



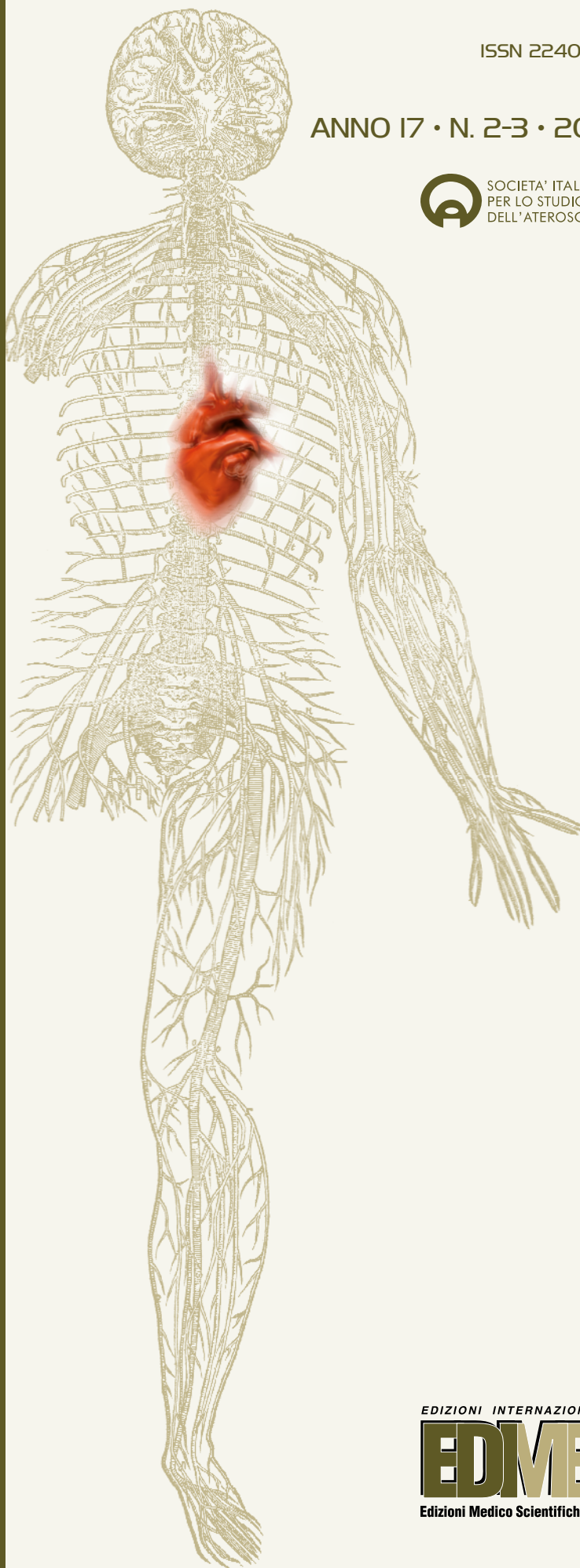
GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 17 • N. 2-3 • 2026



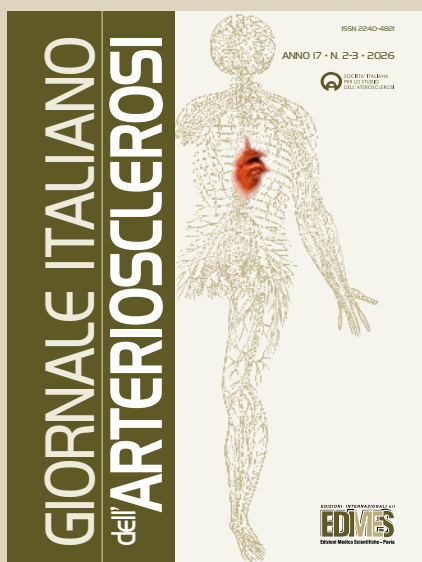
SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI



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. Aversa, 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. Pisciotto (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
P. Tarugi (Modena)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale
E. Loggia
R. Zecca

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

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

Anno 17 • N. 2-3 • 2026

SOMMARIO

■ TERAPIA

- Efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico nella pratica clinica reale: studio osservazionale monocentrico** 7
- Lipid-lowering efficacy and tolerability of bempedoic acid in a real-world setting: a single-centre observational study**
S. D'Addato, D. Nardi, L. De Simone, M. Balletta,
F. Fogacci, L. Potena, A.F.G. Cicero

■ PREVENZIONE

- FAMILY-SCREEN: un nuovo modello di identificazione precoce dei bambini a rischio di ipercolesterolemia severa attraverso l'anamnesi familiare** 16
- FAMILY-SCREEN: a new model for early identification of children at risk of severe hypercholesterolemia through family history**
M.E. Capra, M. Casula, F. Galimberti, A. Passaro, C. Pederiva

■ NUTRIZIONE

- Le Raccomandazioni Dietetiche per gli Americani 2026: un serio dissenso tra politica e scienza** 23
- Dietary Recommendations for Americans 2026: politics very far away from science**
A. Menotti, P.E. Puddu

■ DOCUMENTO DI INDIRIZZO

- Lipidi e aneurisma dell'aorta addominale: dalla fisiopatologia alla terapia** 29
- Lipids and abdominal aortic aneurysm: from pathophysiology to therapy**
R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, M. Arca, M. Aversa, C.M. Barbagallo,
A. Corsini, G. Fortunato, F. Ghirardini, M. Pirro, P. Suppressa, P. Zamboni,
M.G. Zenti, R. Martini, A.L. Catapano, L. D'erasmo, L. Gentile

■ PUNTO DI VISTA

- Dopo LP(a)HORIZON: ripensare il rischio associato alla lipoproteina(a) e guardare oltre l'aterosclerosi** 44
- After Lp(a)HORIZON: Rethinking the Risk Associated with Lipoprotein(a) and Looking Beyond Atherosclerosis**
A.L. Catapano

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

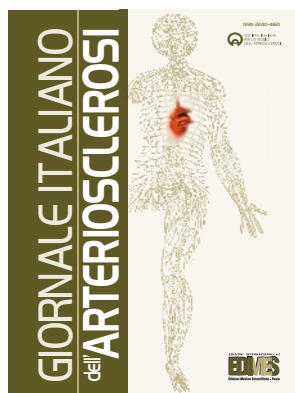
- American College of Cardiology 2026** 50
- M. Casula
- European Atherosclerosis Society (EAS) 2026** 54
- M. Casula

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'Erasmus
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'ARTERIOSCLEROSI

Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi

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

■ TERAPIA

Efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico nella pratica clinica reale: studio osservazionale monocentrico

L'acido bempedoico è un'opzione terapeutica efficace e generalmente ben tollerata, soprattutto in associazione con ezetimibe, nei pazienti ipercolesterolemici con intolleranza alle statine o con persistente mancato raggiungimento del target di LDL-C. Il lavoro riporta i risultati di uno studio osservazionale monocentrico condotto su 252 pazienti dislipidemici nella pratica clinica abituale. I risultati mostrano una riduzione significativa del colesterolo LDL e un numero significativo di pazienti a target secondo le Linee guida. I risultati sono più evidenti con l'associazione con ezetimibe. Il trattamento è risultato complessivamente ben tollerato.

Lipid-lowering efficacy and tolerability of bempedoic acid in a real-world setting: a single-centre observational study

Bempedoic acid is an effective and generally well-tolerated treatment option, especially when combined with ezetimibe, in hypercholesterolemic patients who are statin intolerant or persistently fail to reach their LDL-C target. This study reports the results of a single-center, observational study conducted on 252 dyslipidemic patients in routine clinical practice. The results show a significant reduction in LDL cholesterol and a significant number of patients at target levels according to guidelines. The results are more evident with the combination of ezetimibe. The treatment was overall well tolerated.

■ PREVENZIONE

FAMILY-SCREEN: un nuovo modello di identificazione precoce dei bambini a rischio di ipercolesterolemia severa attraverso l'anamnesi familiare

La diagnosi di ipercolesterolemia familiare in età infantile e adolescenziale è difficile a causa della variabilità dei valori lipidici, dell'assenza di segni clinici e dell'inapplicabilità dei criteri diagnostici dell'adulto. Il progetto FAMILY-SCREEN propone un modello semplice, riproducibile e facilmente integrabile nella pratica dei pediatri di libera scelta per individuare bambini tra 5 e 10 anni a rischio di ipercolesterolemia severa. Il modello prevede una raccolta anamnestica familiare strutturata da parte dei pediatri del territorio, che includa parenti di primo e secondo grado per identificare i nuclei familiari ad alto rischio e l'eventuale invio ai centri specialistici LIPIGEN. Lo studio è concepito come uno studio osservazionale prospettico multicentrico che si inserisce direttamente nella pratica clinica quotidiana dei pediatri di libera scelta. L'indagine viene effettuata quando il bambino viene preso in carico per la valutazione periodica della salute. Un clinico esperto in dislipidemie ereditarie di ciascun centro LIPIGEN promuove e guida l'attivazione dello studio nel proprio territorio, coinvolgendo i pediatri di libera scelta che operano nelle aree limitrofe.

Presentazione del numero

FAMILY-SCREEN: a new model for early identification of children at risk of severe hypercholesterolemia through family history

Diagnosing familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence is challenging due to the variability of lipid values, the absence of clinical signs, and the inapplicability of adult diagnostic criteria. The FAMILY-SCREEN project proposes a simple, reproducible, and easily integrated model for identifying children between the ages of 5 and 10 at risk of severe hypercholesterolemia. The model involves a structured family history collection by local paediatricians, including first- and second-degree relatives, to identify high-risk families and, if necessary, referral to specialized LIPIGEN centres. The study is designed as a prospective, multicentre observational study that fits directly into the daily clinical practice of paediatricians. The screening is conducted when the child is admitted for periodic health assessment. A clinician expert in hereditary dyslipidaemias from each LIPIGEN centre promotes and guides the implementation of the study in their local area, involving paediatricians working in neighbouring areas.

■ NUTRIZIONE**Le Raccomandazioni Dietetiche per gli Americani 2026: un serio dissenso tra politica e scienza**

Nel 2025 sono state scritte le nuove Linee Guida Nutrizionali valide per la popolazione americana fino al 2030. Tali raccomandazioni hanno creato sconcerto e preoccupazioni in quanto sovvertono la tradizionale piramide alimentare alla base della Dieta Mediterranea. L'origine della proposta sembra essere in gran parte legato alle lobby dell'industria latte-casearia e dell'allevamento bovino e quindi a interessi industriali. Tuttavia, vi sono anche validi presupposti scientifici che prendono principalmente spunto dalla constatazione che la popolazione USA ha abitudini alimentari poco salutari e che ciò si associa ad un peggioramento del quadro sanitario americano, che vede oltre il 70% degli adulti affetti da sovrappeso o obesità e quasi un adolescente americano su tre in condizioni di prediabete.

Uno degli obiettivi di queste linee guida è, quindi, tornare a quello che viene definito cibo "naturale", in una società che non ha una cultura alimentare salutare e non ha l'abitudine di cucinare.

L'inversione della piramide parte dal presupposto che la versione precedente, caratterizzata dalla presenza dai cereali alla base, non abbia prevenuto il peggioramento nella salute negli USA.

Dietary Recommendations for Americans 2026: politics very far away from science

In 2025, the new Nutritional Guidelines were released, valid for the American population until 2030. These recommendations have caused confusion and concern because they subvert the traditional food pyramid that underpins the Mediterranean Diet. The proposal's origins appear to be largely linked to the dairy and cattle industry lobbies, and therefore to industrial interests. However, there are also valid scientific assumptions, primarily based on the observation that the US population has unhealthy eating habits and that this is associated with a worsening of the American health situation, with over 70% of adults overweight or obese and nearly one in three American adolescents suffering from prediabetes.

One of the goals of these guidelines is, therefore, to return to what is called "natural" food, in a society that lacks a healthy eating culture and is not accustomed to cooking.

The inversion of the pyramid assumes that the previous version, characterized by the presence of cereals at the base, did not prevent the worsening of health in the USA.

Presentazione del numero

■ DOCUMENTO DI INDIRIZZO**Lipidi e aneurisma dell'aorta addominale: dalla fisiopatologia alla terapia.****Documento congiunto SISA-SIAPAV**

Il lavoro riporta i risultati di uno studio effettuato da un gruppo multidisciplinare di esperti della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e la Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) sulle evidenze disponibili sul ruolo del metabolismo delle lipoproteine e delle principali proteine regolatrici del metabolismo lipidico nella fisiopatologia dell'aneurisma dell'aorta addominale. Studi epidemiologici, studi di associazione sull'intero genoma 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'aneurisma dell'aorta addominale e identificano le principali proteine regolatrici del metabolismo lipidico - PCSK9, ANGPTL3 e apoC-III - come potenziali mediatori causali. Inoltre, nei pazienti con aneurisma addominale sono presenti significative alterazioni strutturali e funzionali delle HDL, caratterizzate da una ridotta capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo dai macrofagi e dalle cellule muscolari lisce anche in presenza di livelli plasmatici di colesterolo HDL inalterati. A oggi, tuttavia, nessuno studio clinico randomizzato ha valutato specificamente l'effetto della terapia ipolipemizzante sull'insorgenza e la progressione dell'aneurisma. 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 nel campo dello studio della prevenzione e della progressione dell'aneurisma dell'aorta addominale.

Lipids and abdominal aortic aneurysm: from pathophysiology to therapy.**Joint SISA-SIAPAV document**

This paper reports the results of a study conducted by a multidisciplinary group of experts from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA) and the Italian Society of Angiology and Vascular Pathology (SIAPAV) on the available evidence regarding the role of lipoprotein metabolism and key lipid regulatory proteins in the pathophysiology of abdominal aortic aneurysms. Epidemiological studies, genome-wide association studies, and Mendelian randomization analyses support a causal role for LDL cholesterol, triglyceride-rich lipoproteins, and lipoprotein(a) in the development and progression of abdominal aortic aneurysms and identify key lipid regulatory proteins—PCSK9, ANGPTL3, and apoC-III—as potential causal mediators. Furthermore, patients with abdominal aortic aneurysms exhibit significant structural and functional alterations in HDL, characterized by a reduced ability to promote cholesterol efflux from macrophages and smooth muscle cells, even in the presence of unchanged plasma HDL cholesterol levels. To date, however, no randomized clinical trial has specifically evaluated the effect of lipid-lowering therapy on aneurysm onset and progression. This joint initiative by SISA and SIAPAV proposes the creation of a coordinated research network, at the national and international level, capable of integrating basic research, clinical research, and advanced diagnostics in the study of the prevention and progression of abdominal aortic aneurysms.

Presentazione del numero

■ PUNTO DI VISTA**Dopo Lp(a)HORIZON: ripensare il rischio associato alla lipoproteina(a) e guardare oltre l'aterosclerosi**

Recentemente, i risultati preliminari dello studio Lp(a)HORIZON hanno mostrato che il pelacarsen ha ridotto significativamente le concentrazioni di Lp(a) senza tuttavia raggiungere l'endpoint primario cardiovascolare in pazienti con malattia cardiovascolare accertata e Lp(a) elevata. Nell'articolo si cerca di interpretare questo risultato apparentemente negativo alla luce delle interazioni fra Lp(a) e LDL-C nella induzione del danno endoteliale e dell'aterogenesi, ai livelli di LDL-C, al carico globale di lipoproteine contenenti apoB e alle riduzioni marcate di LDL-C. L'Autore conclude che i risultati dello studio Lp(a)HORIZON devono essere interpretati con prudenza e l'impatto clinico dell'Lp(a) deve essere interpretato nel contesto del carico totale di particelle apoB, della durata dell'esposizione, del contesto clinico e del fenotipo lipoproteico considerato. In particolare, livelli bassi di LDL-C, sembrano ridurre in modo importante il rischio assoluto conferito da Lp(a). Pertanto, la riduzione del LDL-C deve costituire un trattamento essenziale nei soggetti con livelli di Lp(a) elevata.

After Lp(a)HORIZON: Rethinking the Risk Associated with Lipoprotein(a) and Looking Beyond Atherosclerosis

Recently, preliminary results from the Lp(a)HORIZON trial showed that pelacarsen significantly reduced Lp(a) concentrations but failed to meet the primary cardiovascular endpoint in patients with established cardiovascular disease and elevated Lp(a). This article seeks to interpret this seemingly negative result by considering the interplay between Lp(a) and LDL-C in driving endothelial damage and atherogenesis, as well as factors such as LDL-C levels, the total burden of apoB-containing lipoproteins, and marked reductions in LDL-C. The author concludes that the Lp(a)HORIZON findings require cautious interpretation and that the clinical impact of Lp(a) must be viewed in the context of the total apoB particle burden, duration of exposure, clinical setting, and the specific lipoprotein phenotype. Notably, low LDL-C levels appear to substantially reduce the absolute risk associated with Lp(a); therefore, lowering LDL-C is a crucial therapeutic strategy for individuals with elevated Lp(a) levels.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

Notizie dall'American College of Cardiology 2026

Notizie dall'European Atherosclerosis Society (EAS) 2026

TERAPIA

EFFICACIA IPOLIPEMIZZANTE E TOLLERABILITÀ DELL'ACIDO BEMPEDOICO NELLA PRATICA CLINICA REALE: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

Lipid-lowering efficacy and tolerability of bempedoic acid in a real-world setting: a single-centre observational study

SERGIO D'ADDATO^{1,2}, DANIELA NARDI^{1,2}, LUCIA DE SIMONE^{1,2}, MARCO BALLETTA^{1,2},
FEDERICA FOGACCI^{2,3}, LUCIANO POTENA^{1,2}, ARRIGO FRANCESCO GIUSEPPE CICERO^{1,2}

¹Medicina Interna Cardiovascolare, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia;

²Centro di Studio e Ricerca della Ipertensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Italia;

³Dipartimento di Farmacologia Medica, Facoltà di Medicina, Università Atatürk, Erzurum, Turchia

SUMMARY

Background. In clinical practice, achieving LDL-C targets remains challenging, particularly in patients with statin intolerance or suboptimal lipid control despite background therapy.

