

Ipercolesterolemia e malattia renale cronica: fisiopatologia, diagnosi e trattamento alla luce delle nuove opzioni terapeutiche

In depth review

Aldo Franculli¹, Luca Di Lullo¹, Pasquale Saporito¹, Andrea Dello Strologo¹, Natascia Miani¹, Eleonora Bernabei¹, Vincenzo Barbera², Lorenzo D'Elia², Antonio Bellasi³, Paola Peverini¹

1 UOCA Nefrologia e Dialisi, Azienda USL Roma 6

2 UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale "L. Parodi – Delfino", Colferro

3 Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Regionale di Lugano, Ospedale Civico, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera



Aldo Franculli

Corrispondenza a:

Luca Di Lullo

UOC Nefrologia e Dialisi, Azienda USL Roma 6

Email: dilulloluca69@gmail.com

Tel: +39 0693278364

ABSTRACT

Con il termine "dislipidemia", comunemente utilizzato in senso generico, si fa riferimento a una condizione clinica caratterizzata da una alterazione dell'assetto lipidico in tutte le sue componenti: colesterolo totale (TOT-C), colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C), colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e trigliceridi (TG). Un disequilibrio di uno o più di questi parametri contribuisce all'incremento del rischio cardiovascolare, determinato in primis dall'accelerazione dei processi aterosclerotici.

Sono attualmente disponibili numerose opzioni terapeutiche per la gestione della dislipidemia, che spaziano da quelle più convenzionali – come gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi e inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo – fino ad arrivare a terapie di più recente introduzione, quali gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9i), i sequestranti degli acidi biliari, gli anticorpi monoclonali, gli integratori alimentari, gli inibitori della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo e i promotori dell'escrezione di LDL-C.

L'obiettivo di questa review è fornire una panoramica sistematica dei diversi trattamenti disponibili alla luce di due fattori fondamentali: l'ampio ventaglio di opzioni farmacologiche a disposizione e le recenti novità, in tema di prescrivibilità, che consentono anche allo specialista in nefrologia di prescrivere i farmaci di più recente introduzione.

PAROLE CHIAVE: inibitori della ANGPTL3, oligonucleotidi antisenso (ASO), inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo, dislipidemia, inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)

Introduzione

Con il termine “dislipidemia” si intende una condizione caratterizzata da livelli anormali di lipidi nel sangue e, più specificamente, da una riduzione dei livelli di colesterolo HDL accompagnata da un contestuale aumento dei trigliceridi, del colesterolo totale e del colesterolo LDL [1]. Questo assetto lipidico si associa significativamente a un aumentato rischio cardiovascolare, in virtù di un incremento del grado di aterosclerosi che, a sua volta, determina un’incidenza più elevata di malattia coronarica e, conseguentemente, una maggiore morbilità e mortalità per cause cardiovascolari, soprattutto nei pazienti con concomitante malattia renale cronica [2].

Interventi farmacologici come gli inibitori del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi e gli inibitori selettivi dell’assorbimento del colesterolo sono tradizionalmente impiegati nel trattamento della dislipidemia [3]. Tuttavia, pur essendo farmaci efficaci nel migliorare il profilo lipidico, il loro utilizzo è spesso limitato dall’insorgenza di effetti collaterali che possono ridurre l’aderenza del paziente alla terapia.

Alla luce di ciò, l’interesse verso lo sviluppo di nuovi farmaci ipolipemizzanti, caratterizzati da meccanismi d’azione innovativi e da favorevole rapporto costo/beneficio, è cresciuto in maniera esponenziale negli ultimi anni. In questa revisione, verrà presentato un quadro completo dei trattamenti attualmente disponibili, nonché di quelli di prossima introduzione, con particolare attenzione ai diversi meccanismi d’azione, all’efficacia e agli effetti collaterali.

Fisiologia, eziologia e fisiopatologia

Il fegato, noto per il suo ruolo centrale nel metabolismo lipidico, è l’organo principale responsabile della sintesi, dell’assorbimento e dell’escrezione di colesterolo e trigliceridi. Svolge una funzione cruciale nel mantenimento dell’omeostasi lipidica, un equilibrio che, se alterato a qualsiasi livello, conduce principalmente a un incremento dei livelli sierici di colesterolo LDL e a una concomitante riduzione di colesterolo HDL, favorendo la deposizione lipidica a livello dell’endotelio vascolare, soprattutto nei vasi arteriosi di calibro maggiore [4].

Nei pazienti con malattia renale cronica (CKD), le alterazioni del metabolismo lipidico presentano caratteristiche peculiari che contribuiscono al rischio cardiovascolare estremamente elevato in questa popolazione. Il pattern tipico di dislipidemia in CKD è caratterizzato da ipertrigliceridemia, riduzione del colesterolo HDL e presenza di particelle LDL piccole e dense, particolarmente aterogene. Queste anomalie derivano da un complesso interplay tra ridotta attività della lipoprotein lipasi (LPL), aumento delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL, IDL), stato infiammatorio cronico, stress ossidativo e alterazioni ormonali associate all’insufficienza renale. Inoltre, la ridotta espressione dei recettori LDL a livello epatico e l’accumulo di apolipoproteina C-III e ANGPTL3 favoriscono un rallentamento della clearance lipidica e un progressivo aggravamento del quadro aterogenico.

Il processo di sintesi ha inizio a livello dell’intestino tenue, dove l’assorbimento del colesterolo di origine alimentare, mediato principalmente dalla proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), porta successivamente alla sintesi dei chilomicroni. Queste lipoproteine a bassa densità e ampio diametro incorporano apolipoproteine (ApoB48), trigliceridi e colesterolo di derivazione alimentare. Dopo la sintesi, i cosiddetti “chilomicroni nascenti” vengono riversati nel sistema linfatico e, successivamente, nel circolo sanguigno, dove, grazie all’aggiunta di ApoC2 e ApoE da parte delle lipoproteine HDL, maturano diventando “chilomicroni maturi”. L’interazione tra la lipoprotein lipasi (LPL) endoteliale dei vasi dei tessuti adiposo e muscolare e ApoC2 consente l’idrolisi dei trigliceridi e la loro incorporazione nei tessuti. Successivamente, i chilomicroni interagiscono nuovamente con

le HDL, cedendo a queste ultime ApoC2, colesterolo non esterificato e fosfolipidi, in cambio di colesterolo esterificato. Il prodotto finale di questo processo, i cosiddetti “chilomicroni remnant”, raggiunge il fegato, dove, grazie all’interazione di ApoE con il recettore per le LDL (LDL-R), viene endocitato e smaltito (Figura 1) [5].

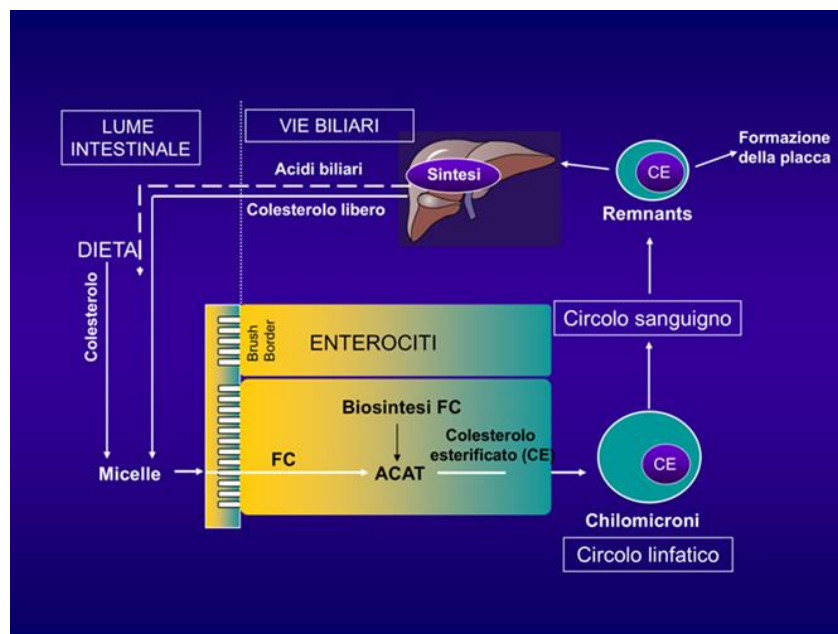


Figura 1. Metabolismo esogeno del colesterolo e assorbimento intestinale. Il diagramma rappresenta il processo di assorbimento e trasporto del colesterolo di origine alimentare (dietetico) e biliare nell’organismo. FC (Free Cholesterol): colesterolo libero, presente nelle micelle formate nel lume intestinale; CE (Cholesteryl Ester): colesterolo esterificato, forma in cui il colesterolo viene trasportato all’interno delle lipoproteine; ACAT (Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase): enzima presente negli enterociti che catalizza l’esterificazione del colesterolo libero (FC) in colesterolo esterificato (CE); Remnants: residui dei chilomicroni (chilomicron remnants) che, dopo aver ceduto trigliceridi ai tessuti, restano ricchi di colesterolo e vengono captati dal fegato; Chilomicroni (Chylomicrons): lipoproteine sintetizzate dagli enterociti per trasportare trigliceridi e colesterolo esterificato attraverso il sistema linfatico e successivamente nel circolo sanguigno; Brush Border: microvilli degli enterociti che aumentano la superficie di assorbimento nel piccolo intestino; Vie biliari: sistema di doti che trasporta gli acidi biliari e il colesterolo libero sintetizzati nel fegato fino al lume intestinale; Circolo linfatico: via attraverso la quale i chilomicroni entrano nel sistema circolatorio; Formazione della placca: accumulo di CE proveniente dai remnants che può contribuire all’aterosclerosi.

