

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO**

# **LIPIDI E ANEURISMA DELL'AORTA ADDOMINALE: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLA TERAPIA**

## **DOCUMENTO CONGIUNTO SISA-SIAPAV**

### **Lipids and abdominal aortic aneurysm: from pathophysiology to therapy A CALL TO ACTION FROM SISA AND SIAPAV**

**ROSSELLA MARCUCCI<sup>1\*</sup>, MARCO BUCCI<sup>2\*</sup>, WALTER AGENO<sup>3</sup>, MARCELLO ARCA<sup>4</sup>,  
MAURIZIO AVERNA<sup>5</sup>, CARLO M. BARBAGALLO<sup>5</sup>, ALBERTO CORSINI<sup>6</sup>,  
GIULIANA FORTUNATO<sup>7</sup>, FRANCESCA GHIRARDINI<sup>8</sup>, MATTEO PIRRO<sup>9</sup>,  
PATRIZIA SUPPRESSA<sup>10</sup>, PAOLO ZAMBONI<sup>11</sup>, MARIA GRAZIA ZENTI<sup>12</sup>, ROMEO MARTINI<sup>8</sup>,  
ALBERICO L. CATAPANO<sup>13</sup>, LAURA D'ERASMO<sup>4\*</sup>, LUIGI GENTILE<sup>14\*</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Centro per le Malattie aterotrombotiche, Università di Firenze, Italia; <sup>2</sup>Centro Europeo di Eccellenza per l'Ipertensione Arteriosa e Centro di Riferimento Regionale per l'Aterosclerosi e le Dislipidemie, Ospedale SS Annunziata, ASL di Lanciano-Vasto-Chieti, Chieti, Italia; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Università di Padova;

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università La Sapienza di Roma, Italia;

<sup>5</sup>Dipartimento Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (PROMISE), Università di Palermo, Palermo; Istituto di Biofisica, CNR, Palermo, Italia;

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Italia;

<sup>7</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli, Italia;

<sup>8</sup>UOSD Angiologia AULSS 1 Dolomiti, Ospedale San Martino, Belluno;

<sup>9</sup>Dipartimento of Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università di Perugia, Italia;

<sup>10</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università LUM Giuseppe Degennaro, Casamassima, Bari, Italia; <sup>11</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, Italia;

<sup>12</sup>Sezione Diabete e Malattie Metaboliche, Ospedale Pederzoli, Peschiera Del Garda, Verona, Italia;

<sup>13</sup>Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milan; Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Italia;

<sup>14</sup>Clinica Diabetologica, Ospedale di Asti, Italia

\*Questi autori hanno contribuito in egual misura

---

*Indirizzo per la corrispondenza*

Alberico L. Catapano  
alberico.catapano@unimi.it

## SUMMARY

**Aims.** To critically evaluate current evidence on the role of lipoproteins and lipid-regulating proteins in the pathophysiology of abdominal aortic aneurysm (AAA), and to explore their diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. This joint document by the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA) and the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine (SIAPAV) integrates mechanistic, genetic, translational, and clinical data to identify emerging therapeutic targets and future research priorities.

**Data synthesis.** A systematic PubMed/MEDLINE search (2013-2025) identified clinical, experimental, genetic, and omic studies investigating lipid metabolism in AAA. Evidence from epidemiological studies, genome-wide association studies, and Mendelian randomisation analyses supports a causal role for LDL-cholesterol, triglyceride-rich lipoproteins, and lipoprotein(a) in AAA development and progression. HDL dysfunction, rather than reduced HDL-cholesterol levels alone, has emerged as a key contributor to vascular inflammation and extracellular matrix degradation. Lipid-regulating proteins, particularly PCSK9, ANGPTL3, and apoC-III, have been identified as potential mediators of aneurysm formation through both lipid-dependent and lipid-independent inflammatory pathways. Experimental studies suggest that targeting these pathways may attenuate aneurysm growth and rupture risk. However, despite strong biological plausibility, no dedicated randomised clinical trials have yet demonstrated that lipid-lowering therapies modify AAA progression.

**Conclusion.** Lipid dysregulation is increasingly recognised as a central mechanism in aneurysmal disease. Integrated experimental, genetic, and clinical evidence supports lipid-related pathways as promising diagnostic biomarkers and therapeutic targets. Large-scale longitudinal studies and randomised trials are urgently needed to determine whether lipid-targeted interventions can alter the natural history of AAA and enable precision-based prevention and treatment strategies.

**Keywords:** *Abdominal aortic aneurysm, Lipoproteins, Lipid-regulating proteins, Lipid-targeted interventions.*

## Introduzione

La malattia aneurismatica, e in particolare l'aneurisma dell'aorta addominale (AAA), rappresenta una condizione di grande rilevanza clinica, caratterizzata da una lunga fase di evoluzione silente e dal rischio di rottura improvvisa (1, 2). Sebbene storicamente associata ai processi aterosclerotici e all'ipertensione arteriosa, le più recenti acquisizioni hanno evidenziato il ruolo cruciale del metabolismo lipidico, della disfunzione delle lipoproteine e dell'infiammazione vascolare nello sviluppo e nella progressione degli aneurismi.

Parallelamente, i progressi della biologia molecolare, della genetica umana e delle tecnologie "omiche" hanno ampliato in modo sostanziale la conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base dell'AAA. Le evidenze oggi disponibili indicano che la disregolazione del metabolismo lipidico costituisce un elemento centrale della malattia, piuttosto che una semplice conseguenza dei processi aterosclerotici. Alla luce

di tali premesse, la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e la Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) hanno promosso la creazione di un gruppo multidisciplinare di esperti con l'obiettivo di riesaminare criticamente le evidenze scientifiche disponibili. Il presente documento propone una revisione narrativa basata sulle migliori evidenze attualmente disponibili, con l'intento di fornire il razionale scientifico per un documento di consenso condiviso. L'obiettivo principale è esaminare i meccanismi fisiopatologici attraverso cui le lipoproteine e le proteine coinvolte nel metabolismo lipidico influenzano lo sviluppo dell'aneurisma dell'aorta addominale, approfondendone le possibili implicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche. Lo scopo è fornire una panoramica completa e una valutazione critica della relazione tra lipoproteine e aneurisma dell'aorta addominale, a supporto delle decisioni cliniche e dell'indirizzo della ricerca futura.

## Metodologia

Questa revisione narrativa è stata elaborata da un gruppo di lavoro congiunto della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV), composto da esperti di biologia vascolare, lipidologia clinica e ricerca traslazionale.

L'obiettivo del gruppo è stato analizzare criticamente le evidenze disponibili sul ruolo del metabolismo delle lipoproteine e delle principali proteine regolatrici del metabolismo lipidico nella fisiopatologia della patologia aneurismatica, con particolare riferimento all'aneurisma dell'aorta addominale. L'analisi mirava a integrare le conoscenze sui meccanismi patogenetici con le più recenti acquisizioni della ricerca traslazionale, individuando al contempo le principali lacune ancora presenti in ambito sia diagnostico sia terapeutico.