Objectives. To assess, in a real-world setting, the lipid-lowering efficacy and tolerability of bempedoic acid, either as monotherapy or in combination with ezetimibe, in patients with dyslipidaemia.

Methods. This was a single-centre, retrospective, observational study. Overall, 252 patients with heterozygous familial primary hypercholesterolaemia, non-familial primary hypercholesterolaemia, or mixed dyslipidaemia treated with bempedoic acid 180 mg/day, either alone or as a fixed-dose combination with ezetimibe, were included. Data were collected at baseline and at 3, 9, and 21 months. The primary endpoint was change in LDL-C over time and achievement of the individual LDL-C target.

Results. Bempedoic acid significantly reduced LDL-C as early as 3 months, with maintenance of effect at subsequent follow-up visits, from 139.08 mg/dL at baseline to 100.28 mg/dL at 3 months and 91.97 mg/dL at 21 months. Non-high-density lipoprotein cholesterol was also significantly reduced. The effect was more pronounced with the

Indirizzo per la corrispondenza

Sergio D'Addato
sergio.daddato@unibo.it

S. D'Addato, D. Nardi, L. De Simone, et al.

bempedoic acid/ezetimibe combination than with monotherapy. Achievement of the LDL-C target was observed in 67.3%, 67.3%, and 76.0% of evaluable patients according to AIFA criteria, and in 39.0%, 44.0%, and 54.0% according to 2019 ESC/EAS targets. Treatment was well tolerated overall.

Conclusions. In real-world clinical practice, bempedoic acid confirms its role as an effective and generally well-tolerated option, particularly when combined with ezetimibe, in patients with statin intolerance or persistent failure to achieve LDL-C targets.

Keywords: *Bempedoic Acid, Dyslipidaemia, LDL-C, Ezetimibe, Tolerability, Real-world evidence.*

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte e disabilità a livello globale; nel 2023 sono state associate a 19,2 milioni di decessi e a 626 milioni di casi prevalenti, e tra i principali determinanti modificabili del rischio cardiovascolare un ruolo centrale continua a essere svolto dal colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) (1).

In questo scenario, la riduzione dell'LDL-C resta uno dei cardini della prevenzione cardiovascolare, e le evidenze più recenti confermano come un abbassamento più precoce e più intenso dei suoi livelli si associ a un beneficio clinico maggiore (2, 3).

Nonostante ciò, nella pratica clinica il raggiungimento dei target raccomandati di LDL-C rimane ampiamente insoddisfacente, anche nei pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto (4-6).

Nello studio DA VINCI, uno studio osservazionale multicentrico europeo, l'applicazione retrospettiva dei target della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi (ESC/EAS) 2019 mostrava come solo il 34% dei pazienti fosse a target per LDL-C e appena il 30% raggiungesse contemporaneamente gli obiettivi di LDL-C e colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (non-HDL-C) (4).

Un quadro analogo emerge dallo studio SANTORINI, uno studio osservazionale prospettico multinazionale su pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto, nel quale il

raggiungimento dei target di LDL-C secondo le linee guida ESC/EAS 2019 migliorava tra la valutazione basale e il follow-up a 1 anno, passando complessivamente dal 21,2% al 30,9%, pur restando insoddisfacente nella maggior parte dei pazienti (7). Nelle coorti nazionali, la quota di pazienti a target di LDL-C aumentava dal 20,8% al 35,0% nella popolazione italiana, dal 25,7% al 29,7% in quella irlandese e dal 26,5% al 34,1% nella sottopopolazione spagnola, mentre nella coorte portoghese tendeva a ridursi (5, 6, 8-10). Nella coorte austriaca, solo il 36% dei pazienti risultava a target di LDL-C; per quanto un'analisi di simulazione basata sull'aggiunta sequenziale di ezetimibe e, successivamente, di acido bempedoico suggerisse come, in tale scenario, la quota di pazienti a target sarebbe potuta aumentare fino al 69% (11).

Nel loro insieme, questi dati indicano chiaramente come, nonostante la disponibilità di terapie efficaci, persista un ampio divario tra raccomandazioni e pratica clinica, rendendo necessario individuare strategie terapeutiche capaci di migliorare in modo più incisivo il controllo dell'LDL-C (4, 5, 8).

In questo scenario, l'acido bempedoico si configura come un'opzione terapeutica di particolare rilievo. Inibitore orale dell'ATP-citrato liasi, è attivato prevalentemente a livello epatico e non nel muscolo scheletrico; tale peculiarità ne supporta l'impiego nei pazienti con intolleranza alle statine o in quelli che richiedono un'ulteriore riduzione dell'LDL-C nonostante il trattamento di base massimamente tollerato (12-14).

Le evidenze disponibili indicano come l'acido bempedoico eserciti un effetto ipolipemizzante consistente, di entità variabile in funzione del profilo clinico del paziente e del trattamento ipolipemizzante di base (15-17). Nei trial randomizzati e nelle pooled analyses, la riduzione dell'LDL-C è risultata compresa tra il 17,8% e il 24,5% nei pazienti in trattamento con statine o statino-intolleranti, raggiungendo il 26,5% in monoterapia e il 39,2% in associazione combinata con ezetimibe nei pazienti non in trattamento con statine (14, 16, 17). Anche le evidenze real-world confermano questo profilo di efficacia, con riduzioni dell'LDL-C già a 3 mesi comprese tra il 21% e il 26% con acido bempedoico e fino al 33% con l'associazione acido bempedoico/ezetimibe (18, 19).

Un dato di particolare rilievo emerge dal trial CLEAR Outcomes: in 13.970 pazienti intolleranti alle statine, l'acido bempedoico ha determinato a 6 mesi una riduzione dell'LDL-C di 29,2 mg/dL e una diminuzione dell'endpoint cardiovascolare primario dal 13,3% all'11,7% rispetto al placebo (hazard ratio 0,87) (20).

Alla luce di queste evidenze, il presente studio si è proposto di valutare, in una coorte real-world di pazienti con dislipidemia, l'efficacia ipolipemizzante e la tollerabilità dell'acido bempedoico, in monoterapia o in associazione con ezetimibe, con particolare attenzione alla riduzione dell'LDL-C e del non-HDL-C, al raggiungimento del target di LDL-C e al profilo di sicurezza laboratoristico.

Pazienti e Metodi

Disegno dello studio e aspetti etici

Abbiamo condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico, mediante revisione dei dati clinici e laboratoristici di pazienti seguiti presso il Centro Aterosclerosi e Dislipidemie dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, con raccolta dei dati avviata nell'aprile 2023.

Sono stati inclusi pazienti con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista, candidati al trattamento con acido bempedoico nell'ambito della normale pratica clinica. Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico dell'Area Vasta Emilia Centro (Codice: LLD-RP2018).

Criteri di eleggibilità e trattamento

L'eleggibilità al trattamento con acido bempedoico è stata definita secondo i criteri regionali di rimborsabilità, nei pazienti per i quali, ai fini del raggiungimento del target lipidico, era ritenuta sufficiente un'ulteriore riduzione di LDL-C di circa il 20% (21).

In particolare, il farmaco è stato preso in considerazione nei seguenti scenari clinici:

- 1) mancato raggiungimento del target di LDL-C nonostante trattamento con statina alla massima dose tollerata associata a ezetimibe;
- 2) mancato raggiungimento del target di LDL-C in corso di ezetimibe in presenza di controindicazione o intolleranza alle statine;
- 3) mancato raggiungimento del target di LDL-C in corso di statina alla massima dose tollerata in presenza di intolleranza a ezetimibe; oppure
- 4) intolleranza concomitante a statine ed ezetimibe.

La classe di rischio cardiovascolare e il relativo target di LDL-C sono stati definiti sulla base della valutazione clinico-anamnestica e della stratificazione del rischio adottata nella pratica clinica del centro, in accordo con la Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (22).

Sono stati esclusi i pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated glomerular filtration rate, eGFR) <30 mL/min/1,73 m², iperuricemia o anamnesi di gotta.

L'acido bempedoico è stato prescritto al dosaggio di 180 mg una volta al giorno, in monoterapia (Nilemdo) oppure in associazione fissa

S. D'Addato, D. Nardi, L. De Simone, et al.

con ezetimibe (Nustendi) 10 mg, sulla base dell'indicazione clinica e del trattamento ipolipemizzante concomitante.

Raccolta dei dati, follow-up ed analisi statistica

Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati clinici e laboratoristici al basale e ai successivi controlli di follow-up, previsti approssimativamente a 3, 9 e 21 mesi.

Ad ogni visita sono stati rilevati i principali parametri di efficacia, comprendenti colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, trigliceridi e lipoproteina(a) [Lp(a)], oltre a parametri di sicurezza e tollerabilità, tra cui creatinina, eGFR, uricemia, creatinfosfochinasi (CPK), transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT), transaminasi glutammico-piruvica (GPT), gamma-glutamyl transferasi (GGT) e bilirubina totale.

L'endpoint primario di efficacia è stato definito come la variazione dei livelli di LDL-C nel tempo e il raggiungimento del target individuale di LDL-C; gli endpoint secondari comprendevano invece le variazioni degli altri parametri lipidici e dei principali indici biochimici di sicurezza.

L'analisi inferenziale è stata condotta mediante test parametrici e non parametrici, con particolare impiego dell'analisi della varianza (ANOVA), del t-test per dati appaiati, del test di Kruskal-Wallis, del test di Friedman e del test di Wilcoxon. La significatività statistica è stata definita per valori di $p < 0,05$. In presenza di dati mancanti ai diversi follow-up, le analisi per dati appaiati sono state limitate ai pazienti con monitoraggio completo.

Risultati

Sono stati inclusi 252 pazienti con dislipidemia, per la maggior parte in prevenzione primaria.

Le caratteristiche basali della popolazione, il trattamento ipolipemizzante in atto, le principali indicazioni prescrittive e la distribuzione dei pazienti nei due gruppi terapeutici sono riportati in *Tabella 1*.

L'acido bempedoico ha mostrato un effetto ipolipemizzante già evidente al primo controllo di follow-up, mantenuto anche ai controlli successivi. La riduzione dell'LDL-C rispetto al basale è risultata statisticamente significativa a tutti i tempi di osservazione, con una sostanziale stabilizzazione dell'effetto dopo i primi 3 mesi di trattamento. Un andamento sovrapponibile è stato osservato per il colesterolo non-HDL-C. Anche il colesterolo totale e l'HDL-C hanno mostrato un andamento nel tempo coerente con l'effetto osservato sugli altri parametri lipidici. Al contrario, trigliceridi e lipoproteina(a) [Lp(a)] non hanno evidenziato variazioni statisticamente significative.

I dati quantitativi relativi all'andamento dei parametri lipidici sono riportati in *Tabella 2*.

L'analisi stratificata per trattamento ha evidenziato una riduzione dell'LDL-C in entrambi i sottogruppi, più marcata nei pazienti trattati con l'associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. In entrambi i casi, la riduzione è risultata significativa già a 3 mesi e si è mantenuta ai controlli successivi; come indicato in *tabella*, l'interpretazione dei dati oltre il primo follow-up è supportata dal controllo esplorativo effettuato sui valori aggregati. Anche il raggiungimento del target di LDL-C è risultato frequente già nei primi mesi di trattamento e ha mostrato un andamento favorevole nel tempo, pur rimanendo, come atteso, meno elevato quando valutato secondo i criteri più stringenti delle linee guida ESC/EAS del 2019 rispetto a quelli previsti dalla Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). I dati completi relativi ai due regimi di trattamento e al raggiungimento del target di LDL-C sono riportati in *Tabella 2*.

Per quanto riguarda la sicurezza, il trattamento è risultato complessivamente ben tollerato (*Tabella 2*).

La creatinina ha mostrato un lieve incremento iniziale, significativo soltanto al primo controllo, con successiva stabilizzazione ai controlli successivi. In modo speculare, l'eGFR ha mostrato una lieve riduzione iniziale, anch'essa

Efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico nella pratica clinica reale

Tabella 1 - Caratteristiche della coorte di studio.

Caratteristiche	
Pazienti inclusi, n	252
Età media, anni	65,49
Donne, n (%)	176 (69,8)
Dislipidemia non familiare, n (%)	218 (86,5)
Ipercolesterolemia familiare eterozigote, n (%)	34 (13,5)
Prevenzione cardiovascolare	
Primaria, n (%)	218 (86,5)
Secondaria, n (%)	34 (13,5)
Terapia ipolipemizzante di base	
Statina, n (%)	75 (29,8)
Ezetimibe, n (%)	50 (19,8)
Omega-3, n (%)	8 (3,2)
Fibrati, n (%)	5 (2,0)
Inibitori di PCSK9, n (%)	19 (7,5)
Nessuna terapia, n (%)	154 (61,1)
Intolleranza a statine ed ezetimibe, n (%)	69 (27,4)
Mancato raggiungimento del target di LDL-C	
Con statina (prescritta alla massima dose tollerata) ed ezetimibe, n (%)	65 (25,8)
Con statina (prescritta alla massima dose tollerata, in presenza di intolleranza ad ezetimibe), n (%)	16 (6,3)
Con solo ezetimibe (in presenza di controindicazione o intolleranza a terapia con statine), n (%)	102 (40,5)

LDL-C: Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9: Proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9.

Tabella 2 - Principali esiti di efficacia e sicurezza durante il follow-up.

Parametro	Basale	3 mesi	9 mesi	21 mesi
LDL-C				
Intera coorte, mg/dL	139,08±45,87	100,28±32,78*	97,84±29,35*	91,97±23,92*
Acido Bempedoico, mg/dL	133,82±48,42	100,34±33,14*	104,63±33,12*	95,08±29,71*
Acido Bempedoico / Ezetimibe, mg/dL	144,96±42,27	100,21±32,71*	89,51±21,49*	88,61±15,38*
Target LDL-C Nota AIFA 13, % (N valutabili)	—	67,28% (N=162)	67,35% (N=98)	76,0% (N=50)
Target LDL-C ESC/EAS 2019, % (N valutabili)	—	39% (N=162)	44% (N=98)	54% (N=50)
Colesterolo totale, mg/dL	228,42±55,03	184,09±37,28*	179,41±34,81*	171,10±27,50*
HDL-C, mg/dL	63,63±17,47	58,61±16,23*	58,89±16,67*	57,35±14,82*
non-HDL-C, mg/dL	164,79±49,55	125,31±34,24*	120,52±31,49*	113,28±22,61*
Trigliceridi, mg/dL	128,51±75,35	127,91±69,58	113,39±54,26	108,16±46,67
Lp(a), mg/dL	62,10±75,01	63,07±72,67	59,03±70,54	57,71±70,09
Creatinina, mg/dL	0,84±0,16	0,89±0,21*	0,88±0,18	0,87±0,19
eGFR, mL/min/1,73 m²	80,62±14,13	76,93±17,10*	77,18±17,01	76,51±16,86
Acido urico, mg/dL	4,85±1,09	5,58±1,25*	5,83±1,36*	5,74±1,23*

* differenza statisticamente significativa vs basale.
Dove non altrimenti specificato, i parametri sono riportati come media ± deviazione standard.
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; EAS: Società Europea dell'Aterosclerosi; eGFR: Velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESC: Società Europea di Cardiologia; HDL-C: Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; LDL-C: Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; Lp(a): Lipoproteina(a).

S. D'Addato, D. Nardi, L. De Simone, et al.

significativa solo nei primi 3 mesi, senza ulteriori peggioramenti nel tempo.

Anche l'uricemia è aumentata nella fase iniziale del trattamento; il confronto con il basale è risultato significativo al primo controllo, mentre ai controlli successivi la persistenza della differenza è riportata in tabella come dato esplorativo derivato dai valori aggregati. I marker secondari di tollerabilità muscolare ed epatica non hanno invece evidenziato alterazioni di rilievo.

Discussione

In questo studio, il trattamento con acido bempedoico è stato associato ad una riduzione significativa dell'LDL-C e del non-HDL-C già a 3 mesi, con mantenimento dell'effetto ai controlli successivi, confermando nella pratica clinica reale un profilo di efficacia coerente con quello osservato nei trial registrativi e nelle pooled analyses (16, 17, 23).

La maggiore riduzione osservata nei pazienti trattati con l'associazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe rispetto alla monoterapia appare clinicamente plausibile, poiché la letteratura attribuisce alla combinazione una riduzione dell'LDL-C nell'ordine del 38-40%, superiore a quella ottenuta con il solo acido bempedoico (14, 17, 24). Anche la riduzione del non-HDL-C osservata nel nostro campione risulta in linea con quanto riportato negli studi controllati, mentre l'assenza di una variazione significativa dei trigliceridi rispecchia quanto già descritto in una meta-analisi di studi randomizzati (15, 16).

Nel complesso, i nostri dati indicano come l'acido bempedoico mantenga nella pratica clinica reale un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile a quella documentata negli studi interventistici, soprattutto quando impiegato in un contesto terapeutico adeguatamente selezionato (14, 16, 18).

Di particolare interesse è anche il raggiungimento del target di LDL-C, ottenuto da una quota rilevante di pazienti già nelle fasi iniziali

del trattamento (18, 19). Questo dato assume particolare rilievo se confrontato con il persistente divario tra linee guida e pratica clinica documentato nei registri europei contemporanei (4-6). Nello studio DA VINCI e nelle coorti nazionali del SANTORINI, infatti, solo una minoranza dei pazienti raggiungeva i target raccomandati di LDL-C, anche dopo intensificazione terapeutica (4-6, 8).