In aggiunta al colesterolo esogeno, di norma non sufficiente a soddisfare le necessità dell’organismo, il fegato svolge una funzione di sintesi endogena. Questa ha inizio con il trasferimento di due atomi di carbonio dal citrato al coenzima A per generare acetil-CoA, un processo catalizzato dall’enzima adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasi (ACL). Dalla condensazione di due molecole di acetil-CoA si forma acetoacetil-CoA, che a sua volta reagisce con un’ulteriore molecola di acetil-CoA per produrre 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Quest’ultimo, grazie all’azione dell’enzima HMG-CoA riduttasi, viene ridotto ad acido mevalonico.

L’aggiunta di due gruppi fosfato porta alla formazione del Δ^3 -isopentenil pirofosfato che, per condensazione di due molecole, genera il geranyl pirofosfato. Quest’ultimo, con l’aggiunta di un’ulteriore molecola di Δ^3 -isopentenil pirofosfato, forma il farnesil pirofosfato che, per condensazione tra due molecole, origina lo squalene. Lo squalene viene poi ciclicizzato in lanosterolo e, successivamente, demetilato per diventare colesterolo (Figura 2).

Il colesterolo così sintetizzato non può essere liberato direttamente in circolo, ma necessita di un

trasporto mediato dalle lipoproteine prodotte sempre a livello epatico. Tra queste, le VLDL (lipoproteine a bassissima densità) sono le prime a essere prodotte e immesse in circolo. Le VLDL incorporano apolipoproteine (ApoB100), trigliceridi, fosfolipidi e colesterolo esterificato. Una volta in circolo, seguono un processo simile a quello dei chilomicroni, maturando e interagendo con l'endotelio vascolare dei tessuti adiposo e muscolare per la cessione dei trigliceridi.

A seguito di una seconda interazione con le HDL, le VLDL si trasformano in lipoproteine a densità intermedia (IDL). Le IDL, ricche di colesterolo esterificato, raggiungono il fegato grazie all'interazione di ApoB100 e ApoE con il recettore per le LDL (LDL-R). La restituzione di ApoE a una HDL nascente consente la trasformazione delle IDL in LDL, che vengono in parte endocitate dal fegato e in parte immesse in circolo per fornire colesterolo ai tessuti periferici [6].

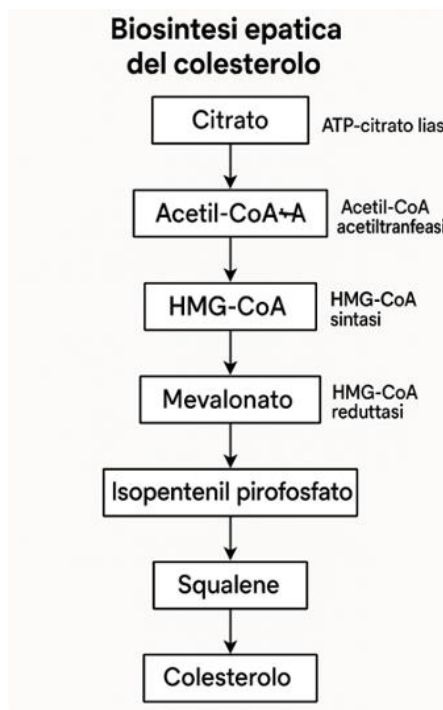


Figura 2. Biosintesi epatica del colesterolo. Schema che rappresenta le principali tappe della sintesi endogena del colesterolo a partire dal citrato nel fegato: **Citrato:** intermedio del ciclo di Krebs trasportato nel citosol come fonte di acetil-CoA; **ATP-citrato liasi:** enzima che catalizza la scissione del citrato in acetil-CoA e ossalacetato; **Acetil-CoA + A:** condensazione di due molecole di acetil-CoA per formare acetoacetil-CoA; **Acetil-CoA acetiltransferasi:** enzima che catalizza la reazione sopra; **HMG-CoA (3-idrossi-3-metilglutaril-CoA):** formato dall'aggiunta di una terza molecola di acetil-CoA ad acetoacetil-CoA; **HMG-CoA sintasi:** enzima che catalizza la formazione di HMG-CoA; **Mevalonato:** prodotto dalla riduzione di HMG-CoA; **HMG-CoA riduttasi:** enzima chiave e target delle statine; catalizza la conversione di HMG-CoA in mevalonato; **Isopentenil pirofosfato:** unità isoprenoide attivata, base per la sintesi di molecole più grandi; **Squalene:** precursore lineare del colesterolo ottenuto dalla condensazione di sei unità isoprenoidi; **Colesterolo:** prodotto finale dopo ciclizzazione dello squalene e rimozione di gruppi metilici.

Alla luce di questi complessi meccanismi di regolazione, le alterazioni del metabolismo lipidico possono essere ascritte, da un punto di vista fisiopatologico, sia a fattori ereditari (dislipidemia primaria) sia a fattori ambientali (dislipidemia secondaria). Tra i primi rientrano condizioni ereditarie ormai unanimemente riconosciute, come la sindrome da chilomicronemia familiare (FCS), l'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) e l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) [7] (Figura 3). I meccanismi coinvolti riguardano principalmente difetti di sintesi, trasporto o degradazione delle lipoproteine, con conseguente accumulo di lipidi nel sangue e accelerazione dei processi aterosclerotici.

