La loro conoscenza può divenire fondamentale per lo sviluppo di nuove strategie preventive e terapeutiche. La review analizza la relazione che esiste tra lncRNAs e aterosclerosi. In particolare, vengono descritti i lncRNAs coinvolti nei processi fisiopatologici legati all'aterosclerosi, quali lo stress ossidativo, l'infiammazione, il danno endoteliale, le alterazioni del metabolismo lipidico ecc., e quelli considerati possibili biomarcatori di eventi cardiovascolari quali l'insorgenza e progressione delle placche o lo sviluppo della malattia coronarica. Viene infine discusso il ruolo degli lncRNAs quali potenziali target di terapie innovative.

lncRNAs as players and biomarkers in atherosclerotic plaques

In the context of the molecular mechanisms of the atherogenic process, long non-coding RNAs (lncRNAs) have attracted the attention of researchers as potential biomarkers, even if their role in the development and progression of atherosclerosis is not yet well defined. Their knowledge may become fundamental for the development of new preventive and therapeutic strategies. The review analyzes the relationship between lncRNAs and atherosclerosis. In particular, the lncRNAs involved in the physiopathological processes related to atherosclerosis, such as oxidative stress, inflammation, endothelial damage, alterations in lipid metabolism, etc., and those considered possible biomarkers of cardiovascular events such as the onset and progression of plaques or the development of coronary artery disease, are described. Finally, the role of lncRNAs as potential targets of innovative therapies is discussed.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

Notizie dall'American College of Cardiology 2025

CONSENSUS

LIPOPROTEINA(a) E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UNA ROADMAP PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE

Lipoprotein(a) and cardiovascular risk: a roadmap for patient management

**ALBERICO L. CATAPANO^{1,2}, PASQUALE PERRONE FILARDI³,
FABRIZIO OLIVA⁴, LUISA AGNELLO⁵, ANDREA BARAGETTI^{1,2},
MARTINA BERTEOTTI⁶, CLAUDIO BILATO⁷, PAOLO CALABRÒ^{8,9},
ARTURO CESARO^{8,9}, ANNA MARIA GORI⁶, ROSSELLA MARCUCCI^{10,11},
MARCELLO CIACCIO^{12,13}**

¹ Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano;

² Centro per lo studio dell'aterosclerosi, IRCCS MultiMedica, Milano;

³ Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli;

⁴ U.O.C. Cardiologia 1-Emodinamica, Dipartimento Cardioracovaskolare "A. De Gasperis",
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;

⁵ Istituto di Biochimica Clinica, Biologia Molecolare Clinica e Medicina Clinica di Laboratorio,
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo;

⁶ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze;

⁷ U.O.C. Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza,

⁸ Dipartimento Cardiovascolare, U.O.C. Cardiologia Clinica, A.O.R.N. Sant'Anna
e San Sebastiano, Caserta;

⁹ Dipartimento di Medicina Traslationale, Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli", Napoli;

¹⁰ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

¹¹ S.O.D. Malattie Aterotrombotiche, A. O. U. Careggi, Firenze;

¹² Istituto di Biochimica Clinica, Biologia Molecolare Clinica e Medicina Clinica di Laboratorio,
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo,

¹³ Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico
"Paolo Giaccone", Palermo

Indirizzo per la corrispondenza

Alberico L. Catapano

alberico.catapano@unimi.it

A.L. Catapano, P. Perrone Filardi, F. Oliva, et al.

SUMMARY

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a plasma lipoprotein, characterized by structural elements common to low-density lipoproteins (LDL) such as apolipoprotein B-100 (apoB), but differing from them mainly due to the presence of apolipoprotein(a) [apo(a)], covalently bound to apoB.

In recent years, the interest in Lp(a) has grown considerably because numerous epidemiological, genetic, and biological evidence supports its causal role in cardiovascular disease. Its heterogeneous structural features, metabolic peculiarities, and the ability to transport biologically active and potentially pro-atherogenic, pro-inflammatory, and pro-thrombotic components make it a unique lipoprotein among those containing apoB.

Nowadays, Lp(a) is recognized as a key risk factor in cardiovascular risk assessment, due to its causal and independent role in the development of both atherosclerotic disease and aortic valve stenosis. The assessment of Lp(a), integrated with the other determinants of cardiovascular risk, is now considered unavoidable for proper clinical management and the recognition of new therapeutic targets. Consequently, the need to include Lp(a) in global cardiovascular risk assessment has emerged strongly, especially in individuals with a personal history of early or recurrent events, familial hypercholesterolemia, familial history of early events, and familial history of high Lp(a) levels.

In this guideline document, the result of collaboration between the main Italian scientific societies involved in cardiovascular disease management and laboratory medicine (SISA, SIC, ANMCO, and SIBioC), the pathogenetic role of lipoprotein(a) [Lp(a)] and the clinical relevance of its measurement are analyzed.

Keywords: *Lipoprotein a, low-density lipoprotein, cholesterol, cardiovascular risk, atherosclerosis.*

Introduzione

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è una molecola lipoproteica circolante nel plasma, con elementi strutturali comuni alle lipoproteine a bassa densità (LDL) come l'apolipoproteina B-100 (apoB), ma che si differenzia per la presenza della apolipoproteina(a) [apo(a)], legata covalentemente tramite un ponte disolfuro alla apoB (1). Le caratteristiche uniche della Lp(a) le conferiscono proprietà sia pro-aterogene che pro-trombotiche, rendendola una molecola di particolare interesse clinico e scientifico. Sebbene la sua funzione fisiologica non sia ancora completamente chiarita, si ipotizza che Lp(a) possa essere coinvolta nella riparazione dei tessuti danneggiati, nel trasporto di colesterolo e fosfolipidi ossidati e nel mantenimento dell'integrità strutturale delle pareti vascolari (2, 3). Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono associate, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL e da altri fattori di rischio tradizionali, in modo continuo ad un incremento significativo del rischio cardiovascolare, in particolare per patologie ate-

rosclerotiche, come la coronaropatia precoce, l'ictus ischemico ma anche la stenosi valvolare aortica calcifica (4, 5).

Negli ultimi anni, l'interesse nei confronti della Lp(a) è cresciuto considerevolmente grazie a evidenze epidemiologiche, genetiche e biologiche che ne supportano il ruolo causale nelle malattie cardiovascolari. Di conseguenza, è emersa con forza la necessità di includere la Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale, soprattutto nei soggetti con storia personale di eventi precoci o ricorrenti, ipercolesterolemia familiare, familiarità per eventi precoci o familiarità per elevati livelli di Lp(a).

In questo documento di indirizzo, elaborato grazie alla collaborazione tra società scientifiche di riferimento nel panorama nazionale — SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi), SIC (Società Italiana di Cardiologia), ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) e SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica) — viene affrontato il tema della lipoproteina(a) [Lp(a)] nella determinazione del rischio cardiovascolare e vengono indivi-

duati gli approcci metodologici migliori per la valutazione dei livelli circolanti della stessa. Non si tratta di una semplice revisione della letteratura, bensì di un documento strategico che intende fornire indicazioni operative, supportate dalle più recenti evidenze e linee guida internazionali, su aspetti essenziali della pratica clinica: l'importanza patogenetica della Lp(a) nel rischio cardiovascolare, la rilevanza della sua misurazione e, soprattutto, le modalità corrette di utilizzo del dato laboratoristico nella stratificazione del rischio.

Attraverso un'analisi critica e integrata delle conoscenze attuali, il documento risponde in maniera concreta a quesiti fondamentali per il medico clinico: quando, dove e perché misurare la Lp(a), e come interpretare in modo appropriato i valori ottenuti, con l'obiettivo ultimo di migliorare la gestione del rischio cardiovascolare residuo, ancora largamente insoddisfatto nella pratica quotidiana.

La sinergia tra società scientifiche diverse per ambiti di competenza rappresenta un valore aggiunto, garantendo una visione completa e multidisciplinare, orientata a tradurre la migliore scienza disponibile in strumenti pratici per il clinico e il laboratorista.

I. Struttura e metabolismo della Lp(a)

La apo(a) è composta da sequenze proteiche, chiamate “*kringles*”, strutturalmente molto simili al plasminogeno K-IV, che si ripetono fino a 40 volte. Il termine “*kringle*” deriva dalla loro forma ad anello intrecciato, simile a un dolce danese, ed influenzano la funzione ed i livelli di Lp(a). In particolare, in apo(a) sono presenti vari domini kringle IV e un kringle V, seguiti da un dominio catalitico inattivo simile alla serina proteasi. I kringles IV sono suddivisi in 10 sottotipi (designate K-IV da tipo 1 a tipo 10), ma il sottotipo IV-2 è quello che si ripete più volte, in modo variabile da individuo a individuo (*Figura 1*) (1). Rispetto al plasminogeno, apo(a) non presenta la sequenza di attivazione e ha un dominio proteasico inattivo (1).

I *kringles*, dal K-IV tipo 1 al tipo 10, presentano delle proprietà strutturali ben specifiche che determinano la variabilità della struttura e dei livelli circolanti di Lp(a).

Come rappresentato nella *Figura 1*, il K-IV di tipo 2 è presente nella struttura apo(a) in un numero variabile di copie identiche, ripetute da 2 fino a 40 volte. La variabilità nel numero di ripetizioni conferma il polimorfismo del gene *LPA* che codifica per apo(a) e giustifica

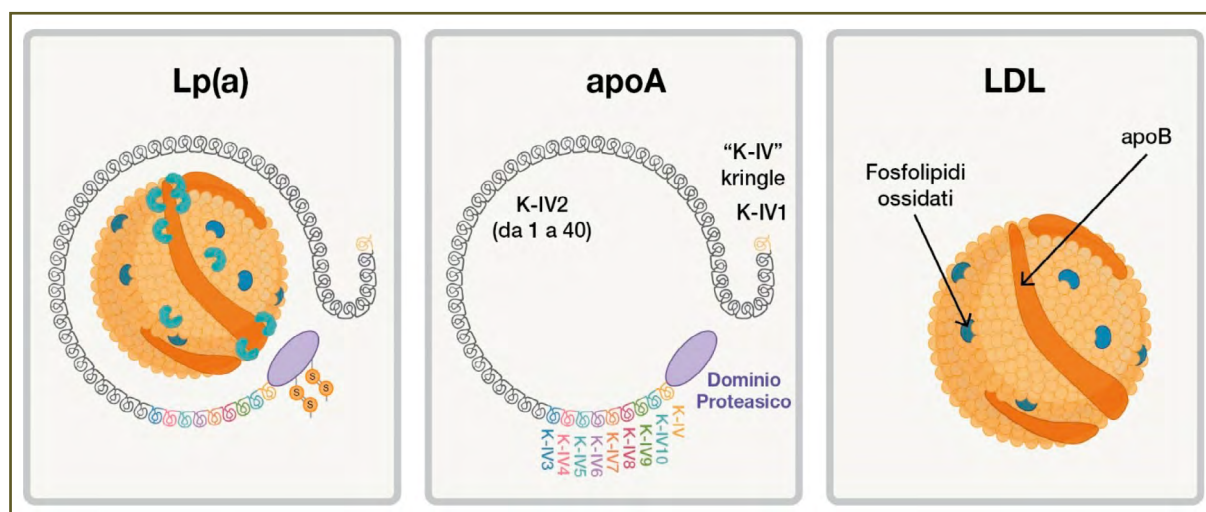


Figura 1 - Struttura e componenti principali della lipoproteina(a). Lp(a), lipoproteina (a); LDL, lipoproteina a bassa densità.

le diverse dimensioni delle molteplici isoforme di apo(a) (2-4).

Nei K-IV 7 e 8 sono presenti i siti di legame a livello della lisina, fondamentali per l'interazione non covalente tra apo(a) e ApoB. Tale interazione si aggiunge al legame disolfuro tra una cisteina presente sul kringle K-IV tipo 9 e una cisteina spaiata in posizione 4326 della struttura ApoB (2-4) (*Figura 1*).

Lipoproteina(a) è costituita dalla lipoproteina contenente l'apolipoproteina B (apoB) e apolipoproteina(a). La figura riassume, con i diversi colori, i *Kringle* (K-IV) che compongono apo(a). Il K-IV di tipo 2 (K-IV2) può ripetersi fino a 40 volte, in misura dipendente dalla struttura del gene LPA. Il doppio ponte disolfuro connette i K-IV di tipo 8 (K-IV8) e tipo 9 (K-IV9) con le sequenze ad alta affinità per la lisina presenti sulla struttura di ApoB. Il *kringle* K-IV tipo 10 è quello strutturalmente più simile al plasminogeno K-IV ed è caratterizzato dalla presenza di un sito di legame della lisina per mediare le interazioni con i residui di lisina e proteine, tra cui la fibrina (5, 6). Il sito di legame della lisina è anche essenziale per il legame con i fosfolipidi ossidati (7) ad attività pro-infiammatoria (8). I fosfolipidi ossidati (in azzurro) sono presenti principalmente nella zona di legame tra ApoA e ApoB.

A livello trascrizionale, l'espressione del gene *LPA* è regolata da molteplici fattori. Tra i fattori che regolano positivamente la trascrizione genica, si deve annoverare il recettore per gli estrogeni (ER- α) attivato dall'estradiolo che riconosce e si lega ad una regione *enhancer* estrogeno-dipendente (ERE) di 26 kb presente nel promotore del gene (9). Tra i fattori regolatori negativi sono stati identificati HNF1A (10), HNF3A (FOXA1) e GATA4 (11). Anche *Farnesoid X receptor* (FXR), implicato nel metabolismo biliare, può regolare negativamente l'espressione del gene *LPA* legando DR-1 *control element* localizzato nella regione -826 del gene LPA (12). Sono noti anche fattori coinvolti nei meccanismi infiammatori

che possono favorire l'espressione di *LPA*, tra i quali interleuchina 6 (IL-6), oppure inibirla, come *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) o il *Transforming Growth Factor beta* (TGF- β) (13).

Una volta trascritto il gene e sintetizzata la proteina, apo(a) è sottoposta a molteplici modificazioni post-traduzionali che ne regolano la secrezione. La N-glicosilazione e l'inibizione di proteasi avvengono nel passaggio della lipoproteina contenente apoB dal reticolo endoplasmatico al complesso Golgi; la calnexina agisce da chaperone di apo(a) nel reticolo endoplasmatico e ne previene la degradazione. I processi di lipidazione della Lp(a) sono comuni a quelli di tutte le alte lipoproteine contenenti apoB.

Nel passaggio dal reticolo endoplasmatico all'apparato di Golgi, la variabilità strutturale del K-IV tipo 2 determina una maggiore o minore possibilità di apo(a) di procedere nelle fasi di assemblaggio con la lipoproteina contenente apoB ed evitare il trasferimento al sistema proteasomale (14): un numero elevato di ripetizioni di K-IV tipo 2 determina un aumento del peso molecolare di apo(a) e una maggiore suscettibilità alla degradazione mediata da proteasoma, rispetto ad un numero minore di ripetizioni che produce una proteina dal peso molecolare inferiore e soggetta ad una minore degradazione (15, 16). I meccanismi regolatori alla base della degradazione di apo(a) non sono ancora stati descritti completamente, ma sono sicuramente determinanti per comprendere l'impatto del determinismo genetico sui livelli plasmatici di Lp(a).

In circolo, come tutte le altre lipoproteine contenenti apoB, Lp(a) può legarsi al recettore per le LDL (LDLR) (17) ed ai suoi recettori omologhi e non omologhi (recettore per le lipoproteine bassa densità molto bassa (VLDL) (18), LRP1-LDL *receptor related protein 1* (LRP1) (19), recettore 1 dell'asialoglicoproteina (ASGR1) (20), recettore scavenger di classe B e tipo 1 (SR-B1)) (20, 21) e recettore del plasminogeno. Inoltre, vi è evidenza

che Lp(a) possa legarsi ad altrettanti recettori coinvolti in meccanismi infiammatori, tra cui Cluster of Differentiation 36 (CD36) e Toll-Like Receptors (TLRs) (22).

Negli studi di cinetica, utilizzando Lp(a) isolata da donatori umani e iniettata in diversi modelli murini (che fisiologicamente non producono Lp(a)) defettivi in omozigosi per il recettore LDLR, defettivi per ApoE o trattati con specifiche glicoproteine per saturare ASGR1, l'eliminazione epatica di Lp(a) era comparabile con quella dei modelli *wild-type*, suggerendo un contributo, anche minimo, di questi tre recettori nel catabolismo epatico di Lp(a) (23). Anche nell'uomo, studi su famiglie con apolipoproteina B familiare difettosa o ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote hanno dimostrato che mutazioni nell'apolipoproteina B e nel gene LDLR possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) (24).

Lp(a) è stata proposta anche come ligando non competitivo con il plasminogeno per il *plasminogen receptor* (KT) (PlgRKT) (14, 16), il che potrebbe parzialmente aiutare a comprendere ulteriori vie cataboliche, indipendenti da quelle di altre lipoproteine contenenti apoB. In ogni caso, indipendentemente da quale sia il recettore, ad oggi non è completamente chiaro il meccanismo di catabolismo di Lp(a) e di apo(a), una volta internalizzate a livello epatico.

2. Ruolo fisiopatologico della Lp(a)

La funzione fisiologica della Lp(a) non è ancora stata del tutto chiarita, ma sono state formulate alcune ipotesi (25).

Si ritiene che la Lp(a) possa contribuire alla riparazione dei tessuti e alla guarigione delle ferite grazie alla struttura simile a quella del plasminogeno che permetterebbe alla Lp(a) di interagire con la fibrina e facilitare il rimodellamento dei tessuti dopo un danno (25). A supporto di questa possibilità uno studio recente ha evidenziato come alti livelli di Lp(a) associati alla presenza di fosfolipidi os-

sidati siano anche coinvolti nella formazione del cheloide (26).

Come le altre lipoproteine, anche la Lp(a) potrebbe avere un ruolo nel trasporto del colesterolo e dei fosfolipidi, contribuendo alla riparazione e al mantenimento della struttura dei vasi sanguigni. Si ipotizza, inoltre, che la Lp(a) possa avere una funzione nel sistema immunitario, aiutando nella difesa contro agenti patogeni e regolando le risposte infiammatorie (27, 28).

Oltre queste potenziali attività fisiologiche, la Lp(a) è riconosciuta come un fattore di rischio significativo e indipendente per le malattie cardiovascolari, inclusa l'aterosclerosi e la stenosi valvolare aortica (27, 29). Questa relazione è stata confermata in studi epidemiologici, genetici, di randomizzazione mendeliana e metanalisi (29-31).

Come descritto nella sezione precedente, apo(a) presenta un'elevata omologia con il plasminogeno (32-34) facendo inizialmente ipotizzare un ruolo di Lp(a) nei processi di attivazione piastrinica e aterotrombosi (35). Se i primi studi in vitro hanno mostrato che Lp(a) potesse accelerare il fenomeno trombotico e rallentare la lisi del coagulo (36), inibendo l'attivazione del plasminogeno (37), studi osservazionali e genetici successivi hanno messo in discussione la rilevanza clinica di tali proprietà pro-trombotiche e antifibrinolitiche (38, 39). È emerso, piuttosto, un ruolo della Lp(a) nello sviluppo di malattia cardiovascolare su base ischemica e aterosclerosi (40). Lp(a) sembra avere sia una maggiore propensione all'ossidazione a trasportare fosfolipidi ossidati e sia rimossa in maniera significativa attraverso l'azione scavenger dei macrofagi rispetto alle altre lipoproteine contenenti apoB (41) che un ruolo nell'attivazione infiammatoria dei monociti che infiltrano la placca aterosclerotica (42, 43). Si deve ricordare, infine, l'importanza della Lp(a) nella formazione e progressione di stenosi valvolare e sopra-valvolare aortica su base calcifica.

A.L. Catapano, P. Perrone Filardi, F. Oliva, et al.

Meccanismi pro-aterogeni

Lp(a) svolge un ruolo cruciale nella promozione dell'aterosclerosi attraverso la sua capacità di trasportare colesterolo esteri e fosfolipidi ossidati. Questi ultimi sono potenti agenti infiammatori che stimolano le cellule endoteliali a esprimere molecole di adesione, come VCAM-1 e selectine, facilitando l'adesione dei leucociti e la migrazione nelle pareti vascolari (44, 45). L'accumulo di queste cellule a livello vasale porta alla formazione di placche aterosclerotiche vulnerabili, aumentando il rischio di eventi cardiovascolari acuti (46).

L'interazione della Lp(a) con i macrofagi promuove, inoltre, la formazione di cellule schiumose: i macrofagi inglobano Lp(a) e rilasciano citochine pro-infiammatorie, amplificando l'infiammazione locale e l'accumulo lipidico. Questo processo contribuisce alla progressione dell'aterosclerosi e alla stabilità precaria delle placche (39, 44).

Proprietà pro-infiammatorie

La struttura dell'apo(a) conferisce a Lp(a) proprietà infiammatorie specifiche (8). Nonostante le similitudini strutturali con il plasminogeno, la Lp(a) sembra essere in grado di ostacolare il normale processo di dissoluzione dei coaguli, generando un ambiente pro-infiammatorio e favorendo la persistenza dell'infiammazione vascolare (47, 48).

I fosfolipidi ossidati trasportati da Lp(a) stimolano la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e l'attivazione di percorsi infiammatori mediati da citochine, contribuendo ulteriormente alla disfunzione endoteliale (47, 49).

Ruolo pro-trombotico

Apo(a) sembra potere competere con il plasminogeno per il legame alla fibrina, interferendo con la formazione di plasmina e il processo di fibrinolisi. Tale inibizione si pensa possa favorire la stabilità dei coaguli e il rischio di trombosi, soprattutto in presenza di altri fattori

di rischio cardiovascolare (50). Lp(a), inoltre regola positivamente l'espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) che sembra contribuire alla riduzione della degradazione dei coaguli e favorire l'insorgenza di un ambiente protrombotico (38).

Le proprietà fisiopatologiche della Lp(a), inclusi i suoi effetti pro-aterogeni, pro-infiammatori e pro-trombotici, ne fanno un fattore di rischio chiave per lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari, un indicatore critico per la stratificazione del rischio cardiovascolare e un potenziale bersaglio per future strategie terapeutiche, attualmente in fase di sviluppo (39).

3. Ruolo della Lp(a) come fattore causale di rischio indipendente, geneticamente determinato per le patologie cardiovascolari

Evidenze epidemiologiche

La Lp(a) è ampiamente riconosciuta come un fattore di rischio cardiovascolare indipendente e geneticamente determinato. Evidenze epidemiologiche mostrano che livelli di Lp(a) >50 mg/dL (125 nmol/L) sono associati a un rischio significativamente aumentato di eventi cardiovascolari (30). Una metanalisi della "Emerging Risk Factors Collaboration" su 24 studi di coorte ha evidenziato che i tassi di malattia coronarica nei terzili superiore e inferiore di Lp(a) erano rispettivamente di 5,6 (intervallo di confidenza [CI] al 95%, 5,4-5,9) per 1000 persone-anno e 4,4 (CI al 95%, 4,2-4,6) per 1000 persone-anno. Il rapporto di rischio aggiustato solo per età e sesso, era di 1,16 (CI al 95%, 1,11-1,22) per una concentrazione di Lp(a) 3,5 volte superiore (ovvero, per 1 deviazione standard) (51). Un aumento dei livelli di Lp(a) di 40 mg/dL (100 nmol/L) è correlato a un incremento del rischio di eventi cardiovascolari del 35% (39). Questi dati rafforzano l'importanza di considerare Lp(a) un fattore di rischio chiave nella valutazione del rischio cardiovascolare.

Le principali Società Scientifiche internazionali, come l'European Atherosclerosis Society (EAS) e l'American Heart Association (AHA), riconoscevano il valore soglia di 50 mg/dL (125 nmol/L) per identificare un rischio cardiovascolare elevato (39).

Questo valore merita una approfondita rivalutazione alla luce delle evidenze consolidate che indicano una relazione di tipo continuo tra la concentrazione plasmatica di lipoproteina(a) [Lp(a)] e il rischio assoluto di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). È ormai evidente che il rischio cardiovascolare associato alla Lp(a) non si configura come un fenomeno soglia, bensì come un gradiente progressivo in cui ogni incremento dei livelli plasmatici si traduce in un aumento proporzionale del rischio, modulato dall'interazione con altri fattori di rischio tradizionali e non tradizionali.

Sebbene l'adozione di valori di cut-off rappresenti un supporto utile nella pratica clinica per individuare pazienti ad elevato rischio e facilitare decisioni operative, è necessario sottolineare che tale approccio non restituisce appieno la complessità patogenetica della Lp(a). In particolare, l'utilizzo di soglie discrete rischia di sottostimare l'impatto complessivo di Lp(a) sul rischio cardiovascolare quando essa agisce in sinergia con altri determinanti, quali ipercolesterolemia, diabete mellito, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica e condizioni infiammatorie croniche.

Numerosi studi, supportati da analisi genetiche e da metanalisi prospettiche, hanno dimostrato che negli individui con livelli di Lp(a) superiori a 180 mg/dL (450 nmol/L) il rischio cumulativo di eventi cardiovascolari nel corso della vita è comparabile a quello osservato nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (52). Tali dati rafforzano la necessità di considerare la Lp(a) non solo come un fattore di rischio isolato, ma come un modulatore amplificatore del rischio globale, capace di modificare significativamente il profilo di rischio individuale.

In questo contesto, emerge l'urgenza di superare una visione dicotomica del rischio associato alla Lp(a) e di favorire l'adozione di modelli di stratificazione dinamici e integrati, che tengano conto del rischio complessivo e dell'interazione tra molteplici determinanti. Tale approccio è coerente con quanto indicato nelle più recenti linee guida internazionali (ESC/EAS), che sottolineano l'importanza di una valutazione olistica e continua del rischio cardiovascolare.

Promuovere un'integrazione più sofisticata della Lp(a) nei sistemi di stratificazione del rischio non solo rappresenta un importante avanzamento scientifico, ma contribuisce anche a migliorare la precisione e l'efficacia degli interventi preventivi e terapeutici, favorendo l'obiettivo ultimo di una medicina sempre più personalizzata e basata sulla reale esposizione al rischio.

Risulta, quindi, importante misurare i livelli di Lp(a) come parte della valutazione del rischio cardiovascolare, dato che concentrazioni elevate sono correlate a un incremento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica e stenosi valvolare aortica calcifica (CAVS), indipendentemente dagli altri fattori di rischio lipidici e metabolici.

Per quanto riguarda la CAVS, studi recenti hanno dimostrato come livelli elevati di Lp(a) predicano un elevato rischio di CAVS e progressione della malattia (52). L'aumento del rischio di sviluppare CAVS è legato alla capacità di Lp(a) di trasportare fosfolipidi ossidati, che contribuiscono alla calcificazione valvolare e all'infiammazione della valvola aortica (39). In pazienti con Lp(a) elevata, il rischio di progressione della stenosi valvolare è più alto rispetto a coloro che hanno livelli normali, indicando Lp(a) come un predittore indipendente di CAVS e un potenziale target per future terapie.

Variabilità genetica della Lp(a) associata al rischio cardiovascolare

Le concentrazioni plasmatiche individuali di Lp(a) sono prevalentemente ereditabili.

Circa il 90% della variabilità dei livelli di Lp(a), infatti, è determinata da cambiamenti nella sequenza del gene che codifica per apo(a) e circa il 70% della variabilità interindividuale è spiegata dal numero di ripetizioni di *Kringle IV* tipo 2 - come descritto nella sezione 1, esiste una relazione inversa tra le dimensioni dell'isoforma di apo(a) e i livelli plasmatici di Lp(a) (31, 39, 53).

In aggiunta al determinismo genetico dettato dal *kringle* K-IV tipo 2, nel corso dell'evoluzione sono emersi numerosi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) nel gene che codifica per apo(a), che ne modificano significativamente i livelli plasmatici di Lp(a) in funzione dell'etnia (39, 54). Nel Dallas Heart Study, sei SNP nel locus genico codificante per apo(a) (rs3798220, rs10455872, rs9457951, rs1801693, rs41272110, G+1/inKIV-8A) sono stati sufficienti per spiegare la maggior parte della variabilità nei livelli di Lp(a), indipendentemente dal numero di ripetizioni di *Kringle IV* tipo 2 (39, 55), con una diversa distribuzione tra individui bianchi, neri o ispanici (55, 56).

Sebbene alcuni di essi siano in *linkage disequilibrium* con la variante del numero di copie KIVII, sono stati identificati SNPs indipendentemente associati sia a livelli alti che bassi di Lp(a) (22). Oltre il locus del gene LPA, l'allele APOE ε2 è stato associato a livelli più bassi di Lp(a), spiegando circa lo 0,5% della variazione della concentrazione di Lp(a). Recenti studi di associazione GWAS hanno messo in evidenza una relazione tra i livelli di Lp(a) ed il gene APOH36, che codifica per la β2-glicoproteina 1, la quale è associata a PCSK9 ed interagisce con apo(a) KIVII (57).

Significato dei livelli di Lp(a) come fattore di rischio cardiovascolare

Tutti gli studi epidemiologici e genetici sono concordi nel concludere che elevati livelli di Lp(a) aumentino il rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche e di stenosi della valvola aortica, in modo simile alle altre

lipoproteine contenenti apoB (38, 39, 58-64). Tuttavia, aumentati livelli plasmatici di Lp(a) sono maggiormente associati al rischio di sviluppare un infarto del miocardio che stenosi della valvola aortica o ictus ischemico (30, 51, 65, 66). Inoltre, se da una parte le varianti geniche che aumentano i livelli plasmatici di Lp(a) risultano in un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori, dall'altra parte, varianti geniche che riducono i livelli plasmatici di Lp(a) (come per esempio alcune forme di splicing, tra cui la 4733 G>A, KIV-2.2 -11G>A e la 4925G>A, KIV-2.2 +0G>A), ancorché meno frequenti nella popolazione, determinano una significativa protezione e un ridotto rischio per tutta la vita (67), supportando ulteriormente la causalità tra i livelli di Lp(a) e la fisiopatologia della malattia aterosclerotica.