È plausibile che il risultato positivo osservato nel nostro campione rifletta, almeno in parte, la gestione specialistica del follow-up, la selezione dei pazienti e l'impiego del farmaco in scenari clinici nei quali era prevedibile un'ulteriore riduzione dell'LDL-C coerente con i criteri prescrittivi (5, 6, 18). In questa prospettiva, i nostri dati rafforzano l'idea che l'acido bempedoico rappresenti un'opzione utile nei pazienti che non tollerano le statine o nei quali i valori di LDL-C restano superiori al target nonostante il trattamento ipolipemizzante standard (13, 14, 25).

Sul piano della sicurezza, il lieve incremento iniziale di uricemia e creatinina osservato nella nostra esperienza, seguito da una sostanziale stabilizzazione, appare coerente con i dati già presenti in letteratura (16, 26, 27). In una meta-analisi di trial clinici controllati di fase 2 e 3, il trattamento con acido bempedoico è stato infatti associato ad un incremento medio dei livelli di acido urico di 0,73 mg/dL e ad un aumento di 0,04 mg/dL di creatinina (26). Analogamente, nelle pooled analyses di sicurezza sono stati riportati aumenti modesti di uricemia, creatinina ed enzimi epatici, generalmente precoci, stabili nel tempo e reversibili alla sospensione (16, 27).

Allo stesso tempo, l'assenza di segnali rilevanti di tossicità muscolare nel nostro studio appare coerente sia con il razionale farmacologico del farmaco sia con i dati dei trial, nei quali l'incidenza di eventi muscolari risultava sovrapponibile o inferiore al placebo (12, 27, 28).

Questo profilo di tollerabilità assume particolare rilievo in una popolazione come la nostra, composta in larga parte da pazienti con intol-

Efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico nella pratica clinica reale

ranza alle statine o con necessità di intensificare il trattamento ipolipemizzante (13, 14, 18).

Il significato clinico dei nostri risultati è oggi ulteriormente rafforzato dal trial CLEAR Outcomes, che ha dimostrato non solo la capacità dell'acido bempedoico di ridurre l'LDL-C, ma anche di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori (20). Questo aspetto rende particolarmente rilevanti anche i dati osservazionali, poiché suggerisce come la riduzione lipidica ottenuta nella pratica clinica possa tradursi in un beneficio prognostico plausibile, pur in assenza, nel nostro studio, di endpoint cardiovascolari hard (3, 20).

Il nostro studio presenta alcune limitazioni, che devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati (18, 19, 23). In primo luogo, il disegno osservazionale, retrospettivo e monocentrico, insieme all'assenza di un gruppo di controllo, limita la forza inferenziale dello studio (18, 19, 23). In secondo luogo, la progressi-

va riduzione del numero di pazienti valutabili ai controlli successivi impone cautela nell'interpretazione del mantenimento dell'effetto nel lungo periodo (19, 23). Infine, la popolazione studiata era eterogenea per profilo di rischio cardiovascolare, trattamento di base e fenotipo lipidico, e lo studio non era disegnato per valutare biomarcatori infiammatori, parametri glicometabolici o outcome cardiovascolari, ambiti nei quali altri lavori hanno suggerito effetti aggiuntivi potenzialmente favorevoli del farmaco (20, 29, 30).

Nel complesso, i nostri dati confermano come il trattamento con acido bempedoico, soprattutto quando associato a ezetimibe, rappresenti una strategia efficace e generalmente ben tollerata per ottimizzare il controllo lipidico nella pratica clinica reale, in particolare nei pazienti con intolleranza alle statine o con persistente mancato raggiungimento del target di LDL-C (17-19).

RIASSUNTO

Premesse. Nella pratica clinica, il raggiungimento dei target di LDL-C resta spesso insoddisfacente, soprattutto nei pazienti con intolleranza alle statine o con controllo lipidico non ottimale nonostante il trattamento di base.

Obiettivi. Valutare, nella pratica clinica reale, efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico, in monoterapia o in associazione con ezetimibe, in pazienti con dislipidemia.

Metodi. Studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico. Sono stati inclusi 252 pazienti con ipercolesterolemia primaria familiare eterozigote, ipercolesterolemia primaria non familiare o dislipidemia mista, trattati con acido bempedoico 180 mg/die, da solo o in associazione fissa con ezetimibe. I dati sono stati raccolti al basale e a 3, 9 e 21 mesi. Endpoint primario: variazione dell'LDL-C nel tempo e raggiungimento del target individuale di LDL-C.

Risultati. L'acido bempedoico ha ridotto significativamente l'LDL-C già a 3 mesi, con mantenimento dell'effetto ai controlli successivi, da 139,08 mg/dL al basale a 100,28 mg/dL a 3 mesi e a 91,97 mg/dL a 21 mesi. Anche il colesterolo non-HDL si è ridotto significativamente. L'effetto è risultato più marcato con l'associazione bempedoico/ezetimibe. Il target di LDL-C è stato raggiunto nel 67,3%, 67,3% e 76,0% dei pazienti valutabili secondo i criteri AIFA, e nel 39,0%, 44,0% e 54,0% secondo i target ESC/EAS 2019. Il trattamento è risultato ben tollerato.

Conclusioni. Nella pratica clinica reale, l'acido bempedoico si conferma un'opzione efficace e generalmente ben tollerata, soprattutto in associazione con ezetimibe, nei pazienti con intolleranza alle statine o con persistente mancato raggiungimento del target di LDL-C.

Parole chiave: Acido bempedoico, Ipercolesterolemia, LDL-C, Ezetimibe, Tollerabilità, Studio osservazionale.

Bibliografia

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. J Am Coll Cardiol. 2025 Dec 2;86(22):2167-2243. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
2. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G, Bielecka-Dabrowa A, Bunc M, Bytyci I, Ceska R, Cicero AFG, Dudek D, Dyrbus K, Fedacko J, Fras Z, Gaita D, Gajvish D, Gierlotka M, Gil R, Gouni-Berthold I,

S. D'Addato, D. Nardi, L. De Simone, et al.

- Jankowski P, J  rai Z, J  zwiak J, Katsiki N, Latkovskis G, Magda SL, Margetic E, Margoczy R, Mitchenko O, Durak-Nalbantic A, Ostadal P, Paragh G, Petrulioniene Z, Paneni F, Pe  in I, Pella D, Postadzhiyan A, Storian AP, Trbusic M, Udriou CA, Viigimaa M, Vinereanu D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Vulic D, Penson PE; International Lipid Expert Panel (ILEP). 2024 Recommendations on the Optimal Use of Lipid-Lowering Therapy in Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Following Acute Coronary Syndromes: A Position Paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*. 2024 Dec;84(12):1541-1577. doi: 10.1007/s40265-024-02105-5.
3. Kalra DK, Ray KK, Bajaj A, Kushner PR, Wilcox ML, Dicklin MR, Kirkpatrick CF, Maki KC. Low-density lipoprotein cholesterol lowering and risk of major adverse cardiovascular events in primary prevention trials: A meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2026 Feb 13:S1933-2874(26)00039-5. doi: 10.1016/j.jacl.2026.02.006. Epub ahead of print.
4. Arif A, Karungi I, Stevens CAT, Elshorbagy A, Ray KK; DA VINCI study group. Attainment of non-high-density lipoprotein cholesterol targets in secondary and primary care: A secondary-analysis of the DA VINCI study. *Atherosclerosis*. 2026 Mar;414:120644. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2026.120644.
5. Arca M, Calabr   P, Solini A, Pirillo A, Gambacurta R, Ray KK, Catapano AL; SANTORINI Italian Group. Challenges in achieving LDL-C goals: Insights from the Italian SANTORINI study cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2026; 36 (2): 104412. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104412.
6. Rai H, Coughlan JJ, O'Callaghan D, Sheahan R, Murphy R, Burke D, McFadden E, Nolan D, Colleran R, Hazeer-Agbaje A, Ray KK, Catapano AL, Byrne RA; on behalf of SANTORINI study investigators. Lipid-lowering therapy treatment regimens in high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events: results from the Irish cohort of the multinational, observational SANTORINI study. *Ir J Med Sci*. 2025; 194 (6): 2085-2094. doi: 10.1007/s11845-025-04096-y.
7. Ray KK, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferri  res J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Bardet A, Lamparter M, Chhabra R, Soronen J, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL; SANTORINI Study Investigators. Use of combination therapy is associated with improved LDL cholesterol management: 1-year follow-up results from the European observational SANTORINI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31 (15): 1792-1803. doi: 10.1093/eurjpc/zwae199.
8. Aguiar C, Aguiar P, Sequeira Duarte J, Gil V, Mimoso J, Monteiro P, Pinto FJ, Pinto F, Raposo J, von Hafe P, Ruivo JA, Teixeira C, Catapano AL, Ray KK. Lipid-lowering therapy and LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Portugal: An analysis of the SANTORINI study. *Rev Port Cardiol*. 2026; 45 (2): 51-64. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2025.10.003.
9. Mostaza JM, Garc  a-Ortiz L, Su  rez Tembra MA, Talavera Calle P, Chimeno Garc  a J, Escolar P  rez V, D  az-D  az JL, Manzano-Espinosa L, Catapano AL, Ray KK, D  az Moya G, Pedro-Botet Montoya J; en representaci  n del grupo de investigadores de SANTORINI Espa  a. Failure of LDL-C goals achievement and underuse of lipid-lowering therapies in patients at high and very high cardiovascular risk: Spanish subset from the European SANTORINI study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2025; 225 (2): 78-84. doi: 10.1016/j.rceng.2024.11.004.
10. Mostaza JM, Lahoz C, de Y  benes Castro MG, Rubio Campal JM, Vel  squez E, Ibarra Guti  rrez A, D  az JF, Plana N, Rodr  guez-Ma  ero M, de Dios Garc  a-D  az J, Mart  nez Deb  n F, Pav  n de Paz I, Catapano AL, D  az Moya G, Ray KK; en representaci  n del grupo de investigadores de SANTORINI Espa  a. Usage of lipid-lowering therapies in patients at high and very high cardiovascular risk from Spain: one-year follow-up of the Spanish subpopulation from the European SANTORINI study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2025; 225 (8): 502344. doi: 10.1016/j.rceng.2025.502344.
11. Toplak H, Bilitou A, Alber H, Auer J, Clodi M, Ebenbichler C, Flie  er-G  rzer E, Gelsinger C, Hanusch U, Ludvik B, Maca T, Schober A, Sock R, Speidl WS, Stulnig TM, Weitgasser R, Zirlik A, Koch M, Wienerroither S, Wolowacz SE, Diamand F, Catapano AL. Simulation of bempedoic acid and ezetimibe in the lipid-lowering treatment pathway in Austria using the contemporary SANTORINI cohort of high and very high-risk patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2023; 135 (13-14): 364-374. doi: 10.1007/s00508-023-02221-4.
12. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, Corsini A, Sirtori CR. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20 (7): 791-803. doi: 10.1080/14656566.2019.1583209.
13. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021; 17 (9): 1031-1038. doi: 10.1080/17425255.2021.1951222.
14. Ruscica M, Sirtori CR, Carugo S, Banach M, Corsini A. Bempedoic Acid: for Whom and When. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (10): 791-801. doi: 10.1007/s11883-022-01054-2.
15. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A sys-

Efficacia ipolipemizzante e tollerabilità dell'acido bempedoico nella pratica clinica reale

- tematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (7): e1003121. doi: 10.1371/journal.pmed.1003121.
16. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Flaim J, Ye Z, Catapano AL. Association of Bempedoic Acid Administration with Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients with Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (10): 1124-1135. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2314.
17. Laufs U, Ballantyne CM, Banach M, Bays H, Catapano AL, Duell PB, Goldberg AC, Gotto AM, Leiter LA, Ray KK, Bloedon LT, MacDougall D, Zhang Y, Mancini GBJ. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients not receiving statins in phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2022; 16 (3): 286-297. doi: 10.1016/j.jacl.2022.03.001.
18. Pavanello C, Cincotto G, Mombelli GG, Castiglione S, Santolamazza C, Calabresi L, Sirtori CR, Alberti A. Clinical implementation of bempedoic acid in blood lipid management: Real-world data from an Italian lipid clinic. *J Clin Lipidol.* 2025; 19 (6): 1628-1636. doi: 10.1016/j.jacl.2025.09.033.
19. Nelson J, Bloedon L, Lewandowski D, Vaduganathan M, Ajose M, Bonafede M, Sarnes E. LDL-C lowering in patients treated with bempedoic acid in a real-world cohort. *Atheroscler Plus.* 2026; 63: 58-66. doi: 10.1016/j.athplu.2026.01.007.
20. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023; 388 (15): 1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
21. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Nilemdo», Determina n. 20/2023 del 13 gennaio 2023, G.U. Serie Generale n. 22 del 27 gennaio 2023; Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano «Nustendi», Determina n. 21/2023 del 13 gennaio 2023, G.U. Serie Generale n. 22 del 27 gennaio 2023.
22. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 13. Aggiornamento del 19 gennaio 2023. Roma: AIFA.
23. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, Catapano AL, Laufs U, Stroes ESG, Robinson P, Lei L, Ray KK. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol.* 2022; 174: 1-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020.
24. Banach M, Penson PE, Farnier M, Fras Z, Latkovskis G, Laufs U, Paneni F, Parini P, Pirro M, Reiner Ž, Vrablik M, Escobar C. Bempedoic acid in the management of lipid disorders and cardiovascular risk. 2023 position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Prog Cardiovasc Dis.* 2023; 79: 2-11. doi: 10.1016/j.pcad.2023.03.001.
25. Paponja K, Pećin I, Reiner Ž, Banach M. Bempedoic acid: new evidence and recommendations on use. *Curr Opin Lipidol.* 2024; 35 (1): 41-50. doi: 10.1097/MOL.0000000000000911.
26. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of Bempedoic Acid on Serum Uric Acid and Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Drug Saf.* 2020; 43 (8): 727-736. doi: 10.1007/s40264-020-00931-6.
27. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, Ray KK, Bloedon LT, Sasiela WJ, Ye Z, Ballantyne CM. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020; 14 (5): 649-659.e6. doi: 10.1016/j.jacl.2020.08.009.
28. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (7): e011662. doi: 10.1161/JAHA.118.011662.
29. Stroes ESG, Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Sasiela WJ, Zhang Y, Gotto AM Jr. Bempedoic acid lowers high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Analysis of pooled data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2023; 373: 1-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.020.
30. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Hanselman JC, Ye Z, Bays HE. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24 (5): 868-880. doi: 10.1111/dom.14645.

PREVENZIONE

FAMILY-SCREEN: UN NUOVO MODELLO DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE DEI BAMBINI A RISCHIO DI IPERCOLESTEROLEMIA SEVERA ATTRAVERSO L'ANAMNESI FAMILIARE

FAMILY-SCREEN: a new model for early identification of children at risk of severe hypercholesterolemia through family history

MARIA ELENA CAPRA^{1,2}, MANUELA CASULA^{3,4}, FEDERICA GALIMBERTI⁴,
ANGELINA PASSARO⁵, CRISTINA PEDERIVA⁶

¹Centro per le Dislipidemie Pediatriche, Unità di Pediatria e Neonatologia,
Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia;

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma;

³Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti" (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

⁴IRCCS Multimedica, Sesto san Giovanni, Milano;

⁵Centro per lo Studio e il Trattamento delle Malattie Metaboliche, dell'Aterosclerosi e della Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara – Arcispedale Sant'Anna, Ferrara, Italia;

⁶Struttura Complessa di Pediatria, Servizio Clinico per le Dislipidemie, Studio e Prevenzione dell'Aterosclerosi in Età Pediatrica, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genic lipid disorder in childhood, yet remains markedly underdiagnosed despite clear evidence that early detection and treatment can prevent premature atherosclerotic cardiovascular disease. Diagnostic challenges in pediatric age – such as lipid variability, the absence of clinical signs, and the inapplicability of adult diagnostic scores – highlight the central role of a structured family history, including both first- and second-degree relatives, to uncover high-risk families.

Indirizzi per la corrispondenza

Maria Elena Capra - m.capra@ausl.pc.it

Cristina Pederiva - cristina.pederiva@asst-santipaolocarlo.it

Family-screen

Building on international recommendations and Italian experience from the LIPIGEN network, the FAMILY-SCREEN study aims to provide a simple, reproducible, and territory-integrated model to identify children aged 5–10 years at risk of severe hypercholesterolemia. The study follows a prospective multicenter observational design and leverages a coordinated cascade enrollment process: each LIPIGEN specialist center, through its Principal Investigator, recruits and supports local primary care pediatricians, who in turn administer a standardized family-history questionnaire during routine well-child visits.

The questionnaire enables rapid risk stratification based on the number of positive responses within each parental lineage, guiding recommendations for referral to specialist centers. Participation is voluntary, and no additional clinical procedures are introduced. The recent expansion of the protocol from three pilot centers to eleven additional sites strengthens the study's potential to harmonize early detection practices across Italy. FAMILY-SCREEN represents a pragmatic pathway to enhance pediatric FH recognition and foster collaboration between community pediatrics and specialist lipid clinics.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia familiare, Screening pediatrico, Storia familiare, Rischio cardiovascolare.*

Introduzione

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è la più comune malattia monogenica del metabolismo lipidico nei bambini e negli adolescenti, con una prevalenza stimata di circa 1:250-300 nella popolazione generale. È caratterizzata da un marcato incremento del colesterolo LDL fin dai primi anni di vita e da un processo aterosclerotico accelerato, con eventi cardiovascolari che possono manifestarsi già in giovane età se la condizione non viene riconosciuta e trattata in modo adeguato (1, 2).

Numerosi studi hanno dimostrato come la diagnosi e il trattamento precoci, iniziati in età pediatrica, consentano di ridurre in modo significativo il rischio cardiovascolare in età adulta, “guadagnando” anni o decenni di vita libera da eventi (3). Nonostante questa evidenza, la FH rimane ampiamente sotto-diagnosticata in tutto il mondo: si stima che solo una piccola quota dei soggetti affetti venga identificata prima dell'età adulta (4).