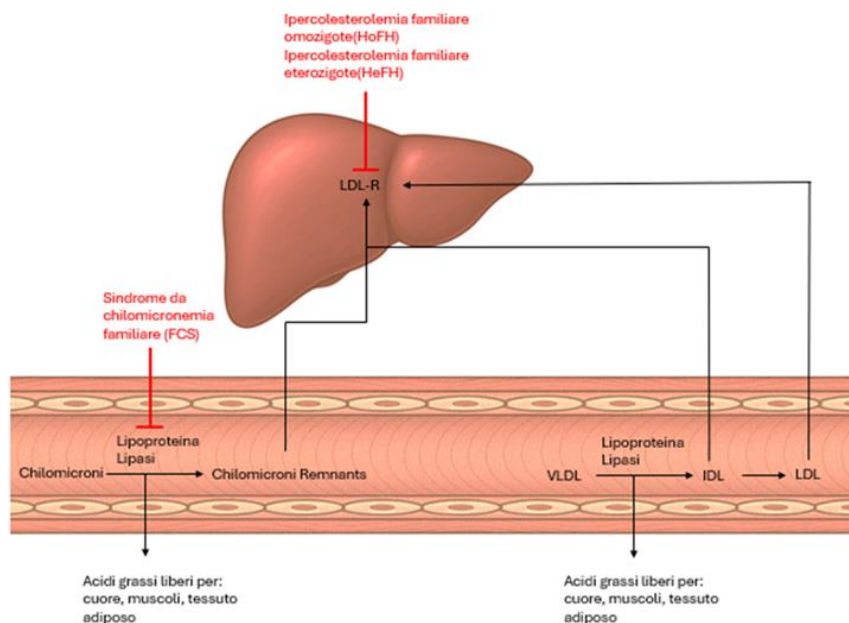


Figura 3. Fisiopatologia delle sindromi dislipidemiche ereditarie. Sindrome da chilomicronemia familiare (FCS): Malattia genetica rara caratterizzata da un'inibizione dell'attività della lipoprotein lipasi (LPL), enzima coinvolto nell'idrolisi e nell'internalizzazione cellulare (a livello del tessuto adiposo e muscolare) dei trigliceridi contenuti nei chilomicroni e nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL). I sintomi più comuni comprendono dolore addominale, nausea, affaticamento e, nei casi più gravi, pancreatite acuta. Alcuni pazienti possono presentare xantomi eruttivi (lesioni cutanee lipidiche) ed epatosplenomegalia (ingrossamento del fegato e della milza). Nei bambini, la malattia può essere asintomatica o manifestarsi con ritardo della crescita. La diagnosi si basa sull'identificazione di livelli molto elevati di trigliceridi nel sangue e sulla presenza di chilomicronemia. La conferma richiede l'analisi genetica per individuare mutazioni nel gene LPL. Il trattamento ha l'obiettivo di ridurre i livelli di trigliceridi e prevenire complicanze, in particolare la pancreatite. **Ipercolesterolemia familiare (FH):** Malattia genetica caratterizzata da un'inibizione dell'attività del recettore per le LDL (LDL-R), responsabile del legame e dell'internalizzazione di varie lipoproteine a livello epatico (lipoproteine a bassa densità – LDL; lipoproteine a densità intermedia – IDL; chilomicroni remnants). Può presentarsi in forma eterozigote (HeFH), meno grave e spesso asintomatica, o in forma omozigote (HoFH), molto rara ma anche significativamente più severa. A seconda del genotipo, la patologia si caratterizza per elevati livelli di colesterolo LDL nel sangue, presenza di xantomi, xantelasmi e arco corneale fin dalla giovane età, associati a un alto rischio cardiovascolare e cerebrovascolare. Il trattamento mira a ridurre i livelli di colesterolo LDL per prevenire o rallentare lo sviluppo di malattie cardiovascolari, mediante farmaci, modifiche dello stile di vita e, in alcuni casi, procedure mediche aggiuntive.

I fattori ambientali giocano un ruolo determinante nella fisiopatologia della dislipidemia secondaria, influenzando il metabolismo lipidico attraverso meccanismi che coinvolgono la regolazione della sintesi, del trasporto e della clearance delle lipoproteine. Un'alimentazione ricca di grassi saturi e acidi grassi trans riduce l'espressione dei recettori per le LDL (LDL-R) a livello epatico e promuove la produzione di VLDL, favorendo così l'accumulo di LDL circolanti, in particolare delle particelle piccole e dense (sdLDL), notoriamente più aterogene. Un elevato apporto di carboidrati semplici stimola la lipogenesi de novo, mentre una dieta povera di fibre e acidi grassi polinsaturi compromette la clearance del colesterolo LDL. La sedentarietà, associata a una riduzione dell'attività della lipoprotein lipasi (LPL) muscolare, contribuisce all'aumento dei trigliceridi plasmatici e a un decremento dei livelli di colesterolo HDL, effetti ulteriormente esacerbati dall'accumulo di tessuto adiposo viscerale. Quest'ultimo, attraverso la liberazione di acidi grassi liberi (FFA) e di adipocitochine proinfiammatorie come TNF- α e IL-6, induce insulino-resistenza e un'iperproduzione epatica di VLDL. Anche l'assunzione eccessiva di alcol favorisce l'ipertrigliceridemia attraverso l'aumento della sintesi epatica di trigliceridi, mentre il fumo di sigaretta riduce i livelli di HDL-C e favorisce l'ossidazione delle LDL, potenziandone l'aterogenicità. Il sonno insufficiente e lo stress cronico, attraverso l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'aumento dei livelli di

cortisolo, rappresentano ulteriori fattori ambientali che possono influire negativamente sull'equilibrio lipidico. Anche la malattia renale cronica rappresenta un importante fattore di rischio, poiché associata ad alterazioni del catabolismo delle lipoproteine contenenti ApoB e a una ridotta attività della lipoprotein lipasi e della lipasi epatica, compromettendo l'eliminazione dei trigliceridi e del colesterolo dal sangue.

Il ruolo della dislipidemia nell'aterosclerosi e nelle malattie cardiovascolari

La presenza di un quadro dislipidemico innesca una serie di eventi patologici immuno-mediati che portano allo sviluppo dell'aterosclerosi e, di conseguenza, a un incremento del rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ACVD). Quando il colesterolo in eccesso si accumula nella parete arteriosa, va incontro a ossidazione, stimolando le cellule endoteliali a produrre molecole di adesione intercellulare-1 (ICAM-1) e selectina Endoteliale (E-selectina) [15, 16].

Questa condizione richiama, tramite l'azione della proteina chemioattrattiva 1 (MCP-1), i monociti che aderiscono alla parete vascolare. Una volta migrati nell'intima arteriosa, i monociti si differenziano in macrofagi che fagocitano il colesterolo ossidato trasformandosi nelle cosiddette cellule schiumose (foam cells), le quali contribuiscono ulteriormente alla formazione della placca aterosclerotica [17, 18]. Parallelamente, viene rilasciata interleuchina-6 (IL-6), che alimenta il processo infiammatorio e l'ossidazione del colesterolo in un circolo vizioso [19, 20].

Nel tempo, la continua deposizione di foam cells e mediatori immunitari porta a un progressivo restringimento del lume vascolare, aumentando il rischio di infarto del miocardio (IM) ed ictus [21] (Figura 4). Appare quindi evidente come questa interazione ossidativo-immunitaria rappresenti un target fondamentale per lo sviluppo di nuove terapie mirate al controllo dei livelli sierici di colesterolo e alla prevenzione delle patologie cardiovascolari.

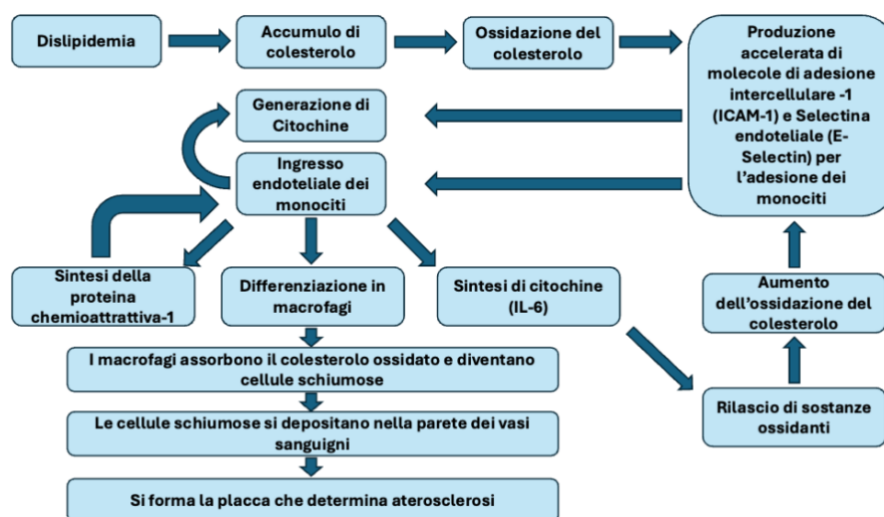


Figura 4. Meccanismi fisiopatologici coinvolti nella formazione di placche aterosclerotiche riconducibili ad ipercolesterolemia. Il diagramma illustra il processo mediante il quale la dislipidemia promuove l'aterosclerosi: l'accumulo di colesterolo nelle pareti arteriose porta alla sua ossidazione, stimolando la produzione di citochine proinfiammatorie e molecole di adesione endoteliale. Questo processo favorisce l'ingresso dei monociti attraverso l'endotelio, la loro differenziazione in macrofagi e la formazione di cellule schiumose (foam cells), che si accumulano nella parete vascolare contribuendo alla formazione della placca aterosclerotica. Acronimi: ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1): molecola di adesione cellulare che facilita l'adesione dei leucociti all'endotelio; E-Selectina (Endothelial Selectin): proteina di adesione espressa dalle cellule endoteliali attivate, coinvolta nel reclutamento dei leucociti; IL-6 (Interleuchina-6): citochina proinfiammatoria che amplifica la risposta infiammatoria locale; MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, qui indicata come proteina chemioattrattiva-1): proteina coinvolta nel richiamo dei monociti verso la zona di infiammazione.