La ricerca bibliografica è stata condotta nel database PubMed/MEDLINE tra gennaio e settembre 2025. Sono stati utilizzati, singolarmente o in combinazione, i seguenti termini di ricerca: “aneurysm”, “abdominal aortic aneurysm”, “dyslipidaemia”, “lipids”, “lipoproteins”, “LDL”, “triglycerides”, “HDL”, “lipoprotein(a)”, “PCSK9”, “ANGPTL3”, “APOC3” e “Mendelian randomization”. Sono stati inclusi gli articoli pubblicati tra il 2013 e il 2025 che riportavano evidenze cliniche, sperimentali o genetiche sul coinvolgimento del metabolismo lipidico nella patologia aneurismatica. Sono stati presi in considerazione studi sia clinici sia preclinici, con particolare attenzione agli studi di associazione *genome-wide* (GWAS), alle analisi di randomizzazione mendeliana (MR), alle indagini omiche e alle ricerche sui meccanismi molecolari. Tutti i lavori identificati sono stati valutati in modo indipendente da almeno due componenti del gruppo di lavoro. Le evidenze sono state successivamente discusse collegialmente nel corso di riunioni dedicate, con l'obiettivo di individuare i principali punti di consenso, le aree ancora con-

troverse e le lacune conoscitive più rilevanti. Tali elementi hanno costituito la base per definire le priorità della ricerca futura e per discutere le potenziali implicazioni diagnostiche e terapeutiche emerse dall'analisi della letteratura.

## Lipoproteine e aneurisma dell'aorta addominale

Una sintesi dei principali meccanismi attraverso cui le diverse classi di lipoproteine contribuiscono alla fisiopatologia dell'aneurisma dell'aorta addominale è riportata nella *Figura 1*.

### Lipoproteine a bassa densità (LDL)

Le lipoproteine a bassa densità (LDL) rappresentano uno dei principali determinanti biologici coinvolti nello sviluppo dell'aneurisma dell'aorta addominale. Le evidenze sperimentali e gli studi *ex vivo* (3, 4) indicano che le LDL ossidate (oxLDL) favoriscono la disfunzione endoteliale, amplificano la risposta infiammatoria vascolare, inducono l'apoptosi delle cellule muscolari lisce e promuovono la degradazione della matrice extracellulare. L'insieme di questi processi determina un progressivo indebolimento della parete aortica, creando le condizioni favorevoli alla formazione e alla progressione dell'aneurisma. Anche i modelli animali confermano tale relazione. Nei modelli sperimentali caratterizzati da ipercolesterolemia, sia geneticamente determinata sia indotta con la dieta, lo sviluppo dell'aneurisma risulta significativamente accelerato (5, 6), rafforzando l'ipotesi di un ruolo patogenetico diretto delle LDL. Queste osservazioni trovano conferma negli studi epidemiologici, che hanno documentato un'associazione indipendente tra elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL e aumento del rischio di aneurisma dell'aorta addominale, indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare (7, 8). Ulteriori elementi a sostegno di questa ipotesi derivano dagli studi di genetica. In uno studio caso-controllo è

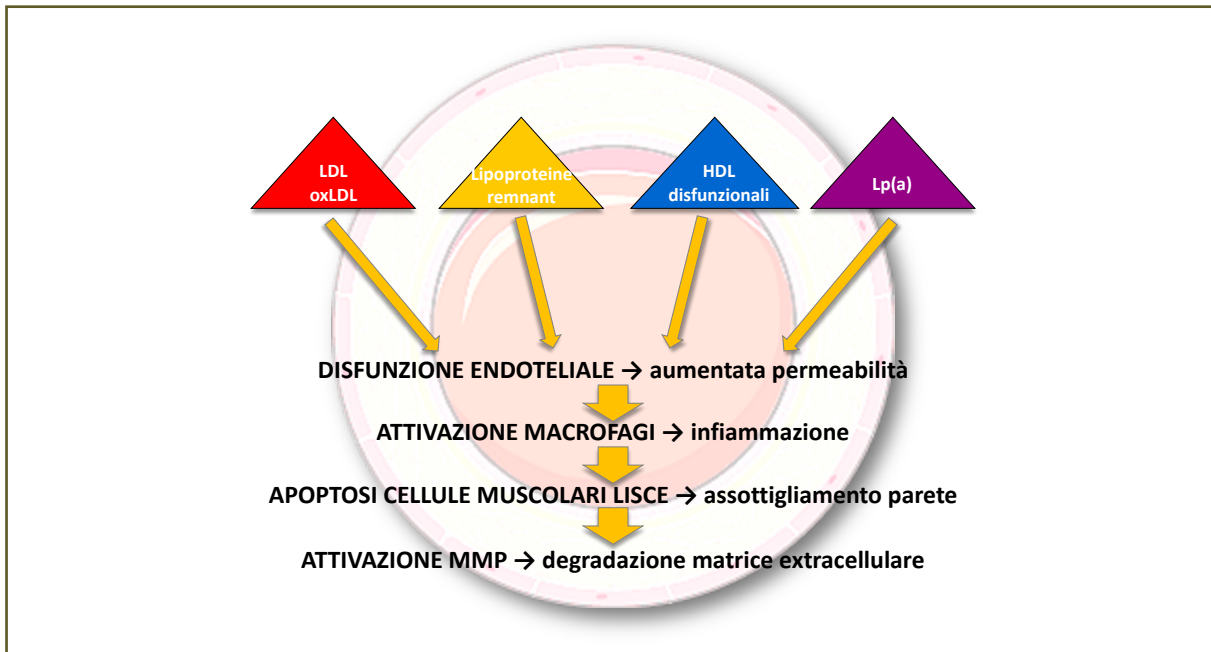


**Figura 1 - Ruolo delle lipoproteine nella fisiopatologia dell'aneurisma dell'aorta addominale.** Le lipoproteine a bassa densità (LDL/oxLDL), le lipoproteine remnants ricche di trigliceridi, le lipoproteine ad alta densità (HDL) disfunzionali e la lipoproteina(a) [Lp(a)] contribuiscono allo sviluppo dell'aneurisma attraverso vie infiammatorie e degenerative convergenti. Queste alterazioni delle lipoproteine promuovono la disfunzione endoteliale e l'aumento della permeabilità vascolare, determinando l'attivazione dei macrofagi e l'instaurarsi di un'infiammazione vascolare cronica. La successiva apoptosi delle cellule muscolari lisce e l'attivazione delle metalloproteinasi della matrice (MMP) favoriscono la degradazione della matrice extracellulare, il progressivo indebolimento della parete aortica e la formazione e l'espansione dell'aneurisma.

stata identificata una variante del gene *LDLR* significativamente associata a un aumentato rischio di AAA (9). Sebbene non siano ancora disponibili dati sulla prevalenza dell'aneurisma dell'aorta addominale nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, questa osservazione suggerisce una stretta relazione tra predisposizione genetica, metabolismo lipidico e suscettibilità alla patologia aneurismatica. Le analisi di MR e gli studi GWAS hanno ulteriormente consolidato queste evidenze, dimostrando una relazione causale tra elevati livelli di colesterolo LDL geneticamente determinati e rischio di aneurisma aortico. In particolare, un aumento geneticamente determinato di colesterolo LDL è risultato associato a un incremento significati-

vo del rischio di AAA (OR 1,47; CI 95% 1,20–1,81,  $p=0,006$ ), analogamente a quanto osservato per il colesterolo totale (OR 1,30; CI 95% 1,07–1,56) (10). Parallelamente, le meta-analisi GWAS hanno identificato numerosi loci coinvolti nel metabolismo lipidico, tra cui *PCSK9*, *LDLR*, *APOE*, *LPL* e *SORT1*, come determinanti genetici del rischio di aneurisma (11). Complessivamente, queste osservazioni genetiche si integrano con le evidenze sperimentali che mostrano come il danno vascolare indotto dalle LDL promuova la formazione di aneurismi (12). L'integrazione delle evidenze molecolari, genetiche ed epidemiologiche supporta quindi il ruolo causale del colesterolo LDL quale elemento centrale nella patogenesi dell'AAA (9–12).