In età pediatrica la diagnosi presenta criticità specifiche: i livelli lipidici possono essere più variabili, l'esposizione cumulativa all'LDL-C è ancora limitata e i criteri clinici sviluppati per l'adulto (come il Dutch Lipid Clinic Network score) non sono validati nei bambini. Inoltre, i segni clinici classici (xantomi, xantelasmi) sono rari nei più piccoli, e la storia personale di

eventi cardiovascolari è per definizione assente. In questo scenario, l'anamnesi familiare mirata, che include non solo i genitori ma anche i parenti di secondo grado, diventa uno strumento centrale per far emergere i nuclei familiari ad alto rischio (5).

A livello internazionale sono stati proposti diversi modelli di screening per la FH in età pediatrica (6):

- screening a cascata (a partire da un caso indice, di solito adulto),
- reverse cascade (dal bambino al resto della famiglia),
- screening opportunistico (bambini testati in occasione di esami per altri motivi),
- screening selettivo (in presenza di fattori di rischio o familiarità),
- screening universale nella popolazione pediatrica generale.

In Europa, documenti di consenso come la Dichiarazione di Praga hanno sottolineato la necessità che ogni Paese identifichi la combinazione più sostenibile di questi approcci, in base all'organizzazione del proprio sistema sanitario (7).

In Italia, l'esperienza accumulata negli ultimi anni grazie al registro LIPIGEN ha mostrato che l'attuale strategia è largamente basata sullo screening a cascata mirato, con una quota significativa di diagnosi ottenute anche tramite screening opportunistico in ambito pediatrico

M.E. Capra, M. Casula, F. Galimberti, et al.

(8). L'analisi della coorte pediatrica LIPIGEN ha evidenziato come l'età media alla diagnosi si collochi attorno alla tarda infanzia/prima adolescenza, indicando un margine importante per anticipare ulteriormente il riconoscimento della malattia (9).

Un contributo rilevante alla comprensione delle pratiche correnti è arrivato di recente dalla survey nazionale del LIPIGEN Paediatric Group: in questa indagine, condotta su 35 centri italiani, la maggior parte dei centri ha riportato l'utilizzo di screening a cascata (88,6%) e reverse screening (57,1%), mentre lo screening selettivo è applicato in circa un terzo dei centri e lo screening bambino-genitore solo in una minoranza. Nessun centro ha riferito di adottare uno screening universale sistematico, e i programmi strutturati risultano per lo più locali o regionali (8). Questi dati confermano l'elevata competenza dei centri specialistici, ma al tempo stesso mettono in luce la frammentarietà degli interventi e la forte dipendenza dal singolo percorso di invio.

Accanto alle esperienze dei centri di riferimento, l'Italia ha sperimentato anche modelli di screening più ampi in ambito pediatrico. Il progetto SPIF (Screening Pediatrico Italiano delle Dislipidemie) ha rappresentato uno dei primi tentativi di definire un modello di screening del colesterolo applicabile su larga scala, coinvolgendo più regioni (tra cui Lazio e altre) e valutando la misurazione del colesterolo totale in età molto precoce come possibile base per uno screening universale (10). I risultati hanno mostrato la fattibilità organizzativa del progetto e una quota non trascurabile di bambini con livelli di colesterolo elevati, ponendo le basi per ulteriori riflessioni sulla sostenibilità di programmi più estesi.

Altri contributi, spesso promossi da gruppi italiani in collaborazione con il network LIPIGEN, hanno ribadito il razionale dello screening precoce e della combinazione di strategie (cascata, opportunistico, selettivo), sottolineando come la diagnosi nei bambini resti spesso tardiva o casua-

le e come il ruolo del pediatra di libera scelta sia cruciale per intercettare i casi sospetti (11).

In questo contesto, il progetto FAMILY-SCREEN nasce con l'obiettivo di proporre un modello semplice, riproducibile e integrabile nella pratica clinica quotidiana del pediatra, basato su un questionario anamnestico mirato alla familiarità per ipercolesterolemia e per eventi cardiovascolari precoci nei parenti di primo e secondo grado. L'idea è quella di sfruttare un momento "ordinario" della cura – il bilancio di salute tra i 5 e i 10 anni – per trasformarlo in un'opportunità sistematica di identificazione dei bambini appartenenti a famiglie ad alto rischio, da avviare ai centri specialistici LIPIGEN per un approfondimento diagnostico e terapeutico.

Lo studio, avviato inizialmente in tre centri pilota (Piacenza, Milano, Ferrara) e recentemente esteso, grazie a un emendamento approvato, ad altri 11 centri sul territorio nazionale, si colloca quindi nella scia delle esperienze nazionali e internazionali sullo screening della FH in età pediatrica, ma con un focus specifico sull'anamnesi familiare strutturata in medicina di territorio. L'obiettivo è duplice: da un lato migliorare l'identificazione precoce dei bambini a rischio di ipercolesterolemia severa; dall'altro aumentare la consapevolezza di famiglie e pediatri rispetto alla natura ereditaria di queste condizioni e alla necessità di un percorso integrato tra territorio e centri specialistici.

Razionale dello studio

Numerose evidenze dimostrano che i bambini affetti da FH appartengono quasi sempre a nuclei familiari con storia di ipercolesterolemia e/o eventi cardiovascolari precoci. Nei pazienti pediatrici, tuttavia, è possibile che, per la giovane età, i genitori non abbiano ancora manifestato eventi, rendendo necessario ampliare la raccolta anamnestica anche ai parenti di secondo grado – nonni, zii e fratelli. L'importanza di questo approccio è stata più volte documentata anche in studi precedenti condotti dal gruppo LI-

Family-screen

PIGEN: l'anamnesi familiare accurata aumenta sensibilmente la capacità di riconoscere famiglie ad alto rischio e orientare la valutazione verso i centri specialistici. Inoltre, rappresenta un mezzo efficace per coinvolgere le famiglie in programmi di prevenzione cardiovascolare, spesso scarsamente percepita come rilevante in età pediatrica.

Il FAMILY-SCREEN propone quindi un modello strutturato, semplice e uniforme di raccolta anamnestica, applicabile dai pediatri di libera scelta nell'ambito del bilancio di salute, con un potenziale impatto di salute pubblica significativo.

Disegno dello studio

Lo studio FAMILY-SCREEN è concepito come uno studio osservazionale prospettico multicentrico che si inserisce direttamente nella pratica clinica quotidiana dei pediatri di libera scelta. La natura non interventistica dello studio ne consente l'adozione su larga scala, senza modificare l'iter standard delle visite pediatriche, e permette di raccogliere informazioni preziose sul rischio familiare in un momento in cui il bambino è già preso in carico per la valutazione periodica di salute. L'impianto metodologico è stato disegnato per essere semplice, sostenibile e integrabile nelle diverse realtà territoriali, valorizzando al massimo il ruolo del pediatra come primo interlocutore nella prevenzione cardiovascolare.

Il coordinamento avviene attraverso un modello "a cascata" che riflette l'organizzazione consolidata del network LIPIGEN. Il Principal Investigator (PI) di ciascun centro è infatti un referente clinico esperto in dislipidemie ereditarie, afferente a un centro specialistico LIPIGEN. È il PI a promuovere e guidare l'attivazione dello studio nel proprio territorio, coinvolgendo i pediatri di libera scelta che operano nelle aree limitrofe. In questa prima fase, il PI svolge un ruolo di raccordo strategico: presenta il progetto ai pediatri, illustra gli obiettivi dello studio e le mo-



dalità operative, fornisce il materiale informativo e garantisce un punto di riferimento stabile per quesiti clinici e organizzativi.

Una volta aderito allo studio, ciascun pediatra diventa a sua volta un nodo attivo della rete di arruolamento. Il suo compito è integrare la procedura FAMILY-SCREEN all'interno delle normali visite di bilancio di salute dei bambini di età compresa tra 5 e 10 anni.

Arruolamento a cascata

In occasione della valutazione clinica, il pediatra introduce brevemente ai genitori lo scopo dell'indagine, ottiene il consenso informato e, successivamente, raccoglie l'anamnesi familiare mirata utilizzando il questionario standardizzato predisposto dal protocollo. Si tratta di un modulo molto sintetico, pensato per essere compilato in pochi minuti, che consente di

M.E. Capra, M. Casula, F. Galimberti, et al.

esplorare in maniera strutturata la presenza di ipercolesterolemia e di eventi cardiovascolari precoci non solo nei genitori, ma anche nei nonni e negli zii, includendo quindi i parenti di primo e secondo grado.

L'arruolamento avviene dunque in un flusso naturale: il centro specialistico coordina i pediatri, e i pediatri arruolano i bambini che rientrano nell'età target, dando vita a una vera e propria catena virtuosa di identificazione precoce. È un modello che si ispira idealmente alla logica dello screening "a cascata" tipico delle dislipidemie ereditarie, ma applicato qui

in senso organizzativo: si parte dal centro esperto e si irradia verso il territorio, per poi ritornare al centro solo quando emerge un sospetto meritevole di approfondimento.

Per ogni bambino valutato, il pediatra registra nel database elettronico le risposte al questionario e alcune informazioni di base sul nucleo familiare. L'interpretazione delle risposte non richiede competenze specialistiche: il protocollo fornisce infatti uno schema decisionale immediato, basato esclusivamente sul numero di risposte positive all'interno del medesimo ramo familiare. In questo modo, la valutazione

Questionario da sottoporre a ciascun genitore ed esiti

1. Lei è affetto da ipercolesterolemia (definita come colesterolo totale >200 mg/dL) e/o assume farmaci per abbassare il colesterolo?

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

2. Lei ha avuto angina, infarto del miocardio, angioplastica coronarica per via percutanea, bypass coronarico? (età minore o uguale ai 55 anni per il padre, età minore o uguale a 60 anni per la madre)

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

3. I suoi genitori (nonni del bambino/a) e/o i suoi fratelli o sorelle (zii del bambino) hanno valori alterati di colesterolo e/o assumono farmaci per abbassare il colesterolo?

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

4. I suoi genitori (nonni del bambino/a) e/o i suoi fratelli o sorelle (zii del bambino) hanno avuto angina, infarto del miocardio, angioplastica coronarica per via percutanea, bypass coronarico ad età minore o uguale ai 55 anni nei maschi e in età minore o uguale ai 60 anni nelle femmine?

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

2 risposte positive nello stesso ramo parentale

raccomandazione alla famiglia di contattare tempestivamente il Centro Specialistico LIPIGEN di riferimento



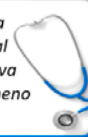
1 risposta positiva nello stesso ramo parentale

raccomandazione alla famiglia di contattare entro 12 mesi il Centro Specialistico LIPIGEN di riferimento



Nessuna risposta positiva

raccomandazione alla famiglia di tornare dal pediatra per una nuova valutazione dopo almeno due anni



Family-screen

del rischio può essere effettuata direttamente dal pediatra e tradotta in una raccomandazione semplice e chiara da comunicare ai genitori. Nei casi in cui emergano due o più indicatori di rischio nello stesso ramo familiare, la famiglia viene indirizzata tempestivamente al centro LIPIGEN di riferimento; quando il rischio è moderato, l'invio è raccomandato entro l'anno; mentre nei bambini senza elementi suggestivi il questionario viene ripetuto a distanza di almeno due anni, per intercettare eventuali cambiamenti nel tempo.

È importante sottolineare che la partecipazione allo studio è completamente volontaria sia per i pediatri sia per le famiglie, e che la procedura non prevede alcun esame clinico aggiuntivo per il bambino. Il coinvolgimento dei centri LIPIGEN garantisce inoltre un percorso di approfondimento di secondo livello altamente qualificato, qualora la famiglia decida di seguire la raccomandazione del pediatra.

Con l'estensione recente del protocollo a ulteriori undici centri, questo modello "a cascata" acquisisce una dimensione ancora più ampia e potenzialmente capace di coinvolgere centinaia di pediatri di libera scelta su tutto il territorio nazionale. La diffusione territoriale dei centri

LIPIGEN permette infatti di creare reti regionali virtuose, nelle quali il PI locale coordina l'attività dei pediatri della propria area, standardizzando la raccolta delle informazioni e assicurando una continuità assistenziale tra primo livello territoriale e specialisti.

Nel complesso, la metodologia di FAMILY-SCREEN, pur basandosi su un questionario estremamente semplice, si colloca in una cornice strutturata e rigorosa: un flusso chiaro di responsabilità, una raccolta dati uniformata, un sistema decisionale replicabile e la garanzia, per le famiglie, di un percorso specialistico di qualità ogniquale volta emergano elementi indicativi di rischio familiare. È un approccio pragmatico, sostenibile e orientato alla realtà clinica quotidiana, che valorizza la rete LIPIGEN e al tempo stesso mette il pediatra in condizioni di svolgere un ruolo cruciale nell'identificazione precoce delle dislipidemie ereditarie.

Ringraziamenti

Si coglie l'occasione per ringraziare il Promotore, Fondazione SISA, Marina Bolzoni (data manager), e i pediatri di Piacenza e di Ferrara che hanno ad oggi aderito allo studio Family Screen.

RIASSUNTO

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è la più comune malattia genetica del metabolismo lipidico in età pediatrica, ma continua a essere ampiamente sotto-diagnosticata, nonostante le evidenze dimostrino che il riconoscimento e il trattamento precoci riducono in modo significativo il rischio cardiovascolare futuro. Le difficoltà diagnostiche nei bambini – variabilità dei livelli lipidici, assenza di segni clinici, inapplicabilità dei criteri dell'adulto – rendono fondamentale una raccolta anamnestica familiare strutturata, che includa parenti di primo e secondo grado per identificare i nuclei familiari ad alto rischio.

In questo contesto nasce il progetto FAMILY-SCREEN, che propone un modello semplice, riproducibile e facilmente integrabile nella pratica dei pediatri di libera scelta per individuare bambini tra 5 e 10 anni a rischio di ipercolesterolemia severa. Lo studio, osservazionale prospettico e multicentrico, si basa su un arruolamento "a cascata": ogni centro LIPIGEN, tramite il proprio Principal Investigator, coinvolge e coordina i pediatri del territorio, i quali somministrano durante le visite di bilancio un questionario anamnestico standardizzato.

Le risposte consentono una rapida stratificazione del rischio e orientano l'eventuale invio ai centri specialistici. La partecipazione è volontaria e non implica procedure aggiuntive. L'estensione recente da tre centri pilota a undici ulteriori sedi amplia la capacità del progetto di uniformare e potenziare l'identificazione precoce della FH pediatrica, favorendo un'efficace integrazione tra territorio e specialisti.

Keywords: *Familial hypercholesterolemia, Pediatric screening, Family history, Cardiovascular risk.*

M.E. Capra, M. Casula, F. Galimberti, et al.

Bibliografia

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2013; 34: 3478-3490a.
2. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015; 36: 2425-2437.
3. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1547-1556.
4. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies C. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet*. 2024; 403: 55-66.
5. Casula M, Gazzotti M, Capra ME, et al. Refinement of the diagnostic approach for the identification of children and adolescents affected by familial hypercholesterolemia: Evidence from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis*. 2023; 385: 117231.
6. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *European journal of preventive cardiology*. 2022; 29: 2301-2311.
7. Bedlington N, Abifadel M, Beger B, et al. The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe - The Prague Declaration. *GMS Health Innov Technol*. 2022;16: Doc04.
8. Pederiva C, Galimberti F, Casula M, et al. Diagnosis and Screening Strategies for Detection of Familial Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents in Italy: A Survey from the LIPIGEN Paediatric Group. *Children (Basel)*. 2025; 12.
9. Gazzotti M, Casula M, Bertolini S, et al. The Role of Registers in Increasing Knowledge and Improving Management of Children and Adolescents Affected by Familial Hypercholesterolemia: the LIPIGEN Paediatric Group. *Front Genet*. 2022; 13: 912510.
10. Buonuono PS, Polizzi BM, Macchiaiolo M, et al. 2016; 245: e248.
11. Banderali G, Capra ME, Biasucci G, Stracquadaino R, Viggiano C, Pederiva C. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr*. 2022; 48: 115.



NUTRIZIONE

LE RACCOMANDAZIONI DIETETICHE PER GLI AMERICANI 2026: UN SERIO DISSENSO TRA POLITICA E SCIENZA

Dietary Recommendations for Americans 2026: politics very far away from science

ALESSANDRO MENOTTI¹, PAOLO EMILIO PUDDU^{1,2}

¹Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma;

²EA 4650, Signalisation, électrophysiologie et imagerie des lésions d'ischémie reperfusion
myocardique, Université de Normandie, Caen, France

SUMMARY

The 2026 updates to the Dietary Guidelines for Americans have generated dismay and concern for the population health, as they overturn the dietary pyramid proposed in 1995 by Willett and subsequently followed for the next 30 years, and they conflict with the results of the North Karelia Project, which enabled Finland's transition from a country at high risk to one at low risk for ischemic heart disease. So-called healthy diets, based on the dietary pyramid and investigated in a large English study in 2026, including the Mediterranean Diet – whose definition was decisively influenced by the Seven Countries Study – have demonstrated an increase in life expectancy of up to three years in both men and women. It is highly significant that such an increase in life expectancy among middle-aged men studied in the Italian areas of the Seven Countries Study had already documented, many years earlier, this advantage of the Mediterranean Diet. However, the issue is also of a political-industrial nature and, beyond the long-debated and more strictly scientific question concerning low carbohydrates and low saturated fat intake in the diet to reduce the incidence of ischemic heart disease, the overall quality of foods must certainly also be considered, and not only nutrient composition – an additional element that has recently been added to this controversy.

Keywords: 2026 Dietary Recommendations for Americans, Dietary pyramid, Healthy diets, Mediterranean diet.