Diagnosi

Essendo la dislipidemia una condizione a decorso silente, la diagnosi precoce si basa sull'esecuzione di esami ematochimici di screening, particolarmente raccomandati nelle popolazioni ad alto rischio. È fondamentale un'anamnesi familiare accurata per identificare eventuali condizioni genetiche, nonché un'analisi approfondita dei fattori di rischio per avviare tempestivamente le misure correttive appropriate. Anche l'anamnesi patologica remota riveste un ruolo essenziale per individuare quei pazienti candidabili a terapie di prevenzione primaria o secondaria. In alcuni pazienti con forme di dislipidemia grave o non adeguatamente trattata, possono manifestarsi segni e sintomi legati alle complicanze, quali xantomi cutanei, aterosclerosi, coronaropatia, arteriopatia periferica, ictus e insufficienza cardiaca. Lo strumento principale per la diagnosi e la valutazione del rischio è rappresentato dagli esami ematochimici, in particolare dall'analisi del profilo lipidico. I valori di riferimento devono essere interpretati in relazione all'età e alla storia clinica del paziente.

Opzioni terapeutiche attuali

Le statine

Le statine rappresentano una delle classi di farmaci più conosciute e utilizzate nella pratica clinica per la riduzione dei livelli di colesterolo LDL. La loro azione si basa sull'inibizione competitiva dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA- Reduttasi (HMG-CoA-reduttasi) enzima chiave nella via biosintetica del colesterolo. Nello specifico, tale enzima catalizza la conversione dell'HMG-CoA in acido mevalonico, un precursore fondamentale per la sintesi del colesterolo. Inibendo questa reazione, le statine riducono la produzione epatica di colesterolo e aumentano la clearance delle LDL, determinando una significativa riduzione delle concentrazioni plasmatiche di LDL-C (Figura 5) [8].

Sebbene rappresentino la terapia di prima linea per la gestione dell'ipercolesterolemia e per la riduzione del rischio cardiovascolare, il trattamento con statine non è privo di effetti collaterali. Tra questi figurano iperglicemia, aumento dei livelli plasmatici degli enzimi epatici e rischio di rhabdomiolisi, con sintomatologia muscolare caratterizzata da mialgie diffuse.

Questa sindrome clinica è conosciuta con l'acronimo di SAMS [22, 23]. Studi di genomica hanno inoltre evidenziato una possibile predisposizione genetica allo sviluppo di SAMS, associata alla presenza di varianti del gene TMEM9 (Transmembrane Protein 9) [24, 25]. Tentativi di ridurre il rischio di miolisi mediante l'integrazione di vitamina D hanno prodotto risultati inconcludenti. Inoltre, per il rischio di iperglicemia, i pazienti in terapia cronica con statine presentano un aumento del rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 [26].

Ezetimibe

L'ezetimibe esercita la sua azione farmacologica inibendo la proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Questa proteina, localizzata principalmente sulla membrana plasmatica apicale degli enterociti, è responsabile del trasporto del colesterolo attraverso la membrana per la successiva immissione in circolo. L'inibizione di NPC1L1 da parte dell'ezetimibe determina quindi un blocco dell'assorbimento del colesterolo a livello dell'intestino tenue (Figura 6) [27].

Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano la somministrazione combinata di statina ed ezetimibe alla luce dei risultati positivi emersi da diversi trials clinici. Nello studio RACING, circa 3.780 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) sono stati randomizzati a ricevere un regime terapeutico a intensità moderata, costituito dall'associazione ezetimibe/rosuvastatina, oppure una monoterapia con rosuvastatina ad alta intensità.

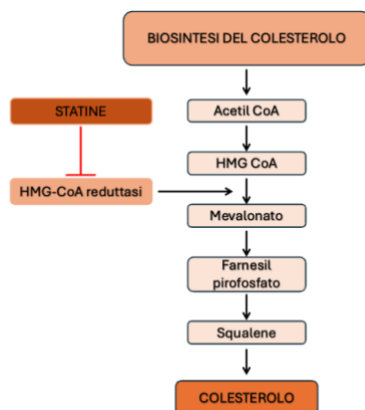


Figura 5. Meccanismo d'azione delle statine nella biosintesi del colesterolo. Il diagramma rappresenta la via biosintetica del colesterolo e il punto d'azione delle statine. La sintesi del colesterolo parte dall'acetil-CoA, che attraverso una serie di reazioni enzimatiche viene convertito in HMG-CoA (3-idrossi-3-metilglutaril-CoA) e successivamente in acido mevalonico grazie all'enzima HMG-CoA reduttasi, che costituisce il punto di controllo regolatorio della via. Le statine agiscono inibendo competitivamente la HMG-CoA reduttasi, riducendo così la produzione di mevalonato, un precursore essenziale per la sintesi del colesterolo. Ciò comporta una diminuzione della sintesi epatica di colesterolo e un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL (LDL-R) sulla superficie degli epatociti, migliorando la clearance delle LDL circolanti.

Dopo tre anni di trattamento, nel gruppo trattato con terapia combinata i livelli di LDL-C risultavano inferiori al target di 70 mg/dL nel 72% dei pazienti rispetto al 58% nel gruppo in monoterapia con rosuvastatina ($p < 0,0001$). Inoltre, la combinazione ha mostrato una migliore tollerabilità: la riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento per effetti avversi è stata necessaria in 88 pazienti del gruppo combinato, rispetto a 150 pazienti del gruppo in monoterapia, principalmente per una minore incidenza di intolleranza muscolare [28]. Pertanto, si può concludere che l'associazione ezetimibe/statina offre una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo LDL e una migliore tolleranza rispetto alla tradizionale monoterapia con statine. Per quanto riguarda la monoterapia con ezetimibe, gli effetti a lungo termine restano meno definiti e richiedono ulteriori studi. Tuttavia, lo studio EWTOPIA 75 ha mostrato risultati promettenti: i pazienti trattati con 10 mg di ezetimibe hanno registrato una riduzione dei livelli di colesterolo LDL del 25,9% e una diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari del 34% [29].

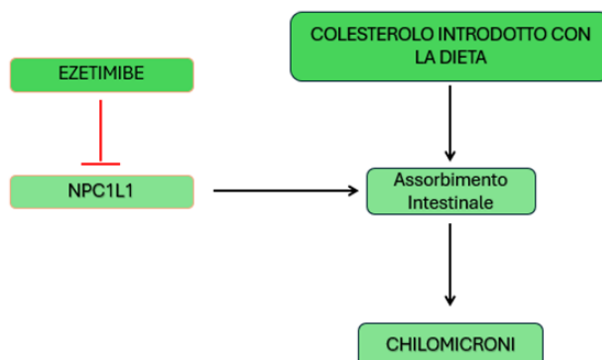


Figura 6. Meccanismo d'azione dell'ezetimibe nell'assorbimento intestinale del colesterolo. Il diagramma rappresenta il ruolo della proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) nell'assorbimento intestinale del colesterolo e il punto d'azione dell'ezetimibe. Il colesterolo introdotto con la dieta viene assorbito a livello dell'intestino tenue grazie al trasporto mediato da NPC1L1, situata sulla membrana apicale degli enterociti. Una volta assorbito, il colesterolo viene incorporato nei chilomicroni per l'immissione nel circolo linfatico e sanguigno. L'ezetimibe inibisce selettivamente NPC1L1, bloccando il trasporto del colesterolo alimentare attraverso la membrana enterocitaria e riducendo così la quota di colesterolo assorbito. Questo effetto comporta una diminuzione dei livelli di colesterolo totale e LDL-C nel sangue.

Acronimi: NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1): proteina trasportatrice del colesterolo localizzata sugli enterociti; LDL-C (Low-Density Lipoprotein Cholesterol): colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità.

Fibrati

L'azione dei fibrati si esplica attraverso l'attivazione dei recettori nucleari PPAR- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha), localizzati principalmente a livello epatico. Questi recettori regolano l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico. La loro attivazione induce una cascata di eventi molecolari che porta a un'aumentata degradazione dei trigliceridi e a un contemporaneo incremento della sintesi delle HDL.

In particolare, i fibrati stimolano la produzione della lipoprotein lipasi (LPL), enzima che idrolizza i trigliceridi presenti nelle lipoproteine ricche di trigliceridi, come le VLDL (very-low-density lipoproteins). Inoltre, riducono la produzione epatica di VLDL, contribuendo così ad una significativa riduzione dei trigliceridi circolanti (Figura 7).

Questo meccanismo d'azione è cruciale per il miglioramento del profilo lipidico complessivo, determinando la riduzione dei livelli di trigliceridi, del colesterolo lipoproteico ricco di trigliceridi (TRL-C, triglyceride-rich lipoprotein cholesterol) e della Lipoproteina(a) (Lp(a)). Contestualmente, stimolano l'ossidazione degli acidi grassi e aumentano la sintesi di LPL [30].