La genetica fornisce un'altra importante informazione in merito alla considerazione e all'utilizzo clinico di Lp(a) come fattore di rischio. Infatti, la relazione tra i livelli plasmatici di Lp(a), determinati geneticamente, e il rischio di sviluppare un primo evento cardiovascolare è lineare in un ampio intervallo compreso tra 50 e 300 mg/dL (125-700 nmol/L), in tutte le coorti di prevenzione primaria in cui è stato valutato (38, 59, 68, 69), mentre l'associazione tra gli stessi livelli e il rischio di recidiva di un secondo evento raggiunge un *plateau* tra 150 e 300 mg/dL (125-700 nmol/L) (68).

Queste osservazioni rafforzano la necessità di considerare i livelli di Lp(a) a qualsiasi livello di rischio cardiovascolare, e specialmente nei pazienti che sono già esposti ad altri fattori di rischio (70), ma richiamano anche l'attenzione sull'identificazione di un "valore soglia". Le nostre società scientifiche hanno proposto un valore soglia di 50 mg/dL (125 nmol/L) come indicativo di un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nell'arco di dieci anni (22, 62). Tuttavia, è importante sottolineare che tale valore, pur utile nella pratica clinica per orientare la gestione del rischio, non riflette pienamente la natura continua del rischio

associato alla lipoproteina(a) né la complessa interazione tra Lp(a) e gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Numerose evidenze scientifiche dimostrano infatti che il rischio cresce progressivamente con l'aumento dei livelli di Lp(a), senza una soglia precisa, e che tale rischio è ulteriormente amplificato dalla presenza concomitante di altri determinanti clinici. In particolare, individui con livelli di Lp(a) >180 mg/dL (450 nmol/L) presentano un rischio cardiovascolare cumulativo sovrapponibile a quello osservato nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (52). Pertanto, la sola misurazione di Lp(a) potrebbe non essere sufficiente per una valutazione accurata del rischio cardiovascolare. Risulta più appropriato adottare un approccio integrato, che combini il valore di Lp(a) con la storia clinica personale e l'esposizione ai principali fattori di rischio, secondo quanto suggerito dalle più recenti linee guida internazionali (39).

4. La misurazione della Lp(a) e i livelli di riferimento: aspetti metodologici

Fase pre-analitica

Prelievo: per la misurazione della Lp(a) non è richiesto il digiuno (71). Non sono state riportate, infatti, variazioni significative dei livelli di Lp(a) da 1 a 6 ore dopo i pasti (38, 72). La Lp(a) può essere misurata nel plasma o nel siero ma è stato riportato che i valori di diversi lipidi, inclusi Lp(a), sono più bassi nel plasma rispetto al siero. Si raccomanda, quindi, di porre attenzione alla matrice biologica indicata per il dosaggio della Lp(a) e non usare in modo interscambiabile plasma e siero.

Centrifugazione: il campione di sangue intero dovrebbe essere centrifugato a 1500 g per 15 minuti a 4°C.

Conservazione: dopo la centrifugazione, nel caso in cui i campioni non vengano processati subito, possono essere conservati a 2°-8°C, se analizzati entro 8 ore dal prelievo; a -70 °C, se

analizzati entro 48 ore. La conservazione a lungo termine, per periodi superiori a 24 mesi, a -80°C o a -20 °C, può determinare cambiamenti significativi nei livelli di Lp(a), con una diminuzione media del 7% e del 13%, rispettivamente (38), soprattutto per le isoforme più piccole (73). È fortemente raccomandato scongelare i campioni una sola volta, in quanto lo scongelamento/congelamento ripetuto comporta una diminuzione significativa della concentrazione di Lp(a), con un impatto superiore sui campioni conservati a -20 °C rispetto a -80°C.

Fase analitica

Il dosaggio dei livelli di Lp(a) presenta numerose criticità dovute soprattutto alla composizione della Lp(a) stessa. La struttura con elevata eterogeneità dimensionale, l'associazione covalente di apolipoproteina(a) con apolipoproteina(B) e l'elevata omologia fra apo(a) e plasminogeno costituiscono una sfida per lo sviluppo di test che consentano una misura accurata della Lp(a).

Il test ideale per la determinazione della Lp(a) dovrebbe utilizzare un anticorpo specifico per l'analita da misurare e l'analita da misurare nel campione dovrebbe avere le stesse caratteristiche strutturali dell'analita nel calibratore del saggio per ottenere lo stesso grado di immunoreattività per particella.

Gli aspetti principali della misurazione della Lp(a) riguardano la sensibilità alle isoforme del KIV tipo 2 dei sistemi di misurazione ed i calibratori utilizzati dal saggio.

L'utilizzo di anticorpi diretti contro un motivo ripetitivo della proteina apo(a) (*isoform-sensitive*) comporta un bias di misurazione: le concentrazioni sieriche di piccole isoforme con un numero ridotto di ripetizioni KIV tipo 2, che di solito sono associate a livelli elevati, sono sottostimate, mentre le concentrazioni sieriche di grandi isoforme con un numero elevato di ripetizioni KIV, che di solito sono associate a livelli bassi, sono sovrastimate. Il bias relativo può diventare piuttosto elevato,

con una sovrastima del 25-35% nei portatori di grandi isoforme, mentre quello per la maggior parte dei portatori di piccole isoforme è di circa il 10%, che si traduce in meno di 5-10 nmol/L. Tuttavia, in entrambi i casi esistono eccezioni in cui il bias assoluto può essere piuttosto elevato. Ad esempio, è stata osservata una sottostima relativa della Lp(a) del 30-35% per gli individui con 15 e 16 ripetizioni KIV, che si traduce in una sottostima assoluta di 35-45 nmol/L, che può modificare la classe di rischio di questi pazienti.

Un approccio per evitare questo bias prevede l'impiego di un test immunologico non commerciale sviluppato dal Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories (NLMDRL) di Seattle che utilizza un anticorpo specifico diretto contro un epitopo unico nel KIV type 9: ciascuna particella di Lp(a) viene riconosciuta una sola volta e il rapporto in nmol/L può essere eseguito senza alcun dubbio. Pertanto, questo test è considerato un metodo di riferimento consolidato (74).

Un altro approccio che evita la sensibilità del test alle isoforme della Lp(a) utilizza un anticorpo diretto contro l'apoB della Lp(a), poiché ogni molecola di Lp(a) contiene solo una molecola di apoB. Questo approccio è applicabile con un saggio ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) in cui un anticorpo diretto contro l'apo(a) è legato alla piastra ELISA che cattura la particella di Lp(a); per il rilevamento viene utilizzato un secondo anticorpo diretto contro l'apoB. Poiché la Lp(a) contiene una sola molecola di apoB, ogni particella di Lp(a) viene riconosciuta una sola volta, consentendo una misurazione molare della Lp(a), non è possibile, tuttavia, distinguere apo(a) "libera" e apo(a) non legata alle LDL (75).

Un ulteriore aspetto importante per l'accuratezza della determinazione dei livelli di Lp(a) è il calibratore che viene utilizzato dai differenti saggi. Se il calibratore ha impostato un valore errato, tutti i campioni misurati verranno sistematicamente sovrastimati o sottostimati.

Nel 1999, è stato creato uno standard di riferimento primario (IFCCPRM1) (76), che è diventato la base per lo standard di riferimento secondario (WHO/IFCC SRM-2B) (77), costituito da un pool di sieri provenienti da 17 donatori e utilizzato per la calibrazione dei test dalle aziende diagnostiche. La concentrazione di Lp(a) nell'SRM-2B è stata assegnata con un metodo ELISA che utilizza un anticorpo monoclonale diretto verso un epitopo unico situato nella KIV di tipo 9, senza reattività con la regione KIV-2 dell'apo(a), rendendo questo metodo insensibile alla variabilità delle dimensioni dell'apo(a).

Tuttavia, il prossimo esaurimento delle scorte di questo materiale di riferimento ha spinto i ricercatori a preparare un materiale di riferimento ottimale e più ampiamente disponibile utilizzando la spettrometria di massa (71, 78).

Attualmente, per calibrare i diversi strumenti, si utilizzano cinque standard indipendenti con valori che vanno da bassi ad alti delle isoforme di apo(a), invece di diluizioni seriali di un singolo standard con livelli elevati di Lp(a).

Metodi di determinazione della Lipoproteina (a)

La Lp(a) è misurata principalmente con metodi immunochimici che si basano sulla rilevazione della componente apo(a). Come riportato precedentemente, uno dei problemi nella quantificazione della Lp(a) deriva dal polimorfismo dimensionale dell'apo(a).

I principali metodi di determinazione dei livelli circolanti di Lp(a) con le loro caratteristiche sono mostrati nella *Tabella 1*.

Differenti test ELISA per la determinazione della Lp(a) sono stati sviluppati a partire dal 1985. Tuttavia, il test con le migliori caratteristiche e performance risulta essere quello sviluppato da Marcovina et al.: si tratta di un test ELISA indipendente dalla isoforma, che fornisce valori in mol/l ed è considerato il gold standard su cui è stato preparato lo standard di riferimento SRM-2B (74).

Il gold standard ELISA ha mostrato un'ot-

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

tima relazione lineare con la spettrometria di massa (LC-MS/MS) su una serie di 64 campioni con isoforme di apo(a) ben caratterizzate e un'eccellente concordanza con il valore del materiale di riferimento secondario WHO/IFCC SRM-2B, ovvero 104,7±8,4 nmol/L rispetto al valore assegnato di 107 nmol/L. Il metodo ELISA gold-standard non è disponibile in commercio.

Metodi alternativi all'ELISA gold-standard si basano sul principio dell'immunoturbidimetria e della nefelometria.

I metodi immunoturbidimetrici utilizzano curve di calibrazione a cinque punti costruite con cinque standard liofilizzati diversi con valori che vanno da bassi ad alti delle isoforme

di apo(a) e hanno dimostrato una concordanza con il test ELISA gold standard (79).

I test immunonefelometrici, invece, utilizzano una curva di calibrazione a cinque punti generata da diluizioni seriali di un singolo standard di Lp(a), fornendo i valori di calibrazione della Lp(a) in mg/dL e in nmol/L: questo riduce la concordanza con il test ELISA di riferimento (80).

Un recente lavoro ha confrontato le performance di cinque test disponibili in commercio (immunoturbidimetrici e nefelometrici) in 144 campioni di siero (81) confrontati con il test immunoturbidimetrico di riferimento validato in precedenza (Denka Seiken): i test utilizzavano calibratori differenti e hanno dato risultati

Tabella I - Principali metodi immunologici per la determinazione dei livelli di Lp(a) commercialmente disponibili.

Nome Kit (ditta Produttrice)	Calibratore singolo vs calibratori indipendenti	Unità di misura	Materiale di riferimento	Anticorpo di rilevamento
Test in Immunonefelometria				
Siemens N Latex (Siemens)	Diluizioni seriali di un singolo calibratore	10-100 (mg/dL)	Standard interno	Ab policlonale di coniglio
LPAX (Beckman)	5 Calibratori indipendenti	2-128 (mg/dL)	Non specificato	Ab policlonale di coniglio
Test in Immunoturbidimetria				
Lp(a)-Latex SEIKEN (Denka Seiken)	5 Calibratori indipendenti e contenenti specifiche isoforme di apo(a)	nmol/L o 3-90 mg/dL	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
TinaQuant Lipoprotein(a) Gen.2 (Roche) (Beckman)	5 Calibratori indipendenti	7-240 nmol/L	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
Lipoprotein(a) Assay (Randox)	5 Calibratori indipendenti Licenza da Denka	nmol/L o 3-90 mg/dL	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
Abbott Alinity c Lp(a) (Abbot)	5 Calibratori indipendenti	3,1-90 mg/dL	In-house Reference Material	Ab policlonale di coniglio
ADVIA Chemistry Lipoprotein(a) (Siemens)	5 Calibratori indipendenti	10-85 mg/dL	Standard interni	Ab policlonale di coniglio
Lipoprotein(a) (Erba Mannheim)	Diluizioni seriali di un singolo calibratore	6-260 nmol/L	Non specificato	Ab policlonale di coniglio
DiaSys 21 FS (DiaSys)	5 Calibratori indipendenti	6-260 nmol/L	WHO/IFCC SRM-2B	Ab policlonale di coniglio
Lipoprotein(a) assay (Diazyme)	5 Calibratori indipendenti	5,4-100 mg/dL	Dichiarazione di equivalenza con Denka assay	Ab policlonale di coniglio

A.L. Catapano, P. Perrone Filardi, F. Oliva, et al.

significativamente differenti nel range di concentrazioni clinicamente rilevanti. Un ulteriore lavoro ha confrontato metodi immunoturbidimetrici basati su massa (Randox) o molarità (Roche), dimostrando come questi test fossero intercambiabili nella misurazione di Lp(a) (82). Sono stati recentemente descritti anche metodi immunoturbidimetrici latex che forniscono risultati in tempi rapidi ed in maniera automatizzata, potenzialmente utilizzabili nella valutazione clinica di routine (83).

Un altro metodo di riferimento si basa sulla cromatografia liquida mirata con spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), che esegue una misurazione di un peptide specifico per l'analita di interesse. È il metodo di scelta per la standardizzazione dei biomarcatori, ma non è attualmente disponibile nella routine dei laboratori clinici.

In conclusione, tutti i metodi di dosaggio dovrebbero esprimere i livelli in nmol/L. Il metodo di dosaggio gold standard è un ELISA non disponibile in commercio. Tra i test disponibili, quelli che danno i risultati migliori sono gli immunoturbidimetrici che utilizzano curve di calibrazione costruite con cinque standard diversi (per valori bassi ed alti delle isoforme).

La estrema variabilità dei risultati ottenuti con gli altri metodi disponibili in commercio rende necessari ulteriori studi di confronto con la metodica gold standard e una particolare attenzione da parte dei clinici rispetto al tipo di metodica utilizzata nella popolazione in esame.

Fase post-analitica

In Medicina di Laboratorio, la fase post-analitica è estremamente importante perché rappresenta l'interfaccia tra il laboratorio, la clinica ed il paziente. È fondamentale fornire ai clinici ed al paziente gli strumenti per interpretare in modo appropriato il dato di laboratorio. Pertanto, la definizione degli intervalli di riferimento, dei valori soglia, e delle variabili biologiche che possono influenzare i livelli di

un fattore di rischio rappresentano step fondamentali per introdurlo nella pratica clinica.

Innanzitutto, è importante definire l'unità di misura della Lp(a). La concentrazione plasmatica di Lp(a) può essere espressa in milligrammi per decilitro (mg/dL), che indica la massa delle particelle di Lp(a) per volume, non tenendo conto dell'elevata variabilità della massa di Lp(a), oppure in nanomoli per litro (nmol/L), che indica il numero effettivo di particelle di Lp(a) per volume e rappresenta, quindi, l'unità di misura più appropriata. La conversione tra le due unità di misura non è lineare e varia a seconda della composizione della particella. Questa discrepanza rende complessa la standardizzazione dei livelli e può portare a errori interpretativi, se non si tiene conto delle unità utilizzate. Pertanto, si raccomanda di non eseguire la conversione tra le due unità di misura. Tuttavia, nella pratica clinica, per trasformare approssimativamente i mg/dL in nmol/L, si può utilizzare un fattore di conversione di x 2-2,5; viceversa, per convertire nmol/L in mg/dL, è possibile moltiplicare il valore in mg/dL per 0,4 (84). Questo è attualmente accettato anche dal Consensus Statement della Società Europea di Aterosclerosi (EAS) (39).

I valori di Lp(a) dovrebbero essere interpretati come segue:

- < 75 nmol/L ($\approx$ 30mg/dL) → rischio basso;
- 75 – 125 nmol/L ($\approx$ 30 – 50mg/dL) → rischio intermedio (zona grigia);
- > 125 nmol/L ($\approx$ 50mg/dL) → rischio elevato.

La concentrazione plasmatica di Lp(a) mostra un'ampia variabilità interindividuale nella popolazione generale, con valori che variano da <1 mg/dL (2 nmol/L) a >1000 mg/dL (2000 nmol/L) (85) ma una bassa variabilità intra-individuale. In particolare, i livelli riscontrati in età adulta vengono raggiunti entro i 2 anni di età e restano stabili nel corso della vita dei soggetti di sesso maschile, mentre nei soggetti di sesso femminile tendono ad aumentare dopo la menopausa. I fattori che influenzano i livelli circolanti

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

di Lp(a) sono la genetica, l'etnia, la funzionalità renale, la funzionalità epatica, lo stato infiammatorio ed alterazioni ormonali (*Figura 2*).

Non essendo la genetica l'unico determinante dei livelli di Lp(a), la genotipizzazione non è del tutto accurata per predire i livelli plasmatici di Lp(a). Tra i fattori non genetici, nelle differenti etnie si possono evidenziare livelli considerevolmente diversi di Lp(a) con concentrazioni più basse nei soggetti provenienti dall'Asia orientale, dall'Europa e dal sud-est asiatico, intermedie nei soggetti provenienti dall'Asia meridionale, dal Medio Oriente e dall'America Latina e più alte nei soggetti provenienti dall'Africa (27, 86).

Evidenze contrastanti riguardano la possibile influenza dell'età e del sesso sui livelli di Lp(a), con pochi studi che hanno dimostrato livelli più alti nelle donne rispetto agli uomini e nei soggetti anziani rispetto ai giovani. Tuttavia, tali evidenze non sono state sufficientemente confermate. Alcuni autori hanno suggerito che la dieta, ed in particolare un elevato

apporto di acidi grassi insaturi, possa indurre un incremento trascurabile dei livelli di Lp(a), in opposizione all'effetto sul colesterolo LDL (87). Lo stato post prandiale non influenza in modo significativo i livelli di Lp(a).

Un'associazione inversa tra i livelli circolanti di Lp(a) e la funzionalità renale è stata descritta da diversi autori. Il rene è coinvolto nel catabolismo della Lp(a) e, pertanto, alterazioni renali, quali la malattia renale cronica e la sindrome nefrosica, determinano un incremento dei livelli di Lp(a) (87). Viceversa, poiché la Lp(a) è prodotta nel fegato, un danno epatico, dovuto ad esempio ad epatite virale, comporta una riduzione dei suoi livelli.

Gli ormoni tiroidei, l'ormone della crescita (GH) e gli ormoni sessuali (estrogeni e testosterone), noti per influenzare il metabolismo lipidico, influenzano anche i livelli di Lp(a). In particolare, la gravidanza, la menopausa, l'ipotiroidismo e bassi livelli di testosterone determinano un incremento dei livelli di Lp(a), mentre il GH esercita un forte effetto stimolante

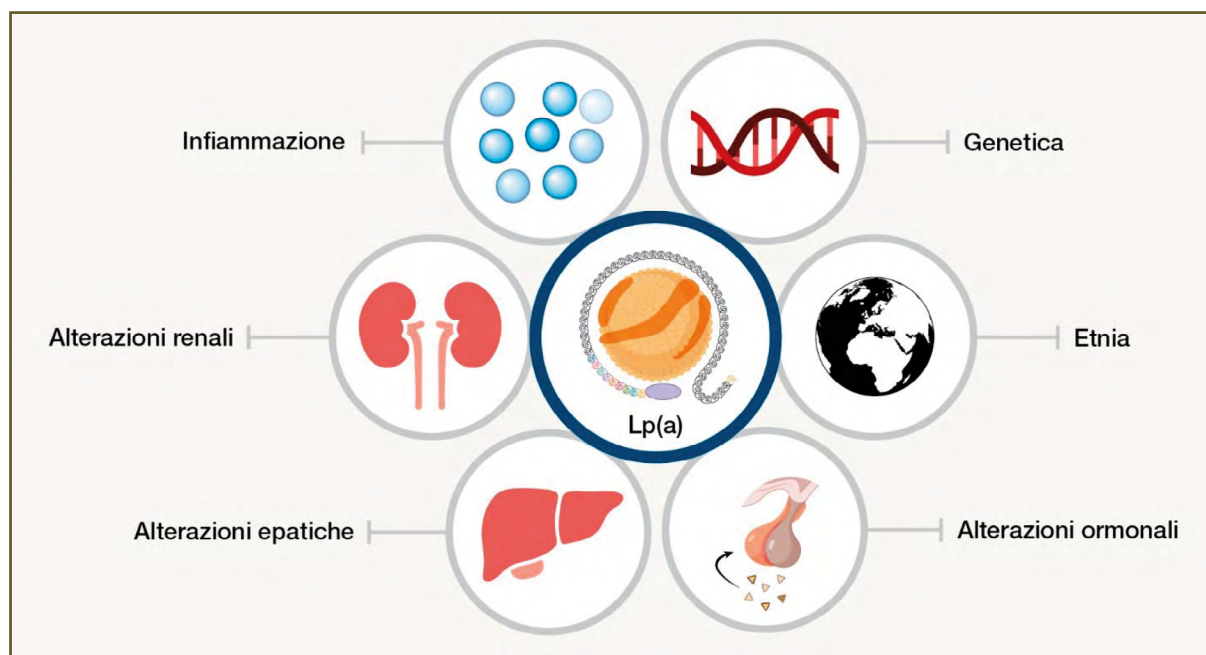


Figura 2 - Fattori che influenzano i livelli plasmatici di Lp(a).

sulla sintesi della lipoproteina sia nei pazienti con acromegalia che in terapia sostitutiva (87).

Infine, uno stato infiammatorio acuto, come la sepsi, malattie infiammatorie intestinali ed infarto acuto del miocardio, determinano un incremento dei livelli di Lp(a) a causa dell'interazione delle molecole di fase acuta, quali IL-6, con i siti di legame nel promotore del gene LPA (88).

È importante considerare che il colesterolo presente nella Lp(a) può influenzare il dosaggio del LDL-C, soprattutto nei soggetti che hanno elevati livelli di Lp(a). Infatti, una parte del colesterolo attribuito alla LDL potrebbe in realtà essere contenuto nella Lp(a), determinando una sovrastima del colesterolo LDL. Poiché una particella di Lp(a) è composta da colesterolo per circa il 30% del suo peso, nei soggetti con elevate concentrazioni di Lp(a), questo comporta una sovrastima significativa della concentrazione di LDL-C. Pertanto, sarebbe opportuno correggere i livelli di LDL-C per Lp(a), soprattutto in alcune categorie di soggetti, come ad esempio coloro che hanno concentrazioni elevate di Lp(a) o coloro che non rispondono adeguatamente alla terapia per ridurre i livelli di colesterolo LDL (89).

A causa della mancanza di metodi disponibili in commercio per misurare direttamente il contenuto di colesterolo della Lp(a), l'approccio più comune è l'utilizzo della formula di Dahlén, in cui a ciascun individuo viene assegnato un valore di colesterolo Lp(a) equivalente al 30% della massa di Lp(a): si moltiplicano i valori noti di LDL-C (calcolato a sua volta mediante la formula di Friedewald) per i livelli di Lp(a) in mg/dL e per un fattore di correzione

- Formula Dahlen:

$[\text{LDLFriedewald}] - 0.3 \times \text{Lp(a) in mg/dL}$ (90)

Un'altra formula per calcolare i livelli di Lp(a) è la formula di Yeang che utilizza il fattore correttivo -0.173:

- Formula Yeang

$[\text{LDLFriedewald}] - 0.173 \times \text{Lp(a) in mg/dL}$ (91)

Tuttavia, queste formule forniscono una stima approssimativa del contributo di Lp(a)

al colesterolo LDL e, pertanto, il loro uso non è raccomandato. È stato anche proposto il dosaggio di apoB come indicatore di tutte le lipoproteine aterogene, in sostituzione al dosaggio del colesterolo LDL (64). Poiché esiste una relazione molare 1:1 tra apoB e ogni singola lipoproteina aterogena, il contributo relativo di Lp(a) al carico totale di lipoproteine aterogene di un individuo può essere stimato suddividendo apoB in componenti Lp(a) e non Lp(a). Ad esempio, l'apoB può essere convertita in concentrazione molare (nmol/L) utilizzando un fattore di conversione di 19.49; pertanto, un livello di apoB di 100 mg/dL equivale a 1.949 nmol/L. Misurando la Lp(a) in concentrazione molare, si può determinare il rapporto di apoB tra le 2 lipoproteine.

Tuttavia, permangono alcune limitazioni: l'aggiustamento per apoB può spiegare quasi tutto il rischio mediato da LDL-C ma non spiega il rischio mediato da Lp(a) e la misurazione dell'apoB può migliorare la previsione del rischio negli studi epidemiologici ma potrebbe essere difficile scegliere terapie mirate senza misurare tutte le lipoproteine aterogene.

La misurazione accurata del contenuto di colesterolo della Lp(a) ed il suo contributo al LDL-C ha importanti implicazioni per la valutazione del rischio, la diagnosi ed il trattamento sia delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche che dell'ipercolesterolemia familiare -geneticamente confermata o geneticamente negativa (92). La *Figura 3* descrive le fasi del processo analitico.

5. Criticità cliniche e indicazioni pratiche per l'interpretazione del dosaggio della Lp(a) nella stratificazione del rischio cardiovascolare

Stratificazione del rischio cardiovascolare in relazione alla concentrazione di Lp(a)

La relazione tra la concentrazione di Lp(a) ed il rischio cardiovascolare è continua e, per-

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

tanto, all'aumentare dei livelli di Lp(a), aumenta in modo lineare il rischio cardiovascolare.

Interpretare i valori di Lp(a) come variabile dicotomica può risultare limitante; è invece, appropriato utilizzare un approccio integrato che consideri i livelli di Lp(a) come un *continuum*, nel contesto di altri fattori di rischio cardiovascolare, come colesterolo LDL, ipertensione e diabete (88). Secondo questo approccio, il processo decisionale clinico non dipende dalla mera presenza di un valore elevato di Lp(a) ma dal grado di incremento di Lp(a) in associazione agli altri fattori di rischio individuali, consentendo così di stimare il contributo di Lp(a) al rischio complessivo di un individuo.

Ad esempio, una concentrazione di Lp(a) di 150 mg/dL determina un incremento di quasi tre volte del rischio cardiovascolare, indipendentemente dal rischio di base individuale definito dai fattori di rischio canonici (93). In un soggetto che ha un rischio di base del 20%, una concentrazione di Lp(a) di 150 mg/dL (300 nmol/L) determina un incremento del rischio globale stimato di quasi il 50%, mentre in un

soggetto che ha un rischio di base del 5%, la stessa concentrazione di Lp(a) determinerà un incremento del rischio globale relativamente basso (di circa il 15%). Dunque, la Lp(a) può essere considerata come un “potenziatore” di rischio.

I dati sull'associazione tra Lp(a) e aumentato rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 sono ancora controversi. La concentrazione di Lp(a) non sembra essere associata ad un aumentato rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 negli individui che presentano una condizione di pre-diabete (94). L'analisi post hoc dello studio ODISSEY indica come i livelli basali di Lp(a) sembrano essere inversamente associati al rischio di insorgenza di diabete che, tuttavia, non è influenzato dal trattamento alirocumab (95).

Monitoraggio dei livelli di Lp(a)

Per quanto detto sinora sul ruolo fisiopatologico della Lp(a), non esiste una categoria di soggetti per i quali non ne sia indicato il dosaggio. Infatti, considerando il rischio cardiovasco-

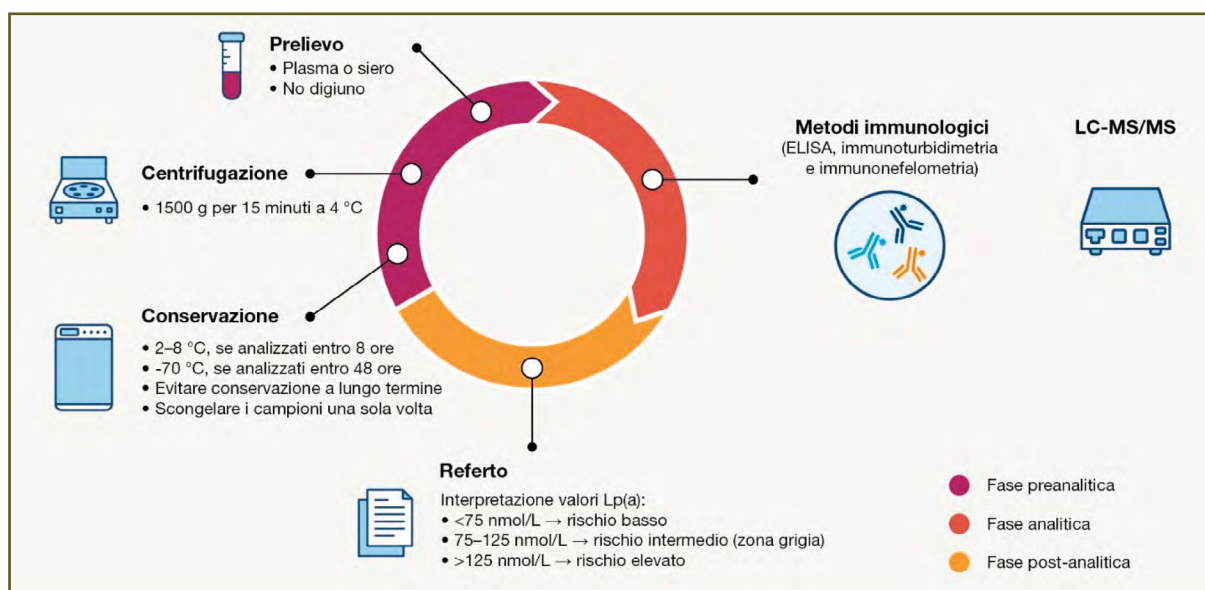


Figura 3 - Fasi del processo analitico nella determinazione e refertazione. Da notare che l'approccio pragmatico del livello di Lp(a) e rischio deve essere integrato con la valutazione del rischio globale.

A.L. Catapano, P. Perrone Filardi, F. Oliva, et al.

lare associato ad elevati livelli e la sostanziale stabilità degli stessi nell'età adulta, le linee guida raccomandano la misurazione almeno una volta nella vita di ogni individuo (96, 97), con l'obiettivo di identificare i soggetti ad elevato rischio di eventi e ottimizzare di conseguenza le strategie di prevenzione primaria (98).