Indirizzi per la corrispondenza

Alessandro Menotti
amenotti2@gmail.com

Paolo Emilio Puddu
puddu.pe@gmail.com

A. Menotti, P.E. Puddu

Recentemente è stata pubblicata la versione per il 2026 delle Raccomandazioni Dietetiche per gli Americani prodotta da un comitato del governo degli USA (1, 2). Tale documento contiene una serie di variazioni, rispetto alle edizioni precedenti (3), tra cui preferire il latte intero rispetto al latte scremato, aumentare l'uso di carne rossa e utilizzare il sego quale grasso di condimento (il sego deriva dal grasso sottocutaneo dei bovini e contiene il 70-80% di grassi saturi). Non va dimenticato che il passaggio dal latte intero a quello scremato fu uno dei pilastri del successo del Progetto della Nord Carelia (4, 5), assieme al passaggio dal burro alla margarina molle nonché l'incremento nel consumo di vegetali determinarono il successo del progetto e fecero passare la Finlandia a paese a basso rischio coronarico (6) e nei primi 20 anni di follow-up la colesterolemia totale si ridusse di oltre 1 mmol/L.

Si sono verificate diverse reazioni contrastanti da parte di esperti e ricercatori nel settore della nutrizione sotto forma di articoli (7-9) o di animate discussioni (10) che hanno, tra l'altro, descritto le nuove raccomandazioni 2026 per gli USA come il rovesciamento della piramide della Dieta Mediterranea (*Figura 1*) proposta da Willett e collaboratori nel 1995 (11). Non sono mancate reazioni di allarme e possibile pericolo per la salute della popolazione (10).

L'origine di questo nuovo atteggiamento sembra essere in gran parte legato alle lobby dell'industria latte-casearia e dell'allevamento bovino e quindi a interessi industriali. Il problema ha in parte riaperto l'infinita discussione sul ruolo dei grassi saturi quale possibile causa dell'aterosclerosi e della cardiopatia coronarica dopo che il Prof Ancel Keys, identificando la Dieta Mediterranea (12) e documentando nel Seven Countries Study le relazioni tra grassi saturi e colesterolemia e cardiopatia coronarica, aveva avviato il concetto delle Dieta-Cuore (13-15).

In effetti, dopo la scomparsa del Prof Keys nel 2004, si scatenò una serie di reazioni per ne-

gare il ruolo della dieta e dei grassi saturi quali possibili cause di malattie e screditare l'attività scientifica del Prof Kyes. Di fatto, la maggior parte dei protagonisti di questa operazione erano opinionisti, giornalisti ed altri personaggi, che per anni hanno prodotto notizie false e documentazioni distorte di dati pubblicati o di interviste a ricercatori. In quest'ultimo settore è curioso che uno dei più quotati articoli contrari al ruolo dei grassi saturi fu condotto da un gruppo di ricerca il cui capo (16) aveva onestamente dichiarato di essere un Consulente dell'Industria Latto-Casearia negli USA, documentando un chiaro conflitto di interessi che non era stato affatto tenuto in considerazione da parte della rivista dove l'articolo era stato pubblicato.

Il Prof Keys non poté ovviamente difendersi dalle varie accuse ma la sua riabilitazione si verificò, almeno in parte, grazie a 2 eventi. Nel 2017, l'ultimo dei suoi articoli sul Seven Countries Study venne ripubblicato perché dichiarato "articolo storico" assieme ad altri 14 identificati tra migliaia di articoli pubblicati nei 50 anni precedenti dall'*American Journal of Epidemiology* (17). Nello stesso anno fu pubblicato su Internet un White Paper di 60 pagine sotto la guida del Prof David Katz che, sulla base di una ricca documentazione, ribatté tutte le insinuazioni false prodotte contro il Prof Keys e la sua produzione scientifica (18). Separatamente, tra il 1995 ed il 2024, i responsabili di quei tempi del Seven Countries Study furono in grado di produrre una serie di analisi a conferma del ruolo della dieta Mediterranea e dei grassi alimentari nella predizione della cardiopatia coronarica e della mortalità per tutte le cause a lungo termine (19-23).

All'inizio del 2026, per una strana coincidenza, è stato pubblicato un importante articolo derivato dallo sfruttamento dei dati della Bio-Bank inglese sul ruolo di alcune tipologie dietetiche, cioè Alternate Healthy Eating Index-2010, Alternate Mediterranean Diet (AMED), healthful Plant-based Diet Index (hPDI), Dietary

Le Raccomandazioni Dietetiche per gli Americani 2026: un serio dissenso tra politica e scienza

Approaches to Stop Hypertension (DASH), e Diabetes Risk Reduction Diet (DRRD). Lo studio, condotto su oltre 100,000 soggetti, seguiti per 10 anni ha documentato che le varie diete studiate sono protettive e aumentano la speranza di vita. Confrontando il quintile superiore con quello inferiore del punteggio dietetico disponibile, attorno ai 45 anni vennero guadagnati in più da 1.9 a 3.0 anni di vita per gli uomini e da 1.5 a 3 anni in più per le donne, dopo aver aggiustato le stime per gli indicatori ereditari di longevità (24).

Appare pertanto estremamente importante sottolineare come esista una significativa somiglianza numerica degli anni guadagnati nella speranza di vita nello studio inglese con quelli pubblicati 4 e 5 anni prima da parte del gruppo

di Ricerca Italiano del Seven Countries Study. Sulla base di un denominatore di 1712 uomini di età media appartenenti alle Aree Rurali Italiane esaminati per la prima volta nel 1960 e poi seguiti in vario modo per i successivi 62 anni fino all'estinzione, era stato creato un punteggio dietetico derivato da 19 gruppi di alimenti misurati all'inizio dello studio (25, 26). Tale punteggio consisteva nel "factor score" individuale ottenuto con l'analisi dei componenti principali (Principal Components Analysis). Suddividendo la graduatoria del punteggio in 3 terzi (poi definiti in base ad opportune relazioni come Dieta Mediterranea, Dieta Intermedia, Dieta Non Mediterranea), il guadagno in termini di età alla morte in favore della Dieta Mediterranea era di 3.7 anni aggiustando la stima

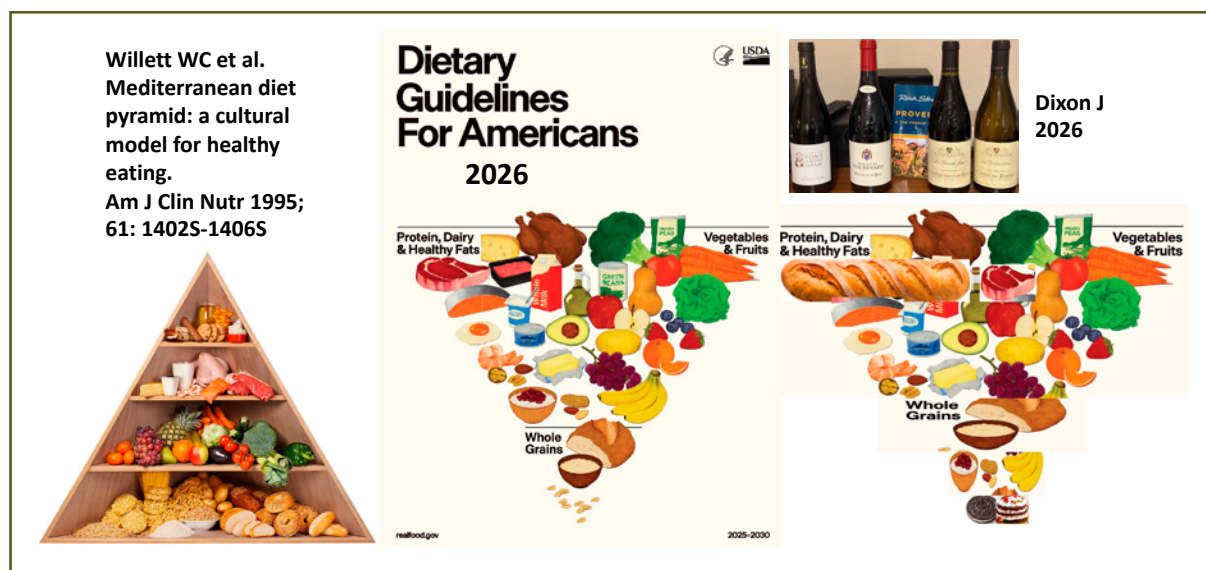


Figura 1 - Rispetto alla classica piramide della dieta Mediterranea con prevalenza di pane e pasta e frutta e verdura rispetto a carne rossa, latte e formaggi (a sinistra) (11), le recenti raccomandazioni alimentari per gli Americani (1) rappresentano un sostanziale rovesciamento (al centro) ed una evoluzione in forte contrasto con le precedenti (2, 3). A destra vi è una peculiare rilettura di queste raccomandazioni, fatta da J Dixon (Department of Nutritional Sciences, Rutgers Center for Lipid Research, School of Environmental and Biological Sciences, Rutgers University, New Brunswick, New Jersey), sempre nel 2026. Sulla scorta di un anno sabbatico nel quale ha ripercorso l'itinerario di Ancel Keys a Pioppi (Salerno), lo sviluppo del suo famoso libro sulla Dieta Mediterranea (12) basato in larga parte sui risultati del Seven Countries Study (13-15), Dixon ha voluto puntualizzare che almeno nel sud della Francia, dove pure ha soggiornato per studio, la dieta appare simile alla piramide rovesciata del 2026 ma con importanti differenze. Appare infatti che lì si consumano dolci, ma realizzati prevalentemente in casa, molto formaggio e pane (stigmatizzato dalla classica baguette) e soprattutto vino rosso, forse alla base del cosiddetto "paradosso" francese.

A. Menotti, P.E. Puddu

per l'abitudine al fumo e per l'attività fisica e di 2.7 anni aggiustando la stima per 34 fattori di rischio e caratteristiche personali. È sensazionale che tali risultati ottenuti in Italia su meno di 2.000 uomini seguiti per 62 anni (106.144 anni/uomo) siano tanto simili a quelli dello studio inglese del 2026, decisamente più sofisticato e condotto su 1.000.000 anni/uomo.

La disputa scientifica che si trascina da tempo dovrebbe rimanere fuori da questo problema anche se forse è stata indirettamente riaccesa ed eventualmente continuare purché sulla base di un confronto onesto, non inquinato da conflitti di interesse troppo spesso evidenti. Rimane la gravità del messaggio che è stato inviato alla popolazione anche se ci sono state e probabilmente continueranno le proteste da parte dei ricercatori impegnati in questo settore. È infatti probabile che i consumatori rimangano disorientati ed incerti sulle scelte della spesa alimentare di fronte al rovesciamento repentino degli orientamenti che esistevano da anni. Purtroppo, è improbabile che un Comitato Governativo, in tempi rapidi, dichiari gli errori commessi nel rovesciare raccomandazioni che erano supportate dalla ricerca e che esistevano da tempo.

Con la limitazione di essere stato svolto essenzialmente in ambito di professioni sanitarie, la polemica si è arricchita di un ulteriore tassello.

Lo studio appena pubblicato on-line su JACC (27) ha esaminato prospetticamente l'associazione di diete che comportano diverse quantità e qualità di macronutrienti, come i loro effetti metabolomici ed il rischio di cardiopatia ischemica in 42.720 uomini dell'Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) (1986-2016), 64.164 donne del Nurses' Health Study (NHS) (1986-2018), and 91.589 donne nel NHSII (1991-2019) utilizzando questionari alimentari volti a definire le diverse origini e qualità degli alimenti (alimenti animali verso quelli vegetali, granaglie integrali verso i carboidrati raffinati ed altri confronti) piuttosto che soltanto l'appartenenza a regimi a basso contenuto di grassi saturi o carboidrati. In un percorso con 5.248.916 persone/anno si realizzarono 20.033 casi di cardiopatia ischemica e complessivamente venne messo in evidenza il ruolo critico della qualità della dieta, quando associata a frutta e verdura, piuttosto che ad alimenti di origine animale, ai fini della riduzione del rischio in quanto gli alimenti "salutari" di tali diete, molto più dei singoli nutrienti e dei loro rapporti, possono esercitare gli effetti benefici sulla salute e quindi aumentare gli effetti favorevoli sul rischio coronarico riducendolo in modo significativo.

In ambito mediterraneo la qualità e salubrità degli alimenti non rappresenta certo un deterrente al mantenimento di una dieta efficace

RIASSUNTO

Gli aggiornamenti 2026 alle raccomandazioni alimentari per gli Americani hanno creato sconcerto e preoccupazioni per la salute della popolazione, per avere sovvertito la piramide alimentare proposta nel 1995 da Willet e seguita per gli ulteriori 30 anni e contrastano con i risultati del Progetto Nord Carelia che hanno permesso il transito della Finlandia da un Paese ad alto ad uno a basso rischio per cardiopatia ischemica. Le cosiddette diete sane, basate sulla piramide alimentare e studiate in un imponente studio inglese nel 2026 e tra quelle la Dieta Mediterranea, alla definizione della quale il Seven Countries Study diede un contributo decisivo, hanno dimostrato un aumento della speranza di vita fino a 3 anni negli uomini e donne. È molto significativo che tale aumento nella speranza di vita in uomini di età media studiati nelle aree italiane del Seven Countries Study abbia permesso già da molti anni di documentare un tale vantaggio della Dieta Mediterranea. La problematica è però anche di natura politico-industriale ed al di là della vessata questione, più puramente scientifica su bassi carboidrati e basso tenore in grassi saturi nella dieta per ridurre l'incidenza di cardiopatie ischemiche, certamente va considerata anche la qualità complessiva degli alimenti e non solo la composizione dei nutrienti, un altro tassello che si è appena aggiunto a questa controversia.

Parole chiave: *Raccomandazioni dietetiche Americane 2026, Piramide alimentare, Diete salutari; Dieta Mediterranea.*

Le Raccomandazioni Dietetiche per gli Americani 2026: un serio dissenso tra politica e scienza

sotto il versante preventivo, se non per gli aspetti del costo della spesa che premia il cibo confezionato di rapido consumo, piuttosto che cibi freschi, in linea con l'evoluzione sociale degli ultimi anni che ha trasformato i Paesi, prevalentemente contadini nel secolo scorso, in società postindustriali. Anche questo un ambito che apre a discussioni politico-industriali piuttosto che propriamente scientifiche.

Bibliografia

1. New dietary guidelines underscore importance of healthy eating, Jan 7, 2026 <https://newsroom.heart.org/news/releases-20260107-6915862>.
2. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2025-2030. 10th Edition. January 2026. Available at [Dietary Guidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov).
3. 2025 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2024. Scientific Report of the 2025 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Health and Human Services and Secretary of Agriculture. U.S. Department of Health and Human Services. <https://doi.org/10.52570/DGAC2025>.
4. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E, editors. The North Karelia project. 20 years results and experiences. Finland, Helsinki: National Public Health Institute. 1995; 1-363.
5. Jousilahti P, Laatikainen T, Salomaa V, et al. 40-year CHD mortality trends and the role of risk factors in mortality decline: the North Karelia project experience. *Glob Heart*. 2016; 11: 207-221.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-2381.
7. Mozaffarian D. The 2025-2030 Dietary Guidelines for Americans. *JAMA* 2026; 335(7): 575-577. doi: 10.1001/jama.2026.0283.
8. Miller M, Aggarwal M, Allen K, Bhattacharya R, Dastmalchi LN, Kris-Etherton PM, et al. A Clinician's Guide for Trending Cardiovascular Nutritional Controversies in 2026. *JACC Adv*. 2026; 5: 102591. doi: 10.1016/j.jacadv.2026.102591.
9. Giosuè A, Vitale M, Riccardi G. A critical evaluation of the 2025-2030 Dietary Guidelines for Americans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2026; 36(4): 104614. doi: 10.1016/j.numecd.2026.10461.
10. Abbasi J. What Nutrition Experts say about the New Dietary Guidelines for Americans. *JAMA* 2026 Mar 17; 335(11): 927-929. doi: 10.1001/jama.2026.0377.
11. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61: 1402S-1406S.
12. Keys A, Keys M. How to Eat Well and Stay Well. The Mediterranean Way; Doubleday & Co Inc: Garden City, NY, USA. 1975; 1-488.
13. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjevic BD, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand*. 1967; 460 (Suppl. S180): 1-392.
14. Keys A, Blackburn H, Menotti A, Buzina R, Mohacek I, Karvonen M, et al. Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation*. 1970; 41: 1-211.
15. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, et al. Seven Countries Study. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease; Harvard Univ Press: Cambridge, MA, USA; London, UK. 1980, 1-381.
16. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91: 535-546.
17. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 1986; 124: 903-915. Reprinted as Historic Article: *Am J Epidemiol*. 2017; 185: 1130-1142.
18. Pett KD, Kahn J, Willett WC, Katz DL. Ancel Keys and the Seven Countries Study: an evidence-based response to revisionist histories. White Paper Commissioned by The True Health Initiative, with emphasis on primary source material, historical records, and review/critique by Seven Countries Study Investigators 2017. <http://www.truehealthinitiative.org/>
19. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med*. 1995; 24: 308-315.
20. Menotti A, Kromhout D, Puddu PE, Alberti-Fidanza, Hollman P, Kafatos A, et al. Baseline fatty acids, food groups, a diet score and 50-year all-cause mortality rates. An ecological analysis of the Seven Countries Study. *Ann Med*. 2017; 49: 718-727.
21. Kromhout D, Menotti A, Alberti-Fidanza A, Puddu PE, Hollman P, Kafatos A, et al. Comparative ecologic relationships of saturated fat, sucrose, food groups and a Mediterranean food pattern score to 50-year

A. Menotti, P.E. Puddu

- coronary heart disease mortality rates among 16 cohorts of the Seven Countries Study. *Eur Clin Nutr.* 2018; 72: 1102-1110.
22. Puddu PE, Shivappa N, Menotti A, Hebert JR, Tolonen H, Kafatos A, et al. Energy-adjusted Dietary Inflammatory Index scores predict long-term cardiovascular disease mortality and other causes of death in an ecological analysis of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28: 1342-1350.
23. Menotti A, Puddu PE, Geleijnse JM, Kafatos A, Tolonen H. Dietary atherogenicity and thrombogenicity indexes predicting cardiovascular mortality: 50-year follow-up of the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024; 34: 2107-2114.
24. Lv Y, Song J, Ding D, Luo M, He FJ, Yuan C, et al. Healthy dietary patterns, longevity genes, and life expectancy: A prospective cohort study. *Sci Adv.* 2026; 12: 7559. doi: 10.1126/sciadv.ads7559.
25. Menotti A, Puddu PE, Catasta G. Lifestyle as determinant of all-cause mortality and age at death. A middle-aged male population followed-up 60 years until the survivors were aged 100 years *Aging Clin Exper Res.* 2021; 33: 3081-3098.
26. Menotti A, Puddu PE, Catasta G. Determinants of longevity and age at death in a practically extinct cohort of middle-aged men followed-up for 61 years. *Aging Clin Exper Res.* 2022; 34: 1247-1258.
27. Wu Z, Liu B, Wang X, Alessa H, Zeleznik OA, Eliassen AH, et al. Effect of low-carbohydrate and low-fat diets on metabolomic indices and coronary heart disease in U.S. individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2026; 87: 2764-2781. doi: 10.1016/j.jacc.2025.12.038.