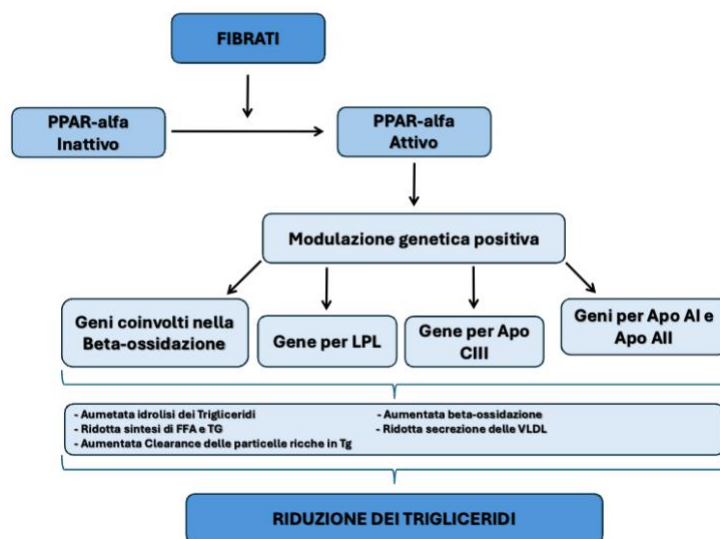


Figura 7. Meccanismo d'azione dei fibrati sulla regolazione genetica del metabolismo lipidico. Il diagramma illustra come i fibrati attivino il recettore nucleare PPAR- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha), che da stato inattivo passa a uno stato attivo, modulando positivamente l'espressione genica di numerosi target coinvolti nel metabolismo lipidico; Geni coinvolti nella beta-ossidazione: stimolano l'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri, con aumento dell'idrolisi dei trigliceridi, riduzione della sintesi di acidi grassi liberi (FFA, Free Fatty Acids) e trigliceridi (TG, Triglycerides), e maggiore clearance delle particelle ricche di trigliceridi; Gene per LPL (Lipoprotein Lipase): aumenta l'espressione dell'enzima lipoprotein lipasi, potenziando l'idrolisi dei trigliceridi presenti nelle VLDL e nei chilomicroni; Gene per Apo CIII: la soppressione dell'espressione di apolipoproteina CIII riduce la secrezione epatica di VLDL; Geni per Apo AI e Apo AII: stimolano la produzione di apolipoproteine AI e AII, principali componenti delle HDL, contribuendo all'aumento dei livelli di colesterolo HDL. L'effetto finale è una marcata riduzione dei trigliceridi plasmatici, con miglioramento del profilo lipidico complessivo.

Fenofibrato

Nello studio FIELD è stato valutato l'uso del fenofibrato in monoterapia in pazienti non precedentemente trattati con statine. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di LDL, trigliceridi (TG) e colesterolo totale. Le donne hanno evidenziato una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo totale sia dopo quattro mesi (14% contro 9.9% negli uomini) sia al termine dello

studio (9.5% contro 5.2% negli uomini). Analogamente, nelle donne si è osservata una maggiore riduzione dell'LDL a quattro mesi (16,5% contro 9.4% negli uomini) e alla fine dello studio (9.3% contro il 3,3% negli uomini). Complessivamente il fenofibrato ha ridotto la percentuale di pazienti con dislipidemia dal 42,7% al 23,9% nelle donne e dal 34,0% al 20,2% negli uomini [31].

Anche la terapia di combinazione con statina e fenofibrato si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli sierici di trigliceridi e colesterolo non-HDL, con una concomitante riduzione dei livelli di proteina C-reattiva [32].

Gemfibrozil

Il gemfibrozil è noto per inibire il metabolismo delle statine attraverso la via della glucuronidazione, agendo sui trasportatori CYP2C8 e OATP1B1. Questo meccanismo aumenta la concentrazione plasmatica delle statine e, di conseguenza, il rischio di effetti collaterali associati, come la SAMS (Statin-Associated Muscle Symptoms) [33]. Le statine con rischio maggiore di interazione sono la simvastatina, lovastatina e pravastatina [34].

Tra gli effetti avversi del gemfibrozil è riportata anche epatotossicità da attivazione cronica del PPAR- α , con alterazione dell'omeostasi dei fosfolipidi e degli acidi biliari. [35]. Per questi motivi, il gemfibrozil è ormai caduto in disuso nella pratica clinica.

Resine sequestranti degli acidi biliari

Le resine sequestranti sono utili nel trattamento della dislipidemia per la loro capacità di legare gli acidi biliari a livello intestinale, impedendone il riassorbimento. Questo legame porta alla formazione di un complesso insolubile che viene eliminato con le feci [39]. La riduzione della circolazione enteroepatica degli acidi biliari stimola il fegato a produrre nuovi acidi biliari dal colesterolo, abbassando così i livelli sierici di LDL-C.

Effetti collaterali comuni includono stipsi ed altri sintomi gastrointestinali (gastro-duodenite). Inoltre, queste resine possono interferire con l'assorbimento di farmaci come digossina, warfarin e ormoni tiroidei [40].

Acidi grassi Omega-3

Gli acidi grassi omega-3 sono polinsaturi presenti in diverse fonti alimentari: il pesce azzurro è ricco di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), mentre fonti vegetali forniscono acido alfa-linolenico (ALA). Questi acidi grassi riducono la sintesi epatica di trigliceridi mediante la diminuzione della produzione di VLDL e ne favoriscono il metabolismo. Inoltre, possiedono proprietà antitrombotiche e antinfiammatorie, con benefici a livello vascolare [47]. L'integrazione è particolarmente utile nei pazienti con ipertrigliceridemia grave e/o ad alto rischio cardiovascolare.

Nuove opportunità terapeutiche

Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9i)

La PCSK9 è una proteina epatica che si lega ai recettori per LDL (LDL-R) presenti sulla superficie degli epatociti, promuovendone la degradazione lisosomiale. Questo processo riduce il numero di recettori disponibili e aumenta i livelli plasmatici di LDL-C. La sintesi di PCSK9 è stimolata da fattori come dieta, glucagone, insulina, resistina e TNF- α [41].

Gli inibitori di PCSK9 impediscono la degradazione dei recettori LDL, favorendone il riciclo e aumentando la clearance del colesterolo LDL circolante (Figura 8) [11]. Dal 2015 sono stati approvati alirocumab ed evolocumab PCSK9i [42].

Alirocumab

Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG2 umanizzato che si lega alla PCSK9, impedendo l'interazione con i recettori LDL. La sua efficacia è stata valutata in molti studi. I pazienti presi in esame erano diabetici e dislipidemici, quindi a maggior rischio di sviluppo di disturbi metabolici e malattie cardiovascolari per incapacità con le terapie tradizionali di raggiungere i livelli target di LDL, HDL e Apo B [43]. Nello studio ODYSSEY DM-INSULIN, alirocumab è stato in grado di ridurre significativamente i livelli di LDL-C nei pazienti con Diabete Mellito I e II così come i livelli di Apo-B e il colesterolo non-HDL [44]. Come effetti collaterali Alirocumab è stato associato a lievi infezioni respiratorie e reazioni al sito di iniezione in una minoranza di pazienti.

Nello studio ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA, in cui sono stati messi a confronto pazienti in terapia con alirocumab e pazienti in terapia con fenofibrato, i dati hanno mostrato, nei pazienti diabetici con iperlipidemia mista, una riduzione del 33,3% del colesterolo non-HDL per il gruppo che utilizzava alirocumab rispetto al fenofibrato [45]. La riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C è risultata essere immediata e la risposta si è mantenuta nel lungo periodo sia con la somministrazione classica ogni due settimane, sia con la più recente formulazione (300 mg) a somministrazione mensile.

Evolocumab

Evolocumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato che blocca PCSK9, impedendone l'interazione con i recettori LDL, con conseguente incremento dei LDL-R. La sua efficacia è stata valutata nello studio FOURIER in pazienti diabetici e non. Evolocumab si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di colesterolo LDL del 57%, di Apo B del 48%, di colesterolo non-HDL del 50% e dei trigliceridi del 16% nei pazienti diabetici. Inoltre, si è osservata una riduzione del 27% del rischio di infarto, del 21% di ictus e del 22% di rivascolarizzazione coronarica [46].