*Trigliceridi e lipoproteine ricche di trigliceridi*

Oltre alla loro funzione di riserva energetica, i trigliceridi sembrano esercitare un'azione diretta sulla parete vascolare, contribuendo allo sviluppo della patologia aneurismatica attraverso meccanismi di lipotossicità, alterazione della funzione endoteliale e amplificazione della risposta infiammatoria locale. Le lipoproteine *remnant* ricche di trigliceridi sono infatti in grado di attraversare la parete arteriosa, favorendo l'attivazione dei macrofagi e la degradazione della matrice extracellulare. Le analisi istologiche e lipidomiche hanno evidenziato un marcato accumulo di trigliceridi nell'avventizia della parete aneurismatica, dove le goccioline lipidiche e gli adipociti ectopici si localizzano in corrispondenza delle aree di maggiore degradazione della matrice extracellulare. Questi depositi lipidici contribuiscono alla formazione di un microambiente fortemente pro-infiammatorio, caratterizzato da elevate concentrazioni di TNF- $\alpha$  e IL-6, aumentata infiltrazione di macrofagi e marcata attivazione delle metalloproteasi della matrice (MMP-2 e MMP-9), responsabili della degradazione delle fibre di elastina e di collagene (13). Anche gli studi sperimentali confermano tali osservazioni. Nei modelli animali alimentati con dieta ricca di grassi è stato documentato un significativo accumulo di trigliceridi nell'avventizia aortica, accompagnato da un aumento del rischio di formazione di aneurismi (14). Studi epidemiologici e genetici hanno dimostrato che concentrazioni elevate di trigliceridi, comprese quelle geneticamente determinate, si associano a un incremento del rischio di aneurisma dell'aorta addominale (15, 16). Uno studio prospettico di coorte che ha incluso 21.520 uomini di età compresa tra 35 e 64 anni ha dimostrato che i livelli sierici di trigliceridi rappresentano un fattore di rischio rilevante per la rottura degli aneurismi (17). Più recentemente, un ampio studio prospettico di coorte che ha utilizzato l'indice trigliceridi-glucosio (TyG), un indicatore surrogato della resistenza all'insulina, ha dimostrato un'associazio-

ne lineare e indipendente tra un elevato indice TyG e l'aumento del rischio di aneurisma e dissezione aortica incidenti, anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio (18, 19). Risultati analoghi sono stati osservati per gli aneurismi intracranici: uno studio di coorte ha dimostrato che un elevato indice TyG si associa a una maggiore probabilità di crescita o rottura dell'aneurisma, suggerendo che la disfunzione metabolica correlata ai trigliceridi possa rappresentare un determinante dell'instabilità aneurismatica (20). Una meta-analisi di studi GWAS ha rilevato che livelli geneticamente elevati di trigliceridi e di colesterolo LDL sono associati a un rischio maggiore di AAA, mentre livelli più alti di colesterolo HDL sembrano avere un effetto protettivo (21). Per contro, uno studio di MR non ha mostrato alcuna associazione tra trigliceridi e AAA, ma ha evidenziato associazioni con il colesterolo LDL e il colesterolo totale, suggerendo una certa incoerenza nei dati pubblicati (10, 12). Tali discrepanze possono essere attribuite alle differenze tra le popolazioni studiate, ai diversi strumenti genetici utilizzati e al ruolo di fattori metabolici concomitanti, quali obesità e insulino-resistenza. Saranno pertanto necessari studi prospettici su larga scala, basati su biobanche di popolazione come la UK Biobank, per chiarire definitivamente il contributo del metabolismo dei trigliceridi alla suscettibilità e alla progressione della patologia aneurismatica.

*Lipoproteine ad alta densità (HDL)*

Il ruolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) nella fisiopatologia dell'aneurisma dell'aorta addominale appare più complesso rispetto a quello delle LDL. Diversi studi hanno dimostrato che le HDL di pazienti con AAA presentano significative alterazioni strutturali e funzionali, caratterizzate da una ridotta capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo dai macrofagi e dalle cellule muscolari lisce, in particolare attraverso i trasportatori ABCG1 e ABCA1, nonostante livelli plasmatici di colesterolo

HDL inalterati (22). Questo difetto è caratterizzato da livelli plasmatici ridotti di apoA-I e di particelle pre- $\beta$ -HDL, considerate essenziali per l'avvio del trasporto inverso del colesterolo (23). Inoltre, i pazienti con AAA presentano una funzionalità delle HDL compromessa, come dimostrato dalla ridotta capacità di efflusso del colesterolo (CEC) (23) e da specifiche alterazioni degli enzimi coinvolti nel rimodellamento delle HDL, tra cui una ridotta attività di LCAT e un'aumentata attività di CETP (22). L'analisi del profilo proteomico ha evidenziato una variazione nella composizione delle HDL verso un fenotipo pro-infiammatorio, caratterizzato da un arricchimento in proteine di fase acuta e da una riduzione di enzimi antiossidanti chiave, come la paraoxonasi-1 (PON1) (24, 25). Queste alterazioni strutturali compromettono le funzioni vasoprotettive e anti-infiammatorie delle HDL, rendendole incapaci di contrastare lo stress ossidativo indotto dai lipidi e la degradazione della matrice extracellulare. In uno studio prospettico condotto su 181.866 individui di età pari o superiore a 60 anni, inclusi nella UK Biobank (86.184 uomini e 95.682 donne) e seguiti per un periodo mediano di 14,4 anni, livelli più elevati di colesterolo HDL sono risultati indipendentemente associati a un minore rischio di insorgenza di AAA in entrambi i sessi (26). In uno studio trasversale su 1.126 uomini di età compresa tra 65 e 83 anni, inclusi nello studio "*Health in Men*", livelli più bassi di colesterolo HDL e più elevati di colesterolo totale sono risultati significativamente associati alla presenza di AAA (27). Gli studi di MR avvalorano l'ipotesi di un potenziale ruolo protettivo del colesterolo HDL nei confronti dell'AAA, dimostrando che livelli geneticamente più elevati di colesterolo HDL si associano a un rischio significativamente inferiore di AAA (20, 28). Tali evidenze rafforzano ulteriormente l'ipotesi che la disfunzione delle HDL, più che una semplice riduzione dei loro livelli circolanti, possa contribuire attivamente allo sviluppo e alla progressione dell'aneurisma.

### *Lipoproteina(a) [Lp(a)]*

Tra le lipoproteine circolanti, Lp(a) ha suscitato un crescente interesse per la sua peculiare struttura e il suo potenziale ruolo patogenetico. Costituita da una particella simile alle LDL, legata covalentemente all'apolipoproteina(a), Lp(a) trasporta fosfolipidi ossidati e possiede proprietà pro-infiammatorie, pro-aterogene e anti-fibrinolitiche (29). A differenza del colesterolo LDL e dei trigliceridi plasmatici, i livelli di Lp(a) sono in larga parte geneticamente determinati e relativamente poco influenzati dalla dieta o dallo stile di vita. Recenti studi prospettici e studi genetici hanno identificato Lp(a) come fattore di rischio causale e indipendente per AAA. I dati osservazionali del *Copenhagen General Population Study* hanno evidenziato un incremento progressivo del rischio di AAA all'aumentare dei livelli di Lp(a), con un rischio di aneurisma pari a 2,22 volte nei soggetti appartenenti all'1% più elevato della distribuzione di Lp(a) rispetto a quelli al di sotto del 50° percentile (30). Analogamente, nello studio ARIC, livelli elevati di Lp(a) sono risultati significativamente associati a un aumento del rischio di AAA: i soggetti appartenenti al quintile più elevato ( $\geq 50$  mg/dL) presentavano un rischio superiore del 57% rispetto a quelli del quintile più basso, dopo aggiustamento multivariabile (31). Analisi di MR hanno ulteriormente confermato una relazione causale, documentando un incremento del rischio di AAA pari al 21% per ogni aumento geneticamente determinato di 50 mg/dL della concentrazione di Lp(a) (30).