Sempre in quest'ottica, la Lp(a) può costituire un parametro da considerare per la riclassificazione dei pazienti a rischio cardiovascolare moderato (96). In effetti, in varie casistiche l'aggiunta della Lp(a) ha migliorato la predizione dei classici punteggi di rischio come *Framingham risk score*, *Reynolds risk score* o *Pooled cohort equations* (99-102).

Premesso ciò, esistono alcune categorie di soggetti in cui sussiste una significativa probabilità di riscontrare elevati livelli di Lp(a), che dovrebbe necessariamente essere inclusa nella valutazione del rischio. Tra queste, vale la pena annoverare i pazienti con un evento cardiovascolare prematuro (prima dei 55 anni per gli uomini o dei 65 anni per le donne). È stato dimostrato che pazienti con valori estremi di Lp(a) (≥ 180 mg/dL, 360 nmol/L) hanno un rischio cardiovascolare sovrapponibile a quello dei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (103) e l'esposizione cumulativa fin dalla giovane età può risultare in un evento cardiovascolare in soggetti giovani, anche in assenza di altri fattori di rischio. Un'altra popolazione da attenzionare è quella dei pazienti che presentano eventi ricorrenti nonostante ottimizzazione dei classici fattori di rischio cardiovascolare (104).

Tool per la stima del rischio cardiovascolare globale

Al seguente link è possibile calcolare il rischio cardiovascolare globale considerando sia i valori di Lp(a) che la presenza dei tradizionali fattori di rischio.

<https://www.lpaclinicalguidance.com/>

La Lp(a) è uno dei fattori di rischio che costituiscono il cosiddetto "rischio residuo" del paziente con aterosclerosi (105) ed è stata identificata come predittore indipendente di eventi, al netto di livelli di LDL a target (106-108). Diversi studi hanno dimostrato un effetto neutro o addirittura un aumento dei livelli di Lp(a) con la terapia statinica (109, 110). Per questo, nei pazienti che presentano valori di LDL scarsamente responsivi alla classica terapia ipolipemizzante è opportuno dosare la Lp(a) in quanto è possibile che la maggior parte del colesterolo LDL sia incorporato nella stessa Lp(a) (111).

Infine, trattandosi di una condizione geneticamente determinata (come per i pazienti con ipercolesterolemia familiare), è essenziale procedere allo screening a cascata nei familiari di primo grado dei pazienti ai quali è stata dimostrata la presenza di elevati valori di Lp(a) (112). In questo contesto, è opportuno ricordare che i livelli di Lp(a) riscontrati in età adulta vengono raggiunti entro i 2 anni di età e da allora in poi possono affidabilmente essere misurati per classificare il rischio cardiovascolare del paziente (113).

6. Gestione del paziente con elevati livelli di Lp(a)

Attuali prospettive farmacologiche per controllare Lp(a)

Lp(a) è da considerarsi un indiscutibile bersaglio farmacologico di interesse per una sostanziale riduzione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, gli approcci comunemente utilizzati in clinica per la riduzione del rischio cardiovascolare non riescono a sortire significativi effetti nella riduzione dei livelli di Lp(a) (114).

A livello farmacologico, inoltre, le statine in monoterapia non modificano i livelli di Lp(a); Ezetimibe, sia in monoterapia sia in combinazione con le statine, non sembra esercitare alcun effetto sui livelli di Lp(a) (90, 115, 116). Una riduzione di Lp(a), invece, è stata dimostrata con gli inibitori di PCSK9 (-15-30%) (117,

118) e con inclisiran (terapia di silenziamento genico di PCSK9 (-18 e -26%) (119, 120). Nello studio FOURIER, i pazienti trattati con evolocumab che presentavano livelli di Lp(a) >50 mg/dL hanno beneficiato di una maggiore riduzione del rischio di sviluppare eventi aterosclerotici maggiori (MACE) rispetto a quelli con Lp(a) più bassa (-2,4% nel primo vs -1,4% nel secondo gruppo) (117). Allo stesso modo, in una sotto-analisi dello studio ODYSSEY-Outcomes, la riduzione assoluta del rischio di MACE è stata del 3,7% nei pazienti con Lp(a) >60 mg/dL rispetto allo 0,5% nei pazienti con Lp(a) <7 mg/dL basale (121). In questo studio, il 25% della riduzione osservata del MACE è stata indicata come conseguenza della riduzione di 20 mg/dL di Lp(a) da parte di alirocumab in pazienti con Lp(a) >60 mg/dL basale (121). Tutte queste evidenze confermano la necessità di valutare Lp(a) come target farmacologico.

Questi studi, tuttavia, non sono stati disegnati con l'obiettivo di monitorare la riduzione di Lp(a). Il primo studio espressamente disegnato con tale obiettivo è lo studio HORIZON (122).

L'entità della riduzione della Lp(a) ottenuta con i farmaci che promuovono il catabolismo di LDL-C è del tutto simile a quella osservata con i farmaci che bloccano la produzione di lipoproteine contenenti apoB nel fegato, tra cui mipomersen (che silenzia la sintesi di ApoB, riducendo Lp(a) del 26%) (123) o lomitapide (che inibisce l'attività della proteina di trasferimento dei trigliceridi microsomiali, arrestando l'assemblaggio/lipidazione delle lipoproteine, e che riduce Lp(a) di 17%) (124).

Evinacumab, che inibisce l'attività di Angiopoietin-like protein 3 (Angpl3) e, per effetto, aumenta l'attività lipolitica delle lipasi endoteliali favorendo il catabolismo delle lipoproteine contenenti apoB, ancorché efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti con HoFH, i quali non esprimono LDLR epatico, non influenza i livelli di Lp(a) (125). Questa osservazione suggerirebbe che forzare il catabolismo delle particelle contenenti apoB con un meccanismo

indipendente dal recettore LDLR, non si traduce in un aumento del catabolismo di Lp(a). È plausibile ipotizzare che si possa ottenere una robusta eliminazione di Lp(a) dalla circolazione sfruttando vie cataboliche alternative a quelle di tutte le lipoproteine contenenti apoB, anche quando l'LDLR è carente. Uno spunto a riguardo può derivare da dati che riportano come alcune terapie emergenti per la prevenzione cardiovascolare possano garantire una più robusta riduzione di Lp(a). Ad esempio, resmetirom, un agonista selettivo per il recettore epatico tipo β dell'ormone tiroideo e recentemente approvato per il trattamento di pazienti con steatoepatite cronica e fibrosi epatica, ha dimostrato una riduzione di Lp(a) di circa il 33%, a fronte di una riduzione più modesta di LDL-C (20%) (126). I più potenti inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), coinvolta nello scambio di esteri del colesterolo (CE) dalle particelle contenenti apoB alle lipoproteine ad alta densità (HDL), sono altrettanto in grado di ridurre i livelli di Lp(a). Infatti, oltre a aumentare il colesterolo nelle HDL (+104% in media) e ridurre LDL-C (-41% in media), anacetrapib riesce a ridurre Lp(a) da -10 a -30% (127), mentre obicetrapib fino al -56% (128). Non è noto quale sia il meccanismo alla base di questa differenza.

In sintesi, una riduzione dei livelli di Lp(a) fino al 25% potrebbe essere ottenuta con farmaci approvati per l'abbassamento del colesterolo LDL.

Studi di randomizzazione mendeliana suggeriscono che una riduzione del 22% del rischio cardiovascolare (che ad esempio si osserva a seguito di una riduzione di 40 mg/dL o 1 mmol/dL di LDL-C) si ottiene quando i livelli di Lp(a) sono ridotti di almeno 100 mg/dL (70, 129). Ciò implica che solo una riduzione ampia e robusta di Lp(a) si tradurrebbe in un'efficace riduzione del rischio cardiovascolare. Ad oggi, quindi, tutti gli approcci farmacologici sviluppati specificamente contro Lp(a), dovranno ridurre questa lipoproteina in maggior misura

al fine di ottenere un beneficio nella riduzione del rischio.

Gli approcci attualmente in sviluppo si basano su oligonucleotidi antisenso (ASO) (pelacarsen) e small interfering RNA (siRNA) (olpasiran, lepodisiran e zerlasiran), progettati con la tecnologia Gal-Nac per raggiungere selettivamente il fegato (114). Il meccanismo di azione mira ad eliminare il trascritto di LPA e, quindi, ridurre la produzione epatica. Negli studi clinici, queste terapie stanno mostrando una riduzione di Lp(a) di oltre l'80%, sostenuta nel tempo.

Nel 2026, saranno probabilmente disponibili i risultati dello studio HORIZON per pelacarsen (NCT04023552) e successivamente saranno disponibili anche i risultati dello studio OCEAN(a) per Olpasiran) sull'outcome cardiovascolare (130).

In entrambi gli studi, sono stati arruolati soggetti con un indice rischio cardiovascolare molto elevato nei quali i livelli di Lp(a) basali sono stati considerati in maniera differenziale (Lp(a) > 70 mg/dL nell'HORIZON control Lp(a) ≥ 200 nmol/L nell'OCEAN(a)). Dagli studi emerge inoltre una notevole variabilità intra-individuale nel dosaggio seriale di Lp(a), suggerendo la necessità di una valutazione clinica di routine della Lp(a) per appurare l'affidabilità del dosaggio singolo di Lp(a) (131).

Più recentemente, sono stati proposti ulteriori approcci, tra cui:

- 1) gli inibitori orali dell'assemblaggio di apo(a) con la lipoproteina contenente apoB (Muvaplin) (132), e
- 2) l'editing genetico sia tramite la tecnologia CRISPR-Cas9 (133) sia con tecnologia TALEN (134), che sono per il momento in fase di sviluppo (135).

Attuali prospettive gestionali del paziente con elevati livelli di Lp(a)

Per i pazienti a più alto rischio cardiovascolare, che riportano storia clinica di eventi cardiovascolari ricorrenti, seppur già controllati per tutti i fattori di rischio, e con valori di

Lp(a) molto elevati, la metodica di plasmaferesi di Lp(a) rappresenta la strategia più efficace attualmente disponibile, seppur altamente invasiva (39, 136, 137). Va sottolineato che la plasmaferesi di Lp(a) ha dimostrato una significativa efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati (138, 139).

Il primo step imprescindibile nel trattamento di pazienti con elevati livelli di Lp(a) prevede l'ottimizzazione dello stile di vita e di tutti i restanti fattori di rischio cardiovascolare, in base al target raccomandato per la classe di rischio in cui viene collocato dalla valutazione multiparametrica (*Figura 4*).

Conclusioni

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è oggi riconosciuta come un fattore di rischio chiave nella valutazione del rischio cardiovascolare, in virtù del suo ruolo causale e indipendente nello sviluppo sia della malattia aterosclerotica che della stenosi valvolare aortica. Le sue caratteristiche strutturali eterogenee, le peculiarità metaboliche e la capacità di trasportare componenti pro-aterogene, pro-infiammatorie e pro-trombotiche ne fanno una lipoproteina unica tra quelle contenenti apoB.

La misurazione accurata di Lp(a) rappresenta ancora una sfida, principalmente a causa della variabilità delle isoforme di apo(a), che può influenzare significativamente i risultati dei test. La standardizzazione dei metodi analitici e l'impiego dell'unità di misura molare (nmol/L) sono elementi fondamentali per integrare efficacemente questo fattore di rischio nella pratica clinica. Inoltre, è essenziale considerare il contributo di Lp(a) nella stima del colesterolo LDL, in particolare nei pazienti con valori elevati di Lp(a), per evitare una sottovalutazione del rischio e ottimizzare le strategie terapeutiche.

Le attuali linee guida raccomandano di dosare la Lp(a) almeno una volta nella vita, evidenziando la sua utilità nella stratificazione e

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

riclassificazione del rischio cardiovascolare, soprattutto in presenza di eventi prematuri, recidivanti o in pazienti con risposta subottimale alla terapia ipolipemizzante. L'identificazione precoce dei soggetti ad alto rischio rappresenta un passo cruciale verso una medicina personalizzata, che tenga conto anche del rischio residuo non modificabile con i trattamenti convenzionali.

Sebbene le opzioni terapeutiche attualmente disponibili abbiano un impatto limitato sui livelli di Lp(a), sono in fase avanzata di sviluppo terapie specifiche (come gli ASO - oligonucleotidi antisense e gli siRNA) che promettono riduzioni significative della Lp(a) plasmatica. I risultati attesi dai grandi trial clinici in corso saranno determinanti per chiarire l'effettivo beneficio cardiovascolare della riduzione mirata di Lp(a) e potrebbero aprire la strada a nuovi paradigmi nella prevenzione secondaria.

In conclusione, la lipoproteina(a) [Lp(a)] rappresenta oggi non solo un fattore di rischio emergente, ma un determinante consolidato e riconosciuto del rischio cardiovascolare, la cui integrazione nella valutazione clinica è diventata imprescindibile. La misurazione di Lp(a),

se opportunamente interpretata all'interno di un approccio globale alla stratificazione del rischio, consente una gestione più precisa e personalizzata del paziente cardiovascolare, migliorando la capacità di individuare soggetti ad alto rischio residuo non completamente identificabili con i soli fattori tradizionali. In questo percorso di innovazione clinica, un ruolo fondamentale è stato svolto dalle società scientifiche di riferimento, quali la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), la Società Italiana di Cardiologia (SIC), l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SI-BIOC). Queste società, attraverso un'attenta analisi delle evidenze scientifiche più aggiornate e una visione condivisa delle necessità cliniche reali, hanno contribuito a promuovere un cambiamento culturale e operativo che ha portato Lp(a) ad essere riconosciuta come un elemento chiave nella moderna prevenzione cardiovascolare.

Il documento di indirizzo prodotto rappresenta, pertanto, una pietra miliare in questo processo, ponendo le basi per una sempre più

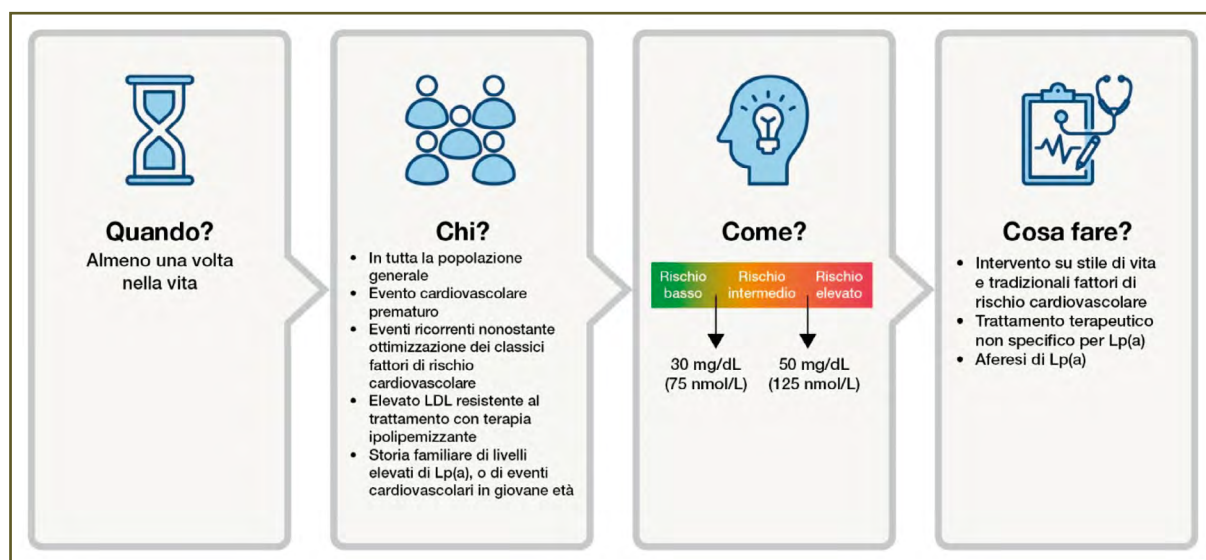


Figura 4 - Roadmap per la valutazione dei livelli di Lp(a) nella pratica clinica.

A.L. Catapano, P. Perrone Filardi, F. Oliva, et al.

ampia diffusione della conoscenza e dell'utilizzo clinico di Lp(a) e per lo sviluppo di future strategie terapeutiche mirate, nell'ottica di una medicina sempre più predittiva, preventiva e personalizzata.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare Elisa Sala, PhD medical writer, Forum Service per il supporto editoriale e Novartis Farma per il supporto incondizionato al progetto.

RIASSUNTO

La lipoproteina(a) [Lp(a)] è una lipoproteina plasmatica, caratterizzata da elementi strutturali comuni alle lipoproteine a bassa densità (LDL) come l'apolipoproteina B-100 (apoB), ma differente da esse soprattutto per la presenza della apolipoproteina(a) [apo(a)], legata covalentemente ad apoB. Negli ultimi anni, l'interesse nei confronti della Lp(a) è cresciuto considerevolmente grazie a evidenze epidemiologiche, genetiche e biologiche che ne sostengono il ruolo causale nelle malattie cardiovascolari. Le sue caratteristiche strutturali eterogenee, le peculiarità metaboliche e la capacità di trasportare componenti biologicamente attivi e potenzialmente pro-aterogeni, pro-infiammatori e pro-trombotici, ne fanno una lipoproteina unica tra quelle contenenti apoB.

La Lp(a) è oggi riconosciuta come un fattore di rischio chiave nella valutazione del rischio cardiovascolare, in virtù del suo ruolo causale e indipendente nello sviluppo sia della malattia aterosclerotica che della stenosi valvolare aortica. La valutazione della Lp(a), integrata con gli altri determinanti del rischio cardiovascolare, è ormai considerata indispensabile per una gestione clinica corretta e per il riconoscimento di nuovi target terapeutici. Di conseguenza, è emersa con forza la necessità di includere la Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale, soprattutto nei soggetti con storia personale di eventi precoci o ricorrenti, ipercolesterolemia familiare, familiarità per eventi precoci e familiarità per elevati livelli di Lp(a).

In questo documento di indirizzo, frutto della collaborazione tra le principali società scientifiche italiane impegnate nella gestione delle malattie cardiovascolari e nella medicina di laboratorio (SISA, SIC, ANMCO e SIBioC), vengono analizzati il ruolo patogenetico della lipoproteina(a) [Lp(a)] e la rilevanza clinica della sua misurazione.

Parole chiave: *Lipoproteina a, lipoproteina a bassa densità, colesterolo, rischio cardiovascolare, aterosclerosi.*

Bibliografia

1. Gabel BR, Koschinsky MI. Analysis of the proteolytic activity of a recombinant form of apolipoprotein(a). *Biochemistry*. 1995; 34 (48): 15777-15784.
2. Kraft HG, Kochl S, Menzel HJ, et al. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration. *Hum Genet*. 1992; 90 (3): 220-230.
3. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet*. 1993; 2 (7): 933-940.
4. van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, et al. The apolipoprotein(a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably-sized isoforms. *Hum Mol Genet*. 1993; 2 (4): 361-366.
5. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989; 86 (10): 3847-3851.
6. Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. 2013; 62 (4): 479-491.
7. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013; 54 (10): 2815-2830.
8. Scipione CA, Sayegh SE, Romagnuolo R, et al. Mechanistic insights into Lp(a)-induced IL-8 expression: a role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res*. 2015; 56 (12): 2273-2285.
9. Boffelli D, Zajchowski DA, Yang Z, et al. Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element. *J Biol Chem*. 1999; 274 (22): 15569-15574.
10. Wade DP, Lindahl GE, Lawn RM. Apolipoprotein(a) gene transcription is regulated by liver-enriched trans-acting factor hepatocyte nuclear factor 1 alpha. *J Biol Chem*. 1994; 269 (31): 19757-19765.
11. Negi S, Singh SK, Pati N, et al. A proximal tissue-specific module and a distal negative regulatory module control apolipoprotein(a) gene transcription. *Biochem J*. 2004; 379 (Pt 1): 151-159.
12. Chennamsetty I, Claudel T, Kostner KM, et al. Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression. *J Clin Invest*. 2011; 121 (9): 3724-3734.
13. Ramharack R, Barkalow D, Spahr MA. Dominant

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

- negative effect of TGF-beta1 and TNF-alpha on basal and IL-6-induced lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18 (6): 984-990.
14. Sharma M, Redpath GM, Williams MJ, et al. Recycling of Apolipoprotein(a) After PlgRKT-Mediated Endocytosis of Lipoprotein(a). *Circ Res.* 2017; 120 (7): 1091-1102.
 15. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Circ Res.* 2018; 122 (10): 1420-1438.
 16. Yeang C, Gordts PL, Tsimikas S. Novel Lipoprotein(a) Catabolism Pathway via Apolipoprotein(a) Recycling: Adding the Plasminogen Receptor PlgR(KT) to the List. *Circ Res.* 2017; 120 (7): 1050-1052.
 17. Havekes L, Vermeer BJ, Brugman T, et al. Binding of LP(a) to the low density lipoprotein receptor of human fibroblasts. *FEBS Lett.* 1981; 132 (2): 169-173.
 18. Argraves KM, Kozarsky KF, Fallon JT, et al. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest.* 1997; 100 (9): 2170-2181.
 19. Reblin T, Niemeier A, Meyer N, et al. Cellular uptake of lipoprotein(a) by mouse embryonic fibroblasts via the LDL receptor and the LDL receptor-related protein. *J Lipid Res.* 1997; 38 (10): 2103-2110.
 20. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology.* 2019; 51 (2): 155-164.
 21. Yang XP, Amar MJ, Vaisman B, et al. Scavenger receptor-BI is a receptor for lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2450-2457.
 22. Mack S, Coassin S, Rueedi R, et al. A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms. *J Lipid Res.* 2017; 58 (9): 1834-1844.
 23. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, et al. Lipoprotein (a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2005; 46 (12): 2681-2691.
 24. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (2): 522-528.
 25. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57 (8): 1339-1359.
 26. Ruder S, Mansfield B, Imelman AR, et al. Lp(a), oxidized phospholipids and oxidation-specific epitopes are increased in subjects with keloid formation. *Lipids Health Dis.* 2022; 21 (1): 113.
 27. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet.* 2024; 404 (10459): 1255-1264.
 28. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science.* 1989; 246 (4932): 904-910.
 29. Arsenault BJ, Loganath K, Girard A, et al. Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol.* 2024; 9 (9): 835-842.
 30. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008; 117 (2): 176-184.
 31. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2013; 273 (1): 6-30.
 32. Lawn RM, Schwartz K, Patthy L. Convergent evolution of apolipoprotein(a) in primates and hedgehog. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94 (22): 11992-11997.
 33. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987; 330 (6144): 132-137.
 34. Tomlinson JE, McLean JW, Lawn RM. Rhesus monkey apolipoprotein(a). Sequence, evolution, and sites of synthesis. *J Biol Chem.* 1989; 264 (10): 5957-5965.
 35. Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis.* 2022; 349: 72-81.
 36. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood.* 2001; 98 (10): 2980-2987.
 37. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, et al. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem.* 2003; 278 (26): 23260-23269.
 38. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016; 57 (11): 1953-1975.
 39. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022; 43 (39): 3925-3946.
 40. Olmastroni E, Katzmann JL, Galimberti F, et al. Lipoprotein(a) and prothrombotic effects: Evidence from a genetic association study: Prothrombotic effects of lipoprotein(a). *Eur J Intern Med.* 2025.
 41. Lorey MB, Youssef A, Aikas L, et al. Lipoprotein(a) induces caspase-1 activation and IL-1 signaling in human macrophages. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1130162.
 42. Dzobo KE, Cupido AJ, Mol BM, et al. Diacylglycerols and Lysophosphatidic Acid, Enriched on Lipoprotein(a), Contribute to Monocyte Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024; 44 (3): 720-740.
 43. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte

- Response in Humans. *Circulation*. 2016; 134 (8): 611-624.
44. Altomare E, Moulin JP, Vialettes B, et al. [Artificial pancreas: study methods and control of glycemia equilibrium in diabetic patients]. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1979; 55 (10): 961-966.
 45. Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Sebestjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med*. 2020; 52 (5): 162-177.
 46. Cesaro A, Schiavo A, Moscarella E, et al. Lipoprotein(a): a genetic marker for cardiovascular disease and target for emerging therapies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021; 22 (3): 151-161.
 47. Mohammadnia N, van Broekhoven A, Bax WA, et al. The Effects of Colchicine on Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipid Associated Cardiovascular Disease Risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2024.
 48. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (12): 2311-2316.
 49. Harb T, Ziogos E, Amat-Alarcon N, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Regulates Interleukin-6-Induced Lipoprotein (a) Gene Expression in Human HepG2 Cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024.
 50. Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26 (7): 583-591.
 51. Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302 (4): 412-423.
 52. Girard AS, Paulin A, Manikpurage HD, et al. Impact of Lipoprotein(a) on Valvular and Cardiovascular Outcomes in Patients With Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2025; 14 (6): e038955.
 53. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26 (3): 75-82.
 54. Mehta A, Jain V, Saeed A, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 42-52.
 55. Lee SR, Prasad A, Choi YS, et al. LPA Gene, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Circulation*. 2017; 135 (3): 251-263.
 56. Deo RC, Wilson JG, Xing C, et al. Single-nucleotide polymorphisms in LPA explain most of the ancestry-specific variation in Lp(a) levels in African Americans. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e14581.
 57. Kochl S, Fresser F, Lobentanz E, et al. Novel interaction of apolipoprotein(a) with beta-2 glycoprotein I mediated by the kringle IV domain. *Blood*. 1997; 90 (4): 1482-1489.
 58. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(26): 2518-2528.
 59. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31 (23): 2844-2853.
 60. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40 (33): 2760-2770.
 61. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (1): e48-e60.
 62. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (19): 2160-2167.
 63. Trinder M, Uddin MM, Finneran P, et al. Clinical Utility of Lipoprotein(a) and LPA Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (3): 287-295.
 64. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2019; 4 (12): 1287-1295.
 65. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail*. 2016; 4 (1): 78-87.
 66. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (1): 54-66.
 67. Schachtl-Riess JF, Kheirkhah A, Gruneis R, et al. Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 78 (5): 437-449.
 68. Berman AN, Biery DW, Besser SA, et al. Lipoprotein(a) and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With or Without Baseline Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2024; 83 (9): 873-886.
 69. Klingel R, Heibges A, Fassbender C. Lipoprotein(a) and mortality-a high risk relationship. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019; 14 (Suppl. 1): 13-19.
 70. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40 (1): 255-266.
 71. Miida T, Hirayama S, Fukushima Y, et al. Harmonization of Lipoprotein(a) Immunoassays Using A Serum Panel Value Assigned with The IFCC-Endorsed Mass Spectrometry-Based Reference Measurement Procedure as A First Step Towards Apolipoprotein Standardization. *J Atheroscler Thromb*. 2024.
 72. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipo-

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

- protein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (1): 95-101.
73. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, et al. Lipoprotein(a) in stored plasma samples and the ravages of time. Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16 (12): 1568-1572.
 74. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem*. 1995; 41 (2): 246-255.
 75. Kostner KM, Maurer G, Huber K, et al. Urinary excretion of apo(a) fragments. Role in apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16 (8): 905-911.
 76. Tate JR, Berg K, Couderc R, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37 (10): 949-958.
 77. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2000; 46 (12): 1956-1967.
 78. Marcovina SM, Clouet-Foraison N, Koschinsky ML, et al. Development of an LC-MS/MS Proposed Candidate Reference Method for the Standardization of Analytical Methods to Measure Lipoprotein(a). *Clin Chem*. 2021; 67 (3): 490-499.
 79. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, et al. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res*. 2011; 52 (6): 1181-1187.
 80. Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004; 50 (8): 1364-1371.
 81. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B, et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis*. 2019; 289: 206-213.
 82. Leening MJG, Khan CF, Zhu F, et al. Lipoprotein(a) immunoassays and their associations with coronary artery calcification and aortic valve calcification. *Am Heart J*. 2025; 284: 42-46.
 83. Liu Y, Li M, Zhang H, et al. Development of a fully automated latex-enhanced immunoturbidimetric method for quantitative serum Lp(a) measurement. *Biotechnol Lett*. 2025; 47 (2): 31.
 84. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol*. 2018; 12 (5): 1313-1323.
 85. Vinci P, Di Girolamo FG, Panizon E, et al. Lipoprotein(a) as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (18).
 86. Steffen BT, Thanassoulis G, Duprez D, et al. Race-Based Differences in Lipoprotein(a)-Associated Risk of Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (3): 523-529.
 87. Enkhmaa B, Berglund L. Non-genetic influences on lipoprotein(a) concentrations. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 53-62.
 88. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, et al. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol*. 2024; 18: 100651.
 89. Tsimikas S, Yeang C, Kronenberg F. In Search of an Accurate Measurement of LDL-C: Correction for Lp(a)-Cholesterol to Predict Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2024; 84 (2): 178-181.
 90. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem*. 1994; 40 (4): 571-573.
 91. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res*. 2021; 62: 100053.
 92. Gainsborough F, Welsh P, Sattar N, et al. Elevated Lipoprotein(a) Is Common in People With Familial Hypercholesterolemia and Negative Genetic Screening. *JACC Adv*. 2025; 4 (4): 101648.
 93. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*. 2023; 374: 107-120.
 94. Carpentier M, Wargny M, Croyal M, et al. Lp(a) concentration and polymorphic size are not associated with new onset diabetes in individuals with prediabetes. *Diabetes Metab*. 2025; 51 (2): 101621.
 95. Schwartz GG, Szarek M, Jukema JW, et al. Risk of Incident Diabetes Related to Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Their Changes With Alirocumab: Post Hoc Analyses of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2025; 48 (4): 596-604.
 96. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188.
 97. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021; 37 (8): 1129-1150.