Lo studio Fourier ha, inoltre, evidenziato nella coorte di pazienti con malattia renale cronica – pazienti con valori di filtrato glomerulare compreso tra 30 e 59 ml/min/1.73m²– una efficacia sovrapponibile a quella nei pazienti con funzione renale normale. Inoltre, dagli studi di farmacocinetica, si è dimostrato come nei pazienti in trattamento emodialitico non vi sia una sovraesposizione alla molecola aprendo, di fatto, all'impiego della molecola anche in questa popolazione di pazienti [46]. Anche nel caso di evolocumab, gli effetti collaterali si sono limitati a delle minime reazioni locali nel sito d'iniezione. Evolocumab prevede una somministrazione a cadenza bisettimanale, garantendo un'ottima compliance da parte del paziente. Inoltre, a differenza delle statine, evolocumab non determina un incremento dei livelli di emoglobina A1C nei pazienti diabetici.

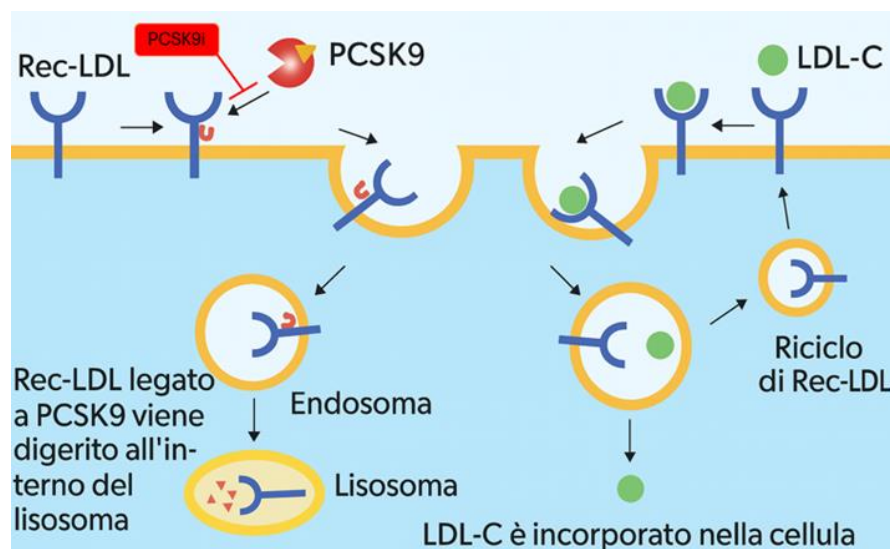


Figura 8. Meccanismo d'azione degli inibitori di PCSK9 (PCSK9i) sulla regolazione dei recettori per LDL. Il diagramma mostra il ciclo dei recettori per LDL (Rec-LDL) negli epatociti e il ruolo della proteina PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9) nel loro turnover. In condizioni normali, i Rec-LDL legano il colesterolo LDL (LDL-C) e, attraverso endocitosi, trasportano le particelle LDL all'interno della cellula. Dopo la liberazione del colesterolo nella cellula, i Rec-LDL vengono riciclati verso la membrana plasmatica per continuare a rimuovere LDL-C dal circolo. Quando PCSK9 si lega ai Rec-LDL, il complesso Rec-LDL-PCSK9 viene invece indirizzato verso i lisosomi, dove è degradato, riducendo così il numero di recettori disponibili per la clearance delle LDL-C. Gli inibitori di PCSK9 (PCSK9i), come alirocumab ed evolocumab, impediscono l'interazione tra PCSK9 e i Rec-LDL, favorendo il riciclo dei recettori e aumentando la rimozione di LDL-C dal sangue. Acronimi: PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9): enzima regolatore dei recettori per LDL; PCSK9i: inibitori di PCSK9, anticorpi monoclonali che bloccano PCSK9; Rec-LDL: recettore per lipoproteine a bassa densità; LDL-C: colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità.

Acido bempedoico

L'acido bempedoico è un agente ipolipemizzante indicato per la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Si presenta come un profarmaco, che viene convertito nella sua forma attiva (bempedoil-coenzima-A) dall'enzima acil coenzima A sintetasi a catena molto lunga 1 (ACSVL1). Una volta attivato, il bempedoil-CoA inibisce l'ATP-citrato liasi, un enzima chiave nella via biosintetica del colesterolo che catalizza la conversione del citrato in acetil-CoA (Figura 9). Questo meccanismo porta a un aumento dell'espressione dei recettori per LDL (LDL-R) e a una riduzione della sintesi epatica di colesterolo, migliorando la clearance delle LDL-C circolanti.

L'acido bempedoico si è dimostrato particolarmente utile nei pazienti intolleranti alle statine o che non raggiungono i target lipidici nonostante la terapia con statine a dosaggio massimo tollerato. Il profilo di tollerabilità è favorevole, con effetti collaterali contenuti tra cui lieve iperuricemia (dovuta a un'interazione con il trasportatore OAT1), infezioni del tratto urinario e un modesto incremento transitorio dei livelli sierici di creatinina [48]. L'efficacia del farmaco è stata valutata nello studio CLEAR HARMONY, studio randomizzato controllato che ha evidenziato una significativa riduzione dei livelli di LDL-C rispetto al placebo. Anche il profilo di sicurezza dell'acido bempedoico è risultato sovrapponibile a quello del placebo [49]. Inoltre, l'acido bempedoico ha dimostrato un effetto nella riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL-C quando somministrato in combinazione con statine o inibitori di PCSK9.

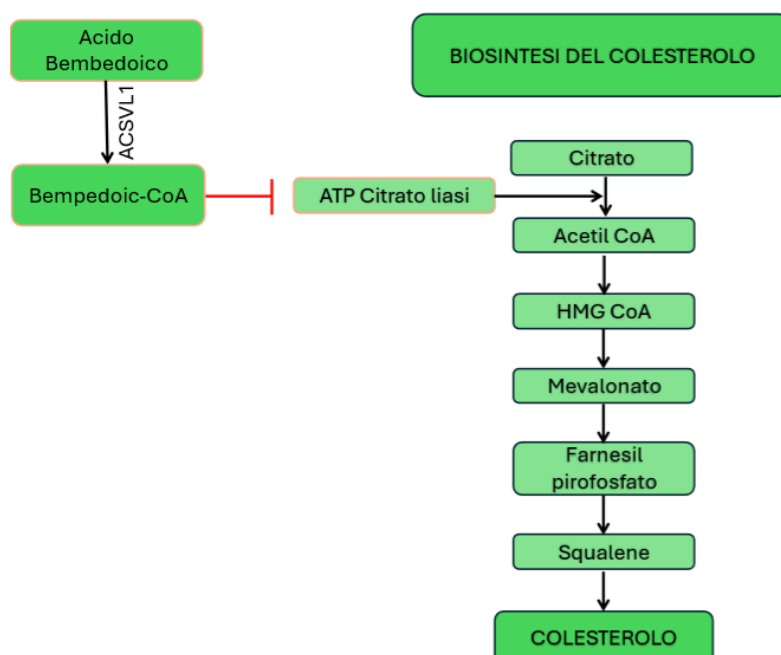


Figura 9. Meccanismo d'azione dell'acido bempedoico nella via biosintetica del colesterolo. Il diagramma illustra come l'acido bempedoico, un profarmaco, venga convertito nella sua forma attiva bempedoil-CoA dall'enzima ACSVL1 (acil coenzima A sintetasi a catena molto lunga 1). La forma attiva inibisce l'ATP-citrato liasi, un enzima chiave nella biosintesi del colesterolo che catalizza la conversione del citrato in acetil-CoA, precursore indispensabile per la sintesi del colesterolo. L'inibizione dell'ATP-citrato liasi riduce la produzione endogena di colesterolo nel fegato, stimola l'espressione dei recettori per LDL (LDL-R) e aumenta la clearance delle LDL-C circolanti. Questo meccanismo è particolarmente utile nei pazienti intolleranti alle statine o con livelli lipidici non a target nonostante la terapia statinica massimale. Acronimi: ACSVL1 (Acyl-CoA Synthetase Very Long Chain 1): enzima che attiva il bempedoico; ATP-citrato liasi: enzima che catalizza la conversione del citrato in acetil-CoA; LDL-C (Low-Density Lipoprotein Cholesterol): colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità; LDL-R (Low-Density Lipoprotein Receptor): recettore per LDL, responsabile della clearance del colesterolo LDL dal plasma.