Infine, ampi studi di lipidomica hanno identificato specifiche forme lipidiche associate alla gravità e alla progressione dell'aneurisma. Tra queste figurano una riduzione dei livelli di lisofosfatidilcolina (LPC) e delle fosfatidiletanolamine etere, nonché un aumento dei trigliceridi e alterazioni del metabolismo degli sfingolipidi, in particolare delle ceramidi (15, 32). Complessivamente, queste alterazioni lipidiche rappresentano non solo fattori patogenetici, ma anche potenziali biomarcatori e target terapeutici per

un approccio personalizzato alla stratificazione del rischio e al trattamento dell'aneurisma.

### **Proteine regolatrici del metabolismo lipidico e aneurisma dell'aorta addominale**

Tra le proteine coinvolte nel metabolismo lipidico, la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) è oggetto di interesse costante per le sue potenziali funzioni che vanno oltre la regolazione dei livelli circolanti di colesterolo LDL (33). Oltre a promuovere la degradazione del recettore epatico delle LDL, PCSK9 è espressa localmente nella parete aneurismatica, in particolare nelle aree caratterizzate da infiltrazione macrofagica e disgregazione della matrice extracellulare. Modelli sperimentali hanno dimostrato che PCSK9 amplifica l'infiammazione vascolare, la disfunzione endoteliale e l'apoptosi delle cellule muscolari lisce vascolari attraverso l'attivazione dell'asse SIRT1/NF- $\kappa$ B, contribuendo direttamente alla degradazione della matrice extracellulare e all'espansione dell'aneurisma (34). È importante sottolineare che sia l'inibizione genetica sia quella farmacologica di PCSK9 riducono la formazione e la progressione dell'aneurisma nei modelli murini, indipendentemente dai livelli circolanti di colesterolo. Tali effetti sono mediati dalla riduzione dell'attività di MMP-9, dalla diminuzione del reclutamento dei macrofagi e dal mantenimento dell'architettura delle fibre di elastina della parete aortica (33). L'espressione di PCSK9 risulta aumentata nei tessuti aneurismatici umani e murini, dove colocalizza con aree ricche di macrofagi; la sua inibizione riduce la degradazione dell'elastina e l'infiammazione sistemica senza modificare i livelli plasmatici dei lipidi, confermando ulteriormente il suo ruolo diretto nella patogenesi dell'aneurisma (16, 35, 36). Recenti analisi di trascrittomica hanno evidenziato una maggiore espressione di PCSK9 nella regione del colletto aneurismatico, associandola funzionalmente ai me-

canismi di regolazione dei *checkpoint* immunitari e alla ferroptosi. In particolare, l'espressione di PCSK9 correla positivamente con PD-L2 e negativamente con CTLA4 e LAG3. Inoltre, mostra un'associazione inversa con geni chiave coinvolti nella ferroptosi, quali GPX4 e CIST1, suggerendo un duplice ruolo nella modulazione della risposta immunitaria e nei processi di morte cellulare ossidativa all'interno della parete aneurismatica (35). Studi GWAS e analisi di MR supportano il coinvolgimento di PCSK9 nella patogenesi dell'AAA (11, 37). Un recente studio di MR basato su bersagli farmacologici (*drug-target MR*), che ha utilizzato sia strumenti basati su eQTL (*expression quantitative trait loci*) sia su SNP, ha dimostrato che un'aumentata espressione di PCSK9 geneticamente determinata si associa in modo significativo a un rischio più elevato di aneurisma aortico, compreso l'aneurisma dell'aorta addominale, con *odds ratio* compresi tra 1,34 e 1,44 ( $P < 0,01$ ), indipendentemente dai livelli circolanti di colesterolo LDL (38). Questi risultati sono coerenti con precedenti analisi di MR che hanno evidenziato una modesta associazione inversa tra le varianti di PCSK9 associate a una riduzione del colesterolo LDL e il rischio di AAA, sebbene con un'entità variabile in funzione dello SNP considerato (20). Un ampio studio genomico ha identificato *PCSK9* tra i 47 loci causali condivisi tra AAA e diversi tratti cardiometabolici, tra cui malattia coronarica, infarto miocardico e livelli plasmatici dei lipidi. In particolare, la variante rs11591147 di *PCSK9* è stata identificata come segnale pleiotropico associato sia ad AAA sia al colesterolo LDL, rafforzando il ruolo di PCSK9 come punto di convergenza tra metabolismo lipidico, infiammazione vascolare e malattia aneurismatica (11). Complessivamente, questi studi genetici suggeriscono che PCSK9 contribuisce allo sviluppo dell'AAA anche attraverso meccanismi indipendenti dai lipidi, quali infiammazione, degradazione della matrice extracellulare e reclutamento di cellule immunitarie.

La ricerca ha inoltre identificato altre proteine regolatrici del metabolismo lipidico coinvolte nella fisiopatologia dell'AAA. Un recente studio di randomizzazione mendeliana a livello di proteoma (*proteome-wide MR*) ha individuato *angiopoietin-like protein 3* (ANGPTL3) e apolipoproteina C-III (apoC-III) come mediatori causali del rischio di AAA. ANGPTL3 e apoC-III sono importanti regolatori del metabolismo dei trigliceridi, poiché agiscono come inibitori della lipoproteina lipasi (LPL) e determinano un aumento dei livelli circolanti di tri-

gliceridi (39, 40). È interessante notare che l'inibizione di ANGPTL3 mediante oligonucleotidi antisenso comporta una significativa riduzione della progressione dell'AAA nei modelli murini, compresi quelli con ipertrigliceridemia indotta dall'espressione del transgene umano *APOC3*. Tali interventi riducono i livelli di trigliceridi, preservano l'attività della lisil ossidasi (LOX) e limitano la crescita e la rottura dell'aneurisma, indipendentemente da altri parametri lipidici (15).