98. Antwi K, Downie P, Mbagaya W. Determination of the biological variation and reference change value of lipoprotein (a). *Ann Clin Biochem.* 2025; 45632251324063.
99. Bhatia HS, Rikhi R, Allen TS, et al. Lipoprotein(a) and the pooled cohort equations for ASCVD risk prediction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2023; 381: 117217.
100. Ghavami M, Abdshah A, Esteghamati S, et al. Serum lipoprotein(a) and reclassification of coronary heart disease risk; application of prediction in a cross-sectional analysis of an ongoing Iranian cohort. *BMC Public Health.* 2023; 23 (1): 2402.
101. Giannakopoulou SP, Chrysohoou C, Antonopoulou S, et al. Discrimination and net-reclassification of cardiovascular disease risk with Lipoprotein(a) levels: The ATTICA study (2002-2022). *J Clin Lipidol.* 2024.
102. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (9): 851-860.
103. Hedegaard BS, Bork CS, Kaltoft M, et al. Equivalent Impact of Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80 (21): 1998-2010.
104. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019; 13 (3): 374-392.
105. Ridker PM. Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (25): 3320-3331.
106. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69 (6): 692-711.
107. Lai Y, Zhang S, Guo Y, et al. Apolipoprotein B modifies the association between lipoprotein(a) and ASCVD risk. *Am Heart J.* 2025; 281: 157-167.
108. Bhatia HS, Wandel S, Willeit P, et al. Independence of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Mediated Cardiovascular Risk: A Participant-Level Meta-Analysis. *Circulation.* 2025; 151 (4): 312-321.
109. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29 (5): 779-792.
110. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol.* 2016; 10 (3): 594-603.
111. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDL-C' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol.* 2015; 26 (3): 169-178.
112. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with familial hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis.* 2022; 349: 219-226.
113. Siddle K, Hales CN. Hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Proc Nutr Soc.* 1975; 34 (3): 233-239.
114. Baragetti A, Da Dalt L, Norata GD. New insights into the therapeutic options to lower lipoprotein(a). *Eur J Clin Invest.* 2024; 54 (9): e14254.
115. Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 17887.
116. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, et al. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* 2018; 78 (4): 453-462.
117. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376 (18): 1713-1722.
118. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379 (22): 2097-2107.
119. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (4).
120. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16): 1507-1519.
121. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020; 41 (44): 4245-4255.
122. Cho L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, et al. Design and Rationale of Lp(a)HORIZON Trial: Assessing the Effect of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD and Elevated Lp(a). *Am Heart J.* 2025; 287: 1-9.
123. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations

Lipoproteina(a) e rischio cardiovascolare: una roadmap per la gestione del paziente

- with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (3): 689-699.
124. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008; 5 (8): 497-505.
125. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383 (8): 711-720.
126. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024; 390 (6): 497-509.
127. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377 (13): 1217-1227.
128. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2022; 28 (8): 1672-1678.
129. Lamina C, Kronenberg F, Lp GC. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (6): 575-579.
130. O'Donoghue ML, JA GL, Knusel B, et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J.* 2022; 251: 61-69.
131. Gaba P, Rosenson RS, Lopez JAG, et al. Intraindividual Variability in Serial Lipoprotein(a) Concentrations Among Placebo-Treated Patients in the OCEAN(a)-DOSE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2025; 85 (5): 550-553.
132. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023; 330 (11): 1042-1053.
133. Doerfler AM, Park SH, Assini JM, et al. LPA disruption with AAV-CRISPR potently lowers plasma apo(a) in transgenic mouse model: A proof-of-concept study. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022; 27: 337-351.
134. Garcia DA, Pierre AF, Quirino L, et al. Lipid nanoparticle delivery of TALEN mRNA targeting LPA causes gene disruption and plasma lipoprotein(a) reduction in transgenic mice. *Mol Ther.* 2025; 33 (1): 90-103.
135. Tremblay F, Xiong Q, Shah SS, et al. A potent epigenetic editor targeting human PCSK9 for durable reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *Nat Med.* 2025; 31 (4): 1329-1338.
136. Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2019; 13 (6): 894-900.
137. Waldmann E, Parhofer KG. Lipoprotein apheresis to treat elevated lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016; 57 (10): 1751-1757.
138. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A. (Gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57 (5): 661-664.
139. Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36 (9): 2019-2027.

FISIOPATOLOGIA

RUOLO DELLE CITOCHINE INFIAMMATORIE NELLA PATOGENESI DELL'ATEROSCLEROSI

Role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis

**VELIA CASSANO, VITO DE FILIPPIS, GIUSEPPE ARMENTARO,
GIANDOMENICO SEVERINI, CARLO A. PASTURA, ANGELA SCIAQUA**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

SUMMARY

Atherosclerosis is a complex disease characterised by multiple factors, including shear stress, elevated plasma lipid concentrations, endothelial dysfunction and inflammatory molecules infiltration. These phenomena cause the formation of lesions that reduce the calibre of blood vessels and obstruct blood flow to distal areas. As atherosclerosis is one of the most widespread diseases in the world, the link between this disease and inflammatory cytokines has been well studied.

Inflammatory cytokines are proteins that act as mediators in numerous physiological processes, playing a crucial role in inflammatory mechanisms. This group of molecules is extremely varied and includes over one hundred secreted factors, which can be classified into different categories: interleukins (IL), tumour necrosis factors (TNF), interferons (IFN), transforming growth factors (TGF), colony-stimulating factors (CSF) and various chemokines. In this review, we will focus on cytokines that have an established role in atherosclerosis and are involved in the regulation of barrier tissue homeostasis.

Keywords: *Atherosclerosis, cytokines, inflammation, chemokines.*

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello globale, con una patogenesi complessa e multifattoriale. Un fattore chiave in questo processo è l'infiammazione, che gioca un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione delle malattie CV. In particolare, gli

inflamosomi, complessi proteici multimerici, sono attivati in risposta a infezioni o danni tissutali e svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della risposta infiammatoria. Quando attivati, gli inflamosomi rilasciano citochine infiammatorie, che sono cruciali per l'attivazione del sistema immunitario e per l'infiammazione cronica associata alle malattie CV (1).

Indirizzo per la corrispondenza

Velia Cassano
velia.cassano@unicz.it

Bullet Points

- Breve trattazione della patogenesi dell'aterosclerosi.
- Descrizione delle citochine e loro ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi.
- Suddivisione delle citochine in base alla loro famiglia di appartenenza e funzione.

Negli ultimi dieci anni, numerosi studi hanno fornito prove sempre più solide riguardo all'importanza dell'attivazione degli inflammosomi nello sviluppo delle malattie CV, con un focus particolare su patologie come l'aterosclerosi e l'insufficienza cardiaca (2).

L'aterosclerosi, una malattia infiammatoria cronica caratterizzata dalla formazione di placche aterosclerotiche nelle pareti delle arterie, è strettamente legata all'attivazione di queste vie infiammatorie, che favoriscono il progressivo accumulo di lipidi e la disfunzione endoteliale. Inoltre, l'attivazione degli inflammosomi ha dimostrato di essere coinvolta nella regolazione delle risposte immunitarie innate e adattative, contribuendo alla progressione della malattia e alla formazione di complicanze CV gravi (3).

In questo contesto, la comprensione del ruolo degli inflammosomi nel determinare l'infiammazione cronica associata alle malattie CV è fondamentale per identificare nuovi potenziali target terapeutici.

Ruolo delle citochine infiammatorie nell'aterosclerosi

Le citochine sono proteine che agiscono come mediatori in numerosi processi fisiologici, giocando un ruolo cruciale nei meccanismi infiammatori. Questo gruppo di molecole è estremamente variegato e comprende oltre cento fattori, che possono essere classificati in diverse categorie: interleuchine (IL), fattori di necrosi tumorale (TNF), interferoni (IFN), fattori di crescita trasformanti (TGF), fattori stimolatori delle colonie (CSF) e varie chemochi-

ne. Le citochine vengono prodotte da diverse tipologie di cellule, tra cui linfociti T, monociti, macrofagi, piastrine, ma anche da cellule endoteliali (EC), cellule muscolari lisce (SMC) e adipociti, in risposta a stimoli infiammatori e altre sollecitazioni. Un aumento nella produzione di citochine pro-infiammatorie è associato alla progressione di diverse malattie, inclusa l'aterosclerosi (4).

Per lungo tempo, le citochine prodotte dalle cellule T helper sono state suddivise in due categorie: quelle prodotte dalle cellule T helper di tipo I (Th1) e quelle prodotte dalle cellule T helper di tipo II (Th2). Le citochine Th1 svolgono principalmente il ruolo di attivare i macrofagi e le cellule T, mentre quelle prodotte dalle cellule Th2 sono coinvolte nell'attivazione della risposta umorale (5).

Passiamo quindi in rassegna le diverse tipologie di citochine e il loro ruolo specifico nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Citochine di tipo I

Le citochine di tipo I sono prodotte dalle cellule Th1 (cellule T CD4+) e includono interferone-gamma (IFN- γ) e fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) (6). La produzione di IFN- γ è significativamente aumentata nelle placche aterosclerotiche, dove viene prodotto dalle cellule Th1, dalle cellule T citotossiche (cellule CD8+) e dalle cellule natural killer (NK) (7). Si è osservato che l'IFN- γ svolge un ruolo patogenetico nell'aterosclerosi, stimolando la risposta infiammatoria attraverso l'attivazione di macrofagi, linfociti T, cellule NK, cellule B e cellule SMC (8).

Diversi studi hanno evidenziato che l'IFN- γ incrementa l'espressione del recettore scavenger-A (SR-A) sui macrofagi, facilitando l'accumulo di colesterolo LDL ossidato (oxLDL) e la successiva formazione di cellule schiumose (9).

È stato osservato che la rimozione genetica del recettore dell'IFN- γ ha significativamente ridotto l'infiammazione e incrementato la quan-

tità di collagene nella placca (10). Contemporaneamente, è stato dimostrato, che l'infusione di IFN- γ esogeno ha facilitato lo sviluppo dell'aterosclerosi (11). L'inibizione del segnale dell'IFN- γ , ottenuta mediante la somministrazione del recettore solubile mutante dell'IFN- γ (sIFN γ R), ha ridotto l'infiammazione e contribuito alla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche nei topi Apoe $^{-/-}$ (12).

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)

Il TNF- α è una citochina pro-infiammatoria ed è stato identificato come un fattore cruciale nello sviluppo dell'aterosclerosi. La progressione dell'aterosclerosi è strettamente legata ad un aumento della produzione locale di TNF- α nella placca aterosclerotica (13). Esperimenti condotti su topi con doppia delezione dei geni TNF- α (Tnf- $\alpha^{-/-}$) e ApoE (ApoE $^{-/-}$) hanno mostrato una significativa riduzione delle dimensioni delle placche nel seno aortico dei topi Tnf- $\alpha^{-/-}$ -ApoE $^{-/-}$ rispetto al gruppo di controllo ApoE $^{-/-}$, grazie alla diminuzione dell'espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 e della proteina chemotattica per i monociti-1 (MCP-1) (14). Pertanto, i risultati sperimentali provenienti da modelli animali e lo studio dell'aterosclerosi nell'uomo forniscono prove solide del ruolo patogenetico delle citochine di tipo I (IFN- γ e TNF- α).

Citochine di tipo II

Le citochine di tipo II sono prodotte dalle cellule Th2, dalle cellule linfocitarie innate (ILC) e dagli eosinofili. Sono stati analizzati anche i ruoli di alcune citochine simili a Th2, come IL-4, IL-5 e IL-13, nella patogenesi dell'aterosclerosi. Le prime ricerche suggerivano che le cellule Th2 fossero le principali responsabili della produzione di citochine di tipo II.

Sebbene inizialmente si ritenesse che le cellule Th2 avessero una funzione esclusivamente anti-infiammatoria, contrastando l'azione delle cellule Th1 nello sviluppo dell'aterosclerosi e di altre patologie vascolari, numerosi studi hanno

rivelato un potenziale ruolo patogenetico delle citochine prodotte da queste cellule (15).

Interleuchina-4 (IL-4)

Alcuni studi hanno chiaramente evidenziato che IL-4, stimola l'infiammazione agendo sulle cellule endoteliali e incrementando l'espressione di mediatori pro-infiammatori, come citochine, chemochine e molecole di adesione ICAM-1 (16). È stato anche osservato che IL-4 provoca l'apoptosi delle cellule endoteliali attivando la via di segnalazione della caspasi-3, portando così alla disfunzione delle cellule endoteliali (17).

Interleuchina-5 (IL-5)/Interleuchina-13 (IL-13)

Le ricerche condotte su modelli murini indicano che IL-5 e IL-13 possiedono un effetto protettivo contro l'aterosclerosi. In effetti, i topi IL-5 $^{-/-}$ -Ldlr $^{-/-}$ hanno mostrato lesioni aterosclerotiche più gravi rispetto ai topi Ldlr $^{-/-}$ di controllo (18). È stato osservato che IL-5 favorisce la produzione di anticorpi IgM in grado di neutralizzare il colesterolo LDL ossidato (oxLDL), contribuendo così a ridurre la dimensione delle placche aterosclerotiche (18). Studi effettuati sul ruolo di IL-13 nell'aterosclerosi hanno mostrato che l'infusione di IL-13 ricombinante ha contribuito a stabilizzare la placca, aumentando il contenuto di collagene, riducendo il reclutamento di monociti mediato da VCAM-1 e diminuendo l'accumulo di macrofagi (19). È fondamentale sottolineare che l'assenza di IL-13 ha accelerato la progressione dell'aterosclerosi nei topi Ldlr $^{-/-}$, senza però alterare i livelli di colesterolo nel sangue (19). Di conseguenza, l'IL-13 esercita un effetto protettivo nell'aterosclerosi, influenzando positivamente la struttura della placca.

Sia l'IL-13 che l'IL-4 operano attraverso la stessa via di segnalazione (IL-4R α /IL-13R α 1 e STAT6) e, perciò, condividono funzioni simili, come la regolazione delle cellule β , dei monociti, delle cellule dendritiche e dei fibroblasti (20). Tuttavia, alcune delle loro funzioni sono diffe-

renti. Ad esempio, l'IL-13 attiva un percorso alternativo di trasduzione del segnale tramite il recettore IL-13Ra2, che si lega esclusivamente all'IL-13, e stimola la produzione del fattore di crescita TGF β nei macrofagi, attraverso una via che non dipende da STAT-6, ma che è fondamentale per la sintesi del collagene in vivo (21).

Citochine della famiglia IL-17

La famiglia IL-17 comprende sei membri, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F (22). Nel contesto dell'aterosclerosi, l'IL-17A è il membro più studiato di questa famiglia di citochine, tuttavia, il suo ruolo rimane ancora discutibile (23). Molti studi hanno segnalato la presenza e l'accumulo di cellule produttrici di IL-17A durante la progressione dell'aterosclerosi. Tuttavia, gli studi genetici hanno rivelato risultati contraddittori. Diversi studi hanno riportato un ruolo pro-aterogeno dell'IL-17A, con una forte riduzione delle dimensioni delle lesioni aterosclerotiche nei topi IL-17a^{-/-}Apoe^{-/-} e IL-17ra^{-/-}Apoe^{-/-}, dove l'effetto ateroprotettivo dell'ablazione di IL-17A era associato a un ridotto accumulo di macrofagi (24).

La discrepanza dei ruoli osservati dell'IL-17 e della segnalazione dell'IL-17 nell'aterosclerosi potrebbe essere potenzialmente spiegata dal ruolo unico dell'IL-17R in diversi tipi di cellule, invitando ad ulteriori indagini sui ruoli cellulose-specifici di questa citochina nel contesto dell'aterosclerosi.

Superfamiglia delle citochine Interleuchina-6 (IL-6)/Interleuchina-12 (IL-12)

Interleuchina-6 (IL-6)

Le citochine di questa super-famiglia sono molecole dimeriche che inviano segnali attraverso complessi recettoriali anch'essi dimerici (25). Il recettore dell'IL-6 è un complesso formato da IL-6R e gp130. Quando il ligando si lega, vengono attivati i fattori di trascrizione STAT1 e STAT3 (26). IL-6 può avere sia effetti

pro-infiammatori che anti-infiammatori. In particolare, IL-6 può stimolare l'espressione dell'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1RA) e il rilascio del recettore solubile del TNF- α , che vanno a ridurre l'attività di IL-1 e TNF- α , rispettivamente (27). Si pensa che l'effetto di IL-6 nell'aterosclerosi vari in base alla fase della malattia, potendo avere sia un ruolo dannoso che protettivo (26,28). Studi precedenti hanno mostrato che l'infusione di IL-6 ricombinante porta a un raddoppio della dimensione delle lesioni aterosclerotiche nei topi Apoe^{-/-}, indicando così un effetto pro-infiammatorio di questa citochina (29). Studi recenti hanno dimostrato che l'IL-6 agisce non solo attraverso il recettore di superficie cellulare tradizionale (IL-6R), ma anche mediante la sua forma solubile (sIL-6R). Il complesso formato da IL-6 e sIL-6R si lega a gp130, una proteina presente sulla superficie di quasi tutte le cellule dell'organismo, attivando una risposta infiammatoria. Questo meccanismo è stato denominato 'trans-signaling' (30). D'altra parte, gli effetti di rigenerazione dei tessuti e di azione anti-infiammatoria di questa citochina sono mediati dalla via di segnalazione tradizionale del recettore IL-6R. È stato osservato che la somministrazione di gp130 solubile (sgp130), che inibisce selettivamente il complesso IL-6/sIL-6R senza influenzare la segnalazione del recettore IL-6R classico, ha significativamente ridotto lo sviluppo dell'aterosclerosi nei topi Ldlr^{-/-} (31).

Interleuchina-12 (IL-12)/Interleuchina-23 (IL-23)

La correlazione positiva osservata tra malattie CV e i livelli di IL-12 e IL-23 nel sangue dei pazienti suggerisce che queste citochine possiedano una funzione che favorisce l'aterosclerosi (32). Diversi studi hanno evidenziato che IL-12 svolge un ruolo pro-aterogenico nei modelli animali, poiché le lesioni aterosclerotiche nei topi Il12^{-/-}Apoe^{-/-} erano significativamente più piccole rispetto a quelle osservate nel gruppo di controllo (33). Inoltre, l'uso di IL-12 ricombinante ha favorito la progressione

V. Cassano, V. De Filippis, G. Armentaro, et al.

dell'aterosclerosi (34). Seppur il ruolo di IL-17A, una citochina stimolata da IL-23, sia ampiamente riconosciuto, gli effetti diretti di IL-23 nell'aterosclerosi devono ancora essere esplorati in modelli animali geneticamente modificati.

Interleuchina-27 (IL-27)/Interleuchina-35 (IL-35)

IL-27 è formato da due subunità, p28 ed Ebi3 (26), svolge un'azione anti-infiammatoria e ha effetti su vari tipi di cellule (35). IL-27 ha un effetto soppressivo sull'attivazione delle cellule T CD4+, come dimostrato dal fatto che nei topi privi del recettore per IL-27 si osserva un maggiore accumulo e attivazione delle cellule T CD4+ di tipo Th1 e Th17 nell'aorta, oltre a un aumento nella produzione di IL-17A e di chemochine regolate da IL-17A (come MCP-1), che porta a un successivo accumulo di diverse tipologie di cellule mieloidi (36). IL-27 impedisce l'accumulo di lipidi nei macrofagi, evitando così la formazione di cellule schiumose (37).

IL-35 è una proteina composta da due subunità, p35 ed Ebi3, si tratta di una citochina con effetto anti-infiammatorio, prodotta dalle cellu-

le T regolatorie (Tregs) (38). IL-35 modula l'espressione delle citochine anti-infiammatorie, favorisce la formazione delle Tregs, ostacola la risposta delle cellule T CD4+ e riduce l'avanzamento di malattie infiammatorie e autoimmuni (39). Studi recenti hanno evidenziato che l'IL-35 riduce l'infiammazione acuta indotta da lipopolisaccaride (LPS) nella parete vascolare, inibendo l'espressione di VCAM-1 da parte delle cellule endoteliali, attraverso l'inibizione della via di segnalazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) (40). Di conseguenza, l'IL-27 e l'IL-35 possiedono marcate proprietà antiaterosclerotiche e potrebbero essere impiegati come trattamenti per l'aterosclerosi in futuro.

Citochine della famiglia Interleuchina-1 (IL-1)

La famiglia dell'IL-1 comprende 11 proteine, tra cui IL-1 α , IL-1 β , l'antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1RA), IL-18, IL-33 e altre citochine meno esplorate (41).

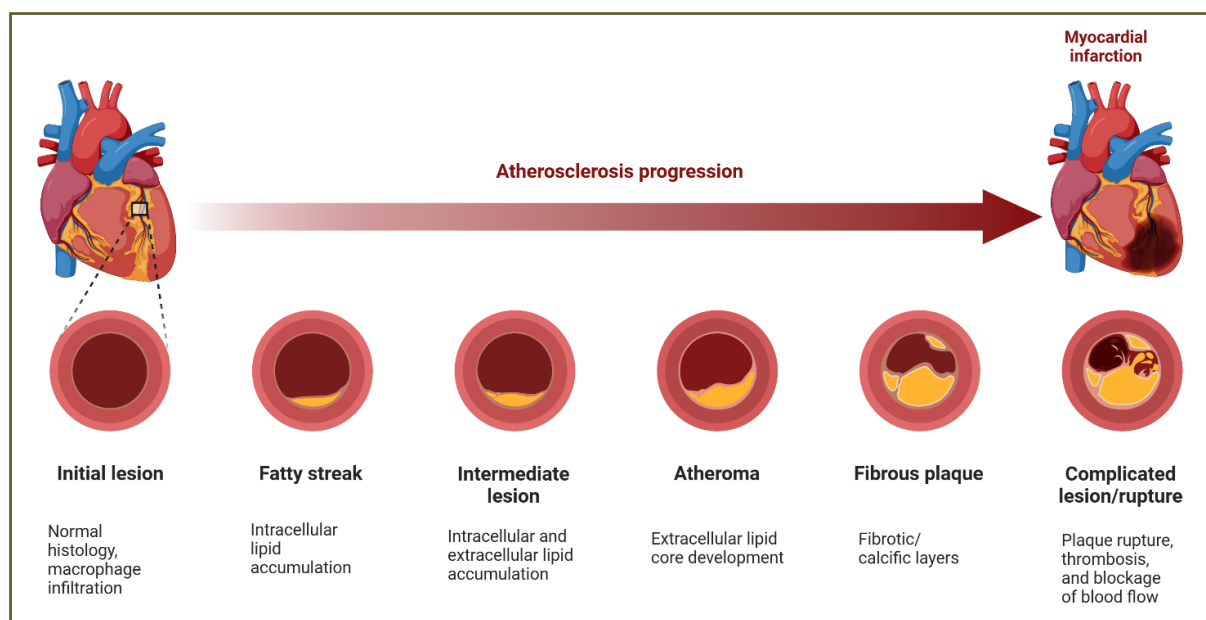


Figura I - Progressione aterosclerosi.

Interleuchina-1 (IL-1)

IL-1 α e IL-1 β sono citochine pro-infiammatorie prodotte dalle cellule della linea mieloide. La produzione di citochine della famiglia IL-1 e l'espressione dei loro recettori sono elevate nelle aorte affette da aterosclerosi (42). Studi su modelli murini hanno evidenziato le proprietà pro-aterogeniche di IL-1 α e IL-1 β , che partecipano all'aumento dell'espressione delle molecole di adesione da parte delle cellule endoteliali e all'attivazione dei macrofagi (42). La produzione di IL-1 β nell'aterosclerosi è legata all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, causata dalla distruzione dei lisosomi provocata dai cristalli di colesterolo accumulati nei macrofagi. Il complesso recettoriale, formato da CD36, TLR4 e TLR6, è necessario per il legame e l'internalizzazione delle lipoproteine modificate (oxLDL), oltre che per l'attivazione di NLRP3 e la successiva produzione di IL-1 β . La rimozione di uno qualsiasi dei componenti del complesso CD36/TLR4/TLR6 riduce significativamente la produzione della forma attiva di IL-1 β e riduce il carico di placche aterosclerotiche (43).

Interleuchina-18 (IL-18)

IL-18 è una citochina che promuove l'infiammazione; la sua produzione è aumentata nelle placche aterosclerotiche (44). È stato dimostrato che l'introduzione di IL-18 nei topi Apoe $^{-/-}$ favorisce l'accelerazione dell'aterosclerosi (45). Al contrario, la sovraespressione della proteina che lega IL-18, un inibitore naturale di IL-18, riduce significativamente la malattia (46). Si è ipotizzato che l'effetto pro-aterogenico di IL-18 sia mediato da IFN- γ , poiché la progressione dell'aterosclerosi è ridotta nei topi Apoe $^{-/-}$ privi di IFN- γ (45). Somministrando IL-18 ricombinante nei topi Apoe $^{-/-}$ si osserva un aumento della produzione di IFN- γ nelle lesioni, accelerando così la progressione della malattia (47).

Citochine della famiglia IL-10

La famiglia IL-10 è composta da nove membri, ovvero IL-10, i membri della sottofamiglia

IL-20, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26, e le citochine IL-28A, IL-28B e IL-29, note anche come interferoni di tipo III (IFN) (48). L'IL-10 è una citochina immunoregolatrice prodotta principalmente da cellule immunitarie, tra cui cellule T, cellule B, cellule dendritiche (DC), macrofagi e cellule natural killer (NK). Il recettore dell'IL-10 è espresso nella maggior parte delle cellule ematopoietiche e in diverse cellule non ematopoietiche, come le cellule epiteliali del colon e i fibroblasti. L'espressione di IL-10 è stata rilevata nelle placche aterosclerotiche umane avanzate e la sua espressione è stata associata a una ridotta espressione di ossido nitrico sintasi (NOS) inducibile e alla morte cellulare (49). Gli studi sugli animali hanno dimostrato che i topi privi di IL-10 sviluppano un numero significativamente maggiore di placche aterosclerotiche, con un elevato accumulo di cellule T, espressione di IFN e ridotto contenuto di collagene nella lesione, in accordo con il suo ruolo di potente inibitore delle risposte infiammatorie (50). Studi più recenti hanno rivelato la specificità della fonte cellulare di IL-10, dimostrando l'importanza dell'IL-10 derivata dalle cellule T, ma non dalle cellule B, nel controllo della gravità dell'aterosclerosi (51).

Interleuchina-19 (IL-19)/Interleuchina-20 (IL-20)

IL-19 è principalmente prodotto da monociti, cellule endoteliali, fibroblasti e cellule T CD8 $^{+}$. Questa citochina regola lo sviluppo delle risposte immunitarie mediate dalle cellule Th2, controlla l'attività delle cellule muscolari lisce (SMC) e riduce l'ipertrofia della intima durante l'infiammazione della parete vascolare (52). Studi recenti hanno evidenziato che la mancanza di IL-19 provoca l'attivazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) e aumenta la produzione di molecole pro-infiammatorie, come IL-1 β , TNF- α e MCP-1. Oltre a stimolare l'attivazione delle VSMC, IL-19 regola anche l'attivazione delle cellule endoteliali, poiché nei

V. Cassano, V. De Filippis, G. Armentaro, et al.

topi IL19-/- predisposti all'aterosclerosi è stata osservata una maggiore espressione delle molecole di adesione (53). In sintesi, questi dati suggeriscono che IL-19 agisca come un forte inibitore dello sviluppo dell'aterosclerosi, regolando la migrazione, la proliferazione delle VSMC e l'espressione di molecole pro-infiammatorie (54).

Il ruolo di IL-20 non è ancora del tutto chiaro. Questa citochina viene prodotta prevalentemente dalle cellule epiteliali e dagli adipociti (44). Sia IL-20 che il suo recettore IL-20R1/IL-20R2 sono presenti nelle placche aterosclerotiche umane. Nei modelli murini, l'iniezione di IL-20 ricombinante peggiora la malattia nei topi Apoe-/-, indicando un possibile ruolo patogenetico di questa citochina (55).

Transforming growth factor (TGF) β

Sono state identificate tre isoforme di TGF β : TGF β 1, TGF β 2 e TGF β 3. Tutte queste isoforme sono coinvolte nella regolazione di numerosi processi biologici, legandosi a tre tipi di recettori di superficie cellulare, classificati come tipo I, II e III. Ogni tipo di cellula nel nostro organismo, comprese quelle epiteliali, endoteliali, ematopoietiche e del tessuto connettivo, esprime TGF β e il suo recettore (56). TGF β regola la proliferazione e la differenziazione cellulare e, perciò, è fondamentale per lo sviluppo embrionale ed è essenziale per il mantenimento della normale struttura della parete dei vasi sanguigni (57). TGF β ha anche un ruolo cruciale nella regolazione delle cellule del sistema immunitario, in quanto impedisce la proliferazione, l'attivazione e la differenziazione delle cellule Th1 e Th2.

Nell'aterosclerosi, TGF β ha un effetto anti-infiammatorio e contrasta lo sviluppo dell'aterosclerosi (58). La neutralizzazione o la rimozione genetica di TGF β favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi nei topi Apoe-/- e promuove il reclutamento di macrofagi e cellule T pro-infiammatorie nell'area infiammata. Inoltre, è

stato osservato che TGF β riduce la quantità di collagene nell'aorta (59).

Di conseguenza, TGF β è una citochina chiave per prevenire l'aterosclerosi, poiché è fondamentale per la differenziazione delle Tregs, le quali a loro volta sopprimono l'attivazione delle cellule T.

Conclusioni

In conclusione, possiamo affermare che l'infiammazione gioca un ruolo cruciale in tutte le fasi dell'aterosclerosi, dalla formazione delle placche aterosclerotiche all'attrazione delle cellule immunitarie, fino alla possibile rottura delle stesse. L'infiammazione cronica nella parete dell'aorta è provocata da fattori come la dislipidemia e le risposte immunitarie sia innate che adattative, ed è mediata da diverse citochine che favoriscono l'infiammazione. Il bilanciamento tra citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie è fondamentale per determinare la stabilità della placca aterosclerotica.

Gli studi condotti su modelli animali di aterosclerosi e riportati in questo lavoro hanno dimostrato che l'inibizione delle citochine pro-infiammatorie rallenta lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi. Ad esempio, la terapia con anticorpi contro il TNF- α riduce il rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide. Tuttavia, gli sforzi per utilizzare citochine anti-infiammatorie come TGF β e IL-10 in clinica non hanno avuto successo, in parte a causa di una comprensione ancora incompleta delle loro funzioni nell'aterosclerosi.