Studio, Farmaco	N° pazienti	Meccanismo d'azione	Effetti positivi	Eventi avversi
CLEAR Harmony Clinical Trials, Acido Bempedoico	2230	Inibizione della ATP-Citrato-Liasi	Controllo della dislipidemia in pazienti intolleranti alle statine o che necessitano di una ulteriore riduzione di LDL-C associato alla massima dose tollerata di statine	Iperuricemia, Nasofaringite, Infezioni del tratto urinario, Gotta

Tabella 1. Studio Clear Harmony.

siRNA PCSK9

Inclisiran

Inclisiran è uno small interfering RNA (siRNA) che agisce interferendo con la sintesi dell'RNA messaggero codificante la proteina PCSK9, bloccandone la produzione. Grazie alla coniugazione con N-acetilgalattosammina, inclisiran viene veicolato in maniera selettiva al fegato, principale sito di sintesi della PCSK9 (Figura 10). Questo meccanismo conferisce al farmaco una maggiore efficacia e una riduzione del rischio di effetti collaterali sistemici [14, 50]. L'efficacia e la sicurezza di inclisiran sono state valutate in diversi studi di fase III: ORION-9, ORION-10 e ORION-11. Nello specifico, lo studio ORION-9 ha incluso pazienti con ipercolesterolemia familiare e livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dL nonostante la terapia con statine al massimo dosaggio tollerato. La somministrazione di inclisiran 284 mg al tempo zero, a 3 mesi e poi ogni 6 mesi ha portato a una riduzione del 48% dei livelli di LDL-C rispetto al placebo ($p < 0.0001$). Negli studi ORION-10 e ORION 11 sono stati arruolati rispettivamente 1561 e 1617 pazienti con ASCVD e livelli di LDL-C ≥ 70 mg/dL nonostante terapia ottimale con statine alla massima dose tollerata o con rischio equivalente a ASCVD e valori di LDL ≥ 100 mg/dL. In entrambi gli studi, i partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere inclisiran 284 mg o placebo, somministrati al momento dell'arruolamento, dopo 90 giorni successivamente ogni 6 mesi per un periodo totale di 540 giorni. Gli endpoint primari erano la variazione percentuale dei livelli LDL-C rispetto a placebo e rispetto al basale. Al giorno 510, inclisiran ha ottenuto una riduzione del LDL-C del 52% nello studio ORION-10 e del 50% nello studio ORION-11 ($p < 0.001$). La terapia con statine era presente nell'89.2% dei pazienti di ORION-10 e nel 94.7% di ORION-11. Gli eventi avversi registrati in questi studi sono stati generalmente lievi, prevalentemente reazioni locali al sito di iniezione, senza aumento significativo di eventi avversi gravi [51, 52].

Lerodalcibep

Lerodalcibep è un inibitore di PCSK9 di terza generazione che ha dimostrato di ottenere riduzioni consistenti e sostenute dei livelli di LDL-C in diverse popolazioni di pazienti, inclusi quelli con HeFH, ASCVD e HoFH. Nello studio LIBerate-HeFH, Lerodalcibep ha determinato una riduzione del LDL-C del 58,6% dopo 24 settimane di trattamento, il 68% dei pazienti ha raggiunto i target raccomandati

di LDL-C, accompagnati da una significativa riduzione dei livelli plasmatici di ApoB e Lp(a) [53].

Nello studio LIBerate-HoFH, condotto su pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, la riduzione di LDL-C è stata più modesta (-4,9% per lerodalcibep vs -10,3% per evolocumab), suggerendo una limitata efficacia del farmaco nei soggetti con ridotta espressione dei recettori per LDL.

Lo studio LIBerate-CVD ha mostrato una riduzione significativa di LDL-C del 62% a 52 settimane e un tasso di raggiungimento del target LDL-C <55 mg/dL superiore al 90%, evidenziando un'efficacia sostenuta nel tempo nei pazienti con ASCVD [54].

Il profilo di sicurezza di lerodalcibep è stato eccellente in tutti gli studi, con effetti avversi limitati a lievi reazioni cutanee al sito di iniezione e nessuna segnalazione di eventi avversi gravi.

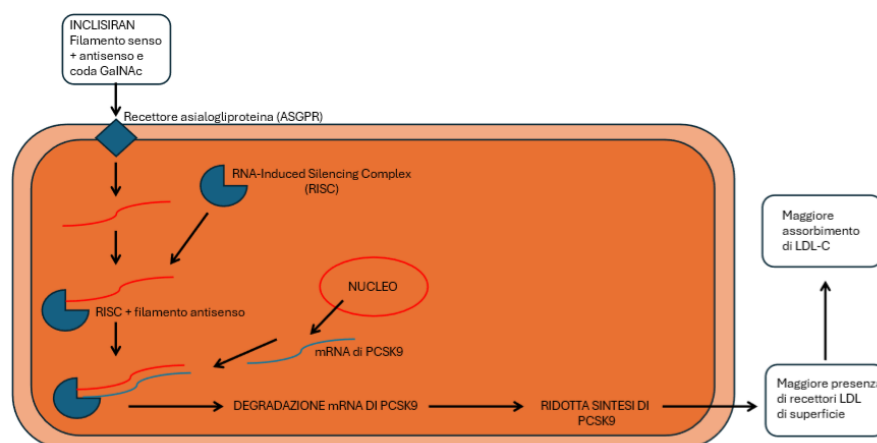


Figura 10. Meccanismo d'azione di Inclisiran (siRNA PCSK9). Il diagramma mostra come Inclisiran, uno small interfering RNA (siRNA), inibisce la sintesi della proteina PCSK9 a livello epatico. Inclisiran è coniugato con N-acetilgalattosammina (GalNAc), che consente il legame selettivo al recettore asialoglicoproteina (ASGPR) presente sugli epatociti, favorendo l'endocitosi del complesso. All'interno della cellula, Inclisiran viene caricato nel complesso proteico RISC (RNA-Induced Silencing Complex). Qui, il filamento antisenso guida il RISC al target, cioè l'mRNA di PCSK9, che viene degradato. La degradazione dell'mRNA impedisce la sintesi della proteina PCSK9, determinando una maggiore espressione dei recettori LDL (LDL-R) sulla superficie degli epatociti. Questo incrementa l'assorbimento di LDL-C dal sangue e riduce i livelli plasmatici di colesterolo LDL. Acronimi: siRNA (small interfering RNA): piccolo RNA interferente che silenzia specifici mRNA; GalNAc (N-acetilgalattosammina): molecola che media il targeting epatico; ASGPR (Asialoglycoprotein Receptor): recettore epatocitario per glicoproteine desialate; RISC (RNA-Induced Silencing Complex): complesso proteico che degrada l'mRNA target; PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9): proteina che regola il turnover dei recettori LDL; LDL-C (Low-Density Lipoprotein Cholesterol): colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità.

Farmaci in fase di sperimentazione

Apolipoproteina C-III (apoC-III) siRNA

L'apolipoproteina C-III (ApoC-III) è una proteina prodotta principalmente a livello epatico, la cui azione consiste nell'inibire l'attività della lipoprotein lipasi (LPL), riducendo così il catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi, come chilomicroni e VLDL. Inoltre, ApoC-III ostacola la captazione epatica dei remnanti di queste lipoproteine, inibendo l'interazione con i recettori epatici, e stimola la secrezione epatica di VLDL. Un'aumentata espressione di ApoC-III si osserva sia nelle dislipidemie primarie che in quelle secondarie.

La riduzione dell'espressione epatica di ApoC-III rappresenta quindi un target terapeutico strategico per il controllo della dislipidemia. In questo contesto, la terapia con siRNA anti-ApoC-III emerge come una delle novità più promettenti.

Studio, Farmaco	N° pazienti	Meccanismo d'azione	Effetti positivi	Eventi avversi
ORION-9 ORION-10 ORION-11, Inclisiran	3655	siRNA che agisce inibendo l'azione di mRNA per la sintesi di PCSK9 bloccandone la produzione e aumentato la presenza di LDL-R	Riduzione di LDL-C in tutte le popolazioni studiate dopo 510 giorni (-47,9%, -52,3%, -49,9%)	Bronchite lieve, Reazioni cutanee sul sito di iniezione
LIBerate-HeHF, Lerodal cibep	478	PCSK9i di terza generazione	Riduzione di LDL-C dopo 24 settimane (-58,6%); riduzione anche di ApoB (-45,6%) Lp(a) (-24,4%) con raggiungimento dei livelli target di LDL-C nel 68% dei pazienti	Lievi reazioni cutanee nel sito di iniezione
LIBerate-HoHF, Lerodal cibep	66	PCSK9i di terza generazione	Riduzione di LDL-C dopo 24 settimane -4,9% vs -10,3% con evolocumab. Nessuna differenza significativa tra i due trattamenti	Lievi reazioni cutanee nel sito di iniezione
LIBerate-CVD, Lerodal cibep	922	PCSK9i di terza generazione	Riduzione di LDL-C dopo 52 settimane -62% e raggiungimento di target LDL-C <55 mg/dl in >90% della popolazione	Lievi reazioni cutanee nel sito di iniezione

Tabella 2. Prospetto degli studi clinici riguardanti Inclisiran e Lerodal cibep.