L'identificazione di PCSK9, ANGPTL3 e a-

**Tabella 1** - Proteine regolatrici del metabolismo lipidico coinvolte nell'aneurisma dell'aorta addominale.

| Proteina        | Funzione principale nel metabolismo lipidico                                                                      | Principali meccanismi correlati all'aaa                                                                                                                                                                                                                                   | Evidenze sperimentali e farmacologiche                                                                                                                                                              | Evidenze genetiche                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PCSK9</b>    | Degradazione del recettore delle LDL<br><br>Regolazione dei livelli circolanti di colesterolo LDL                 | Espressione locale nella parete aneurismatica; promuove infiammazione, infiltrazione macrofagica, apoptosi delle cellule muscolari lisce e degradazione della matrice extracellulare; associata a firme trascrizionali correlate agli immune checkpoint e alla ferroptosi | L'inibizione genetica e farmacologica riduce la formazione e la progressione dell'aneurisma in diversi modelli murini, indipendentemente dai livelli sistemici di colesterolo                       | Studi GWAS e analisi di randomizzazione mendeliana mostrano che una maggiore espressione di PCSK9 è associata a un aumentato rischio di aneurismi aortici, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL |
| <b>ANGPTL3</b>  | Regola il metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi attraverso l'inibizione della lipoproteina lipasi | Rimodellamento vascolare indotto dai trigliceridi e destabilizzazione della matrice extracellulare                                                                                                                                                                        | L'inibizione mediante oligonucleotidi antisenso riduce la crescita e la rottura dell'aneurisma in modelli murini, inclusi modelli di ipertrigliceridemia indotta da un transgene umano <i>APOC3</i> | Analisi di randomizzazione mendeliana basate sul proteoma identificano ANGPTL3 come mediatore causale del rischio di AAA                                                                                    |
| <b>apoC-III</b> | Regola il metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi attraverso l'inibizione della lipoproteina lipasi | Rimodellamento vascolare mediato dai trigliceridi e progressione dell'aneurisma                                                                                                                                                                                           | La riduzione del carico di trigliceridi associato ad apoC-III attenua la crescita dell'aneurisma in topi con ipertrigliceridemia                                                                    | Le analisi di randomizzazione mendeliana supportano un'associazione causale tra livelli aumentati di apoC-III e rischio di AAA                                                                              |

AAA = aneurisma dell'aorta addominale; GWAS = genome-wide association study.

poC-III come potenziali mediatori causali fornisce un solido razionale per lo sviluppo e la valutazione clinica di terapie mirate all'inibizione di queste proteine nella prevenzione e nel trattamento dell'AAA.

Le principali evidenze sono riassunte nella *Tabella 1*, che offre una visione integrata dei dati sperimentali, genetici e farmacologici a supporto del ruolo di PCSK9 e delle altre proteine regolatrici del metabolismo lipidico nella fisiopatologia dell'AAA.

### Gestione farmacologica dell'aneurisma dell'aorta addominale

La *Figura 2* fornisce una rappresentazione schematica dei principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'aneurisma e dell'attuale gestione medica standard, evidenziando come, ad oggi, non sia stata ancora dimostrata l'efficacia di alcuna terapia farmacologica nel ridurre specificamente la crescita o il rischio di rottura dell'aneurisma. Mancano evidenze consolidate sul beneficio dei trattamenti ipolipemizzanti nella progressione dell'AAA, sebbene tali terapie restino fondamentali per ottenere la massima riduzione del colesterolo LDL. I pazienti con AAA presentano frequentemente una concomitante malattia aterosclerotica (41, 42), la cui prevalenza è compresa tra il 25% e il 55% (43). Studi precedenti avevano dimostrato che la presenza, al basale, di malattia coronarica (CAD), malattia cardiovascolare (CVD) e arteriopatia periferica (PAD) era associata a esiti peggiori dopo intervento di riparazione dell'aneurisma (44-46). Un recente studio basato sul registro internazionale della *Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative* (SVS-VQI) ha incluso 21.160 pazienti sottoposti a riparazione endovascolare dell'aneurisma (47). I pazienti con malattia aterosclerotica in più distretti vascolari hanno mostrato esiti peroperatori peggiori, inclusi mortalità ed eventi cardiovascolari maggiori, associazione confermata anche dall'analisi multivariata. Alla luce di

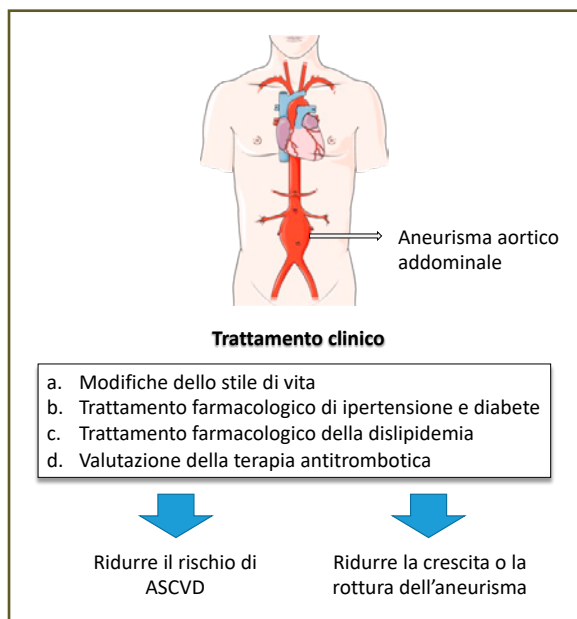


**Figura 2 - Gestione medica contemporanea dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA).** Rappresentazione schematica delle attuali strategie di gestione clinica dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale. Gli interventi raccomandati comprendono modifiche dello stile di vita, il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa e del diabete mellito, una gestione intensiva della dislipidemia e la valutazione della terapia antitrombotica. Queste misure sono finalizzate principalmente alla riduzione del rischio complessivo di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) e possono contribuire anche a limitare la crescita e il rischio di rottura dell'aneurisma, sebbene, ad oggi, nessuna terapia farmacologica abbia dimostrato in modo conclusivo di prevenire specificamente la progressione dell'AAA.

questi dati, il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare, inclusa la dislipidemia, dovrebbe essere parte integrante della pratica clinica per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in questi pazienti. Tutti i pazienti con AAA dovrebbero essere sottoposti a screening e a una valutazione sistematica degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Sono raccomandate un'adeguata modifica dello stile di vita (compresa attività fisica regolare e sana alimentazione), la cessazione del fumo, il controllo della pressione arteriosa, la terapia antiag-

gregante quando indicata e il trattamento della dislipidemia.

L'AAA è frequentemente riscontrato nei pazienti con PAD (48-50). Per questo motivo, la ricerca dell'AAA dovrebbe essere inclusa nel percorso di screening di tutti i pazienti con PAD, al fine di definire più accuratamente il loro profilo di rischio cardiovascolare e ottimizzare l'intensità della terapia farmacologica (51). I programmi di screening e il miglioramento delle capacità diagnostiche per gli aneurismi di piccole dimensioni rappresentano un'opportunità per rafforzare la prevenzione cardiovascolare in questi pazienti, considerati a rischio cardiovascolare molto elevato.

Le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica e le linee guida ESC 2024 sulla gestione delle arteriopatie periferiche e delle malattie dell'aorta classificano i pazienti con AAA come affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata e, pertanto, a rischio cardiovascolare molto elevato (48, 49). Di conseguenza, è raccomandata una riduzione del colesterolo LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali, associata a un trattamento intensivo degli altri fattori di rischio cardiovascolare, con un obiettivo terapeutico di LDL-C  $<1,4$  mmol/L ( $<55$  mg/dL). Nei pazienti che non raggiungono tali obiettivi, le linee guida raccomandano l'associazione di diverse strategie terapeutiche, comprendenti statine, ezetimibe, acido bempedico, icosapent etile (IPE) e inibitori di PCSK9 (49, 52).

Nonostante le raccomandazioni a favore dell'impiego delle statine nei pazienti con AAA, studi recenti hanno evidenziato che questi farmaci vengono prescritti soltanto in circa il 60% dei casi, con un'analoga percentuale di aderenza al trattamento (52-54). Tale livello di utilizzo appare subottimale, soprattutto considerando che, nei pazienti candidati a intervento chirurgico, le statine sono state associate a una riduzione della crescita aneurismatica, del rischio di rottura e della mortalità perioperatoria dopo

intervento di riparazione dell'aneurisma. Per questo motivo, le linee guida ESC 2024 sulla gestione delle arteriopatie periferiche e delle malattie dell'aorta suggeriscono l'impiego delle statine nei pazienti con AAA per ridurre il rischio di crescita e di rottura dell'aneurisma (49). Tuttavia, il beneficio a lungo termine della terapia con statine rimane oggetto di discussione, anche in considerazione del possibile effetto di bias di pubblicazione (55, 56).