Perciò, la scoperta e lo studio di nuove citochine con effetti protettivi contro l'aterosclerosi potrebbero portare a nuovi approcci terapeutici. Da qui, una delle possibili strategie per il trattamento dell'aterosclerosi potrebbe essere quella di ridurre la risposta immunitaria infiammatoria, favorendo mediatori anti-infiammatori, al fine di stabilizzare le placche aterosclerotiche.

Glossario

IL = Interleuchina

TNF = Fattori di necrosi tumorale

IFN = interferoni

TGF = fattori di crescita trasformanti

CSF = fattori stimolatori delle colonie

TNF- α = Tumor necrosis factor- α

SMC = cellule muscolari lisce

NK = cellule natural killer

Questionario di auto-apprendimento

1. Esperimenti condotti su topi con doppia delezione dei geni TNF- α (Tnf- α -/-) e ApoE (ApoE-/-) hanno mostrato:

- a) una significativa riduzione delle dimensioni delle placche nel seno aortico dei topi Tnf- α -/-ApoE-/- rispetto al gruppo controllo ApoE-/-
- b) un significativo aumento delle dimensioni delle placche nel seno aortico dei topi Tnf- α -/-ApoE-/- rispetto al gruppo controllo ApoE-/-
- c) non sono state osservate variazioni della placca

2. L'interleuchina 27 (IL-27) svolge:

- a) azione anti-infiammatoria
- b) azione pro-infiammatoria
- c) nessuna corretta

3. L'inibizione del segnale dell'IFN- γ , ottenuta mediante la somministrazione del recettore solubile mutante dell'IFN- γ (sIFN γ R) ha:

- a) ridotto l'infiammazione e contribuito alla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche nei topi ApoE -/-
- b) aumentato l'infiammazione nei topi ApoE -/-
- c) non sono stati fatti esperimenti su topi ApoE -/-

4. La somministrazione di IL-18 ricombinante nei topi ApoE-/- ha determinato:

- a) Un aumento della produzione di IFN- γ nelle lesioni, accelerando così la progressione della malattia
- b) Una riduzione della produzione di IFN- γ , arrestando la progressione della malattia
- c) Un aumento di TNF- α

5. La neutralizzazione o la rimozione genetica di TGF β :

- a) Favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi nei topi ApoE-/- e promuove il reclutamento di macrofagi e cellule T pro-infiammatorie nell'area infiammata
- b) Ha effetto anti-infiammatorio ed anti aterosclerotico nei topi ApoE-/-
- c) Non sono stati effettuati studi riguarda la rimozione genetica di TGF β

*Risposte corrette:
1A, 2A, 3A, 4A, 5A*

V. Cassano, V. De Filippis, G. Armentaro, et al.

RIASSUNTO

L'aterosclerosi è una complessa malattia caratterizzata da molteplici fattori, che includono shear stress, elevate concentrazioni plasmatiche di lipidi, disfunzione endoteliale ed infiltrazione di molecole infiammatorie. Questi fenomeni causano la formazione di lesioni che riducono il calibro dei vasi sanguigni e ostacolano il flusso sanguigno verso le zone distali. Poiché l'aterosclerosi è una delle malattie più diffuse al mondo, il legame tra questa condizione e le citochine infiammatorie è stato ben studiato.

Le citochine infiammatorie sono proteine che agiscono come mediatori in numerosi processi fisiologici, giocando un ruolo cruciale nei meccanismi infiammatori. Questo gruppo di molecole è estremamente variegato e comprende oltre cento fattori secretati, che possono essere classificati in diverse categorie: interleuchine (IL), fattori di necrosi tumorale (TNF), interferoni (IFN), fattori di crescita trasformanti (TGF), fattori stimolatori delle colonie (CSF) e varie chemochine. In questa review ci focalizzeremo sulle citochine che hanno un ruolo consolidato nell'aterosclerosi e sono implicate nella regolazione dell'omeostasi del tessuto di barriera.

Parole chiave: *Aterosclerosi, citochine, infiammazione, chemochine.*

Bibliografia

1. Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, Yang K, Sokolova M, Halvorsen BE, Gullestad L, Broch K, Aukrust P, Louwe MC. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. *JACC Basic to Transl. Sci.* 2022; 7: 84-98.
2. Kurilenko N, Fatkhullina AR, Mazitova A, Koltsova EK. Act Locally, Act Globally-Microbiota, Barriers, and Cytokines in Atherosclerosis. *Cells.* 2021; 10: 1-29.
3. Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25.
4. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31: 969-979. doi:10.1161/ATVBAHA.110.207415.
5. Mallat Z, Taleb S, Ait-Oufella H, Tedgui A. The Role of Adaptive T Cell Immunity in Atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2009; 50.
6. Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, Eid RE, Iakimov AO, D'Alessio A, Kapoor JR, Akhtar S, Howes CJ, Aslan M et al. An Inflammatory Pathway of IFN- γ Production in Coronary Atherosclerosis. *J. Immunol.* 2007; 178: 592-604. doi:10.4049/jimmunol.178.1.592.
7. Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2002; 88: 554-567.
8. Harvey EJ, Ramji DP. Interferon- γ and Atherosclerosis: Pro- or Anti-Atherogenic? *Cardiovasc. Res.* 2005; 67: 11-20.
9. Wuttge DM, Zhou X, Sheikine Y, Wägsäter D, Stemme V, Hedin U, Stemme S, Hansson GK, Sirsjö A, Gabbiani G. CXCL16/SR-PSOX Is an Interferon- γ -Regulated Chemokine and Scavenger Receptor Expressed in Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 750-755. doi:10.1161/01.ATV.0000124102.11472.36.
10. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN- γ , Potentiates Atherosclerosis in ApoE Knock-out Mice. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 2752-2761. doi:10.1172/JCI119465.
11. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. IFN- γ Deficiency Exerts Gender-Specific Effects on Atherogenesis in Apolipoprotein E-/- Mice. *J. Interf. Cytokine Res.* 2002; 22: 661-670. doi:10.1089/10799900260100141.
12. Koga M, Kai H, Yasukawa H, Yamamoto T, Kawai Y, Kato S, Kusaba K, Kai M, Egashira K, Kataoka Y, et al. Inhibition of Progression and Stabilization of Plaques by Postnatal Interferon- γ Function Blocking in ApoE-Knockout Mice. *Circ. Res.* 2007; 101: 348-356. doi:10.1161/CIRCRESAHA.106.147256.
13. Canault M, Peiretti F, Poggi M, Mueller C, Kopp F, Bonardo B, Bastelica D, Nicolay A, Alessi MC, Nalbone G. Progression of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice That Express Distinct Molecular Forms of TNF-Alpha. *J. Pathol.* 2008; 214: 574-583. doi:10.1002/path.2305.
14. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M. Disruption of Tumor Necrosis Factor- α Gene Diminishes the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Atherosclerosis.* 2005; 180: 11-17. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.016.
15. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochem.* 2016; 81: 1358-1370.
16. Thornhill MH, Kyan-Aung U, Haskard DO. IL-4 Increases Human Endothelial Cell Adhesiveness for T Cells but Not for Neutrophils. *J. Immunol.* 1990; 144: 3060-3065. doi:10.4049/jimmunol.144.8.3060.
17. Lee YW, Kühn H, Hennig B, Toborek M. IL-4 Induces Apoptosis of Endothelial Cells through the Caspase-3-Dependent Pathway. *FEBS Lett.* 2000; 485: 122-126. doi:10.1016/S0014-5793(00)02208-0.

Ruolo delle citochine infiammatorie nella patogenesi dell'aterosclerosi

18. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, Curtiss LK, Corr M, Witztum JL. IL-5 Links Adaptive and Natural Immunity Specific for Epitopes of Oxidized LDL and Protects from Atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 2004; 114: 427-437. doi:10.1172/JCI200420479.
19. Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, Drechsler M, Papac-Milicevic N, Weber C, Wagner O, Stangl H, Soehnlein O, Binder CJ. Interleukin-13 Protects from Atherosclerosis and Modulates Plaque Composition by Skewing the Macrophage Phenotype. *EMBO Mol. Med.* 2012; 4: 1072-1086. doi:10.1002/emmm.201201374.
20. Kuperman D, Schleimer R. Interleukin-4, Interleukin-13, Signal Transducer and Activator of Transcription Factor 6, and Allergic Asthma. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8: 384-392. doi:10.2174/156652408785161032.
21. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani A. IL-13 Signaling through the IL-13 α 2 Receptor Is Involved in Induction of TGF- β 1 Production and Fibrosis. *Nat. Med.* 2006; 12: 99-106. doi:10.1038/nm1332.
22. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity.* 2019; 50: 892-906.
23. Ma T, Gao Q, Zhu F, Guo C, Wang Q, Gao F, Zhang L. Th17 Cells and IL-17 Are Involved in the Disruption of Vulnerable Plaques Triggered by Short-Term Combination Stimulation in Apolipoprotein E-Knockout Mice. *Cell. Mol. Immunol.* 2013; 10: 338-348. doi:10.1038/cmi.2013.4.
24. Butcher MJ, Gjurich BN, Phillips T, Galkina EV. The IL-17A/IL-17RA Axis Plays a Proatherogenic Role via the Regulation of Aortic Myeloid Cell Recruitment. *Circ. Res.* 2012; 110: 675-687. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261784.
25. Jones LL, Vignali DAA. Molecular Interactions within the IL-6/IL-12 Cytokine/Receptor Superfamily. *Immunol. Res.* 2011; 51: 5-14. doi:10.1007/s12026-011-8209-y.
26. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, Müller-Newen G, Grötzinger J, Rose-John S, Scheller J. Plasticity and Cross-Talk of Interleukin 6-Type Cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012; 23: 85-97.
27. Xing Z, Gaudie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 Is an Antiinflammatory Cytokine Required for Controlling Local or Systemic Acute Inflammatory Responses. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 311-320. doi:10.1172/JCI1368.
28. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The Varying Faces of IL-6: From Cardiac Protection to Cardiac Failure. *Cytokine.* 2015; 74: 62-68.
29. Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 Exacerbates Early Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 2364-2367. doi:10.1161/01.ATV.19.10.2364.
30. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Proinflammatory Activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8: 1237-1247.
31. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema W, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, Von Felden J, Divchev D, Kempf T, et al. Transsignaling of Interleukin-6 Crucially Contributes to Atherosclerosis in Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 281-290. doi:10.1161/ATVBAHA.111.229435.
32. Abbas A, Gregersen I, Holm S, Daissormont I, Bjerkeli V, Krohg-Sørensen K, Skagen KR, Dahl TB, Russell D, Almås T, et al. Interleukin 23 Levels Are Increased in Carotid Atherosclerosis Possible Role for the Interleukin 23/Interleukin 17 Axis. *Stroke.* 2015; 46: 793-799. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006516.
33. Davenport P, Tipping PG. The Role of Interleukin-4 and Interleukin-12 in the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 1117-1125. doi:10.1016/S0002-9440(10)63471-2.
34. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The Role of Interleukin 12 in the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 734-742. doi:10.1161/01.ATV.19.3.734.
35. Yoshida H, Hunter CA. The Immunobiology of Interleukin-27. *Annu. Rev. Immunol.* 2015; 33: 417-443.
36. Koltsova EK, Kim G, Lloyd KM, Saris CJM, Von Vietinghoff S, Kronenberg M, Ley K. Interleukin-27 Receptor Limits Atherosclerosis in Ldlr $^{-/-}$ Mice. *Circ. Res.* 2012; 111: 1274-1285. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.277525.
37. Hirase T, Hara H, Miyazaki Y, Ide N, Nishimoto-Hazuku A, Fujimoto H, Saris CJM, Yoshida H, Node K. Interleukin 27 Inhibits Atherosclerosis via Immunoregulation of Macrophages in Mice. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* 2013; 305. doi:10.1152/ajpheart.00198.2013.
38. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Sehy D, Blumberg RS, Vignali DAA. The Inhibitory Cytokine IL-35 Contributes to Regulatory T-Cell Function. *Nature.* 2007; 450: 566-569. doi:10.1038/nature06306.
39. Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, Vignali KM, Chaturvedi V, Fairweather D, Satoskar AR, Garcia KC, Hunter CA, Drake CG, et al. The Composition and Signaling of the IL-35 Receptor Are Unconventional. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 290-299. doi:10.1038/ni.2227.
40. Sha X, Meng S, Li X, Xi H, Maddaloni M, Pascual DW, Shan H, Jiang X, Wang H, Yang XF. Interleukin-35 Inhibits Endothelial Cell Activation by Suppressing MAPK-AP-1 Pathway. *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 19307-19318. doi:10.1074/jbc.M115.663286.
41. Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 519-550.
42. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwaku-

- ra Y, Asano M, Moriwaki H, Seishima M. Lack of Interleukin-1 β Decreases the Severity of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 656-660. doi:10.1161/01.ATV.0000064374.15232.C3.
43. Sheedy FJ, Grebe A, Rayner KJ, Kalantari P, Ramkheawon B, Carpenter SB, Becker CE, Ediriweera HN, Mullick AE, Golenbock DT, et al. CD36 Coordinates NLRP3 Inflammasome Activation by Facilitating Intracellular Nucleation of Soluble Ligands into Particulate Ligands in Sterile Inflammation. *Nat. Immunol.* 2013; 14: 812-820. doi:10.1038/ni.2639.
44. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Lesèche G, Chvatchko Y, Tedgui A. Expression of Interleukin-18 in Human Atherosclerotic Plaques and Relation to Plaque Instability. *Circulation.* 2001; 104: 1598-1603. doi:10.1161/hc3901.096721.
45. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 Enhances Atherosclerosis in Apolipoprotein E(-/-) Mice through Release of Interferon-Gamma. *Circ. Res.* 2002; 90. doi:10.1161/hh0202.105292.
46. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, Humbert Y, Chvatchko Y, Tedgui A. Interleukin-18/Interleukin-18 Binding Protein Signaling Modulates Atherosclerotic Lesion Development and Stability. *Circ. Res.* 2001; 89: doi:10.1161/hh1901.098735.
47. Tenger C, Sundborger A, Jawien J, Zhou X. IL-18 Accelerates Atherosclerosis Accompanied by Elevation of IFN- γ and CXCL16 Expression Independently of T Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 791-796. doi:10.1161/01.ATV.0000153516.02782.65.
48. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: From Basic Science to Clinical Translation. *Immunity.* 2019; 50: 871-891.
49. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggini E, Lesèche G, Tedgui A. Expression of Interleukin-10 in Advanced Human Atherosclerotic Plaques: Relation to Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Cell Death. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 611-616. doi:10.1161/01.ATV.19.3.611.
50. Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, Jacob MP, Michel JB, Hansson GK, Nicoletti A. Interleukin-10 Deficiency Increases Atherosclerosis, Thrombosis, and Low-Density Lipoproteins in Apolipoprotein E Knock-out Mice. *Mol. Med.* 2003; 9: 10-17. doi:10.1007/bf03402102.
51. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, Soubrier F, Esposito B, Duez H, Fievet C, et al. Protective Role of Interleukin-10 in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 1999; 85: doi:10.1161/01.res.85.8.e17.
52. Tian Y, Sommerville LJ, Cuneo A, Kelemen SE, Autieri MV. Expression and Suppressive Effects of Interleukin-19 on Vascular Smooth Muscle Cell Pathophysiology and Development of Intimal Hyperplasia. *Am. J. Pathol.* 2008; 173: 901-909. doi:10.2353/ajpath.2008.080163.
53. Ellison S, Gabunia K, Richards JM, Kelemen SE, England RN, Rudic D, Azuma YT, Munroy MA, Eguchi S, Autieri MV. IL-19 Reduces Ligation-Mediated Neointimal Hyperplasia by Reducing Vascular Smooth Muscle Cell Activation. *Am. J. Pathol.* 2014; 184: 2134-2143. doi:10.1016/j.ajpath.2014.04.001.
54. Gabunia K, Jain S, England RN, Autieri MV. Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-19 Inhibits Smooth Muscle Cell Migration and Activation of Cytoskeletal Regulators of VSMC Motility. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 2011; 300. doi:10.1152/ajpcell.00439.2010.
55. Chen, W.Y, Cheng, B.C, Jiang, M.J, Hsieh, M.Y, Chang MS. IL-20 Is Expressed in Atherosclerosis Plaques and Promotes Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 2090-2095. doi:10.1161/01.ATV.0000232502.88144.6f.
56. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1350-1358. doi:10.1056/nejm200005043421807.
57. Pepper MS. Transforming Growth Factor-Beta: Vasculogenesis, Angiogenesis, and Vessel Wall Integrity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 21-43.
58. Lutgens E, Daemen MJAP. Transforming Growth Factor- β : A Local or Systemic Mediator of Plaque Stability? *Circ. Res.* 2001; 89: 853-855.
59. Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, Esposito B, Kamaté C, Merval R, Fradelizi D, Tedgui A. Inhibition of Transforming Growth Factor- β Signaling Accelerates Atherosclerosis and Induces an Unstable Plaque Phenotype in Mice. *Circ. Res.* 2001; 89: 930-934. doi:10.1161/hh2201.099415.

TERAPIA

PREDITTORI E BENEFICI DELL'INIZIO DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE DOPO UN EVENTO ATEROSCLEROTICO

Predictors and benefits of initiating lipid-lowering therapy following an atherosclerotic event

ELENA OLMASTRONI^{1,2}, MANUELA CASULA^{1,2}, STEFANO SCOTTI^{1,2},
SINING XIE¹, FEDERICA GALIMBERTI², ALBERICO L. CATAPANO^{1,2}

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

SUMMARY

Background. Current guidelines recommend the prompt initiation of lipid-lowering therapy (LLT) following an atherosclerotic event.

Objectives. To evaluate the rates of LLT initiation in patients hospitalized for an atherosclerotic event and to predict the benefit of therapy initiation on one-year mortality.

Methods. A retrospective cohort study was conducted using administrative data from the Lombardy Region. For subjects aged ≥ 40 years, hospitalized for an atherosclerotic event between January and September 2022, the rates of LLT initiation within 3 months of hospitalization were analyzed. Predictive factors for LLT prescription were assessed using multivariate logistic regression (odds ratios, OR, and 95% confidence intervals, CI95%).

Results. Among 16,025 patients, 41.14% did not receive any LLT after hospital discharge. Therapy initiation was more frequent in patients with cardiovascular events compared to cerebrovascular events (OR 2.22, CI95% 2.07–2.38), in patients aged 51–60 years (OR 1.30, CI95% 1.16–1.46), and in those with prior treatment for diabetes (OR 1.42, CI95% 1.25–1.62) or hypertension (OR 1.96, CI95% 1.80–2.13). Conversely, LLT initiation was less frequent in women (OR 0.73, CI95% 0.68–0.79), in patients aged ≥ 80 years (OR 0.47, CI95% 0.42–0.52), and in those on polypharmacy (OR 0.61, CI95% 0.52–0.72 for ≥ 10 medications). At one year, mortality was significantly lower in LLT-treated patients (3.07%) compared to untreated patients (11.66%; $p < 0.001$).

Conclusions. This study confirms that initiation of LLT after an atherosclerotic event remains suboptimal, despite clear evidence of its mortality-reducing benefits.

Keywords: Lipid-lowering therapy, atherosclerotic event, secondary prevention, guideline adherence, cardiovascular mortality.

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Olmastroni

elena.olmastroni@unimi.it

E. Olmastroni, M. Casula, S. Scotti, et al.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte a livello globale. Tra il 1990 e il 2022, il numero di decessi attribuibili alle patologie cardiovascolari è aumentato da 12,4 milioni a 19,8 milioni, con un impatto particolarmente elevato nei paesi occidentali (1). L'aterosclerosi è il principale meccanismo patogenetico alla base di eventi cardiovascolari acuti come infarto miocardico e ictus ischemico, e la gestione dei fattori di rischio è essenziale per ridurre la morbilità e la mortalità. L'iperlipidemia, in particolare l'elevata concentrazione di colesterolo LDL (*low-density lipoprotein*), è uno dei fattori di rischio modificabili più rilevanti per le malattie cardiovascolari (2). Le statine costituiscono il trattamento di prima linea per la gestione del colesterolo LDL. La loro efficacia nella riduzione dei livelli di LDL, così come nella diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi clinici, sia in ambito di prevenzione primaria che secondaria (3). Dopo un evento cardiovascolare, l'uso delle statine può infatti ridurre il rischio di un nuovo episodio del 22% già durante il primo anno, con benefici ancora maggiori se la terapia viene iniziata precocemente (4). Per i pazienti che necessitano di una riduzione più marcata del colesterolo LDL, le linee guida raccomandano l'uso di terapie combinate (5), come l'associazione con ezetimibe (6) o con inibitori di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) (7). Oltre alle strategie terapeutiche, le linee guida europee (8) sottolineano l'importanza di iniziare tempestivamente la terapia ipolipemizzante per ottenere il massimo beneficio in termini di prognosi.

Nonostante sia ben nota l'importanza dell'avvio precoce del trattamento e il suo mantenimento nel tempo, gli studi osservazionali dimostrano che l'uso delle terapie ipolipemizzanti nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari è ancora insufficiente (9). Questo

studio ha voluto fornire dati aggiornati sulla prescrizione delle terapie ipolipemizzanti (LLT, *lipid-lowering therapy*) in un'ampia coorte di pazienti residenti in Lombardia (Italia) dimessi dall'ospedale dopo un evento cardiovascolare aterosclerotico (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*). Sono stati valutati i fattori demografici e clinici associati a una maggiore probabilità di ricevere una LLT, oltre al beneficio in termini di riduzione della mortalità per qualsiasi causa dall'inizio della terapia entro un anno dalla prima ospedalizzazione.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e popolazione arruolata

Questo studio di coorte retrospettivo è stato condotto utilizzando i database sanitari amministrativi di Regione Lombardia. Questi database raccolgono informazioni dettagliate sulle prescrizioni farmacologiche, i ricoveri ospedalieri e le caratteristiche demografiche della popolazione assistita dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti, di entrambi i sessi, di età pari o superiore a 40 anni ricoverati per un evento ASCVD tra il 1° gennaio e il 30 settembre 2022. L'evento indice è stato definito come il primo ricovero ospedaliero con diagnosi di ASCVD, comprendente infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta e ictus ischemico di origine non emorragica. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con una storia di ASCVD nei due anni precedenti l'evento indice, nonché coloro che erano già in terapia ipolipemizzante prima del ricovero. Questo ha permesso di selezionare esclusivamente pazienti *naïve* al trattamento per valutare l'inizio della LLT dopo la dimissione.

Ogni paziente selezionato è stato seguito per 3 mesi dall'evento indice. Nelle analisi di sensibilità, il periodo di osservazione è stato esteso a 6 e 12 mesi. I soggetti che hanno avuto un secondo evento entro la finestra temporale valutata o che sono deceduti durante tale intervallo sono stati esclusi dalla selezione.

Dati raccolti e variabili analizzate

Per ciascun paziente sono state raccolte le seguenti informazioni:

- *caratteristiche demografiche*: sesso, età al momento dell'evento;
- *tipo di evento ASCVD*: evento cardiovascolare o cerebrovascolare;
- *trattamenti farmacologici pregressi*: esposizione a farmaci antipertensivi, antidiabetici, antitrombotici e antidepressivi nei sei mesi precedenti l'evento;
- *politerapia*: numero totale di farmaci differenti assunti nei sei mesi precedenti l'evento, categorizzato in nessuna politerapia (0-4 farmaci), politerapia moderata (5-9 farmaci) e politerapia elevata (≥ 10 farmaci);
- *indice di comorbidità*: il *Multisource Comorbidity Score* (MCS) è stato calcolato per quantificare il numero di condizioni patologiche presenti prima dell'evento (10).

L'outcome primario era l'inizio della LLT entro 3 mesi dalla dimissione ospedaliera. Come outcome secondario è stata valutata la mortalità per tutte le cause ad un anno dall'evento indice.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state analizzate utilizzando il test del chi-quadrato o il test di Fisher, mentre le variabili continue sono state confrontate mediante test t di Student o test di Mann-Whitney, a seconda della distribuzione. In un'analisi di sensibilità, i tassi di inizio della terapia ipolipemizzante sono stati confrontati con quelli di coorti analoghe di soggetti arruolati negli stessi mesi negli anni 2019, 2020 e 2021. L'analisi principale è stata stratificata per sesso, classi di età (40-50, 51-60, 61-70, 71-80, >80 anni) e tipo di evento, al fine di valutare eventuali variazioni nei pattern di utilizzo tra i diversi sottogruppi. Per identificare i fattori associati all'inizio della LLT è stata condotta un'analisi di regressione logistica multivariata, riportando i risultati come *odds ratio* (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC95%). L'analisi

della mortalità a un anno è stata effettuata confrontando il gruppo trattato con LLT con quello non trattato.

Tutte le analisi sono state condotte con il software SAS versione 9.4, e un valore di *p-value* $<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Caratteristiche della popolazione di studio

La coorte analizzata comprendeva 16.025 pazienti dimessi dopo un evento ASCVD (*Tabella 1*). La distribuzione per sesso evidenziava una maggiore prevalenza di pazienti di sesso maschile (63,85%); l'età media dei pazienti era di 70,82 anni (deviazione standard 12,80), con una maggiore rappresentanza delle fasce di età 61-70 anni (22,99%) e 71-80 anni (26,45%). Complessivamente, il 64,46% dei pazienti aveva sviluppato un evento cardiovascolare, mentre il 35,54% aveva avuto un evento cerebrovascolare. La prevalenza della politerapia era rilevante: il 24,62% dei pazienti assumeva tra 5 e 9 farmaci diversi prima dell'evento, e il 7,68% ne assumeva 10 o più.

Tasso di inizio della terapia ipolipemizzante

Entro tre mesi dalla dimissione ospedaliera, solo il 58,86% dei pazienti aveva iniziato una terapia ipolipemizzante.

L'analisi del trend temporale (*Figura 1*) mostra che, sebbene il numero di eventi incidenti sia stato inferiore nel 2020 (18.771 nel 2019, 14.589 nel 2020, 15.782 nel 2021 e 16.025 nel 2022), la percentuale di soggetti trattati con una LLT sembra mostrare un trend in crescita nel tempo (*p-value* per il trend $<0,0001$).

L'analisi di sensibilità a 6 e 12 mesi ha confermato il risultato principale, evidenziando solo un lieve aumento della percentuale di pazienti che hanno iniziato una LLT dopo un evento ASCVD: 61,91% su 15.053 ospedalizzazioni a 6 mesi e 65,01% su 13.912 ospedalizzazioni a 12 mesi.

E. Olmastroni, M. Casula, S. Scotti, et al.

Tabella 1 - Caratteristiche della coorte selezionata.

		Terapia ipolipemizzante entro 3 mesi dall'evento ASCVD		
Covariate	Totale	No	Sì	p-value
N	16,025	6,592	9,433	
Sesso femminile, %	36.15	44.36	30.41	<0.0001
Età, media (deviazione standard)	70.82 (12.80)	74.10 (13.10)	68.52 (12.06)	<0.0001
Classi di età, %				
40-50 anni	6.61	5.58	7.34	<0.0001
51-60 anni	17.32	11.85	21.14	
61-70 anni	22.99	18.45	26.16	
71-80 anni	26.45	26.67	26.29	
>80 anni	26.03	37.45	19.07	
Evento cardiovascolare, %	64.46	52.37	72.90	<0.0001
Farmaci antidiabetici*, %	8.50	7.99	8.85	0.06
Farmaci antipertensivi*, %	47.58	46.71	48.18	0.07
Farmaci antitrombotici*, %	20.62	26.96	16.19	<0.0001
Farmaci per la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei*, %	3.21	3.49	3.02	0.10
Farmaci antidepressivi*, %	7.11	8.68	6.01	<0.0001
Multisource Comorbidity Score*, %				
0-4 patologie	84.51	78.35	88.82	<0.0001
5-9 patologie	11.76	15.94	8.83	
10-14 patologie	2.70	4.19	1.66	
≥15 patologie	1.03	1.52	0.69	
Politerapia*, %				
Nessuna politerapia (0-4 farmaci)	67.69	62.36	71.42	<0.0001
Politerapia moderata (5-9 farmaci)	24.62	26.61	23.24	
Politerapia elevata (≥10 farmaci)	7.68	11.03	5.34	

*Valutato prima dell'evento indice.

Tra coloro che nel 2022 hanno iniziato il trattamento entro tre mesi dall'evento, la monoterapia più prescritta è stata l'atorvastatina, che ha rappresentato il 68,75% dei trattamenti totali. Anche altre statine, come rosuvastatina e simvastatina, sono state utilizzate, ma con frequenze significativamente inferiori: rosuvastatina nel 10,70% dei pazienti e simvastatina nel 2,81%. Le terapie di combinazione tra statine ed ezetimibe sono state prescritte nel 14,32% dei casi. Gli inibitori di PCSK9 (evolocumab e ali-

rocumab) sono stati utilizzati meno frequentemente, rappresentando solo lo 0,27% delle prescrizioni.

Fattori predittivi

La *Figura 2* mostra i risultati del modello implementato per valutare l'effetto di diversi fattori sulla probabilità di avviare una LLT. La probabilità era maggiore nei soggetti che avevano sperimentato un evento cardiovascolare (OR 2,22; IC95% 2,07-2,38) rispetto a quelli che

Predittori e benefici dell'inizio della terapia ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico

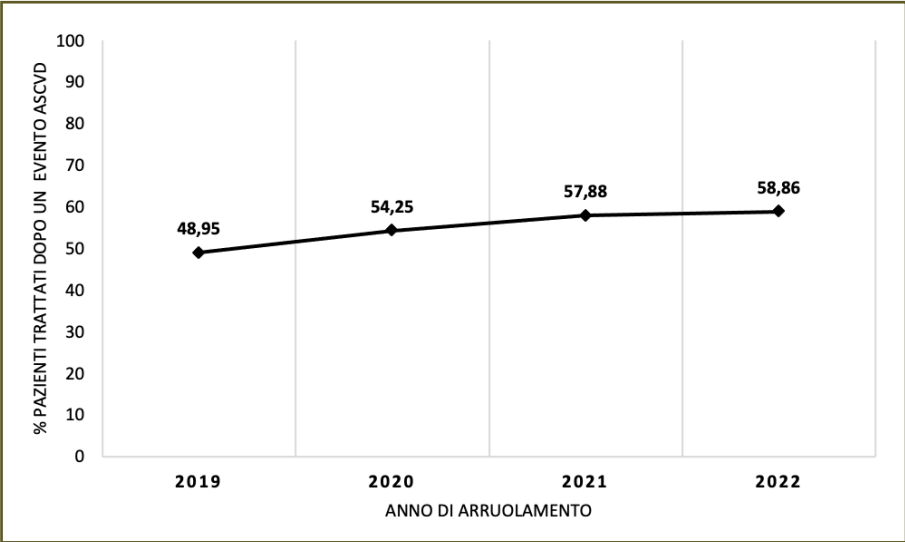


Figura 1
Analisi del trend temporale della percentuale di pazienti che iniziano una terapia ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico.