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^{1*}, MARCO BUCCI^{2*}, WALTER AGENO³, MARCELLO ARCA⁴,
MAURIZIO AVERNA⁵, CARLO M. BARBAGALLO⁵, ALBERTO CORSINI⁶,
GIULIANA FORTUNATO⁷, FRANCESCA GHIRARDINI⁸, MATTEO PIRRO⁹,
PATRIZIA SUPPRESSA¹⁰, PAOLO ZAMBONI¹¹, MARIA GRAZIA ZENTI¹², ROMEO MARTINI⁸,
ALBERICO L. CATAPANO¹³, LAURA D'ERASMO^{4*}, LUIGI GENTILE^{14*}**

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Centro per le Malattie aterotrombotiche, Università di Firenze, Italia; ²Centro 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; ³Dipartimento di Medicina, Università di Padova;

⁴Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università La Sapienza di Roma, Italia;

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

⁶Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Italia;

⁷Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli, Italia;

⁸UOSD Angiologia AULSS 1 Dolomiti, Ospedale San Martino, Belluno;

⁹Dipartimento di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università di Perugia, Italia;

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

¹²Sezione Diabete e Malattie Metaboliche, Ospedale Pederzoli, Peschiera Del Garda, Verona, Italia;

¹³Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milan;

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

¹⁴Clinica Diabetologica, Ospedale di Asti, Italia

*Questi autori hanno contribuito in egual misura

Indirizzo per la corrispondenza

Alberico L. Catapano
alberico.catapano@unimi.it

R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, et al.

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

R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, et al.

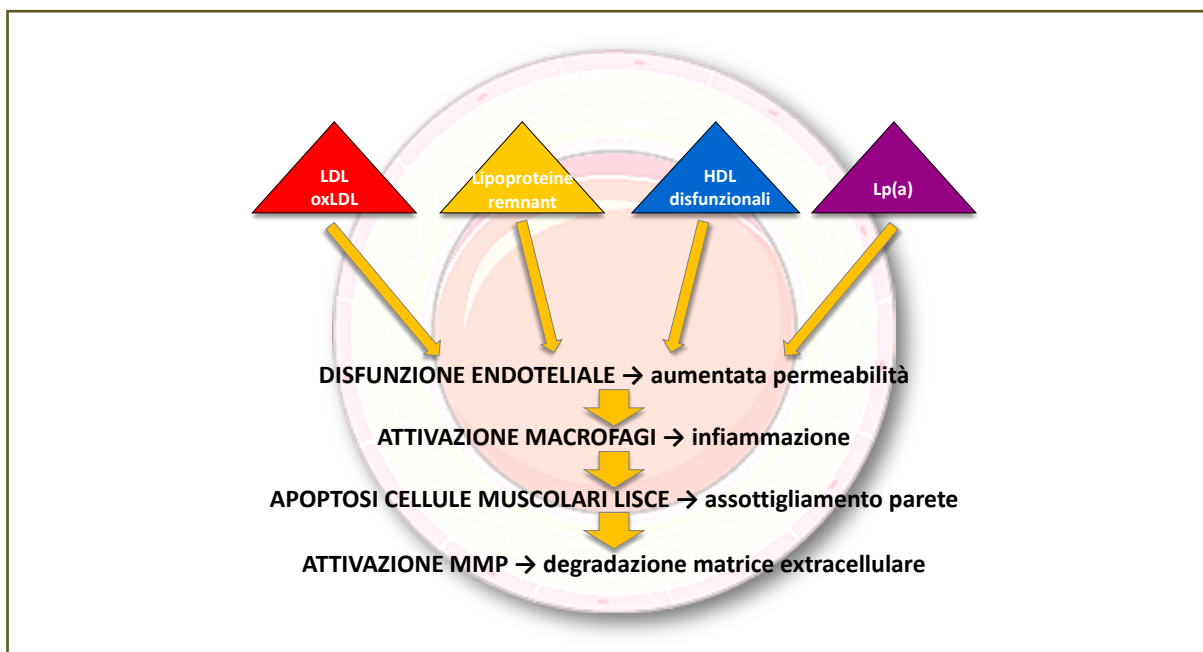


Figura 1 - Ruolo delle lipoproteine nella fisiopatologia dell'aneurisma dell'aorta addominale. Le lipoproteine a bassa densità (LDL/oxLDL), le lipoproteine remnant ricche di trigliceridi, le lipoproteine ad alta densità (HDL) disfunzionali e la lipoproteina(a) [Lp(a)] contribuiscono allo sviluppo dell'aneurisma 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'inflammation 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- α 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

R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, et al.

HDL inalterati (22). Questo difetto è caratterizzato da livelli plasmatici ridotti di apoA-I e di particelle pre- β -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 (≥ 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- κ 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 C1SD1, 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.

R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, et al.

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 I - 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
PCSK9	Degradazione del recettore delle LDL 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
ANGPTL3	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
apoC-III	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

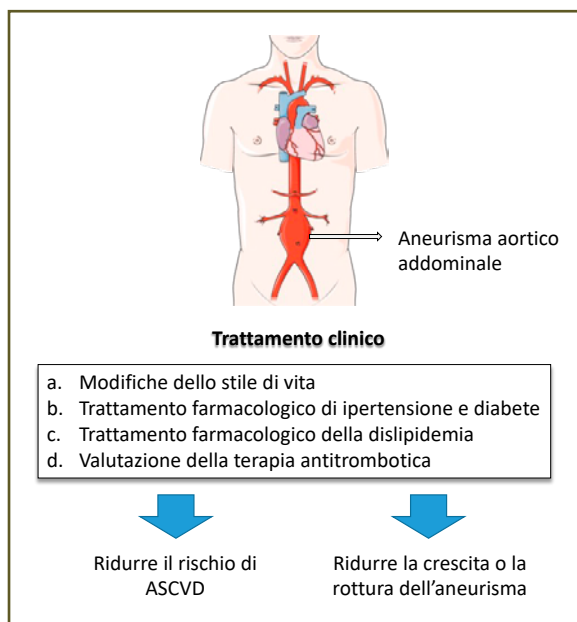


Figura 2 - Gestione medica contemporanea dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA). Rappresentazione schematica delle attuali strategie di gestione clinica dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale. Gli interventi raccomandati comprendono modifiche dello stile di vita, il trattamento farmacologico 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-

R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, et al.

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-

R. Marcucci, M. Bucci, W. Ageno, et al.

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-Sankyo, 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.

Lipidi e aneurisma dell'aorta addominale: Dalla fisiopatologia alla terapia

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. Golledge 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 aneurysm. *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, Strokes 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.

Lipidi e aneurisma dell'aorta addominale: Dalla fisiopatologia alla terapia

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, Teixeira-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.

PUNTO DI VISTA

DOPO LP(a)HORIZON: RIPENSARE IL RISCHIO ASSOCIATO ALLA LIPOPROTEINA(A) E GUARDARE OLTRE L'ATEROSCLEROSI

After Lp(a)HORIZON: Rethinking the Risk Associated with Lipoprotein(a) and Looking Beyond Atherosclerosis

ALBERICO L. CATAPANO

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

Un risultato negativo che richiede una lettura biologica, non semplicistica

I risultati preliminari dello studio Lp(a)HORIZON impongono una riflessione critica sul ruolo della lipoproteina(a) [Lp(a)] nella malattia cardiovascolare e, soprattutto, sulle condizioni nelle quali la sua riduzione può tradursi in un beneficio clinico. Secondo la comunicazione topline del 4 settembre 2026, pelacarsen ha ridotto significativamente le concentrazioni di Lp(a), ma lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione coronarica urgente in pazienti con malattia cardiovascolare accertata e Lp(a) elevata (1).

In attesa della presentazione completa dei risultati, il dato deve essere interpretato con

prudenza. Un risultato neutro di un singolo intervento farmacologico non equivale necessariamente alla confutazione del ruolo causale di Lp(a). Può invece indicare che la relazione tra biomarcatore, contesto metabolico, durata dell'esposizione, momento dell'intervento e beneficio terapeutico è più complessa di quanto ipotizzato. Saranno essenziali l'hazard ratio con il relativo intervallo di confidenza, l'entità assoluta e relativa della riduzione di Lp(a), la separazione temporale delle curve, l'aderenza e le analisi prespecificate per Lp(a), LDL-C e apolipoproteina B.

Lp(a) e LDL-C: indipendenza biologica, rischio integrato

Lp(a) è costituita da una particella simile alle LDL, contenente apolipoproteina B-100, le-

Indirizzo per la corrispondenza

Alberico L. Catapano
alberico.catapano@unimi.it

Dopo Lp(a)HORIZON: ripensare il rischio associato alla lipoproteina(a) e guardare oltre l'aterosclerosi

gata covalentemente all'apolipoproteina(a). Condivide con le LDL la capacità di attraversare la parete arteriosa e contribuire alla deposizione lipidica, ma possiede caratteristiche peculiari legate soprattutto al trasporto di fosfolipidi ossidati e alle conseguenti attività proinfiammatorie, procalcifiche e potenzialmente protrombotiche.

Le evidenze disponibili non consentono di affermare in modo assoluto che valori elevati di LDL-C siano necessari affinché Lp(a) diventi un importante fattore di rischio. Studi epidemiologici recenti sostengono piuttosto che Lp(a) e LDL-C conferiscano rischi indipendenti e additivi, anche durante trattamento con statine (2). È tuttavia plausibile che l'entità assoluta del rischio attribuibile a Lp(a) dipenda dal carico globale e cumulativo di lipoproteine contenenti apoB. Un'elevata concentrazione di LDL può favorire l'avvio e la progressione della lesione, creando un ambiente nel quale gli effetti di Lp(a) acquistano maggiore rilevanza clinica. Una riduzione precoce e sostenuta dell'LDL-C diminuisce invece il substrato aterogeno complessivo e può attenuare il rischio assoluto sul quale Lp(a) si innesta, senza necessariamente abolirlo (3).

Dall'ingresso delle LDL nell'intima al danno endoteliale e all'inizio dell'aterosclerosi

Le evidenze sperimentali indicano che il passaggio delle LDL attraverso un endotelio inizialmente ancora strutturalmente integro precede la formazione della lesione aterosclerotica. In modelli murini, il recettore endoteliale scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) e la proteina DOCK4 promuovono la transcytosis delle LDL verso l'intima. La delezione endotelio-specifica di SR-B1 o DOCK4 riduce l'ingresso e l'accumulo arterioso di LDL e limita lo sviluppo dell'aterosclerosi, fornendo una dimostrazione funzionale del fatto che il trasporto endoteliale delle LDL contribuisce alle fasi ini-

ziali della malattia (4). Dati sperimentali più recenti indicano inoltre ALK1 come ulteriore mediatore della transcytosis delle LDL: la sua neutralizzazione genetica o farmacologica riduce il trasporto endoteliale di LDL e l'accumulo lipidico arterioso (5).

Dopo l'ingresso nell'intima, una quota delle particelle contenenti apoB viene trattenuta attraverso l'interazione con i proteoglicani della matrice extracellulare. Secondo il modello "response-to-retention", questa ritenzione subendoteliale costituisce un evento iniziale e necessario dell'aterogenesi (6). Le LDL trattenute vanno incontro ad aggregazione e modificazioni ossidative o enzimatiche. I lipidi modificati attivano le cellule endoteliali, riducono la biodisponibilità dell'ossido nitrico, aumentano lo stress ossidativo e inducono l'espressione di molecole di adesione, tra cui VCAM-1 e ICAM-1. Ne conseguono adesione e migrazione dei monociti, differenziazione macrofagica, captazione delle lipoproteine modificate e formazione delle cellule schiumose e della stria lipidica.

Questa sequenza suggerisce una distinzione importante: l'LDL non deve necessariamente produrre prima una lesione macroscopica dell'endotelio per entrare nella parete; il suo trasporto e la successiva ritenzione possono verificarsi precocemente e contribuire essi stessi alla disfunzione endoteliale. Il "danno endoteliale" va quindi inteso soprattutto come alterazione funzionale – perdita delle proprietà vasodilatatrici, antinfiammatorie e antitrombotiche – che amplifica ulteriormente il reclutamento cellulare e la deposizione lipidica.

Ipotesi: livelli molto bassi di LDL-C riducono il terreno sul quale agisce Lp(a)

Lp(a) è essa stessa una particella contenente apoB e può attraversare e rimanere intrappolata nella parete arteriosa. Rispetto alle LDL, veicola inoltre apolipoproteina(a) e un carico particolarmente elevato di fosfolipidi ossidati, capaci di potenziare infiammazione, attivazione endote-

A.L. Catapano

liale e calcificazione. È quindi plausibile che Lp(a) agisca come fattore indipendente, ma che la rilevanza clinica dei suoi effetti sia maggiore quando trova una parete già esposta a un elevato flusso cumulativo di LDL e a processi di ritenzione, ossidazione e infiammazione.

Su queste basi può essere formulata l'ipotesi che concentrazioni di LDL-C molto basse, riducano in modo importante il rischio assoluto conferito da Lp(a). Il meccanismo non consisterebbe nella riduzione diretta di Lp(a), ma nella diminuzione del numero complessivo di particelle apoB che entrano e vengono trattene nell'intima, nella minore produzione di LDL modificate, nella preservazione della funzione endoteliale e nella riduzione del substrato infiammatorio necessario alla crescita della placca. In tale contesto, la componente di rischio specificamente attribuibile a Lp(a) potrebbe diventare quantitativamente più piccola e più difficile da modificare o dimostrare in un trial di prevenzione secondaria.

A sostegno epidemiologico, un'analisi condotta in EPIC-Norfolk e nella Copenhagen City Heart Study ha osservato che, in prevenzione primaria, l'associazione tra Lp(a) elevata ed eventi cardiovascolari risultava attenuata quando l'LDL-C corretto per il colesterolo contenuto in Lp(a) era inferiore a 2,5 mmol/L, circa 97 mg/dL (7). Non è stata però dimostrata un'interazione statistica significativa tra LDL-C e Lp(a). Il problema resta il valore assoluto del rischio conferito da Lp(a). Questi dati non provano quindi che basse LDL annullino il rischio di Lp(a), ma sono coerenti con una marcata riduzione del rischio assoluto quando viene eliminata gran parte del carico aterogeno concorrente (*Figura 1*).

Cosa può aver condizionato Lp(a)HORIZON

La popolazione di HORIZON presentava malattia cardiovascolare stabilita, Lp(a) di al-

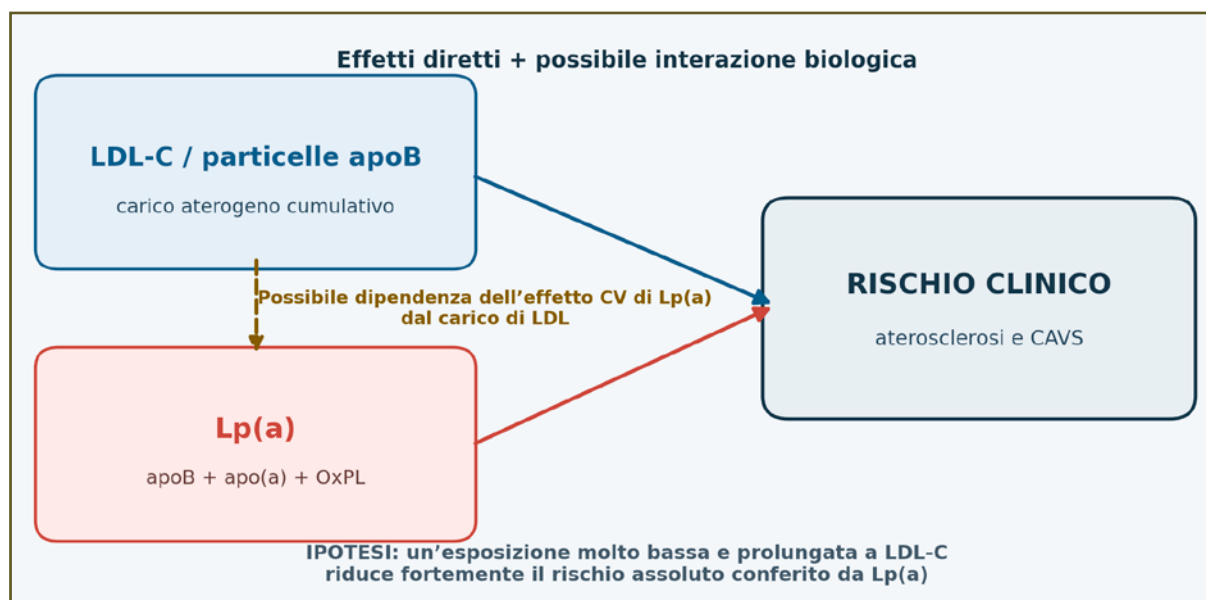


Figura 1 - Modello concettuale del rapporto tra Lp(a), LDL-C/particelle apoB e rischio clinico. La freccia tratteggiata da LDL-C verso Lp(a) indica la possibile dipendenza dell'entità dell'effetto cardiovascolare attribuibile a Lp(a) dal carico concomitante e cumulativo di LDL. Lo schema rappresenta un'ipotesi biologica da verificare e non implica che LDL-C elevato sia un prerequisito assoluto per l'azione di Lp(a).