### Documento di indirizzo congiunto SISA-SIAPAV

Il colesterolo LDL rappresenta un fattore causale consolidato della malattia aterosclerotica (57) e un insieme crescente di evidenze sperimentali e genetiche suggerisce che possa contribuire anche alla formazione dell'aneurisma (16). Tuttavia, a oggi nessuno studio randomizzato ha valutato se la riduzione del colesterolo LDL sia in grado di influenzare l'incidenza o la crescita dell'aneurisma. Gli inibitori di PCSK9 appaiono particolarmente promettenti, poiché sia le evidenze sperimentali sia quelle genetiche indicano che PCSK9 potrebbe svolgere funzioni che vanno oltre la regolazione del metabolismo lipidico (16, 33-38), contribuendo all'infiammazione vascolare, alla degradazione della matrice extracellulare e all'espansione dell'aneurisma. A oggi, tuttavia, nessuno studio clinico ha valutato specificamente l'effetto dell'inibizione di PCSK9 sulla progressione dell'aneurisma. Anche Lp(a) è emersa come un potenziale target terapeutico (58), alla luce della sua associazione genetica con il rischio di aneurisma (30, 31). Nuove terapie sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di Lp(a) di oltre il 90% (59, 60), ma sono necessari studi dedicati per stabilire se tale riduzione si traduca in un beneficio clinico nella malattia aneurismatica. Complessivamente, queste osservazioni evidenziano la chiara necessità di studi prospettici di intervento volti a verificare se la modulazione delle vie metaboliche correlate ai lipidi, in-

cluse la riduzione del colesterolo LDL, l'inibizione di PCSK9 e la riduzione di Lp(a), sia in grado di modificare la storia naturale della malattia aneurismatica.

Nuove evidenze indicano inoltre che anche il metabolismo dei trigliceridi svolge un ruolo nella biologia dell'aneurisma. È stato infatti dimostrato che l'ipertrigliceridemia accelera la formazione e la rottura dell'aneurisma sia nei modelli sperimentali sia nelle analisi genetiche (15). Questi dati identificano apoC-III e ANGPTL3 come potenziali target terapeutici. Entrambe le proteine, regolatori chiave del metabolismo dei trigliceridi, sono state implicate come mediatori causali del rischio di aneurisma, attraverso meccanismi infiammatori e di rimodellamento della matrice extracellulare, indipendenti dai lipidi (39, 40). L'inibizione di apoC-III riduce i livelli di trigliceridi e l'infiammazione vascolare, mentre l'inibizione di ANGPTL3 mediante oligonucleotidi antisense limita la progressione e la rottura dell'aneurisma nei modelli animali, fornendo la prima evidenza farmacologica diretta in questo ambito.

Alla luce di queste lacune, SISA e SIAPAV promuovono congiuntamente un programma di ricerca coordinato e multidisciplinare che affronti gli aspetti biologici, diagnostici e terapeutici della malattia aneurismatica. Sul piano dei meccanismi patogenetici, sono necessari ulteriori studi per chiarire la complessa interazione tra metabolismo lipidico, infiammazione vascolare e rimodellamento della matrice extracellulare, nonché per definire il contributo delle vie metaboliche correlate ai lipidi all'insorgenza, alla crescita e alla rottura dell'aneurisma. Dal punto di vista diagnostico, la malattia aneurismatica rimane ampiamente sottodiagnosticata e sottoidentificata, evidenziando la necessità di migliorare le strategie di screening, la valutazione sistematica del rischio e l'integrazione del profilo lipidico e metabolico nella valutazione vascolare. Sul piano terapeutico, la ricerca clinica collaborativa dovrebbe verificare se la modulazione mirata delle vie me-

taboliche lipidiche, inclusi la riduzione del colesterolo LDL, l'inibizione di PCSK9, le strategie di riduzione dei trigliceridi e la riduzione di Lp(a), sia in grado di modificare efficacemente la formazione e la progressione dell'aneurisma. Sono pertanto necessari ampi studi di popolazione, adeguatamente disegnati, e studi clinici di intervento dedicati, idealmente integrando approcci lipidomici, proteomici e di *imaging*, per trasformare la plausibilità biologica in evidenze terapeutiche.

Questa iniziativa congiunta di SISA e SIAPAV propone la realizzazione di una rete di ricerca coordinata, a livello nazionale e internazionale, capace di integrare ricerca di base, ricerca clinica e diagnostica avanzata. Tale integrazione è essenziale per sviluppare strategie di medicina di precisione, migliorare la diagnosi precoce e, in ultima analisi, ridurre il peso della malattia aneurismatica attraverso interventi di prevenzione e trattamento mirati al metabolismo lipidico.

## Conclusioni

L'analisi delle evidenze sperimentali, cliniche e genetiche indica che le lipoproteine ricche di trigliceridi, la disfunzione delle HDL e le proteine regolatrici del metabolismo lipidico, in particolare PCSK9, svolgono un ruolo centrale nella fisiopatologia della malattia aneurismatica. L'accumulo di lipidi si associa a risposte infiammatorie e alla degradazione della matrice extracellulare, processi che possono favorire la formazione e la progressione dell'aneurisma.

Il gruppo di esperti sottolinea la necessità di studi coordinati, longitudinali e di ampie dimensioni, nonché di studi clinici randomizzati, per confermare i rapporti causali, valutare l'efficacia degli interventi terapeutici e identificare i sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare di strategie mirate al metabolismo lipidico. Solo attraverso un approccio integrato e multidisciplinare sarà possibile tradurre le conoscenze sui meccanismi patogenetici in bene-

fici clinici concreti per i pazienti affetti da malattia aneurismatica.

### **Contributo degli autori**

R. Marcucci, M. Bucci, L. D'Erasmus e L. Gentile hanno redatto la prima versione del manoscritto. Tutti gli altri autori hanno revisionato criticamente il manoscritto e contribuito alla sua revisione.

### **Finanziamento**

Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento specifico da enti pubblici, commerciali o senza scopo di lucro.

### **Ringraziamenti**

L'attività di Alberico L. Catapano è stata supportata, in parte, dal Ministero della Salute italiano – Ricerca Corrente – IRCCS Multi-Medica.