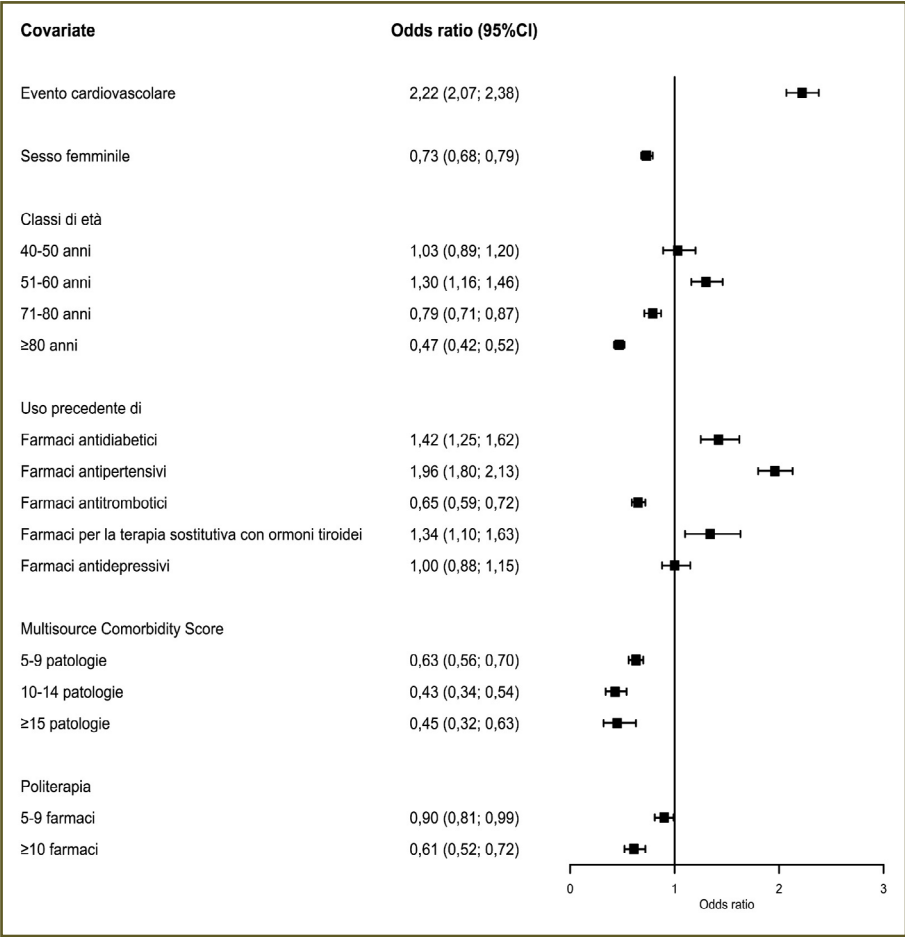


Figura 2
Valori di *Odds Ratio* aggiustati e intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per la probabilità di iniziare il trattamento ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico.

E. Olmastroni, M. Casula, S. Scotti, et al.

avevano avuto un evento cerebrovascolare, nei pazienti di età compresa tra 51 e 60 anni (OR 1,30; IC95% 1,16-1,46), e in coloro precedentemente trattati con farmaci antidiabetici (OR 1,42; IC95% 1,25-1,62), antipertensivi (OR 1,96; IC95% 1,80-2,13) e ormoni tiroidei (OR 1,34; IC95% 1,10-1,63). Al contrario, l'età compresa tra 71 e 80 anni (OR 0,79; IC95% 0,71-0,87), l'età superiore agli 80 anni (OR 0,47; IC95% 0,42-0,52), il sesso femminile (OR 0,73; IC95% 0,68-0,79), l'esposizione precedente a farmaci anti-trombotici (OR 0,65; IC95% 0,59-0,72) e la politerapia (OR 0,90; IC95% 0,81-0,99 per 5-9 farmaci; OR 0,61; IC95% 0,52-0,72 per ≥ 10 farmaci) erano associati a una minore probabilità di avviare il trattamento dopo l'evento. Inoltre, uno stato di salute più compromesso, identificato attraverso il punteggio MCS, determinava una minore probabilità di avviare il trattamento, in modo dose-dipendente.

Mortalità a un anno

Nel gruppo di soggetti che hanno iniziato una LLT dopo l'evento indice, 316 individui (3,07%) sono deceduti entro un anno, rispetto a 667 individui (11,66%) nel gruppo senza trattamento (p -value $< 0,0001$), con un numero necessario da trattare (NNT, 1/ Riduzione del Rischio Assoluto) per prevenire un decesso pari a 12.

Discussione

Questo studio presenta dati aggiornati del mondo reale riguardanti l'inizio della terapia ipolipemizzante in una vasta coorte di pazienti del Nord Italia dimessi dall'ospedale dopo un evento ASCVD. Le più recenti linee guida della *European Society of Cardiology* e della *European Atherosclerosis Society* raccomandano fortemente l'inizio di una LLT nei pazienti con ASCVD (2,8). Tuttavia, nonostante queste raccomandazioni, la nostra analisi conferma che solo circa il 60% dei soggetti, dopo la dimissio-

ne a seguito di un evento ASCVD, ha avviato una LLT. Sebbene l'analisi temporale mostri una tendenza all'aumento, questa percentuale rimane largamente subottimale.

Come riportato in altri studi (11-13), i risultati della presente analisi indicano lo sviluppo di un evento cardiovascolare come il principale determinante nell'aumentare la probabilità di ricevere una LLT dopo la dimissione. Al contrario, i pazienti dimessi dopo un ictus non emorragico o un attacco ischemico transitorio avevano meno probabilità di avviare una LLT. Questa evidenza è però in contrasto con le linee guida dell'*American Heart Association/American Stroke Association* (14), che sottolineano il beneficio delle statine nel prevenire l'ictus ricorrente, nonché con una recente revisione sistematica e metanalisi (15), che ha mostrato che la terapia con statine riduce significativamente il rischio di ictus ischemico nei sopravvissuti all'evento.

In linea con studi precedenti (16,17), si conferma inoltre il ruolo del sesso e dell'età come fattori influenzanti. Le donne presentavano una probabilità inferiore di circa il 27% rispetto agli uomini di ricevere una prescrizione di LLT. Ciò può essere spiegato sia dalla tendenza dei medici, ben documentata in letteratura, a prescrivere meno frequentemente la LLT alle pazienti di sesso femminile (18), sia dalla minore propensione delle donne a iniziare ed essere aderenti alla terapia (19). In entrambi i casi, due sono le motivazioni costantemente riportate negli studi pubblicati: la convinzione che le donne abbiano un rischio cardiovascolare inferiore rispetto agli uomini (20), e l'incidenza maggiore di effetti avversi della LLT (specialmente delle statine) nella popolazione femminile (21).

Rispetto ai pazienti di età compresa tra 61 e 70 anni, i soggetti di età compresa tra 71 e 80 anni e quelli di età superiore agli 80 anni avevano meno probabilità di ricevere una LLT, a differenza di quanto osservato nei pazienti più giovani. Analogamente, uno studio di coorte

(22) ha mostrato che i pazienti di età ≥ 70 anni erano meno propensi a ricevere un trattamento con statine. Sebbene la prescrizione di LLT nei pazienti molto anziani rimanga controversa nella prevenzione primaria (23), i vantaggi della terapia con statine negli anziani con ASCVD sono ben riconosciuti. Infatti, la terapia con statine è generalmente raccomandata per questo gruppo di età, eccetto per gli individui che presentano gravi compromissioni di salute, estrema fragilità, politerapia o con una aspettativa di vita limitata (24).

In effetti, le nostre osservazioni suggeriscono inoltre che gli individui con comorbidità multiple o in trattamento concomitante hanno una minore probabilità di iniziare il trattamento. In generale, il basso tasso di trattamento nei soggetti anziani osservato nel nostro e in altri studi suggerisce come i medici siano riluttanti a trattare questi pazienti, e come siano necessarie attività educative per promuovere un approccio appropriato alla prevenzione cardiovascolare anche in età avanzata. D'altra parte, si è osservato che gli individui già in trattamento cronico o affetti da condizioni che richiedono uno stretto monitoraggio da parte di specialisti (come diabete o ipotiroidismo) erano più propensi all'avvio della terapia. Ciò suggerisce che, in tali casi, sia il medico che il paziente potrebbero essere più inclini ad accettare l'introduzione un altro trattamento cronico oltre a quelli già in corso (25).

L'importanza di promuovere un approccio appropriato alla prescrizione della LLT dopo un evento ASCVD è ben dimostrata dalle evidenze di riduzioni successive della morbidità e mortalità (26,27). Nella coorte analizzata, il trattamento tempestivo ha portato a una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause, sottolineando il ruolo critico dell'intervento precoce nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti ad alto rischio.

Questo studio è tra i pochi a evidenziare i fattori che influenzano la tendenza ad avviare

la LLT nei pazienti dopo ospedalizzazione per eventi ASCVD senza precedente trattamento. Tuttavia, alcune limitazioni devono essere considerate, principalmente legate al tipo di fonti di dati. In primo luogo, le banche dati amministrative non consentono di raccogliere informazioni cliniche dettagliate sui pazienti. Ciò non ha permesso di valutare il rischio cardiovascolare specifico per ciascun paziente (anche se, in generale, è noto essere complessivamente più alto dopo un evento ASCVD) o di comprendere eventuali ragioni specifiche per la mancanza di prescrizione della LLT. Secondariamente, i database amministrativi non permettono di discriminare se l'assenza di trattamento fosse una scelta del clinico o una negligenza attribuibile al paziente nel ritiro del farmaco prescritto in farmacia. Tuttavia, le banche dati amministrative stesse rappresentano un punto di forza, poiché raccolgono tutti i farmaci rimborsati dispensati a tutti i cittadini coperti dal SSN. Inoltre, la raccolta dei dati amministrativi, gestita a livello regionale, è nazionalmente standardizzata, estremamente accurata e utilizzata regolarmente per la ricerca sull'uso dei farmaci e la farmacoepidemiologia.

In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che la prescrizione di LLT rimane subottimale nei pazienti dimessi dopo un evento ASCVD, sottolineando la presenza di bisogni non soddisfatti nella pratica clinica attuale. Una comprensione più approfondita delle ragioni alla base del fallimento dell'avvio del trattamento o della sospensione terapeutica è cruciale per identificare le reali barriere che dovrebbero essere affrontate, portando infine a cambiamenti nella pratica clinica che potrebbero tradursi in un miglioramento dell'aderenza alle linee guida. Ulteriori interventi educativi mirati, così come strategie di monitoraggio a livello di paziente e ospedale, potrebbero essere implementati per aumentare i tassi di avvio di LLT dopo la dimissione per un evento ASCVD.

E. Olmastroni, M. Casula, S. Scotti, et al.

RIASSUNTO

Premesse. Le attuali linee guida raccomandano l'inizio tempestivo di una terapia ipolipemizzante (LLT) dopo un evento aterosclerotico.

Obiettivi. Valutare i tassi di inizio della LLT in pazienti ospedalizzati per evento aterosclerotico e predire il beneficio dell'avvio della terapia sulla mortalità ad un anno.

Metodi. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo basato sui dati amministrativi di Regione Lombardia. Per soggetti ≥ 40 anni, ricoverati per evento aterosclerotico tra gennaio e settembre 2022, sono stati analizzati i tassi di inizio della LLT entro 3 mesi dal ricovero e i fattori predittivi della prescrizione mediante regressione logistica multivariata (*odds ratio*, OR, e intervalli di confidenza al 95%, IC95%).

Risultati. Su 16.025 pazienti, il 41,14% non ha ricevuto alcuna LLT dopo la dimissione ospedaliera. L'inizio della terapia era più frequente nei pazienti con eventi cardiovascolari rispetto agli eventi cerebrovascolari (OR 2,22, IC95% 2,07-2,38), nei pazienti di età compresa tra 51-60 anni (OR 1,30, IC95% 1,16-1,46) e in quelli con precedenti trattamenti per diabete (OR 1,42, IC95% 1,25-1,62) o ipertensione (OR 1,96, IC95% 1,80-2,13). L'inizio della terapia era invece meno frequente nelle donne (OR 0,73, IC95% 0,68-0,79), nei pazienti ≥ 80 anni (OR 0,47, IC95% 0,42-0,52) e in quelli in politerapia (OR 0,61, IC95% 0,52-0,72 per ≥ 10 farmaci). A un anno dall'evento, la mortalità era significativamente più bassa nei pazienti trattati con LLT (3,07%) rispetto ai non trattati (11,66%; $p < 0,001$).

Conclusioni. Questo studio conferma che l'inizio della LLT dopo un evento aterosclerotico è ancora subottimale, nonostante le evidenze del beneficio in termini di riduzione della mortalità.

Parole chiave: *Terapia ipolipemizzante, evento aterosclerotico, prevenzione secondaria, aderenza alle linee guida, mortalità cardiovascolare.*

Bibliografia

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular D, Risks C. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(25): 2350-473.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-88.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
4. Tecson KM, Kluger AY, Cassidy-Bushrow AE, et al. Usefulness of Statins as Secondary Prevention Against Recurrent and Terminal Major Adverse Cardiovascular Events. *Am J Cardiol* 2022; 176: 37-42.
5. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res* 2023; 190: 106738.
6. Olmastroni E, Scotti S, Galimberti F, Xie S, Casula M. Ezetimibe: Integrating Established Use with New Evidence - A Comprehensive Review. *Curr Atheroscler Rep* 2024; 27(1): 10.
7. Board C, Kelly MS, Shapiro MD, Dixon DL. PCSK9 Inhibitors in Secondary Prevention-An Opportunity for Personalized Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 75(5): 410-20.
8. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38): 3720-826.
9. Banach M, Penson PE. Statins and LDL-C in Secondary Prevention-So Much Progress, So Far to Go. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2025675.
10. Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multisource comorbidity score from administrative data: a large population-based cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017; 7(12): e019503.
11. Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, et al. Atherosclerotic Risk and Statin Use Among Patients with Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(3): 251-64.
12. Yao X, Shah ND, Gersh BJ, Lopez-Jimenez F, Noseworthy PA. Assessment of Trends in Statin Therapy for Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in US Adults From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2025505.
13. Citarella A, Cammarota S, Bernardi FF, et al. Exploring Contemporary Data on Lipid-Lowering Therapy Prescribing in Patients Following Discharge for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the South of Italy. *J Clin Med* 2022; 11(15).
14. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364-e467.
15. Yin Y, Zhang L, Marshall I, Wolfe C, Wang Y. Statin Therapy for Preventing Recurrent Stroke in Patients

Predittori e benefici dell'inizio della terapia ipolipemizzante dopo un evento aterosclerotico

- with Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Cohort Studies. *Neuroepidemiology* 2022; 56(4): 240-9.
16. Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM, Johnell K, Jernberg T, Carrero JJ. Lipid-lowering treatment intensity, persistence, adherence and goal attainment in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2022; 251: 78-90.
17. Rodriguez F, Olufade TO, Ramey DR, et al. Gender Disparities in Lipid-Lowering Therapy in Cardiovascular Disease: Insights from a Managed Care Population. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25(7): 697-706.
18. Lopez Ferreruela I, Obon Azuara B, Malo Fumanal S, Rabanaque Hernandez MJ, Aguilar-Palacio I. Gender inequalities in secondary prevention of cardiovascular disease: a scoping review. *Int J Equity Health* 2024; 23(1): 146.
19. Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, et al. Sex-differences in factors and outcomes associated with adherence to statin therapy in primary care: Need for customisation strategies. *Pharmacol Res* 2020; 155: 104514.
20. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(2): 123-32.
21. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med* 2021; 290(1): 116-28.
22. Thalmann I, Preiss D, Schlackow I, Gray A, Mihaylova B. Population-wide cohort study of statin use for the secondary cardiovascular disease prevention in Scotland in 2009-2017. *Heart* 2023 ; 109(5): 388-95.
23. Cobos-Palacios L, Sanz-Canovas J, Munoz-Ubeda M, et al. Statin Therapy in Very Old Patients: Lights and Shadows. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 779044.
24. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393(10170): 407-15.
25. Pogran E, Burger AL, Zweiker D, et al. Lipid-Lowering Therapy after Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med* 2024; 13(7).
26. Han X, Fox S, Chu M, McCombs J. Secondary Prevention Using Cholesterol-Lowering Medications in Patients with Prior Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events: A Retrospective Cohort Analysis. *J Health Econ Outcomes Res* 2022; 9(1): 11-9.
27. Klungel OH, Heckbert SR, de Boer A, et al. Lipid-lowering drug use and cardiovascular events after myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2002; 36(5): 751-7.

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

TELEMEDICINA NEI CENTRI DI DISLIPIDEMIA: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO DI GENOVA

Telemedicine in Dyslipidemia Centers: The Experience of San Martino Polyclinic Hospital in Genoa

MICHELE TAFURO¹, ALMINA BERTOLINI¹, ANDREA VIGNATI¹, GAIA ORSI¹, VITTORIA-OLUWAJUWON ADENIJI¹, SAMIR SUKKAR², LIVIA PISCIOTTA^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²Unità di Dietetica e Nutrizione Clinica, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

SUMMARY

Background. Telemedicine is revolutionizing the management of patients with dyslipidemia, a chronic condition requiring frequent monitoring. Geographic barriers and logistical difficulties often hinder follow-up, making innovative approaches essential.

Objectives. The San Martino Polyclinic project aims to improve therapeutic adherence, optimize treatment times, and facilitate healthcare access through an integrated digital platform.

Methods. A teleconsultation system was implemented in collaboration with Liguria Digitale, A.Li.Sa, and OneSYS. Patients upload clinical data online, allowing physicians to adjust therapies in real-time. Data security is ensured through advanced authentication systems.

Results. The experience showed reduced waiting times and increased adherence to therapy, particularly for patients on PCSK9 inhibitors. A survey of 187 patients revealed high satisfaction (>88%), improvements in quality of life, and cost reductions.

Conclusions. Despite some limitations, such as technological challenges for elderly patients and the absence of direct physical examinations, telemedicine has proven to be an effective strategy. Future developments include the integration of wearable devices and educational programs to enhance the service further.

Keywords: Telemedicine, dyslipidemia, therapeutic adherence, remote monitoring, quality of life.

Indirizzo per la corrispondenza

M. Tafuro

micheletafuro@gmail.com

Introduzione

Il progresso della tecnologia sta rivoluzionando il modo in cui la medicina viene praticata, aprendo nuove strade per la gestione dei pazienti e migliorando l'accesso alle cure. Tra queste innovazioni, la telemedicina si è dimostrata una risorsa preziosa per affrontare le sfide logistiche e migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria. Al Policlinico San Martino di Genova, un team multidisciplinare ha implementato con successo un servizio di telemedicina dedicato alla gestione delle dislipidemie, condizione cronica che richiede un monitoraggio costante e interventi terapeutici mirati.

Materiali e metodi

La dislipidemia, una delle principali cause di rischio cardiovascolare, richiede un'attenzione continua. Questo tipo di monitoraggio spesso risulta difficile per pazienti che vivono lontano dai centri medici o che affrontano difficoltà logistiche. Tuttavia, attraverso l'uso di una piattaforma sviluppata grazie alla collaborazione tra Liguria Digitale, A.Li.Sa e OneSYS, il gestionale sanitario in uso presso l'Ospedale San Martino di Genova, questi ostacoli possono essere efficacemente superati. L'adozione di un approccio basato sulla telemedicina non solo ha permesso di ottimizzare i tempi di cura, ma ha anche migliorato significativamente la qualità di vita dei pazienti, rendendo il processo terapeutico più fluido e accessibile.

Numerosi studi hanno già dimostrato l'efficacia della telemedicina nell'aumentare l'aderenza terapeutica e migliorare gli esiti clinici. Ad esempio, il progetto IDEATel ha evidenziato che i partecipanti di diversa etnia hanno mantenuto un'aderenza alle cure per il diabete per oltre cinque anni grazie alla telemedicina (1). Analogamente, l'uso della telemedicina in oncologia ha mostrato miglioramenti significativi nella compliance terapeutica (2). Una revisione sistematica di Gass et al. (3) ha ulteriormente confermato che gli interventi di

telemedicina in cardiologia preventiva aumentano sia l'accettazione che l'efficacia delle terapie. Anche altre ricerche, come quella di Fox et al. (4) sui pazienti con apnea ostruttiva del sonno, hanno sottolineato il valore del monitoraggio telemedico nell'aumentare l'aderenza terapeutica, fornendo un quadro solido e consolidato dell'efficacia di questa tecnologia.

Nella pratica quotidiana, l'utilizzo di teleconsultazioni consente di gestire i pazienti senza richiedere loro di affrontare spostamenti talvolta onerosi: il paziente carica i risultati degli esami del sangue su una piattaforma dedicata, sicura e semplice da utilizzare. L'accesso alla piattaforma è garantito tramite un sistema a tre PIN, comunicati preventivamente via e-mail, oppure tramite SPID, assicurando alti standard di sicurezza e riservatezza dei dati. Il medico, da parte sua, può analizzare i dati inviati e apportare modifiche alla terapia in modo tempestivo e preciso, senza differenze significative rispetto alla visita in presenza. Questo approccio non solo garantisce un trattamento personalizzato, ma permette anche di risparmiare tempo, sia per il paziente che per l'operatore sanitario: una visita ambulatoriale dura in media il doppio di una visita telematica a parità di attività svolte durante la visita stessa. Inoltre, il coinvolgimento del paziente nell'invio proattivo dei propri dati clinici rappresenta un elemento motivazionale cruciale, incentivando una maggiore consapevolezza e responsabilità nel percorso di cura.

Risultati

L'esperienza del Policlinico ha dimostrato che questa strategia funziona particolarmente bene per i pazienti in trattamento con PCSK9-inibitori, farmaci che richiedono monitoraggi regolari e rinnovi del piano terapeutico ogni sei o dodici mesi. Attraverso la telemedicina, i pazienti possono ricevere il supporto necessario senza interrompere le loro attività quotidiane, migliorando la loro aderenza terapeutica. L'implementazione di questo servizio ha

V. Cassano, V. De Filippis, G. Armentaro, et al.

comportato una significativa riduzione dei tempi di attesa e un aumento della soddisfazione generale. Secondo i risultati di un questionario interno di soddisfazione somministrato a 187 pazienti, il servizio di telemedicina ha ricevuto valutazioni estremamente positive. Oltre l'88% dei partecipanti ha dichiarato di trovare molto semplice o semplice l'accesso alla piattaforma, mentre l'83% ha valutato positivamente la qualità audio e video delle consultazioni. Inoltre, più del 87% ha affermato di sentirsi completamente ascoltato e compreso durante la consultazione. Un dato particolarmente significativo è che il 95% dei pazienti ha riconosciuto che la telemedicina ha ridotto significativamente la necessità di spostarsi, un aspetto che ha avuto un impatto diretto sul loro livello complessivo di soddisfazione e sulla qualità della loro vita quotidiana.

Un altro aspetto importante riguarda la riduzione dei costi, sia diretti che indiretti, per i pazienti. Inoltre, la telemedicina contribuisce significativamente alla riduzione dell'impatto ambientale, evitando spostamenti che spesso avverrebbero con mezzi di trasporto privati, riducendo così le emissioni di inquinanti e migliorando la sostenibilità complessiva del sistema sanitario. La possibilità di effettuare visite da remoto elimina le spese legate agli spostamenti e riduce significativamente l'impatto economico complessivo delle cure. Questo risultato è coerente con quanto riportato da studi

precedenti (PharmacoEcon Out Comes News, 2021), che hanno evidenziato una correlazione diretta tra l'uso della telemedicina e la diminuzione delle spese a carico del paziente.

Limiti della telemedicina

Tuttavia, non mancano le criticità. Molti pazienti, in particolare quelli più anziani, hanno difficoltà a utilizzare le tecnologie necessarie per accedere alle teleconsultazioni: problemi legati alla connessione internet o alla gestione dei dispositivi elettronici possono rappresentare un ostacolo significativo. Tali problematiche sottolineano la necessità di interventi mirati, come sessioni di formazione tecnologica per i pazienti e un'ulteriore ottimizzazione delle piattaforme digitali per garantire un accesso più fluido e intuitivo. Inoltre, iniziative di supporto tecnico dedicate potrebbero aiutare a risolvere tempestivamente le difficoltà incontrate dai pazienti durante l'uso delle piattaforme.

Un altro limite intrinseco alla telemedicina è l'impossibilità di effettuare esami fisici diretti. La misurazione della pressione arteriosa o altri parametri vitali, ad esempio, non possono essere effettuati virtualmente, riducendo le possibilità diagnostiche. Nonostante queste limitazioni, è possibile integrare dispositivi indossabili o soluzioni tecnologiche avanzate per colmare queste lacune e fornire dati clinici precisi in tempo reale. La crescente diffusione di disposi-

Tabella I - Vantaggi della Telemedicina nella Gestione della Dislipidemia.

Vantaggio	Descrizione
<i>Riduzione dei costi</i>	Diminuzione delle spese per spostamenti e cure sanitarie per pazienti e strutture sanitarie.
<i>Ottimizzazione dei tempi</i>	Riduzione dei tempi di attesa e ottimizzazione della durata delle consulenze.
<i>Minore necessità di spostamenti</i>	Eliminazione di visite ospedaliere non necessarie, particolarmente utile per pazienti lontani dai centri sanitari.
<i>Migliore aderenza terapeutica</i>	Maggiore compliance del paziente grazie al monitoraggio remoto continuo.
<i>Maggiore responsabilizzazione</i>	Incentivo all'autogestione e alla partecipazione attiva nella terapia.
<i>Aumento della soddisfazione</i>	Esperienza sanitaria più comoda ed efficiente, confermata dai risultati dei sondaggi.
<i>Benefici ambientali</i>	Riduzione dell'impatto ambientale grazie alla diminuzione degli spostamenti dei pazienti.

Ruolo delle citochine infiammatorie nella patogenesi dell'aterosclerosi

tivi wearable, come smartband e sensori biometrici, rappresenta un passo avanti importante per affrontare queste sfide e garantire un monitoraggio continuo e accurato.

Prospettive future

Guardando al futuro, l'obiettivo principale è quello di ampliare ulteriormente i servizi di telemedicina, integrando nuove tecnologie che possano arricchire il monitoraggio remoto. Tra le iniziative in fase di sviluppo, vi è l'introduzione di programmi educativi per aumentare la consapevolezza dei pazienti riguardo all'importanza del controllo lipidico e delle loro condizioni di salute. Questi programmi potrebbero includere video informativi, webinar interattivi e manuali digitali personalizzati, progettati per rispondere alle esigenze specifiche di ciascun paziente. Inoltre, l'u-

so di dispositivi wearable per monitorare costantemente parametri come la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e altri indicatori biologici rappresenta una prospettiva promettente.

La telemedicina rappresenta anche una straordinaria opportunità per migliorare la comunicazione tra pazienti e medici. Attraverso piattaforme digitali integrate, è possibile creare una rete di interazione continua che garantisce un supporto immediato in caso di necessità o complicazioni. Questo modello non solo migliora l'aderenza terapeutica, ma favorisce anche una maggiore fiducia nel rapporto medico-paziente. La possibilità di inviare notifiche personalizzate, ricordare appuntamenti o fornire aggiornamenti terapeutici in tempo reale rappresenta un ulteriore valore aggiunto, aumentando l'efficienza complessiva del percorso terapeutico del paziente.

RIASSUNTO

Premesse. La telemedicina sta rivoluzionando la gestione dei pazienti con dislipidemia, una condizione cronica che richiede monitoraggi frequenti. La distanza dai centri medici e le difficoltà logistiche rendono complesso il follow-up, rendendo necessario un approccio innovativo.

Obiettivi. Il progetto del Policlinico San Martino mira a migliorare l'aderenza terapeutica, ottimizzare i tempi di cura e facilitare l'accesso ai servizi sanitari attraverso una piattaforma digitale integrata.

Metodi. È stato implementato un sistema di teleconsulto basato su una piattaforma sviluppata in collaborazione con Liguria Digitale, A.Li.Sa e OneSYS. I pazienti caricano i dati clinici online, e i medici regolano le terapie in tempo reale. La sicurezza dei dati è garantita da sistemi di autenticazione avanzati.

Risultati. L'esperienza ha mostrato una riduzione dei tempi di attesa e un aumento dell'aderenza terapeutica, specialmente nei pazienti in trattamento con PCSK9-inibitori. Un sondaggio su 187 pazienti ha rivelato un alto grado di soddisfazione (>88%), con miglioramenti nella qualità della vita e riduzione dei costi di spostamento.

Conclusioni. Nonostante alcune criticità, come le difficoltà tecnologiche per i pazienti più anziani e l'assenza di esami fisici diretti, la telemedicina ha dimostrato di essere una strategia efficace. Il futuro prevede l'integrazione di dispositivi wearable e programmi educativi per migliorare ulteriormente il servizio.

Parole Chiave: Telemedicina, dislipidemia, aderenza terapeutica, monitoraggio da remoto, qualità della vita.