Dopo Lp(a)HORIZON: ripensare il rischio associato alla lipoproteina(a) e guardare oltre l'aterosclerosi

meno 70 mg/dL e un LDL-C mediano basale di 65,7 mg/dL (8). Il controllo intensivo dell'LDL-C può avere ridotto in modo sostanziale il flusso di particelle LDL verso la parete, la ritenzione lipidica e il tasso residuo di eventi ancora modificabili attraverso la sola riduzione di Lp(a), diminuendo la dimensione dell'effetto clinico osservabile. Altre spiegazioni comprendono una riduzione di Lp(a) insufficiente in termini assoluti, una durata non adeguata rispetto al carico aterosclerotico accumulato, l'intervento in una fase troppo avanzata della malattia o differenze tra le proprietà biologiche della particella e la concentrazione misurata.

Per questa ragione, le analisi complete dovrebbero valutare l'effetto del trattamento secondo LDL-C e apoB basali e on-treatment, concentrazione iniziale e riduzione assoluta di Lp(a), precedenti eventi, diabete, funzione renale, infiammazione e fenotipo vascolare. Eventuali risultati nei sottogruppi dovranno comunque essere considerati esplorativi se l'interazione non era prespecificata o non risulterà statisticamente robusta.

Studi clinici di outcome e sulla stenosi aortica

La *tabella 1* riassume gli studi che possono chiarire se una riduzione più profonda e duratura di Lp(a), popolazioni differenti o endpoint valvolari producano risultati diversi. Per gli studi ancora in corso i valori medi o mediani basali non sono disponibili; le soglie di inclusione non devono essere confuse con le caratteristiche effettive della popolazione arruolata.

La stenosi aortica calcifica come fenotipo prioritario

La stenosi aortica calcifica rappresenta il secondo grande fenotipo clinico associato a Lp(a). Studi genomici e di randomizzazione mendeliana collegano le varianti di LPA, le concentrazioni di Lp(a) e i fosfolipidi ossidati alla calcificazione valvolare e allo sviluppo di stenosi clinicamente significativa. Lp(a) può trasportare fosfolipidi ossidati e autotaxina nel tessuto valvolare, favorendo infiammazione, segnalazione mediata da lisofosfatidilcolina e acido li-

Tabella 1 - Principali studi clinici dedicati alla riduzione di Lp(a) (9). Dati aggiornati al 5 settembre 2026. “Non pubblicato” indica che il valore basale della popolazione randomizzata non è disponibile nelle fonti pubbliche consultate; è riportata separatamente la soglia di inclusione.

Studio/Intervento	Popolazione e stato	Lp(a): basale o soglia	LDL-C basale	Endpoint principale
Lp(a)HORIZON Pelacarsen, ASO NCT04023552	8.323 con CVD stabilita; fase 3; topline negativa	Soglia ≥70 mg/dL (≈149 nmol/L); distribuzione basale completa da pubblicare	Mediana 65,7 mg/dL	MACE a 4 componenti
OCEAN(a)-Outcomes Olpasiran, siRNA NCT05581303	7.297 con ASCVD; fase 3; in corso	Soglia ≥200 nmol/L; valore basale non pubblicato	Non pubblicato	Morte coronarica, IM o rivascolarizzazione coronarica urgente
ACCLAIM-Lp(a) Lepodisiran, siRNA NCT06292013	ASCVD o alto rischio di primo evento; fase 3; in corso	Soglia ≥175 nmol/L; valore basale non pubblicato	Non pubblicato	MACE
Lp(a)FRONTIERS CAVS Pelacarsen, ASO NCT05646381	≈502 con stenosi aortica calcifica; fase 2; reclutamento	Soglia ≥175 nmol/L; valore basale non pubblicato	Non pubblicato	Progressione CAVS: ecocardiografia e calcio valvolare alla TC

A.L. Catapano

sofosfatidico, differenziazione osteogenica delle cellule interstiziali e deposizione di calcio.

Una meta-analisi di cinque coorti longitudinali, comprendente 710 pazienti con stenosi aortica, ha mostrato nel tertile superiore di Lp(a), rispetto al tertile inferiore, una progressione più rapida del 41% della velocità di picco transvalvolare e del 57% del gradiente medio; non è stata invece documentata una differenza significativa nella progressione dell'area valvolare (10). Queste associazioni non provano che la riduzione farmacologica di Lp(a) rallenti la malattia, ma forniscono un razionale diretto per Lp(a)FRONTIERS CAVS (Figura 2).

Sul piano clinico, un valore marcatamente elevato di Lp(a) dovrebbe quindi richiamare attenzione non soltanto sul rischio aterosclerotico, ma anche sul fenotipo valvolare. In presenza di soffio sistolico, dispnea, sincope, angina o altri elementi suggestivi, è indicata la valutazione ecocardiografica secondo la pratica clinica. Nei pazienti con stenosi già diagnosticata, velocità di picco e gradiente medio sono misure particolarmente riproducibili per il follow-up; la TC con quantificazione del calcio valvolare può integrare la valutazione nei casi appropriati.

Non vi sono tuttavia dati sufficienti per proporre uno screening ecocardiografico indiscriminato di tutti i soggetti con Lp(a) elevata.

Conclusioni

Lp(a)HORIZON non chiude la questione Lp(a), ma ne modifica i termini. Il risultato top-line non autorizza a ignorare l'ampia evidenza genetica ed epidemiologica, né a considerare automaticamente la riduzione di un biomarcatore equivalente a una riduzione degli eventi. L'impatto clinico di Lp(a) deve essere interpretato nel contesto del carico totale di particelle apoB, della durata dell'esposizione, della fase della malattia e del fenotipo considerato.

Un LDL-C elevato, ma può creare e alimentare il terreno biologico sul quale Lp(a) esprime la propria componente aterogena, infiammatoria e, forse, procalcifica. L'ipotesi proposta è che livelli bassi di LDL-C, riducano in modo importante il rischio assoluto conferito da Lp(a), pur senza necessariamente annullarlo. La riduzione intensiva dell'LDL-C rimane quindi essenziale nei soggetti con Lp(a) elevata, pur non costituendo una terapia specifica per Lp(a).

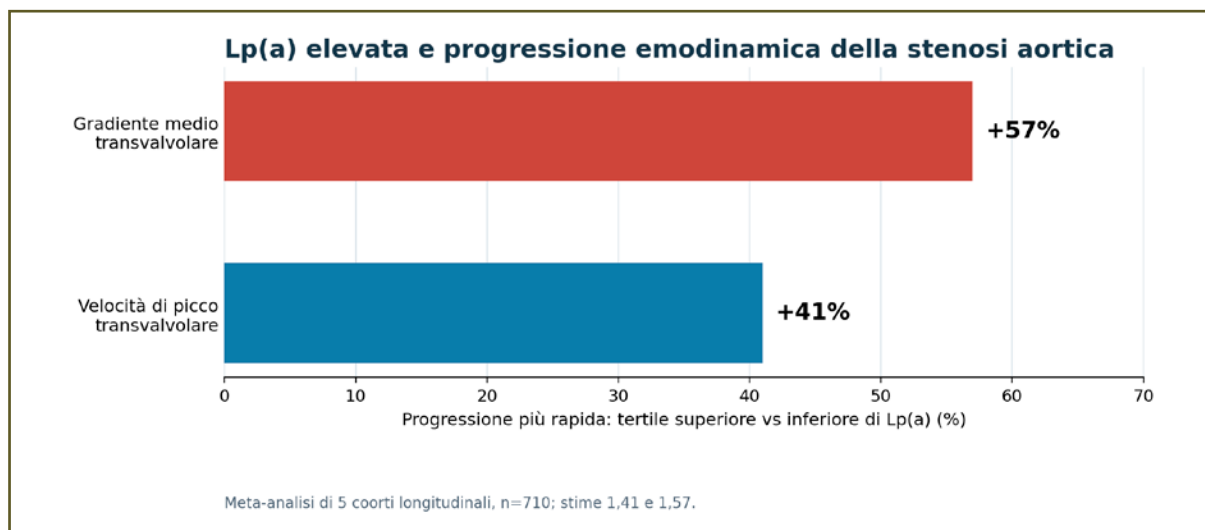


Figura 2 - Progressione emodinamica della stenosi aortica nei pazienti appartenenti al tertile superiore rispetto al tertile inferiore di Lp(a). Elaborazione originale dei risultati di Arsenault et al. (5).

Dopo Lp(a)HORIZON: ripensare il rischio associato alla lipoproteina(a) e guardare oltre l'aterosclerosi

Parallelamente, la stenosi aortica calcifica merita di assumere maggiore rilievo nella ricerca: un intervento iniziato prima che la calcificazione diventi autosufficiente, con endpoint anatomici ed emodinamici e un follow-up adeguato, potrebbe fornire una risposta differente da quella ottenuta sugli eventi aterotrombotici tardivi.

Bibliografia

1. Novartis. Lp(a)HORIZON Phase III topline results. Comunicato del 4 settembre 2026.
2. Bhatia HS, et al. Independence of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol for Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2025. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069556.
3. Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3925-3946.
4. Huang L, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature*. 2019; 569: 565-569. doi:10.1038/s41586-019-1140-4.
5. Lee S, et al. Genetic or therapeutic neutralization of ALK1 reduces LDL transcytosis and atherosclerosis. *Nat Cardiovasc Res*. 2023. doi:10.1038/s44161-023-00266-2.
6. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis. *Circulation*. 2007; 116: 1832-1844. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890.
7. Verbeek R, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low LDL cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J*. 2018; 39: 2589-2596. doi:10.1093/eurheartj/ehy334.
8. Cho L, et al. Design and rationale of the Lp(a)HORIZON trial. *Am Heart J*. 2025. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.019.
9. ClinicalTrials.gov: NCT05581303, NCT06292013 e NCT05646381; schede consultate il 5 settembre 2026.
10. Arsenault BJ, et al. Lipoprotein(a) and Calcific Aortic Valve Stenosis Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol*. 2024. doi:10.1001/jamacardio.2024.1882.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

ACC 2026

MANUELA CASULA

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

*Nel mese di marzo 2026, si è tenuto a New Orleans il meeting annuale
dell'American College of Cardiology (ACC)*

**Un obiettivo di LDL-C
più aggressivo potrebbe migliorare
la prevenzione cardiovascolare
secondaria: lo studio Ez-PAVE**

L'impiego più intensivo dei farmaci ipolipemizzanti per raggiungere un obiettivo più basso di colesterolo LDL (LDL-C) ha ridotto di circa un terzo l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nelle persone con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), secondo i risultati dello studio Ez-PAVE condotto in Corea del Sud.

I recenti aggiornamenti delle linee guida cliniche hanno abbassato l'obiettivo lipidico di LDL-C da meno di 70 mg/dL a meno di 55 mg/dL nei pazienti con ASCVD ad alto o altissimo rischio cardiovascolare. Tuttavia, questa modifica era stata introdotta sulla base di evidenze limitate, che non avevano confrontato direttamente i benefici dei due diversi obiettivi terapeutici. Per colmare questa lacuna, lo studio Ez-PAVE ha voluto verificare se un obiettivo di

LDL-C inferiore a 55 mg/dL fosse realmente più efficace rispetto al tradizionale obiettivo di 70 mg/dL.

Lo studio ha coinvolto oltre 3000 pazienti con ASCVD ad alto o altissimo rischio di un nuovo evento cardiovascolare, assegnati in modo casuale a una strategia terapeutica intensiva oppure a una strategia convenzionale. Tutti i partecipanti sono stati trattati secondo le raccomandazioni delle linee guida, utilizzando statine e, quando necessario, altri farmaci ipolipemizzanti come ezetimibe e gli inibitori di PCSK9.

Dopo tre anni di follow-up, i pazienti trattati con la strategia intensiva avevano raggiunto un valore mediano di LDL-C pari a 56 mg/dL, anche se il 39% non era riuscito a conseguire il goal previsto. Nel gruppo trattato secondo la strategia convenzionale il valore mediano era invece di 66 mg/dL. Nonostante questa differenza relativamente contenuta nei livelli di LDL-C, il gruppo sottoposto al trattamento intensivo ha registrato una riduzione del 33% del

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
manuela.casula@unimi.it

rischio di andare incontro all'endpoint composto primario, che comprendeva morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, qualsiasi procedura di rivascularizzazione o ricovero per angina instabile (hazard ratio 0,67; IC 95% 0,52-0,86).

Uno degli autori ha sottolineato che un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dal fatto che, durante il periodo dello studio, farmaci più recenti come inclisiran non erano disponibili in Corea del Sud e l'impiego degli inibitori di PCSK9 era limitato dalle politiche di rimborso, circostanza che ha permesso di evidenziare quanto sia possibile ottenere utilizzando soprattutto terapie consolidate.

D'altra parte, gli autori invitano a interpretare i risultati con prudenza. Lo studio era infatti in aperto, poiché i medici dovevano conoscere l'obiettivo terapeutico assegnato ai pazienti, ed è stato condotto esclusivamente in una popolazione dell'Asia orientale, aspetto che potrebbe limitarne l'applicabilità ad altre popolazioni. Inoltre, la differenza nei livelli di LDL-C effettivamente raggiunti dai due gruppi è risultata relativamente modesta, mentre la riduzione del rischio cardiovascolare osservata è stata superiore a quanto ci si sarebbe aspettato sulla base di tale differenza, una discrepanza che al momento non trova una spiegazione definitiva. Alla luce di queste considerazioni, lo studio EzPAVE rappresenta una solida conferma a favore di obiettivi più bassi di LDL-C nella prevenzione cardiovascolare secondaria, pur senza costituire una prova definitiva valida per tutte le popolazioni o un motivo per rinunciare al giudizio clinico nella gestione del singolo paziente.

Gli occhi possono rivelare se un paziente dovrebbe assumere una statina? Il trial CLAIR AI

Quasi un paziente su quattro senza una storia di malattia cardiovascolare soddisfa i criteri clinici per iniziare una terapia ipolipemizzante. È quanto emerge dal nuovo studio prospettico,

multicentrico e randomizzato CLAIR AI, che ha valutato un algoritmo di intelligenza artificiale in grado di analizzare le immagini della retina per stimare il rischio cardiovascolare.

Lo studio ha utilizzato un algoritmo sperimentale addestrato a identificare i pazienti con un rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) a 10 anni pari o superiore al 7,5%, secondo il calcolo basato sulle Pooled Cohort Equations, introdotte nelle linee guida sul colesterolo pubblicate nel 2013 dall'American College of Cardiology e dall'American Heart Association.

Lo studio ha coinvolto pazienti privi di una precedente diagnosi di ASCVD che si erano sottoposti a un esame della retina presso dieci centri statunitensi di oftalmologia e medicina generale. Sono stati esclusi coloro che assumevano già farmaci ipolipemizzanti o presentavano patologie oculari avanzate. Per tutti i partecipanti sono stati inoltre raccolti dati clinici, compresi pressione arteriosa e profilo lipidico, necessari a calcolare il rischio cardiovascolare a 10 anni.

L'analisi su 847 soggetti ha evidenziato che il 26,3% dei partecipanti presentava un rischio di ASCVD a 10 anni pari o superiore al 7,5%. Il sistema di intelligenza artificiale applicato all'analisi delle immagini retiniche è risultato in grado di identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare con un'elevata accuratezza, ottenendo risultati molto simili a quelli forniti dal metodo tradizionale delle Pooled Cohort Equations, che rappresenta lo standard di riferimento. L'algoritmo ha infatti raggiunto una sensibilità del 91,1% (IC 95%: 87,4-94,4) e una specificità dell'86,2% (IC 95%: 83,5-88,6). Il valore predittivo positivo è risultato pari al 70,2%, mentre quello negativo ha raggiunto il 96,4%. La capacità discriminativa complessiva, misurata come area sotto la curva (AUC), è stata del 96%, e oltre il 94% delle immagini raccolte nei dieci centri partecipanti è risultato di qualità sufficiente per essere analizzato dall'algoritmo.

M. Casula

Il vaccino contro l'herpes zoster associato a una riduzione dei principali eventi cardiovascolari

La vaccinazione contro l'herpes zoster è risultata associata a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di altri esiti cardiovascolari nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Negli ultimi anni si è accumulato un numero crescente di evidenze che suggeriscono come il vaccino contro l'herpes zoster possa offrire una protezione anche nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori. Alla luce dell'elevato carico rappresentato dalle malattie cardiovascolari, soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio, il gruppo di ricerca ha voluto verificare se questa associazione fosse confermata anche nei pazienti con una malattia aterosclerotica già documentata.

Lo studio, di tipo retrospettivo, ha utilizzato i dati della banca dati statunitense TriNetX e ha incluso pazienti di età pari o superiore a 50 anni ai quali era stata diagnosticata una ASCVD tra il 1° gennaio 2018 e il 1° gennaio 2024. Sono stati esclusi i soggetti con malattie autoimmuni o con precedenti complicanze legate all'herpes zoster prima della data di inclusione nello studio. Per rendere confrontabili i gruppi, i ricercatori hanno applicato un metodo di propensity score matching, bilanciando caratteristiche come età, sesso, etnia, abitudine al fumo e principali comorbidità. L'analisi finale ha incluso 275.304 pazienti vaccinati contro l'herpes zoster e un identico numero di soggetti non vaccinati. La popolazione complessiva era costituita per circa il 60% da uomini, per il 76% da persone di etnia caucasica e per l'11% da persone di etnia afroamericana.