### **Conflitto di interessi**

R. Marcucci dichiara di aver ricevuto compensi per attività di docenza da Novartis, Sanofi, Amgen, Daiichi-Sankyo, Werfen e Viatris. M. Bucci dichiara di aver ricevuto compensi per lezioni, presentazioni, partecipazione a speaker bureau, attività di stesura di manoscritti o eventi formativi da Viatris, Novartis, Neopharmed, Menarini, Dompé, Servier, Daiichi-Sankyo, Lusofarmaco, Novo Nordisk e Amarin, nonché supporto per la partecipazione a congressi e/o spese di viaggio da Amarin e Lusofarmaco. W. Ageno dichiara di aver partecipato a *Data Safety Monitoring Board* o *Advisory Board* per Astra Zeneca, Bayer, BMS-Pfizer e Regeneron. M. Arca dichiara di aver ricevuto finanziamenti o contratti di ricerca da Amgen, Chiesi, Daiichi-Sankio, Ionis,

Lilly, Novartis e Pfizer; compensi per attività di consulenza da Amgen, Akcea Therapeutics, Daiichi Sankyo e Ultragenyx; compensi per lezioni, presentazioni, speaker bureau, attività di stesura di manoscritti o eventi formativi da Amgen, Amryt Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Regeneron, Sanofi, Amarin e Ultragenyx. M. Averna dichiara di aver ricevuto compensi per attività di docenza e consulenza da Arrowhead, Chiesi, Daiichi-Sankio, MSD, Piam, Sobi e Ultragenix. M. Pirro dichiara di aver ricevuto compensi per lezioni, presentazioni, speaker bureau, attività di stesura di manoscritti o eventi formativi da Amaryn, Daiichi-Sankyo, Menarini, MSD, Novartis e NovoNordisk. A.L. Catapano dichiara di aver ricevuto onorari, compensi per attività di docenza o finanziamenti per la ricerca da Amarin, Amgen, Astrazeneca, Chiesi, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Esperion, Ionis Pharmaceutical, Menarini, MSD, Novartis, NovoNordisk, Regeneron, Sanofi, Ultragenyx e Viatris. L. D'Erasmus dichiara di aver ricevuto finanziamenti o contratti di ricerca da Amryt; compensi per lezioni, presentazioni, speaker bureau, attività di stesura di manoscritti o eventi formativi da Amryt, Sobi, AuroraBiopharma, Novartis, Amaryn, Daiichi-Sankio, Bayer, Chiesi e Ultragenyx; nonché supporto per la partecipazione a congressi e/o spese di viaggio da Daiichi-Sankio, Amryt e Chiesi. L. Gentile dichiara di ricoprire un ruolo direttivo o fiduciario, retribuito o non retribuito, in altri consigli direttivi, società scientifiche, comitati o gruppi di advocacy, in qualità di District Governor di Rotary International. C.M. Barbagallo, A. Corsini, G. Fortunato, F. Ghirardini, P. Suppressa, P. Zamboni, M.G. Zenti e R. Martini dichiarano di non avere conflitti di interesse da segnalare.

**RIASSUNTO**

**Obiettivi.** Valutare criticamente le evidenze attuali sul ruolo delle lipoproteine e delle proteine coinvolte nella regolazione del metabolismo lipidico nella fisiopatologia dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA), ed esplorarne le implicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche. Questo documento congiunto della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) integra dati meccanicistici, genetici, traslazionali e clinici per identificare nuovi bersagli terapeutici e definire le priorità della ricerca futura.

**Sintesi dei dati.** Una ricerca sistematica condotta su PubMed/MEDLINE (2013–2025) ha identificato studi clinici, sperimentali, genetici e di tipo omico riguardanti il metabolismo lipidico nell'AAA. Le evidenze provenienti da studi epidemiologici, studi di associazione sull'intero genoma (genome-wide association studies, GWAS) e analisi di randomizzazione mendeliana supportano un ruolo causale del colesterolo LDL, delle lipoproteine ricche di trigliceridi e della lipoproteina(a) nello sviluppo e nella progressione dell'AAA. La disfunzione delle HDL, più che la semplice riduzione dei livelli di colesterolo HDL, è emersa come un importante determinante dell'infiammazione vascolare e della degradazione della matrice extracellulare. Le proteine regolatrici del metabolismo lipidico, in particolare PCSK9, ANGPTL3 e apoC-III, sono state identificate come potenziali mediatori della formazione dell'aneurisma attraverso meccanismi infiammatori sia dipendenti sia indipendenti dai lipidi. Studi sperimentali suggeriscono che intervenire farmacologicamente su queste vie biologiche possa attenuare la crescita aneurismatica e ridurre il rischio di rottura. Tuttavia, nonostante la solida plausibilità biologica, nessuno studio clinico randomizzato dedicato ha finora dimostrato che le terapie ipolipemizzanti siano in grado di modificare la progressione dell'AAA.

**Conclusioni.** La disregolazione del metabolismo lipidico è sempre più riconosciuta come un meccanismo centrale nella patogenesi della malattia aneurismatica. Le evidenze integrate provenienti da studi sperimentali, genetici e clinici indicano le vie correlate ai lipidi come promettenti biomarcatori diagnostici e bersagli terapeutici. Sono urgentemente necessari studi longitudinali di ampia scala e trial clinici randomizzati per stabilire se gli interventi mirati al metabolismo lipidico possano modificare la storia naturale dell'AAA e consentire lo sviluppo di strategie di prevenzione e trattamento basate sulla medicina di precisione.

**Parole chiave:** *Aneurisma aortico addominale, Lipoproteine, Proteine regolatrici, Farmaci ipolipemizzanti.*

**Bibliografia**

1. Gollidge J, Thanigaimani S, Powell JT, et al. Pathogenesis and management of abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2023; 44(29): 2682-2697.
2. Gutowski L, Gutowska K, Piorunska-Stolzmann M, et al. Systems Approach to Study Associations between OxLDL and Abdominal Aortic Aneurysms. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(16).
3. Galle J, Hansen-Hagge T, Wanner C, et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis*. 2006; 185(2): 219-226.
4. Hofmann A, Khorzom Y, Klimova A, et al. Associations of Tissue and Soluble LOX-1 with Human Abdominal Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12(14): e027537.
5. Tanaka H, Iida Y, Iwaki T, et al. Elevated Plasma Levels of LDL Cholesterol Promote Dissecting Thoracic Aortic Aneurysms in Angiotensin II-Induced Mice. *Ann Vasc Surg*. 2018; 48: 204-213.
6. Lu H, Howatt DA, Balakrishnan A, et al. Hypercholesterolemia Induced by a PCSK9 Gain-of-Function Mutation Augments Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in C57BL/6 Mice-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(9): 1753-1757.
7. Hobbs SD, Claridge MW, Quick CR, et al. LDL cholesterol is associated with small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26(6): 618-622.
8. Tang W, Yao L, Roetker NS, et al. Lifetime Risk and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in a 24-Year Prospective Study: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(12): 2468-2477.
9. Bradley DT, Hughes AE, Badger SA, et al. A variant in LDLR is associated with abdominal aortic aneurysms. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013; 6(5): 498-504.
10. Li R, Zhang C, Du X, et al. Genetic Association between the Levels of Plasma Lipids and the Risk of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *J Clin Med*. 2023; 12(5).
11. Roychowdhury T, Klarin D, Levin MG, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies risk loci for abdominal aortic aneurysm and highlights PCSK9 as a therapeutic target. *Nat Genet*. 2023; 55(11): 1831-1842.
12. Weng LC, Roetker NS, Lutsey PL, et al. Evaluation of the relationship between plasma lipids and abdominal aortic aneurysm: A Mendelian randomization study. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195719.

13. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, et al. Imaging Mass Spectrometry Reveals a Unique Distribution of Triglycerides in the Abdominal Aortic Aneurysmal Wall. *J Vasc Res.* 2015; 52(2): 127-135.
14. Hashimoto K, Kugo H, Tanaka H, et al. The Effect of a High-Fat Diet on the Development of Abdominal Aortic Aneurysm in a Vascular Hypoperfusion-Induced Animal Model. *J Vasc Res.* 2018; 55(2): 63-74.
15. Liu Y, Wang H, Yu M, et al. Hypertriglyceridemia as a Key Contributor to Abdominal Aortic Aneurysm Development and Rupture: Insights From Genetic and Experimental Models. *Circulation.* 2025; 152(12): 862-881.
16. Zheng S, Tsao PS, Pan C. Abdominal aortic aneurysm and cardiometabolic traits share strong genetic susceptibility to lipid metabolism and inflammation. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 5652.
17. Watt HC, Law MR, Wald NJ, et al. Serum triglyceride: a possible risk factor for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(6): 949-952.
18. Tian C, Chen Y, Xu B, et al. Association of triglyceride-glucose index with the risk of incident aortic dissection and aneurysm: a large-scale prospective cohort study in UK Biobank. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23(1): 282.
19. Tan Q, Nie Z, Huang Q, et al. Triglyceride-glucose index and risk of abdominal aortic aneurysm: a large-scale prospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr.* 2025; 17(1): 232.
20. Tang H, Wang K, Zheng K, et al. Triglyceride-Glucose Index Predicts Instability in the Natural History of Intracranial Aneurysms: Insights From a Large-Scale Chinese Multicenter Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2025; 14(15): e042049.
21. Harrison SC, Holmes MV, Burgess S, et al. Genetic Association of Lipids and Lipid Drug Targets With Abdominal Aortic Aneurysm: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(1): 26-33.
22. Adorni MP, Palumbo M, Marchi C, et al. HDL metabolism and functions impacting on cell cholesterol homeostasis are specifically altered in patients with abdominal aortic aneurysm. *Front Immunol.* 2022; 13: 935241.
23. Martinez-Lopez D, Cedo L, Metso J, et al. Impaired HDL (High-Density Lipoprotein)-Mediated Macrophage Cholesterol Efflux in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38(11): 2750-2754.
24. Delbosc S, Diallo D, Dejouvencel T, et al. Impaired high-density lipoprotein anti-oxidant capacity in human abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res.* 2013; 100(2): 307-315.
25. Burillo E, Jorge I, Martinez-Lopez D, et al. Quantitative HDL Proteomics Identifies Peroxiredoxin-6 as a Biomarker of Human Abdominal Aortic Aneurysm. *Sci Rep.* 2016; 6: 38477.
26. Peng Z, Qiu P, Guo H, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and risk of abdominal aortic aneurysm among males and females aged 60 years and over. *J Vasc Surg.* 2025; 81(4): 894-904 e6.
27. Golledge J, van Bockxmeer F, Jamrozik K, et al. Association between serum lipoproteins and abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 2010; 105(10): 1480-1484.
28. Liu C, Peng J, Liu Y, et al. Genetic evidence for lifestyle and cardiometabolic factors on the risk of aortic aneurysms: A comprehensive Mendelian randomization study. *Atherosclerosis.* 2024; 397: 118572.
29. 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.
30. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, et al. Lipoprotein(a) and Risks of Peripheral Artery Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Major Adverse Limb Events. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82(24): 2265-2276.
31. Kubota Y, Folsom AR, Ballantyne CM, et al. Lipoprotein(a) and abdominal aortic aneurysm risk: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis.* 2018; 268: 63-67.
32. Xie T, Lei C, Song W, et al. Plasma Lipidomics Analysis Reveals the Potential Role of Lysophosphatidylcholines in Abdominal Aortic Aneurysm Progression and Formation. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(12).
33. Peng Z, Lv SJ, Chen H, et al. Disruption of PCSK9 Suppresses Inflammation and Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025; 45(1): e1-e14.
34. Guo Y, Tang Z, Yan B, et al. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Triggers Vascular Smooth Muscle Cell Senescence and Apoptosis: Implication of Its Direct Role in Degenerative Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42(1): 67-86.
35. Zhuang J, Zhu H, Cheng Z, et al. PCSK9, a novel immune and ferroptosis related gene in abdominal aortic aneurysm neck. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 6054.
36. Guo Y, Yan B, Gui Y, et al. Physiology and role of PCSK9 in vascular disease: Potential impact of localized PCSK9 in vascular wall. *J Cell Physiol.* 2021; 236(4): 2333-2351.
37. Qi Y, Jiang H, Lun Y, et al. Protein Drug Targets for Abdominal Aortic Aneurysm and Proteomic Associations Between Modifiable Risk Factors and Abdominal Aortic Aneurysm. *J Am Heart Assoc.* 2025; 14(5): e037802.
38. Gao X, Luo W, Qu L, et al. Genetic association of lipid-lowering drugs with aortic aneurysms: a Mendelian randomization study. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; 31(9): 1132-1140.

39. Bini S, D'Erasmo L, Di Costanzo A, et al. The Interplay between Angiopoietin-Like Proteins and Adipose Tissue: Another Piece of the Relationship between Adiposopathy and Cardiometabolic Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2).
40. D'Erasmo L, Di Costanzo A, Gallo A, et al. ApoCIII: A multifaceted protein in cardiometabolic disease. *Metabolism.* 2020; 113: 154395.
41. Golledge J, Norman PE. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: cause, response, or common risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(6): 1075-1077.
42. Brown LC, Thompson SG, Greenhalgh RM, et al. Incidence of cardiovascular events and death after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in the randomized EVAR trial 1. *Br J Surg.* 2011; 98(7): 935-942.
43. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm-an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2017; 27: 71-75.
44. Diender E, Vermeulen JJM, Pisters R, et al. Major adverse cardiac events after elective infrarenal endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2022; 76(6): 1527-1536 e3.
45. Lee OH, Ko YG, Ahn CM, et al. Peripheral artery disease is associated with poor clinical outcome in patients with abdominal aortic aneurysm after endovascular aneurysm repair. *Int J Cardiol.* 2018; 268: 208-213.
46. Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis DA, et al. Carotid ultrasound findings as a predictor of long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair: a 14-year prospective study. *J Vasc Surg.* 2003; 38(6): 1220-1225.
47. Ratner M, Chang H, Rockman CB, et al. Presence of Atherosclerosis in Multiple Arterial Beds is Associated with Increased Mortality in Patients Undergoing Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2025; 69(1): 81-87.
48. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(1): 5-115.
49. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024; 45(36): 3538-3700.
50. Hicks CW, Al-Qunaibet A, Ding N, et al. Symptomatic and asymptomatic peripheral artery disease and the risk of abdominal aortic aneurysm: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* 2021; 333: 32-38.
51. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(14): 1555-1570.
52. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025; 46(42): 4359-4378.
53. Sharma C, Singh TP, Thanigaimani S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Incidence and Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Unrepaired Abdominal Aortic Aneurysms. *Biomedicines.* 2023; 11(4).
54. Berteotti M, Ageno W, Marcucci R, et al. The role of dyslipidemia and gender-related risk factors in the management of patients with abdominal aortic aneurysms: a survey from the Italian Society of Angiology and Vascular Medicine and a call to action. *Bleeding Thromb Vasc Biol [Internet].* 2025 [cited 2026 Jul. 1]; 4(2). Available from: <https://www.btvb.org/btvb/article/view/164>.
55. Salata K, Syed M, Hussain MA, et al. Statins Reduce Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture, and Perioperative Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(19): e008657.
56. Xiong X, Wu Z, Qin X, et al. Meta-analysis suggests statins reduce mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2022; 75(1): 356-362 e4.
57. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017; 38(32): 2459-2472.
58. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, et al. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2025; 408: 120420.
59. Liu S, Wang X, Hu J, et al. Comprehensive evaluation of siRNA therapeutics on Lp(a): A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2025; 27(6): 3367-3378.
60. Bhatia HS, Bajaj A, Goonewardena SN, et al. Pelacarsen: Mechanism of action and Lp(a)-lowering effect. *J Clin Lipidol.* 2025; 19(5): 1208-1222.