Bibliografia

1. Trief PM, Izquierdo R, Eimicke JP, Teresi JA, Goland R, Palmas W, et al. Adherence to diabetes self-care for white, African-American and Hispanic American telemedicine participants: 5-year results from the IDEA-Tel project. *Ethnicity & Health*. 2013; 18(1): 83-96.
2. Heudel PE, Ait Ichou M, Favier B, Crochet H, Blay JY. Can Digital Health Improve Therapeutic Compliance in Oncology? *JCO Clin Cancer Inform*. 2024; (8): e2400205.
3. Gass F, Halle M, Mueller S. Telemedicine acceptance and efficacy in the context of preventive cardiology interventions: A systematic review. *DIGITAL HEALTH*. 2022; 8: 20552076221114186.
4. Fox N, Hirsch-Allen A, Goodfellow E, Wenner J, Fleetham J, Ryan CF, et al. The Impact of a Telemedicine Monitoring System on Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Sleep*. 2012; 35 (4): 477-481.

FISIOPATOLOGIA

LncRNAs COME ATTORI E BIOMARCATORI NELLE PLACCHE ATEROSCLEROTICHE

LncRNAs as players and biomarkers in atherosclerotic plaques

IOLANDA VENERUSO^{1,2}, MARIA DONATA DI TARANTO^{1,2}, VALERIA D'ARGENIO^{2,3},
GIULIANA FORTUNATO^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; ²CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli; ³Dipartimento di Promozione delle Scienze Umane e della Qualità della Vita, Università Telematica San Raffaele Roma

SUMMARY

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the arterial wall triggered by pro-inflammatory factors and lipoproteins accumulation. Despite the increasing number of medical treatments, this disease is still a leading cause of mortality worldwide. Thus, the molecular mechanisms of the atherogenic process are under investigation with the aim to identify key molecules allowing for its early diagnosis or the development of novel therapeutic strategies. In this context, long non-coding RNAs (lncRNAs) have caught the attention, even if their role in the development and progression of atherosclerosis requires additional studies. LncRNAs are a class of non-coding RNA, long about 200 bp, and involved in the pathogenesis of an increasing number of diseases. They are regulatory molecules that can act as miRNA sponge, or can interact directly with mRNA, chromatin and proteins. In the last decade, several studies have been carried out with the aim to identify the lncRNAs involved in the atherogenic process and also to explain the molecular mechanisms through which lncRNAs may induce plaque formation and atherosclerosis. Additionally, several lncRNAs were also found in plasma from atherosclerotic patients thus suggesting their irrefutable role as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis. In this review, we aimed to better clarify the role of lncRNAs in the development of atherosclerotic plaque and also the advantages of their use as circulating biomarkers.

Key Words: RNA-Seq, Atherosclerosis, lncRNAs, biomarkers.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CVD) costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie che colpiscono il cuore e i vasi sanguigni. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le CVD

rappresentano la principale causa di morte nel mondo ed è importante sottolineare che infarti e ictus colpiscono anche soggetti giovani (1).

Nell'ambito delle CVD, di rilevante importanza è la malattia aterosclerotica.

Indirizzo per la corrispondenza

Iolanda Veneruso

venerusoi@ceinge.unina.it

L'aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica della parete arteriosa, caratterizzata dall'accumulo di lipoproteine e da una risposta infiammatoria persistente che porta alla formazione della placca aterosclerotica (2, 3).

La progressione dell'aterosclerosi è un processo multifattoriale che coinvolge alterazioni endoteliali, stress ossidativo, infiammazione e modificazioni del metabolismo lipidico (4-7). L'accumulo di lipoproteine a bassa densità ossidate (ox-LDL) nella parete arteriosa stimola l'attivazione delle cellule endoteliali (ECs), con conseguente aumento dell'espressione di molecole di adesione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie (8, 9). Questi segnali promuovono il reclutamento e la migrazione dei monociti nella zona sub-endoteliale, dove si differenziano in macrofagi e, successivamente, in cellule schiumose, a causa dell'ingestione delle ox-LDL (10).

La proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) nell'intima del vaso arterioso è un evento chiave nella progressione della placca aterosclerotica. Le VSMC possono subire una trasformazione fenotipica in cellule pro-infiammatorie che contribuiscono all'instabilità della placca (11-14).

Le placche aterosclerotiche instabili presentano un core lipidico necrotico, un ridotto contenuto di VSMC stabilizzanti e una capsula fibrosa molto sottile. La rottura di tali placche può portare a eventi trombotici acuti, come infarto miocardico e ictus (15) e, nonostante i progressi nelle terapie farmacologiche e interventistiche, l'aterosclerosi rimane ancora oggi una delle principali cause di mortalità cardiovascolare in tutto il mondo (16).

Pertanto, comprendere i meccanismi molecolari alla base di tali patologie è fondamentale per lo sviluppo di nuove strategie preventive e terapeutiche. Negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica si è concentrata sugli RNA non codificanti (ncRNAs), che svolgono un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica. I lncRNAs (long non-coding

RNAs), in particolare, stanno emergendo come importanti regolatori epigenetici e trascrizionali, dal momento che possono influenzare diversi processi biologici rilevanti per le malattie cardiovascolari (17-22).

Diversi studi hanno dimostrato che i lncRNAs sono coinvolti nei meccanismi molecolari che regolano la crescita, la differenziazione e l'apoptosi cellulare, risultando elementi chiave nella patogenesi di numerose malattie, tra cui l'aterosclerosi (23-27). In particolar modo è stato dimostrato che alcuni lncRNAs sono implicati nella regolazione dell'infiammazione, del metabolismo lipidico e della stabilità della placca (28, 29). L'identificazione di specifici lncRNAs associati a una patologia potrebbe portare alla scoperta di nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce, per il monitoraggio della progressione della malattia o per la stratificazione del rischio, aprendo anche la strada allo sviluppo di nuove terapie più mirate (30, 31).

L'obiettivo di questa review è analizzare la relazione che esiste tra lncRNAs e aterosclerosi, con una particolare attenzione a descrivere come alcuni di essi sembrano essere "players", e quindi indurre sviluppo di placca e insorgenza di aterosclerosi, mentre altri "biomarkers", quindi marcatori, più o meno precoci, biochimici di presenza di placca e aterosclerosi, associati anche alla severità della malattia.

Gli RNA non codificanti (ncRNA)

Classificazione

Gli RNA non codificanti (ncRNAs) sono una vasta classe di trascritti che non vengono tradotti in proteine, ma svolgono un ruolo essenziale nella regolazione dell'espressione genica, della struttura cromatinica e nella modulazione di numerosi processi biologici, compresi quelli legati alle malattie cardiovascolari come l'aterosclerosi. I ncRNAs sono stati tradizionalmente classificati in RNA costitutivi e RNA regolatori, e ulteriormente suddivisi in base alla loro lunghezza e alla loro funzione biologica (21, 22, 32).

I ncRNAs costitutivi

Questi RNA sono stabilmente espressi nelle cellule e coinvolti nei processi fondamentali della traduzione e del processamento del RNA:

- RNA ribosomali (rRNA): costituiscono la struttura dei ribosomi e partecipano alla sintesi proteica;
- RNA di trasporto (tRNA): trasportano gli amminoacidi ai ribosomi durante la traduzione;
- Small Nuclear RNA (snRNA): coinvolti nello splicing dell'mRNA (RNA messaggeri) e nella maturazione di altri RNA;
- Small Nucleolar RNA (snoRNA): regolano la modificazione chimica degli rRNAs e degli snRNAs.

I ncRNAs regolatori

Gli RNA regolatori sono trascritti funzionali che modulano l'espressione genica a diversi livelli, dal controllo trascrizionale alla regolazione post-trascrizionale. Secondo la classificazione basata sulla loro lunghezza, esistono:

ncRNAs di piccole dimensioni (<200 nucleotidi)

- microRNA (miRNA): brevi sequenze di 18-25 nucleotidi che regolano gli mRNA bersaglio tramite il legame al loro 3'UTR, inibendo la loro traduzione o inducendone la degradazione (33, 34);
- small interfering RNA (siRNA): regolano la degradazione dell'mRNA in modo simile ai miRNA, ma con un'origine solitamente esogena (ad es. RNA virali o RNA di interferenza artificiale) (35);
- Piwi-interacting RNA (piRNA): interagiscono con le proteine della famiglia PIWI per mantenere la stabilità del genoma nelle cellule germinali e reprimere trasposoni mobili (36).

ncRNAs di grandi dimensioni (>200 nucleotidi)

- Long non-coding RNA (lncRNA): trascritti di oltre 200 nucleotidi coinvolti nella regolazione dell'espressione genica attraverso il

rimodellamento della cromatina, la modulazione della trascrizione e il sequestro di miRNA come sponging miRNAs (27, 37);

- Circular RNA (circRNA): formati da trascritti di RNA circolarizzati, stabilizzati dalla loro struttura covalente chiusa, con funzione di regolatori post-trascrizionali e miRNA sponge (38);
- Enhancer RNA (eRNA): trascritti da sequenze enhancer che modulano l'attività dei promotori e l'espressione genica (39);
- Antisense RNA: trascritti dal filamento opposto di un gene codificante che regolano la sua espressione tramite interazioni con il trascritto complementare (40).

Long Non-Coding RNA (lncRNA) e Aterosclerosi

Negli ultimi anni, un numero crescente di studi ha dimostrato che i long non coding RNAs (lncRNAs) svolgono un ruolo chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi. Questi trascritti, di lunghezza superiore ai 200 nucleotidi, regolano l'espressione genica attraverso diversi meccanismi, tra cui il rimodellamento della cromatina, la regolazione trascrizionale e l'interferenza con i miRNA. I lncRNAs associati all'aterosclerosi sono stati individuati in cellule coinvolte nel processo aterogenico, come cellule endoteliali (ECs), cellule muscolari lisce vascolari (VSMCs) e macrofagi (17, 37, 41, 42).

I lncRNAs possono agire attraverso quattro principali meccanismi, come illustrato in *Figura 1*:

1. Modulatore della trascrizione e della cromatina (19, 28, 43-46);
2. RNA antisense trascritti in direzione opposta a un gene codificante (19, 47-51);
3. RNA enhancer che regolano promotori distanti (19, 47-49);
4. Competing endogenous RNA (ceRNA), che sequestrano miRNA specifici (19, 52-56).

LncRNAs come attori e biomarcatori nelle placche aterosclerotiche

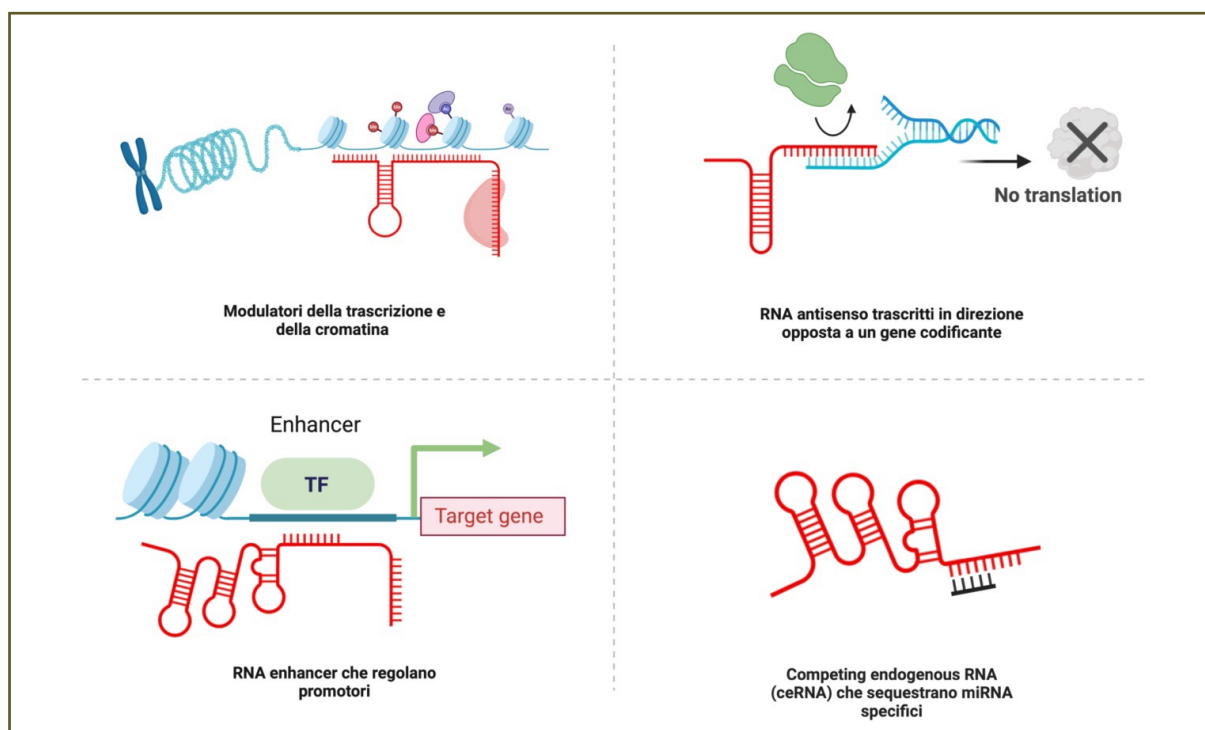


Figura 1 - Meccanismi di azione dei long non-coding RNAs. A. i lncRNAs modulano la struttura della cromatina e la trascrizione. B. i lncRNAs antisenso sono complementari a sequenze geniche e regolano la trascrizione. C. i lncRNAs attivano la trascrizione di promotori. D. i lncRNAs sequestrano miRNAs impedendone l'azione.

LncRNAs come players di aterosclerosi

I lncRNAs coinvolti nella progressione dell'aterosclerosi agiscono modulando diversi processi fisiopatologici tra cui il danno endoteliale, lo stress ossidativo, la proliferazione e la migrazione delle cellule vascolari muscolari lisce (VSMCs) e l'infiammazione (30, 44, 57).

Gli studi in questo ambito sono stati condotti sia in vitro (28, 44), che in vivo, ad esempio su modelli animali come topi ApoE $-/-$ (58).

Ruolo dei lncRNAs nei processi fisiopatologici legati all'aterosclerosi

Alterazione del metabolismo lipidico

Alcuni lncRNAs sono stati implicati nella regolazione del metabolismo lipidico, influenzando la sintesi, l'assorbimento e il trasporto del

colesterolo. Tra essi è importante ricordare i lncRNAs GAS5 (19, 58), ANRIL (30, 43, 59) e KCNQ1OT1 (52), i quali regolano negativamente l'espressione del recettore scavenger CD36, aumentando l'assorbimento delle lipoproteine ossidate da parte dei macrofagi e favorendo la formazione di cellule schiumose. Inoltre, alcuni lncRNAs, come H19 e MALAT1 (60) interferiscono con la via di segnalazione del fattore di trascrizione SREBP-2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2), riducendo l'espressione del recettore delle LDL e aumentando l'accumulo di colesterolo nelle cellule vascolari (61).

Danno endoteliale e infiammazione

Alcuni lncRNAs influenzano direttamente la disfunzione endoteliale regolando l'espressione di geni coinvolti nel mantenimento dell'inte-

I. VENERUSO

grità vascolare, come mostrato in *figura 2*. Tra questi, di rilevante importanza sono i lncRNAs ANRIL, regolatore di geni chiave del metabolismo del glucosio e degli acidi grassi (43, 62), MALAT1, stimolatore di proliferazione di cellule endoteliali (44), e H19, stimolatore di proliferazione cellulare, di infiammazione e inibitore di apoptosi (63, 64). Questi, e altri identificati, sono stati associati ad un aumento dell'espressione di molecole di adesione cellulare, come ICAM-1 e VCAM-1, che facilitano così il reclutamento di monociti e linfociti nelle pareti vascolari. Questo fenomeno promuove l'infiammazione cronica, caratterizzata dalla secrezione di citochine pro-infiammatorie come IL-6, IL-1 β e TNF- α , le quali aggravano ulteriormente il danno endoteliale (28, 65). L'attivazione di questi meccanismi attraverso i lncRNAs suggerisce che questi RNA possano rappresentare

bersagli terapeutici per contrastare l'infiammazione associata all'aterosclerosi.

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo gioca un ruolo cruciale nell'aterosclerosi e alcuni lncRNAs, come KCNQ1OT1 (52, 66) e COLCA1 (67), sono stati identificati come regolatori dei livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Essi influenzano l'attività di enzimi antiossidanti, come la superossido dismutasi (SOD) e la catalasi (CAT), riducendo la loro espressione e aumentando la produzione di ROS. Questo induce l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (ox-LDL), che contribuisce all'accumulo lipidico nelle pareti vascolari e promuove la formazione delle cellule schiumose (foam cells). La regolazione di questi meccanismi da parte dei lncRNAs offre una nuova prospettiva terapeutica.

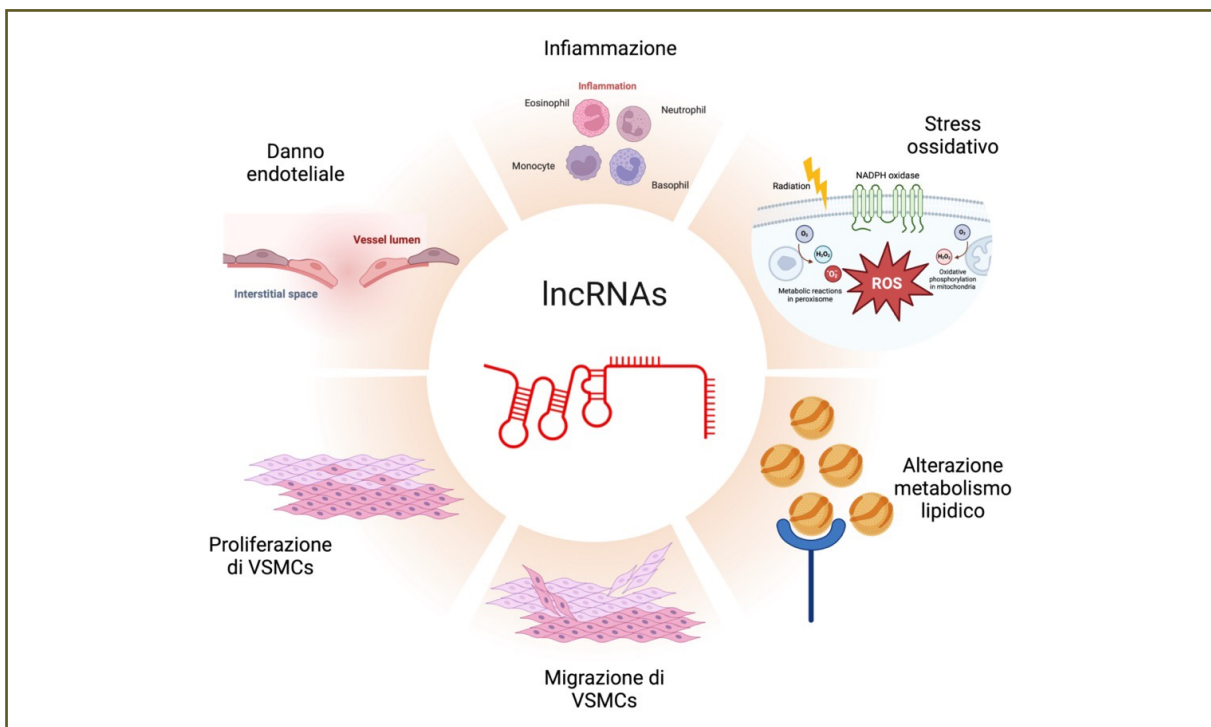


Figura 2 - I processi fisiopatologici dell'aterosclerosi che sono influenzati dai lncRNAs. Essi agiscono nell'ambito del metabolismo lipidico, del danno endoteliale e dell'infiammazione, dello stress ossidativo e della proliferazione e migrazione delle VSMCs.

ca per contrastare lo stress ossidativo nell'aterosclerosi.

Proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMCs)

L'iperproliferazione delle cellule vascolari muscolari lisce è un evento chiave nella progressione dell'aterosclerosi. Diversi studi hanno dimostrato che alcuni lncRNAs, tra i quali di rilevante importanza sono SMILR (19, 68), SNHG8 (69-71) e GAS5 (19, 58), inducono proliferazione di VSMCs e regolano la trascrizione di geni coinvolti nella transizione fenotipica delle VSMCs da uno stato contrattile a uno proliferativo (9, 11, 14, 72, 73). Questo cambiamento è associato all'aumento della deposizione della matrice extracellulare e alla migrazione delle VSMCs nelle lesioni aterosclerotiche, le quali, stimulate da danno meccanico, stress ossidativo e forte stato pro-infiammatorio, vanno incontro a necrosi contribuendo all'aumento dell'infiammazione della placca (45, 56).

LncRNAs come biomarcatori cardiovascolari

I lncRNAs giocano quindi un ruolo attivo nella patogenesi dell'aterosclerosi. Tuttavia, uno degli aspetti più promettenti del loro utilizzo nella medicina molecolare riguarda il loro grande potenziale come biomarcatori diagnostici. La presenza di alcuni lncRNAs sia nel plasma che nelle placche aterosclerotiche offre infatti la possibilità di considerarli ottimi biomarcatori circolanti di malattia e di poterli quindi utilizzare per diagnosticare precocemente la presenza della malattia cardiovascolare, per monitorare la progressione della malattia o per stratificare il rischio dei pazienti, e fare quindi prevenzione primaria, attraverso semplici test ematici (23).

Diversi studi hanno dosato i loro livelli nel sangue sia in modelli animali (74, 75) che in pazienti con diverse tipologie di malattie cardiovascolari (23, 76, 77). La stragrande mag-

gioranza degli studi pubblicati ha utilizzato tecniche traghettate, di quantitative real-time PCR (qRT-PCR), per poter stabilire la presenza/assenza o dosare i livelli di un determinato lncRNA nel plasma dei soggetti in analisi. L'utilizzo di tecniche mirate per il dosaggio di lncRNAs circolanti ha presupposto uno studio precedente di quelli che sono i dati già presenti in letteratura. In molti, infatti, hanno basato la ricerca del loro lncRNA target sulla base dei risultati di analisi di espressione differenziale ottenuti da studi in vitro o in modello animale. Ad oggi, in pochissimi hanno effettuato analisi di trascrittomica su campioni di tessuto umani estendo poi la ricerca al plasma. Ad ogni modo, studi clinici effettuati su coorti di pazienti con malattia cardiovascolare, in particolare malattia coronarica, e controlli sani hanno identificato specifici lncRNAs come potenziali indicatori per la diagnosi precoce della malattia e per il monitoraggio della sua progressione. Tra i più noti individuati e analizzati troviamo il lncRNA H19, il quale induce la formazione di placca e influenza negativamente la sua stabilizzazione, LIPCAR, che è associato a rischio di sviluppo o presenza di malattia coronarica, e ANRIL, che invece è fortemente implicato nell'insorgenza di malattie coronariche per il suo coinvolgimento nel metabolismo del glucosio e degli acidi grassi (23, 76, 78, 79). Altri studi, sempre su popolazione malata e sana, hanno dimostrato che i livelli di alcuni lncRNAs sono correlati alla gravità della stenosi arteriosa e alla presenza di placche aterosclerotiche instabili (23, 79, 80), offrendo la possibilità di utilizzare il biomarcatore in questione per il monitoraggio della patologia, essendo fortemente associato alla sua severità.

Inoltre, nell'ambito della diagnosi precoce da poter effettuare su pazienti grazie anche e soprattutto a specifiche signatures genetiche, la presenza di alcune varianti genetiche trovate nei geni codificanti per determinati lncRNAs è stata associata a una maggiore suscettibilità alla malattia coronarica, suggerendo che il pro-

filo di espressione di questi RNA potrebbe essere utilizzato per stratificare il rischio nei pazienti (81, 82).

In ogni caso, se da un lato la possibilità di dosare i lncRNAs nel sangue dei pazienti per diagnosticare e monitorare la malattia o stratificare il rischio è importante, dall'altro, la loro sempre più dimostrata implicazione nello sviluppo di quelli che sono gli eventi scatenanti della malattia cardiovascolare, li rende anco più promettenti dal punto di vista terapeutico. Infatti, la modulazione di specifici lncRNAs attraverso strategie di silenziamento genico o di sovraespressione rappresenta una grandissima opportunità per intervenire nei meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi. A tal proposito, l'utilizzo di tecnologie come gli oligonucleotidi antisenso (ASO), gli small interfering RNA (siRNA) e le terapie basate su CRISPR, potrebbero consentire di correggere le alterazioni dell'espressione di alcuni lncRNAs implicati nella progressione della malattia e, di conseguenza, indurne la remissione. Tuttavia, queste strategie presentano ancora delle sfide, tra cui la necessità di migliorare la stabilità e la specificità dei farmaci a base di RNA, nonché di sviluppare sistemi di veicolazione mirata per garantire un'efficace penetrazione nei tessuti vascolari (83, 84).

Conclusioni e Prospettive Future

Negli ultimi anni, l'identificazione e la caratterizzazione dei long non-coding RNAs (lncR-

NAs) ha aperto nuove prospettive nella comprensione della patogenesi dell'aterosclerosi. I lncRNAs regolano processi chiave come infiammazione, proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMCs), stabilità delle placche aterosclerotiche e metabolismo lipidico, rendendoli potenziali biomarcatori circolanti e bersagli terapeutici innovativi (17, 37).

Grazie all'integrazione degli approcci multiomici (trascrittomica, epigenomica e proteomica) per ottenere un quadro più dettagliato delle interazioni tra i lncRNAs e le vie metaboliche e infiammatorie coinvolte nell'aterosclerosi (85) e l'uso delle tecnologie di Next-Generation Sequencing (NGS), ci sono grandi prospettive di poter individuare nuovi lncRNAs funzionalmente rilevanti, migliorando la nostra comprensione dei loro ruoli specifici nei diversi meccanismi fisiopatologici coinvolti nel processo aterosclerotico (86) e considerandoli sempre di più come strumenti con potenzialità diagnostiche, prognostiche e terapeutiche.

La sfida sarà tradurre i risultati dei più recenti studi scientifici in applicazioni cliniche, sviluppando nuovi strumenti diagnostici, che consentano di poter effettuare una sempre migliore prevenzione primaria, e farmaci specifici e mirati. Il passaggio dalla ricerca di base alla pratica clinica richiederà ulteriori studi preclinici e clinici volti a validare il ruolo dei lncRNAs come target terapeutici e biomarcatori affidabili per l'aterosclerosi e le sue complicanze (87).

RIASSUNTO

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica della parete arteriosa innescata da fattori pro-infiammatori e dall'accumulo di lipoproteine. Nonostante il crescente numero dei trattamenti, questa malattia è ancora una delle principali cause di mortalità in tutto il mondo. Sono, quindi, oggetto di studio i meccanismi molecolari del processo aterogenico al fine di identificare le molecole chiave che consentono una diagnosi precoce o lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. In questo contesto, i long non-coding RNAs (lncRNAs) hanno attratto l'attenzione dei ricercatori come possibili biomarcatori, anche se il loro ruolo nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi richiede ulteriori studi. I lncRNAs sono una classe di RNA non codificante, lunga circa 200 bp e coinvolta nella patogenesi di un numero sempre crescente di malattie. Sono molecole regolatrici che possono fungere da miRNAs sponging, o possono interagire direttamente con mRNA, cromatina e proteine.

LncRNAs come attori e biomarcatori nelle placche aterosclerotiche

Nell'ultimo decennio, sono stati condotti diversi studi con l'obiettivo di identificare i lncRNAs coinvolti nel processo aterogenico e anche per spiegare i meccanismi molecolari attraverso i quali essi possono indurre la formazione della placca e l'aterosclerosi. Inoltre, diversi lncRNAs sono stati trovati anche nel plasma di pazienti affetti da aterosclerosi suggerendo così il loro ruolo inconfutabile come biomarcatori diagnostici e prognostici di aterosclerosi. In questa review, abbiamo cercato di chiarire meglio il ruolo dei lncRNAs nello sviluppo della placca aterosclerotica e anche i vantaggi del loro uso come biomarcatori circolanti.