I risultati hanno mostrato che la vaccinazione era associata a una riduzione del 46% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (hazard ratio [HR] 0,54; IC 95% 0,52-0,55). Inoltre,

nei soggetti vaccinati è stata osservata una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (HR 0,39; IC 95% 0,38-0,41), di infarto miocardico incidente (HR 0,73; IC 95% 0,70-0,76) e di ictus (HR 0,73; IC 95% 0,70-0,77).

L'effetto favorevole della vaccinazione è emerso anche per altri esiti cardiovascolari. Rispetto ai pazienti non vaccinati, il gruppo vaccinato ha infatti mostrato un rischio inferiore di tromboembolia venosa incidente (HR 0,63; IC 95% 0,60-0,67), di scompenso cardiaco (HR 0,67; IC 95% 0,62-0,73) e di fibrillazione o flutter atriale (HR 0,70; IC 95% 0,67-0,72).

Gli autori sottolineano che, pur considerando i limiti degli studi osservazionali, l'entità dell'associazione riscontrata è molto più marcata rispetto a quella emersa negli studi osservazionali condotti su altri vaccini, come quello antinfluenzale. Se i risultati fossero spiegati esclusivamente dal fatto che le persone vaccinate tendono a essere complessivamente più sane o più attente alla propria salute, ci si aspetterebbe un effetto analogo anche negli studi sul vaccino contro l'influenza. Poiché l'associazione osservata con la vaccinazione contro l'herpes zoster appare decisamente più consistente, è plausibile che il vaccino riduca realmente la vasculopatia correlata alla riattivazione del virus e il conseguente stato infiammatorio che accompagna l'infezione.

Una possibile spiegazione biologica dei risultati suggerisce che la vaccinazione prepara il sistema immunitario a riconoscere il virus e potrebbe attenuare la gravità dell'infezione qualora questa dovesse comunque manifestarsi, limitando così la cascata infiammatoria che ne consegue. Il beneficio cardiovascolare potrebbe quindi derivare sia dalla prevenzione dell'infezione sia dalla riduzione dello stress fisiologico associato ai casi di herpes zoster che si verificano nonostante la vaccinazione.

Notizie dall'American College of Cardiology 2026

Gli inibitori di PCSK9 riducono il colesterolo LDL e gli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete: il trial VESALIUS-CV

I pazienti con diabete che non hanno ancora ricevuto una diagnosi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) potrebbero trarre beneficio dal trattamento con l'inibitore di PCSK9 evolocumab, raggiungendo livelli di colesterolo LDL (LDL-C) significativamente inferiori rispetto agli obiettivi attualmente raccomandati dalle linee guida. È quanto emerge da una sottoanalisi dello studio clinico VESALIUS-CV.

Questi risultati potrebbero modificare la pratica clinica. Attualmente evolocumab viene impiegato soprattutto nei pazienti con aterosclerosi già nota, mentre questa analisi prende in considerazione una popolazione diversa, costituita da soggetti con diabete ad alto rischio cardiovascolare ma senza una diagnosi documentata di ASCVD. Proprio questa caratteristica rende lo studio particolarmente innovativo e potenzialmente rilevante per la gestione della prevenzione primaria.

Nello studio originale, i pazienti trattati con evolocumab hanno raggiunto dopo 96 settimane un valore medio di LDL-C pari a 44 mg/dL, rispetto ai 105 mg/dL osservati nel gruppo placebo. Tale riduzione si è mantenuta stabile per almeno cinque anni di follow-up.

L'importante abbassamento del LDL-C si è tradotto anche in un beneficio clinico significativo. Dopo cinque anni, i pazienti trattati con evolocumab hanno presentato una riduzione relativa del 31% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori a tre componenti, comprendenti morte coronarica, infarto miocardico e ictus ischemico. L'incidenza di questi eventi è stata del 5% nel gruppo trattato rispetto al 7,1% nel gruppo placebo, una differenza risultata statisticamente significativa ($p = 0,009$). Un risultato analogo è stato osservato anche considerando un endpoint composito più ampio, che includeva, oltre ai tre eventi principali, anche la necessità di una rivascolarizzazione guidata dall'ischemia. In questo caso l'incidenza a cinque anni è stata del 7,6% tra i pazienti trattati con evolocumab e del 10,5% tra quelli che avevano ricevuto placebo, confermando una riduzione relativa del rischio pari al 31%. Anche la mortalità è risultata inferiore nel gruppo trattato. La mortalità cardiovascolare è stata del 2,6% con evolocumab rispetto al 4% con placebo, mentre la mortalità per tutte le cause si è attestata rispettivamente al 7,8% e al 10,1%.

In futuro sarà necessario riconsiderare gli obiettivi terapeutici anche nei pazienti ad alto rischio in prevenzione primaria, valutando goal più ambiziosi rispetto a quelli attualmente raccomandati.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

EAS 2026

MANUELA CASULA

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

Nel mese di maggio 2026, si è tenuto ad Atene il meeting annuale della European Atherosclerosis Society (EAS).

Ipercolesterolemia familiare pediatrica: la nuova Consensus EAS

In occasione del Congresso, è stato presentato il nuovo Consensus Statement EAS sull'ipercolesterolemia familiare (FH) in bambini e adolescenti, che aggiorna le raccomandazioni del 2015.

Il documento sottolinea che l'FH continua a essere largamente sottodiagnosticata e sotto-trattata. In Europa, secondo l'EAS, meno del 10% dei bambini affetti viene attualmente identificato. La presenza di alterazioni vascolari già durante l'infanzia rafforza l'argomento a favore di una diagnosi e di un trattamento precoci.

Il nuovo documento propone criteri diagnostici aggiornati, con l'obiettivo di migliorare la sensibilità diagnostica, incoraggia il ricorso al test genetico e suggerisce di considerare l'avvio della terapia ipolipemizzante anche intorno ai 6 anni di età, in funzione del fenotipo e del rischio individuale. Vengono inoltre proposti

obiettivi LDL-C più bassi rispetto al precedente consenso, resi possibili dalla disponibilità di un numero maggiore di terapie ipolipemizzanti.

Il principio che emerge è quello della riduzione dell'esposizione cumulativa a LDL-C: quanto maggiore è la durata dell'esposizione a concentrazioni elevate di LDL-C, tanto maggiore sarà il rischio cardiovascolare nel corso della vita.

Inclisiran: una strategia basata sull'intervento precoce aumenta nettamente il raggiungimento dell'obiettivo di LDL-C: il trial VICTORION-Difference

Nello studio VICTORION-Difference, l'aggiunta di inclisiran a una terapia ipolipemizzante individualmente ottimizzata ha consentito all'84,9% dei pazienti di raggiungere il proprio goal di LDL-C a 90 giorni, rispetto al 31,0% con la sola ottimizzazione terapeutica.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
manuela.casula@unimi.it

Uno dei messaggi più rilevanti riguarda non soltanto l'efficacia farmacologica dell'inibizione di PCSK9, ma anche il problema dell'inerzia terapeutica e del mancato raggiungimento dei goal di LDL-C. Lo studio VICTORION-Difference, di fase 4, ha randomizzato 1770 adulti a rischio cardiovascolare alto o molto alto a una strategia basata su inclisiran oppure a una terapia ipolipemizzante individualmente ottimizzata. Quest'ultima prevedeva, quando necessario, l'intensificazione con rosuvastatina fino al raggiungimento del goal individuale o della dose massima tollerata.

Il risultato principale è stato particolarmente netto: a 90 giorni, il 84,9% dei pazienti trattati con inclisiran aveva raggiunto il proprio obiettivo di LDL-C, rispetto al 31,0% nel gruppo sottoposto alla sola ottimizzazione della terapia. L'odds ratio per il raggiungimento del goal è risultato pari a 12,09 ($p < 0,001$).

Il vantaggio si è mantenuto nel tempo. A 360 giorni, la riduzione media dell'LDL-C rispetto al basale era del 59,5% con inclisiran, contro il 24,3% con la terapia individualmente ottimizzata, con una differenza tra i gruppi di circa 35 punti percentuali.

Particolarmente interessante anche il dato relativo alla tollerabilità: gli eventi avversi muscolo-correlati sono stati riportati nell'11,9% dei pazienti trattati con inclisiran rispetto al 19,2% nel gruppo di controllo. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza.

I dati suggeriscono che il problema del mancato raggiungimento del goal LDL-C non dipende esclusivamente dalla potenza dei singoli farmaci. La velocità e la modalità con cui la terapia viene intensificata sono altrettanto importanti. Una strategia che prevede l'introduzione precoce di una terapia altamente efficace può ridurre il periodo durante il quale il paziente rimane esposto a concentrazioni di LDL-C superiori all'obiettivo. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti ad alto e molto alto rischio, nei quali il principio "lower for longer" assume un'importanza crescente.

Il dato sugli eventi muscolari è inoltre clinicamente interessante, soprattutto nella gestione dei pazienti che riferiscono sintomi durante la terapia con statine. Non dimostra che inclisiran debba sostituire le statine, ma suggerisce che una strategia basata su meccanismi complementari può contribuire a mantenere l'intensificazione ipolipemizzante anche nei pazienti nei quali la terapia convenzionale è difficilmente ottimizzabile.

Olezarsen: riduzione dell'85% del rischio di pancreatite nell'ipertrigliceridemia severa: trial CORE e CORE2

Nei pazienti con trigliceridi ≥ 880 mg/dL, l'inibizione di APOC3 con olezarsen ha ridotto dell'85% il rischio relativo di pancreatite acuta.

L'ipertrigliceridemia severa rappresenta una condizione nella quale il trattamento non è finalizzato esclusivamente alla riduzione del rischio aterosclerotico, ma anche alla prevenzione della pancreatite acuta. L'analisi presentata ad Atene ha riunito 455 pazienti con trigliceridi basali ≥ 880 mg/dL, corrispondenti a circa 10 mmol/L. I dati provenivano dagli studi di fase 3 CORE e CORE2.

A sei mesi, la dose di olezarsen 80 mg ha determinato una riduzione dei trigliceridi, rispetto a placebo, del 66%; con 50 mg la riduzione è stata del 59%. Complessivamente, l'85% dei pazienti trattati con olezarsen ha raggiunto un valore di trigliceridi < 10 mmol/L.

Il dato più rilevante riguarda tuttavia gli eventi clinici: il trattamento ha determinato una riduzione relativa dell'85% degli eventi di pancreatite acuta rispetto al placebo ($p < 0,001$). Secondo l'analisi presentata, il numero necessario da trattare per prevenire un caso di pancreatite in un anno era circa 9.

Rimane tuttavia più complessa la questione del ruolo di queste terapie nella prevenzione dell'aterosclerosi. La riduzione dei trigliceridi e delle lipoproteine ricche in trigliceridi è biolo-

M. Casula

gicamente plausibile come strategia per ridurre il rischio cardiovascolare residuo, ma l'entità del beneficio cardiovascolare di olezarsen dovrà essere definita da studi con endpoint cardiovascolari.

È inoltre importante distinguere la gestione dell'ipertrigliceridemia severa dalla più comune ipertrigliceridemia moderata, nella quale la priorità rimane la valutazione complessiva del rischio cardiovascolare e il controllo dei fattori modificabili, in particolare LDL-C, diabete, peso corporeo, dieta e consumo di alcol.

Enlicitide: l'inibitore orale di PCSK9 raggiunge una riduzione dell'LDL-C superiore al 60%: il trial CORALreef AddOn

Un nuovo inibitore orale di PCSK9 potrebbe offrire un'alternativa alle formulazioni iniettive nei pazienti che non raggiungono il goal LDL-C con statine e altri farmaci orali. I dati di fase 3 su enlicitide, molecola sperimentale somministrata una volta al giorno, mostrano infatti una marcata efficacia ipolipemizzante quando il farmaco viene aggiunto alla terapia con statina.

Nel trial CORALreef AddOn sono stati randomizzati 301 pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto, già in trattamento con statine ma non a target, a enlicitide 20 mg, acido bempedoico, ezetimibe oppure alla combinazione di acido bempedoico ed ezetimibe. Dopo 56 giorni, la riduzione media dell'LDL-C rispetto al basale è stata del 64,6% con enlicitide, contro il 6,3% con acido bempedoico, il 27,8% con ezetimibe e il 36,5% con la combinazione dei due farmaci. Enlicitide è risultato significativamente superiore a tutti i comparatori ($p < 0,001$ per ciascun confronto).

L'effetto non si è limitato all'LDL-C. Sono state osservate riduzioni significativamente maggiori anche di ApoB e colesterolo non-HDL. Inoltre, il 78,2% dei pazienti trattati con enlicitide ha raggiunto contemporaneamente una riduzione dell'LDL-C $\geq 50\%$ e un valore < 55 mg/dL,

rispetto al 20% con la combinazione acido bempedoico/ezetimibe. I risultati sono coerenti con quelli dello studio CORALreef Lipids, nel quale enlicitide aveva determinato una riduzione dell'LDL-C del 57,1% a 24 settimane rispetto al basale, con una differenza rispetto al placebo di 55,8 punti percentuali.

Il gene editing di PCSK9 produce una marcata e prolungata riduzione dell'LDL-C: il trial Heart-2

Una singola infusione di VERVE-102 ha determinato, alla dose più elevata, una riduzione dell'88% dei livelli di PCSK9 e del 62% dell'LDL-C.

Lo studio di fase 1b ha arruolato 35 pazienti con ipercolesterolemia, inclusi soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o malattia coronarica prematura. I partecipanti hanno ricevuto una singola infusione endovenosa di VERVE-102 a dosi comprese tra 0,3 e 1,0 mg/kg. L'effetto è risultato dose-dipendente: alla dose di 1,0 mg/kg, la riduzione media di PCSK9 è stata dell'88%, mentre quella dell'LDL-C ha raggiunto il 62%, corrispondente a una riduzione assoluta di circa 78 mg/dL. Nel sottogruppo con almeno un anno di follow-up, la riduzione è risultata sostanzialmente persistente; in 15 partecipanti il follow-up ha raggiunto almeno 12 mesi.

Il profilo di sicurezza iniziale non ha evidenziato tossicità dose-limitanti. Sono state osservate prevalentemente reazioni infusionali di entità lieve-moderata e aumenti transitori delle transaminasi; è stato inoltre riportato un caso di polmonite ab ingestis in un partecipante con malattia da reflusso gastroesofageo.

VERVE-102 introduce un paradigma terapeutico radicalmente diverso rispetto alle attuali strategie di riduzione del colesterolo. Statine, ezetimibe, anticorpi monoclonali anti-PCSK9 e inclisiran richiedono infatti una somministrazione ripetuta nel tempo; il gene editing mira invece a ottenere una modificazione permanente della funzione di PCSK9 dopo una singola

somministrazione. È proprio questa caratteristica a rappresentare contemporaneamente il principale vantaggio e la principale incognita. Una riduzione stabile dell'LDL-C potrebbe eliminare problemi di aderenza e persistenza terapeutica, ma un effetto irreversibile richiede standard di sicurezza estremamente elevati. I dati al momento disponibili derivano da un numero molto limitato di pazienti e da uno studio di fase iniziale.

Semaglutide ed esercizio fisico: dati preclinici suggeriscono maggiore perdita di massa grassa e migliore conservazione della massa magra

L'associazione tra semaglutide e attività fisica potrebbe ottimizzare la composizione corporea durante il trattamento dell'obesità. L'impiego degli agonisti del recettore del GLP-1 ha modificato profondamente il trattamento farmacologico dell'obesità. Rimane tuttavia aperta la questione relativa alla composizione della perdita di peso: una quota della riduzione ponderale indotta da semaglutide può infatti interessare anche la massa magra, rendendo particolarmente rilevante il ruolo dell'esercizio fisico nel preservare la funzione muscolare.

All'EAS 2026 sono stati presentati i risultati di uno studio sperimentale condotto in topi con obesità indotta dalla dieta, insulino-resistenza, disfunzione metabolica, steatoepatite associata

a disfunzione metabolica e aterosclerosi. Gli animali sono stati trattati per 14 settimane con semaglutide, esercizio fisico, la combinazione dei due interventi oppure nessun trattamento.

Semaglutide da sola ha determinato una riduzione della massa grassa pari a circa il 31%, accompagnata da una riduzione dell'11% della massa magra. L'associazione con l'esercizio ha prodotto una perdita di massa grassa ancora maggiore, pari a circa 45%, mentre la riduzione della massa magra è risultata più contenuta, circa 8%. Inoltre, soltanto la combinazione dei due interventi ha determinato un miglioramento significativo della forza di presa e del diametro delle fibre del gastrocnemio.

I risultati hanno inoltre suggerito effetti complementari sul metabolismo e sull'infiammazione: sia semaglutide sia la combinazione con esercizio hanno migliorato la sensibilità insulinica e il profilo lipidico, mentre l'associazione ha mostrato effetti più marcati sull'infiammazione del tessuto adiposo e del fegato, sulla steatosi epatica e sull'area delle lesioni aterosclerotiche nel modello sperimentale.

Il dato non può essere direttamente trasferito alla pratica clinica, essendo stato ottenuto in un modello murino. Tuttavia, rafforza un concetto sempre più rilevante nella gestione dell'obesità: l'obiettivo non dovrebbe essere soltanto la riduzione del peso corporeo, ma il miglioramento della composizione corporea e della funzione fisica.



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI

40° CONGRESSO NAZIONALE S.I.S.A.

21-23 • NOVEMBRE 2026



LAZISE (VR)

CONGRESSO TH LAZISE
HOTEL PARCHI DEL GARDA



SAVE
THE
DATE