Parole chiave: *RNA Sequencing, Aterosclerosi, long non-coding RNAs, Biomarcatori.*

Bibliografia

1. Mendis S, Puska P, Norrving B, et al. World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control Joint Publication of the World Health Organization the World Heart Federation and the World Stroke Organization. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2011.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis. From Pathophysiology to Practice. J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 2129-2138.
3. Di Taranto MD, Morgante A, Bracale UM, et al. Altered expression of inflammation-related genes in human carotid atherosclerotic plaques. Atherosclerosis. 2012; 220: 93-101.
4. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000; 407: 233-241.
5. Christopher Glass AK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead Review. 2001; Vol 104.
6. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016; 118: 620-636.
7. Fortunato G, Di Taranto MD, Bracale UM, et al. Decreased paraoxonase-2 expression in human carotids during the progression of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 594-600.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005; 352: 1685-1695.
9. Schultze JL, Schmieder A, Goerdts S. Macrophage activation in human diseases. Semin Immunol. 2015; 27: 249-256.
10. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. Nat Rev Immunol. 2013; 13: 709-721.
11. Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2018; 114: 540-550.
12. Orekhov AN, Sukhorukov VN, Nikiforov NG, et al. Signaling Pathways Potentially Responsible for Foam Cell Formation: Cholesterol Accumulation or Inflammatory Response-What is First? Int J Mol Sci. 212020.
13. Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2018; 114: 622-634.
14. Zhang X, Bishawi M, Zhang G, et al. Modeling early stage atherosclerosis in a primary human vascular microphysiological system. Nat Commun. 112020.
15. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340: 115-126.
16. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016; 133: e38-e48.
17. Fasolo F, Di Gregoli K, Maegdefessel L, et al. Non-coding RNAs in cardiovascular cell biology and atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2019; 115: 1732-1756.
18. Fasolo F, Jin H, Winski G, et al. Long Noncoding RNA MIAT Controls Advanced Atherosclerotic Lesion Formation and Plaque Destabilization. Circulation. 2021; 144: 1567-1583.
19. Ono K, Horie T, Baba O, et al. Functional non-coding RNAs in vascular diseases. FEBS Journal. 2021; 288: 6315-6330.
20. Kazimierczyk M, Kasprzycz MK, Kasprzycz ME, et al. Human long noncoding RNA interactome: Detection, characterization and function. Int J Mol Sci. 2020; 21: 1027.
21. Feingold EA, Good PJ, Guyer MS, et al. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. Science. 2004; 306: 636-640.
22. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome Res. 2012; 22: 1775-1789.
23. Zhang Z, Gao W, Long QQ, et al. Increased plasma levels of lncRNA H19 and LIPCAR are associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Sci Rep. 2017; 7: 7491.
24. Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. Cell. 2018; 172: 393-407.
25. Hon CC, Ramilowski JA, Harshbarger J, et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. Nature. 2017; 543: 199-204.
26. Constanty F, Shkumatava A. lncRNAs in development and differentiation: from sequence motifs to functional characterization. Development. 2021; 148.
27. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-cod-

I. Veneruso

- ing RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet.* 2016; 17: 47-62.
28. Holdt LM, Beutner F, Scholz M, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 620-627.
 29. Laffont B, Rayner KJ. MicroRNAs in the Pathobiology and Therapy of Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology.* 2017; 33: 313-324.
 30. Holdt LM, Kohlmaier A, Teupser D. Long Noncoding RNAs of the Arterial Wall as Therapeutic Agents and Targets in Atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2019; 119: 1222-1236.
 31. De Palma FDE, Salvatore F, Pol JG, et al. Circular RNAs as Potential Biomarkers in Breast Cancer. *Bio-medicines.* 2022; 10: 725.
 32. Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature.* 2012; 489: 101-108.
 33. Bartel DP. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell.* 2009; 136: 215-233.
 34. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 509-524.
 35. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature.* 2001; 411: 494-498.
 36. Siomi MC, Sato K, Pezic D, et al. PIWI-interacting small RNAs: the vanguard of genome defence. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011; 12: 246-258.
 37. Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021; 22: 96-118.
 38. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet.* 2019; 20: 675-691.
 39. Li W, Notani D, Rosenfeld MG. Enhancers as non-coding RNA transcription units: recent insights and future perspectives. *Nat Rev Genet.* 2016; 17: 207-223.
 40. Pelechano V, Steinmetz LM. Gene regulation by antisense transcription. *Nat Rev Genet.* 2013; 14: 880-893.
 41. Zhang Z, Salisbury D, Sallam Tamer. Long Noncoding RNAs in Atherosclerosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2380-2390.
 42. Du M, Wang C, Yang L, et al. The role of long noncoding RNA Nron in atherosclerosis development and plaque stability. *iScience.* 2022; 25.
 43. Bochenek G, Häslér R, Mokhtari NE El, et al. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Hum Mol Genet.* 2013; 22: 4516-4527.
 44. Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res.* 2014; 114: 1389-1397.
 45. Bai Y, Zhang Q, Su Y, et al. Modulation of the Proliferation/Apoptosis Balance of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis by lncRNA-MEG3 via Regulation of miR-26a/Smad1 Axis. *Int Heart J.* 2019; 60: 444-450.
 46. Engreitz JM, Haines JE, Perez EM, et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. *Nature.* 2016; 539: 452-455.
 47. Liao B, Chen R, Lin F, et al. Long noncoding RNA HOTTIP promotes endothelial cell proliferation and migration via activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Biochem.* 2018; 119: 2797-2805.
 48. Miao Y, Ajami NE, Huang TS, et al. Enhancer-associated long non-coding RNA LEENE regulates endothelial nitric oxide synthase and endothelial function. *Nat Commun.* 2018; 9: 292.
 49. Ballantyne MD, Pinel K, Dakin R, et al. Smooth muscle enriched long noncoding RNA (SMILR) regulates cell proliferation. *Circulation.* 2016; 133: 2050-2065.
 50. Lyu Q, Xu S, Lyu Y, et al. SENCER stabilizes vascular endothelial cell adherens junctions through interaction with CKAP4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116: 546-555.
 51. Jeffrey Man HS, Sukumar AN, Lam GC, et al. Angiogenic patterning by STEEL, an endothelial-enriched long noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115: 2401-2406.
 52. Wang Y, Liu L, Li J. LncRNA KCNQ1OT1 depletion inhibits the malignant development of atherosclerosis by miR-145-5p. *Microvasc Res.* 2022; 139.
 53. Hennessy EJ, van Solingen C, Scacalossi KR, et al. The long noncoding RNA CHROME regulates cholesterol homeostasis in primate. *Nat Metab.* 2019; 1: 98-110.
 54. Yan B, Yao J, Liu JY, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res.* 2015; 116: 1143-1156.
 55. Zhang L, Cheng H, Yue Y, et al. H19 knockdown suppresses proliferation and induces apoptosis by regulating miR-148b/WNT/ β -catenin in ox-LDL-stimulated vascular smooth muscle cells. *J Biomed Sci.* 2018; 25: 11.
 56. Wu G, Cai J, Han Y, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation.* 2014; 130: 1452-1465.
 57. Meng Q, Pu L, Luo X, et al. Regulatory Roles of Related Long Non-coding RNAs in the Process of Atherosclerosis. *Front Physiol.* 2020; 11.
 58. Meng XD, Yao HH, Wang LM, et al. Knockdown of GAS5 Inhibits Atherosclerosis Progression via Reducing EZH2-Mediated ABCA1 Transcription in ApoE^{-/-} Mice. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020; 19: 84-96.
 59. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 443-453.
 60. Gluba-Sagr A, Franczyk B, Rysz-Górczyńska A, et al.

LncRNAs come attori e biomarcatori nelle placche aterosclerotiche

- The Role of Selected lncRNAs in Lipid Metabolism and Cardiovascular Disease Risk. *Int J Mol Sci.* 2024; 25: 9244.
61. Han Y, Ma J, Wang J, et al. Silencing of H19 inhibits the adipogenesis and inflammation response in ox-LDL-treated Raw264.7 cells by up-regulating miR-130b. *Mol Immunol.* 2018; 93: 107-114.
 62. Cho H, Shen GQ, Wang X, et al. Long noncoding RNA ANRIL regulates endothelial cell activities associated with coronary artery disease by up-regulating CLIP1, EZR, and LYVE1 genes. *Journal of Biological Chemistry.* 2019; 294: 3881-3898.
 63. Cao L, Zhang Z, Li Y, et al. LncRNA H19/miR-let-7 axis participates in the regulation of ox-LDL-induced endothelial cell injury via targeting periostin. *Int Immunopharmacol.* 2019; 72: 496-503.
 64. Pan J-X. LncRNA H19 Promotes atherosclerosis by Regulating MAPK and NF-KB Signaling Pathway. 2017.
 65. Yan Y, Song D, Wu J, et al. Long Non-Coding RNAs Link Oxidized Low-Density Lipoprotein With the Inflammatory Response of Macrophages in Atherogenesis. *Front Immunol.* 2020; 11: 24.
 66. Xu C, Chen L, Wang RJ, et al. LncRNA KCNQ1OT1 knockdown inhibits ox-LDL-induced inflammatory response and oxidative stress in THP-1 macrophages through the miR-137/TNFAIP1 axis. *Cytokine.* 2022; 155: 155912.
 67. Li MP, Hao ZC, Yan MQ, et al. Possible causes of atherosclerosis: lncRNA COLCA1 induces oxidative stress in human coronary artery endothelial cells and impairs wound healing. *Ann Transl Med.* 2022; 10: 286-286.
 68. Mahmoud AD, Ballantyne MD, Miscianinov V, et al. The human-specific and smooth muscle cell-enriched LncRNA SMILR promotes proliferation by regulating mitotic CENPF mRNA and drives cell-cycle progression which can be targeted to limit vascular remodeling. *Circ Res.* 2019; 125: 535-551.
 69. Zhuo LA, Wen YT, Wang Y, et al. LncRNA SNHG8 is identified as a key regulator of acute myocardial infarction by RNA-seq analysis. *Lipids Health Dis.* 2019; 18: 201.
 70. Zhang Y, Bian Y. Long Non-Coding RNA SNHG8 Plays a Key Role in Myocardial Infarction Through Affecting Hypoxia-Induced Cardiomyocyte Injury. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e924016.
 71. Wang S, Li J, Chen A, et al. Differentiated expression of long non-coding RNA-small nucleolar RNA host gene 8 in atherosclerosis and its molecular mechanism. *Bioengineered.* 2021; 12: 7167-7176.
 72. Zhou Y, Zhang S, Ji W, et al. LncRNA Landscape of Coronary Atherosclerosis Reveals Differentially Expressed LncRNAs in Proliferation and Migration of Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 656636.
 73. Ni H, Haemmig S, Deng Y, et al. A Smooth Muscle Cell-Enriched Long Noncoding RNA Regulates Cell Plasticity and Atherosclerosis by Interacting With Serum Response Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41: 2399-2416.
 74. Huang SF, Zhao G, Peng XF, et al. The Pathogenic Role of Long Non-coding RNA H19 in Atherosclerosis via the miR-146a-5p/ANGPTL4 Pathway. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 770163.
 75. Sun H, Jiang Q, Sheng L, et al. Downregulation of lncRNA H19 alleviates atherosclerosis through inducing the apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2020; 22: 3095-3102.
 76. Huang Y, Wang L, Mao Y, et al. Long Noncoding RNA-H19 Contributes to Atherosclerosis and Induces Ischemic Stroke via the Upregulation of Acid Phosphatase 5. *Front Neurol.* 2019; 10: 32.
 77. Li ZF, Shu XJ, Chang YW, et al. Effect of lncRNA H19 on the apoptosis of vascular endothelial cells in arteriosclerosis obliterans via the NF-κB pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23: 4491-4497.
 78. Safaei S, Tahmasebi-Birgani M, Bijanzadeh M, et al. Increased Expression Level of Long Noncoding RNA H19 in Plasma of Patients with Myocardial Infarction. *Int J Mol Cell Med.* 2020; 9: 122-129.
 79. Jiao Y, Meng F, Ma G, et al. An increase in a long non-coding RNA ANRIL in peripheral plasma is an indicator of stable angina. *Clinics.* 2023; 78: 100289.
 80. Lv J, Wang L, Zhang J, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 aggravates restenosis by targeting PTEN. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 497: 1154-1161.
 81. Gao W, Zhu M, Wang H, et al. Association of polymorphisms in long non-coding RNA H19 with coronary artery disease risk in a Chinese population. *Mutat Res.* 2015; 772: 15-22.
 82. Fortunato G, Di Taranto MD. Polymorphisms and the expression of genes encoding enzymes involved in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2007; 381: 21-25.
 83. Crooke ST, Witztum JL, Bennett CF, et al. RNA-Targeted Therapeutics. *Cell Metab.* 2018; 27: 714-739.
 84. Costagliola Di Polidoro A, Grassia A, De Sarno F, et al. Targeting nanostrategies for imaging of atherosclerosis. *Contrast Media Mol Imaging.* 2021; 2021: 6664471.
 85. Boon RA, Jaé N, Holdt L, et al. Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1214-1226.
 86. van Solingen C, Scacalossi KR, Moore KJ. Long non-coding RNAs in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2018; 29: 224-232.
 87. Sarraju A, Nissen SE. Atherosclerotic plaque stabilization and regression: a review of clinical evidence. *Nat Rev Cardiol.* 2024; 21: 487-497.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

ACC 2025

MANUELA CASULA

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

*Nel mese di marzo 2025, si è tenuto a Chicago il meeting annuale
dell'American College of Cardiology (ACC)*

**L'IA mostra promettenti risultati
nella diagnosi rapida di NSTEMI**

Un nuovo modello di intelligenza artificiale (IA) ha ottenuto prestazioni simili a quelle della troponina ad alta sensibilità nella rilevazione dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) tramite ECG, superando però le capacità dei clinici. In sostanza, il modello ha rivalutato caratteristiche presenti sull'ECG che i clinici già riconoscono come ischemiche, ma è in grado di qualificarle con maggiore precisione e di correlarle in modo più efficace agli esiti clinici.

Per lo studio, l'accuratezza è stata valutata attraverso curve ROC (receiver operating characteristic) su due set di dati separati dopo l'addestramento. Nel gruppo di test composto da 35.995 pazienti del Beth Israel Deaconess Medical Center di Boston, le curve ROC per la previsione della rivascolarizzazione durante il rico-

vero sono risultate pari a 0,91 per l'IA, 0,71 per la troponina convenzionale e 0,65 per i clinici. In una validazione esterna, condotta su un campione di 18.673 pazienti presso il centro di Büscher, le curve ROC sono risultate pari a 0,85 per la troponina ad alta sensibilità, 0,81 per l'IA e 0,74 per i clinici.

Se questo modello di IA verrà validato negli studi randomizzati attualmente in programma, risponderà a un importante bisogno clinico insoddisfatto. A differenza della diagnosi di STEMI, la diagnosi di NSTEMI continua a essere un ambito di incertezza. Per supportare il riscontro all'ECG, si ricorre spesso alla troponina e ad altri biomarcatori, che però richiedono tempo per l'analisi e comportano il rischio di risultati falsi positivi. L'IA potrà probabilmente aumentare la sicurezza diagnostica e abbreviare i tempi del processo, consentendo di portare i pazienti con NSTEMI in sala di emodinamica più rapidamente.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula

manuela.casula@unimi.it

Clopidogrel è più efficace di aspirina nel lungo periodo dopo PCI: il trial SMART-CHOICE 3

Le persone a rischio di eventi cardiaci dopo un intervento coronarico percutaneo (PCI) con impianto di stent che hanno ricevuto una terapia antiaggregante a lungo termine con clopidogrel avevano un tasso di mortalità inferiore del 29% rispetto a coloro trattati con aspirina, secondo i dati dello studio SMART-CHOICE 3.

Le attuali linee guida cliniche, pubblicate congiuntamente dall'American College of Cardiology, dall'American Heart Association e dalla Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, raccomandano da tempo che i pazienti assumano sia aspirina sia un inibitore del P2Y12 come il clopidogrel – ovvero una doppia terapia antiaggregante – per un periodo da 6 mesi a un anno dopo la PCI, per poi proseguire solo con aspirina. In questo studio, tuttavia, clopidogrel si è dimostrato superiore all'aspirina come monoterapia di mantenimento a lungo termine dopo la durata standard della doppia terapia antiaggregante.

Lo studio SMART-CHOICE 3 ha coinvolto 5500 pazienti sottoposti a PCI in Corea del Sud, tutti ad alto rischio di eventi ischemici futuri a causa di una storia di infarto, diabete trattato farmacologicamente o lesioni coronariche complesse. Dopo aver completato la doppia terapia antiaggregante, metà dei pazienti è stata assegnata in modo casuale a continuare il trattamento con clopidogrel e l'altra metà con aspirina. Dopo un follow-up mediano di 2,3 anni, una percentuale significativamente inferiore di pazienti nel gruppo clopidogrel rispetto al gruppo aspirina è deceduta o ha avuto un infarto o un ictus (4,4% contro 6,6%, rispettivamente). Gran parte della differenza è stata determinata dalla netta riduzione degli infarti nel gruppo clopidogrel (1,0% contro 2,2%). Si è osservata una tendenza favorevole a clopidogrel anche nella riduzione della mortalità, mentre non si è riscontrata una differenza significativa

nel tasso di ictus. Inoltre, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda gli episodi di sanguinamento maggiore. Questo studio contribuisce al dibattito sui vantaggi relativi dell'aspirina rispetto al clopidogrel come terapia antiaggregante a lungo termine.

Un nuovo PCSK9 porta il colesterolo a goal quando le statine non bastano: il trial PURSUIT

Un farmaco sperimentale, attualmente noto come AZD0780, è in grado di abbassare il colesterolo LDL fino agli obiettivi terapeutici nella maggior parte dei pazienti che, nonostante la terapia con statine, presentano ancora valori troppo alti. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 2b PURSUIT.

AZD0780 inibisce PCSK9. I farmaci attualmente disponibili in questa classe includono due anticorpi monoclonali (alirocumab ed evolocumab) e un *small interfering RNA* (inclisiran). Tuttavia, a differenza di questi, AZD0780 è una terapia orale, mentre gli altri devono essere somministrati tramite iniezione. AZD0780 adotta un meccanismo leggermente diverso rispetto agli altri farmaci della stessa classe: non blocca il legame tra PCSK9 e il recettore LDL, ma impedisce il traffico lisosomiale e la degradazione del recettore LDL, potenziandone la disponibilità.

Lo studio PURSUIT, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato condotto in 55 centri di ricerca in otto paesi. Ha coinvolto 426 pazienti con livelli di colesterolo LDL pari o superiori a 70 mg/dL, nonostante l'assunzione di statine, con o senza ezetimibe. Sono state testate quattro dosi giornaliere (1 mg, 3 mg, 10 mg e 30 mg) e si è osservata una chiara risposta dose-dipendente: la dose più alta (30 mg al giorno) ha portato alla riduzione più marcata del colesterolo LDL, con una riduzione media del 46,6% dopo 12 settimane. Nel gruppo placebo, invece, i livelli di LDL

M. Casula

sono leggermente aumentati. L'84,2% dei pazienti ha raggiunto il target di 70 mg/dL o meno.

Gli eventi avversi sono stati pochi e simili tra i gruppi trattati con il farmaco e con placebo. Solo poco più del 2% dei pazienti ha riportato eventi avversi gravi, ma nessuno è stato attribuito al farmaco.

Essendo un farmaco orale da assumere una volta al giorno, AZD0780 offre un vantaggio pratico importante rispetto agli altri PCSK9, che richiedono iniezioni. Poter fornire direttamente un campione durante la visita e prescrivere un farmaco facile da reperire rende più accessibile il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Un agonista orale del recettore GLP-1 riduce il rischio cardiovascolare: il trial SOUL

Nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica, malattia renale cronica, o entrambe, la formulazione orale di semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), riduce il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori. Lo dimostra SOUL, uno studio internazionale di fase 3b controllato con placebo. Il risultato è coerente con precedenti studi condotti con la semaglutide iniettabile e con altri agonisti del recettore GLP-1.

Lo studio SOUL, in doppio cieco, ha coinvolto 9650 pazienti di età pari o superiore a 50 anni con diabete di tipo 2 e uno o più dei seguenti: coronaropatia, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica sintomatica o malattia renale cronica (definita come filtrato glomerulare stimato, eGFR, < 60 mL/min/1,73 m²). L'endpoint primario era rappresentato da un composito a tre punti: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. In caso di superiorità, lo studio prevedeva l'analisi di un endpoint secondario composito a cinque punti legato a eventi renali. Se anche questo risultava

positivo, si poteva analizzare come endpoint finale la morte cardiovascolare isolata.

Dopo un follow-up medio di 49,5 mesi, semaglutide orale ha comportato una riduzione relativa del 14% dell'endpoint primario, con un hazard ratio (HR) di 0,86 (p=0,006). Questo risultato è stato robusto e coerente nei diversi sottogruppi analizzati. Tuttavia, la protezione renale non ha raggiunto la significatività statistica per l'endpoint secondario a cinque punti (HR 0,91; p=0,0967). Il beneficio renale era atteso sulla base dello studio FLOW del 2024, in cui semaglutide sottocutanea aveva mostrato una riduzione del 24% in un endpoint composito che includeva eventi renali e morte da cause cardiovascolari o renali (HR 0,76; p=0,0003).

Un'ulteriore analisi ha mostrato che l'efficacia della semaglutide orale non variava in base all'uso concomitante o meno di inibitori SGLT2, aspetto rilevante per i clinici ancora titubanti nel prescrivere entrambi i farmaci insieme.

Semaglutide mostra benefici significativi nella malattia arteriosa periferica: il trial STRIDE

Semaglutide ha anche dimostrato benefici convincenti in un'ulteriore popolazione: i pazienti con malattia arteriosa periferica sintomatica (PAD). Nel trial STRIDE, il farmaco ha migliorato in modo significativo la distanza di cammino, i sintomi (come il dolore) e la qualità di vita in pazienti con PAD sintomatica e diabete di tipo 2. Inoltre, è stata associata a una riduzione della progressione della malattia, minore necessità di terapie di salvataggio, miglioramento dell'indice caviglia-braccio.

Sebbene gli SGLT2-inibitori e gli agonisti del GLP-1 siano raccomandati nelle linee guida per la PAD nei pazienti diabetici, finora nessuna delle due classi aveva dimostrato benefici specifici per la PAD. Gli agonisti del GLP-1 sono noti per i loro ampi benefici nei pazienti diabetici, inclusi effetti antinfiammatori, cardiometabolici, e una riduzione delle complica-

ze cardiovascolari e renali. Un precedente studio aveva anche mostrato una riduzione delle amputazioni da ulcera diabetica, suggerendo un possibile beneficio nella PAD. Il trial STRIDE è stato condotto in 20 Paesi tra Nord America, Europa e Asia, su 792 pazienti con diabete di tipo 2 e PAD con claudicatio intermittente. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere semaglutide sottocutanea (1 mg/settimana) per 52 settimane o placebo.

L'endpoint primario era il rapporto rispetto al basale della distanza massima percorsa alla settimana 52 (misurata su tapis roulant a carico costante e 12% di pendenza), che è risultato significativamente migliore nel gruppo semaglutide rispetto al placebo (1,21 vs 1,08; $p=0,0004$).

Quanto alla sicurezza, eventi avversi gravi sono comparsi nel 20% circa dei pazienti in entrambi i gruppi, come previsto. Effetti indesiderati gastrointestinali e riduzione dell'appetito erano più frequenti nel gruppo semaglutide, ma non ci sono stati squilibri imprevisti o eventi gravi inattesi, come pancreatite. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quanto già noto per semaglutide.

Benefici di lorundrostat nell'ipertensione resistente: il trial ADVANCE-HTN

L'aggiunta di lorundrostat, un farmaco sperimentale, al trattamento di persone con ipertensione resistente e non controllata nonostante una terapia ben gestita, potrebbe essere vantaggiosa, secondo nuovi dati.

Lorundrostat è un inibitore della sintesi dell'aldosterone, che agisce bloccando l'enzima CYP11B2, responsabile della produzione dell'ormone. Il trial ADVANCE-HTN è uno studio di fase 2b progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza del lorundrostat come terapia aggiuntiva a un trattamento standardizzato con due o tre farmaci antipertensivi, in pazienti con ipertensione non controllata o resistente. In totale, 285 pazienti sono stati arruolati negli Stati

Uniti, tutti con pressione arteriosa non controllata nonostante l'assunzione di 2-5 farmaci diversi. I partecipanti sono stati passati a uno schema terapeutico standard composto da indapamide, olmesartan e amlodipina, e poi randomizzati a ricevere lorundrostat 50 mg al giorno, lorundrostat 50 mg con possibilità di aumentare fino a 100 mg al giorno, oppure placebo.

Dopo 12 settimane, i pazienti nel gruppo lorundrostat 50 mg hanno avuto una riduzione media della pressione arteriosa ambulatoriale 24 ore (corretta per placebo) di 7,9 mm Hg, mentre quelli nel gruppo a dose crescente hanno avuto una riduzione di 6,5 mm Hg.

Complessivamente, il farmaco è stato ben tollerato, e gli effetti avversi sono stati in linea con quelli di altri farmaci con meccanismo d'azione simile. Alcuni pazienti hanno sperimentato un aumento del potassio nel sangue, altri una riduzione della filtrazione glomerulare stimata. Il gruppo a dose crescente ha avuto più effetti avversi rispetto al gruppo da 50 mg, senza però un beneficio maggiore nella riduzione pressoria.

Un precedente studio di fase 3, Launch-HTN, aveva mostrato che i pazienti che assumevano lorundrostat 50 mg al giorno in aggiunta alla terapia esistente avevano avuto una riduzione della pressione arteriosa misurata in ambulatorio di 9,1 mm Hg dopo 6 settimane, rispetto al placebo. Il farmaco rappresenta un'ulteriore alternativa nell'armamentario terapeutico per il controllo della pressione.

Nuovo farmaco in fase avanzata per la Lp(a)

Le riduzioni sostenute della lipoproteina(a) [Lp(a)] ottenute con lepodisiran, una nuova molecola di *small interfering RNA*, in uno studio di fase 2, potrebbero rappresentare un enorme passo avanti nella gestione del rischio cardiovascolare residuo, se i benefici terapeutici attesi saranno confermati negli studi in corso.

M. Casula

Lepodisiran è in grado di ridurre la Lp(a) di quasi il 90% a 360 giorni dopo una singola dose, e di mantenere una soppressione simile ancora più a lungo con una seconda dose somministrata al giorno 180. Sulla base di questi risultati, il completamento degli studi di fase 3 sugli esiti cardiovascolari in corso è ora una priorità di ricerca fondamentale per determinare se queste terapie possano ridurre morbilità e mortalità.

Lo studio di fase 2 ha arruolato 320 pazienti di età ≥ 40 anni (età media ~63 anni), con valori di Lp(a) ≥ 175 nmol/L. I pazienti sono stati randomizzati a lepodisiran 16 mg, 96 mg o 400 mg al giorno 0 e al giorno 180, lepodisiran 400 mg al giorno 0 e placebo al giorno 180, placebo a entrambi i tempi. Nei gruppi con 400 mg, la riduzione media della Lp(a) tra il giorno 60 e il 180 è stata del 93,9%. Una caduta rapida si è verificata già entro 30 giorni, mantenendosi stabile fino a 180 giorni. L'effetto era dose-dipendente. Nel gruppo con doppia dose da 400 mg, al giorno 240 (60 giorni dopo la seconda dose), la riduzione è stata del 96,8%, e ancora del 91,0% al giorno 360. A 540 giorni (360 giorni dopo la seconda dose), la riduzione era del 74,2%. Apolipoproteina B (endpoint secondario) è risultata ridotta del 12% nei gruppi da 400 mg al giorno 180.

Solo un paziente (nel gruppo placebo) si è ritirato dallo studio. Le reazioni nel sito d'iniezione (11,6%) erano l'evento avverso più comune. Sono stati osservati aumenti delle transaminasi epatiche (3–5%), ma tutti gli eventi erano lievi e transitori. I risultati della fase 2 hanno portato all'avvio dello studio di fase 3 ACCLAIM-Lp(a), che valuterà la capacità del farmaco di prevenire eventi cardiovascolari maggiori e ictus. È uno dei tre studi di fase 3 attualmente in corso su terapie mirate alla Lp(a).

Gli inibitori SGLT2 verso il nuovo standard dopo TAVI: il trial DapaTAVI

Per i pazienti anziani ad alto rischio di insufficienza cardiaca che devono sottoporsi a impianto transcateretere della valvola aortica

(TAVI), dapagliflozin – un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) – riduce del quasi 30% il rischio di morte e di eventi di scompenso cardiaco, secondo quanto emerso dal trial randomizzato DapaTAVI.

L'età media dei partecipanti era 82 anni, un dato in linea con altri studi su TAVI, ma significativamente più elevata rispetto ai trial che hanno originariamente portato all'introduzione degli SGLT2 inibitori nelle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco.

L'endpoint primario era un composito di mortalità per tutte le cause e peggioramento dello scompenso cardiaco. A 1 anno, 91 pazienti (15,0%) randomizzati a dapagliflozin 10 mg una volta al giorno hanno sperimentato un evento primario, così come 124 pazienti (20,1%) randomizzati alla cura abituale. Gli inibitori SGLT2 sono stati associati a una significativa riduzione del rischio del 28% (hazard ratio 0,72; $p=0,018$).

Quando gli eventi dell'endpoint primario composito sono stati valutati separatamente, il tasso di mortalità a 1 anno nel gruppo dapagliflozin è stato inferiore rispetto al gruppo di cura abituale (7,8% contro 9,1%), ma non ha raggiunto la significatività statistica. Tuttavia, il tasso più basso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca nel gruppo dapagliflozin (9,4% contro 14,4%) è stato significativo.

Sebbene dapagliflozin sia stato generalmente ben tollerato in questo studio e in studi precedenti, è stato associato a un maggior numero di episodi di ipotensione sintomatica per 100 pazienti-anno (6,6 contro 3,6; $p=0,01$) e a un maggior numero di infezioni genitali (1,8 contro 0,5; $p=0,03$). Tuttavia, nessuno di questi eventi avversi ha causato conseguenze significative.

Pressione arteriosa sotto i 130 mm Hg associata a riduzione della mortalità cardiovascolare negli adulti oltre gli 80 anni

Tra gli adulti di età pari o superiore a 80 anni che assumono farmaci antipertensivi, il con-

trollo intensivo della pressione sistolica (SBP) al di sotto di 130 mm Hg è stato associato a un rischio significativamente più basso di mortalità cardiovascolare rispetto a valori di SBP compresi tra 130 e 160 mm Hg.

Le linee guida attuali raccomandano un controllo più intensivo della pressione, ma queste raccomandazioni rimangono inconsistenti e mancano di solide evidenze specifiche per la popolazione sopra gli 80 anni. Per approfondire questo tema, i ricercatori hanno analizzato i dati di 1593 adulti (di cui 949 donne) di età pari o superiore a 80 anni che assumevano farmaci antipertensivi, raccolti nell'ambito del National Health and Nutrition Examination Survey tra il 1988 e il 2014. Lo scopo era valutare l'associazione tra la pressione sistolica e la mortalità cardiovascolare.

Durante un follow-up medio di 6,7 anni, il 46% dei decessi è stato attribuito a malattie cardiovascolari. I partecipanti con SBP trattata al di sotto di 130 mm Hg hanno mostrato un rischio ridotto

di mortalità cardiovascolare rispetto a quelli con valori di SBP tra 130 e 160 mm Hg, con un hazard ratio aggiustato di 0,74 (intervallo di confidenza 95%, 0,57-0,96). Le analisi di sensibilità, escludendo i decessi avvenuti entro 1 o 5 anni o considerando la fragilità dei pazienti, hanno confermato la solidità di questi risultati. Al contrario, non è stata osservata una differenza significativa nel rischio di mortalità cardiovascolare tra i partecipanti con SBP superiore a 160 mm Hg e quelli con SBP tra 130 e 160 mm Hg.

In pratica, questi dati suggeriscono che una pressione sistolica più bassa è associata a una minore mortalità cardiovascolare negli adulti statunitensi di età superiore a 80 anni che assumono farmaci antipertensivi, sostenendo così le linee guida che promuovono un controllo intensivo della pressione. Tuttavia, gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati per chiarire i benefici e i rischi di tale strategia, soprattutto per i livelli estremi di pressione sistolica.