Questa classe farmacologica utilizza un meccanismo simile a quello di Inclisiran per raggiungere selettivamente gli epatociti: un filamento di RNA interferente (siRNA) silenzia l'espressione genica di ApoC-III a livello epatico, determinando: riduzione della sintesi di ApoC-III; maggiore attività della LPL (grazie alla ridotta inibizione); un incremento della clearance di chilomicroni e VLDL; una conseguente riduzione dei livelli sierici di trigliceridi [55].

Plozasiran

Plozasiran è un agente interferente basato sul silenziamento genico che ha come bersaglio ApoC-III. È stato studiato in pazienti con iperlipidemia mista in uno studio di fase 2b che ha coinvolto un totale di 353 partecipanti randomizzati.

Alla settimana 24, plozasiran ha determinato riduzioni significative dei livelli di trigliceridi a digiuno, con variazioni percentuali medie di LDL-C rispetto al placebo pari a: -49,8% con dose trimestrale da 10 mg, -56,0% con dose trimestrale da 25 mg, -62,4% con dose trimestrale da 50 mg; -44,2% con dose semestrale da 50 mg. Il trattamento ha inoltre ridotto significativamente i livelli di APOC-III: -57,3% a 10 mg, -72,5% a 25 mg, -78,5% a 50 mg, accompagnati da riduzioni del colesterolo non-HDL e dell'Apo-B rispettivamente del 16,7 e 24,2%.

In termini di sicurezza, non sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici né alterazioni della conta piastrinica. Tuttavia, un peggioramento del controllo glicemico è stato riportato nel 10% del gruppo

placebo rispetto al 12% del con 10 mg trimestrali, 7% con 25 mg trimestrali, 20% con 50 mg trimestrali, 21% con 50 mg semestrali [56].

Un altro studio di fase 2b (SHASTA-2) ha confermato l'efficacia di plozasiran nei pazienti con ipertrigliceridemia grave, mostrando riduzioni dei livelli di trigliceridi del 74% e di ApoC-III del 78%. Anche in questo caso non sono stati segnalati eventi avversi significativi, e nessun paziente ha interrotto il trattamento [57].

Alla luce di questi dati, plozasiran si configura come una promettente opzione terapeutica, capace di ottenere riduzioni acute e sostenute dei livelli di trigliceridi e un miglioramento complessivo dei profili lipidici aterogenici. Restano tuttavia necessari studi di fase III per confermare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine.

Inibitori della proteina 3 simile all'angiopoietina (ANGPTL3i)

L'ANGPTL3 (proteina 3 simile all'angiopoietina) è una glicoproteina secreta principalmente dal fegato. La sua funzione consiste nell'inibire l'attività della lipoproteina lipasi (LPL) della lipasi endoteliale (EL) attraverso il legame della sua forma attiva con questi enzimi, causando la loro denaturazione e inattivazione. Questo effetto, analogo a quello dell'ApoC-III, comporta una riduzione del catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi, con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici.

Un'aumentata espressione di ANGPTL3 è stata associata a condizioni dislipidemiche sia primarie che secondarie. Al contrario, studi di popolazione hanno evidenziato che nei pazienti portatori di una mutazione loss of function (LOF) di ANGPTL3 vi è una riduzione del rischio cardiovascolare. In particolare, i portatori eterozigoti di mutazioni LOF hanno mostrato: una riduzione del 34% del rischio di malattia coronarica (CAD) rispetto ai non portatori; una diminuzione del 17% dei livelli di trigliceridi; una riduzione del 12% dei livelli di LDL-C [66].

Evinacumab

Sulla base del ruolo regolatorio di ANGPTL3, sono stati sviluppati inibitori di questa proteina come potenziali agenti terapeutici. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che si lega e inibisce ANGPTL3, risultando efficace nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare [12, 67]. Studi di fase 3 hanno dimostrato che evinacumab è in grado di ridurre i livelli di LDL-C del 47,1% dell'LDL-C nei pazienti con ipercolesterolemia familiare; ridurre i livelli plasmatici di trigliceridi dell'88.2% nei pazienti con ipertrigliceridemia [12]. Inoltre, non sono stati segnalati eventi avversi gravi associati al trattamento.

Inibitori della diacilglicerolo aciltransferasi (DGATi)

La diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT) è un enzima chiave nella sintesi dei trigliceridi e nella regolazione dell'omeostasi lipidica. DGAT catalizza l'ultimo passaggio della sintesi dei trigliceridi, favorendo la reazione tra diacilglicerolo (DAG) e acil-CoA per la formazione di trigliceridi e CoA libero. L'inibizione di DGAT rappresenta quindi un target terapeutico per ridurre la sintesi di trigliceridi e migliorare i profili lipidici nei pazienti con dislipidemia.

Pradigastat

Pradigastat è un inibitore selettivo di DGAT1 che ha dimostrato un effetto dose-dipendente nella riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi, chilomicroni e ApoB-48. Questa molecola si è rivelata potenzialmente utile per il trattamento di specifici sottotipi di dislipidemia, come la chilomicronemia familiare (FCS) [37]. Dal punto di vista della tollerabilità, pradigastat ha mostrato un buon profilo di sicurezza, con effetti collaterali limitati principalmente a lievi disturbi gastrointestinali.

Ervogastat

Ervogastat è un inibitore della diacilglicerolo aciltransferasi-2 (DGAT2i) che agisce bloccando la fase finale della sintesi dei trigliceridi. A differenza degli inibitori di DGAT1, ervogastat riduce i livelli di trigliceridi plasmatici senza indurre effetti collaterali gastrointestinali significativi [38]. Questo profilo lo rende un candidato interessante per future applicazioni terapeutiche nei disordini metabolici caratterizzati da ipertrigliceridemia.

Inibitori della proteina di trasferimento dei trigliceridi microsomiali

La proteina di trasferimento dei trigliceridi microsomiali (MTP) è un complesso eterodimerico situato nel lume del reticolo endoplasmatico di epatociti ed enterociti. È costituita da una subunità catalitica di 97 kDa e dalla proteina disolfuro isomerasi (PDI). La funzione principale di MTP è trasferire trigliceridi, esteri del colesterolo e fosfolipidi sulle apolipoproteine B nascenti (apoB-48 nell'intestino e apoB-100 nel fegato), facilitando così l'assemblaggio iniziale delle lipoproteine ricche di trigliceridi, come chilomicroni e VLDL.

Durante la biogenesi di queste lipoproteine, MTP fornisce il core lipidico essenziale che stabilizza le molecole di apoB, prevenendone la degradazione precoce tramite il sistema ubiquitina-proteasoma. La sua attività è quindi fondamentale per la secrezione efficiente delle lipoproteine contenenti apoB nel circolo sanguigno.

L'inibizione o la carenza di MTP, come osservato in condizioni genetiche rare quali l'abetalipoproteinemia (causata da mutazioni nel gene MTP), compromette profondamente l'assemblaggio e la secrezione di chilomicroni e VLDL. Ne conseguono una marcata riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi, accumulo intracellulare di lipidi (steatosi) e sindromi da malassorbimento con deficit di vitamine liposolubili (A, D, E, K).

Per queste ragioni, MTP rappresenta un target farmacologico strategico per il trattamento di dislipidemie severe. L'inibizione controllata della sua attività è alla base dell'efficacia di farmaci come lomitapide, impiegato nella gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), grazie alla sua capacità di ridurre la sintesi e la secrezione di VLDL e LDL-C.

Lomitapide

Lomitapide è un inibitore selettivo della proteina di trasferimento dei trigliceridi microsomiali (MTPi), essenziale per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti ApoB, come chilomicroni e VLDL. È indicato per il trattamento di pazienti con gravi dislipidemie, tra cui la sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) e l'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), con l'obiettivo di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo LDL.

Il suo meccanismo d'azione consiste nel legarsi e inibire MTP, bloccando così la formazione e la secrezione delle lipoproteine contenenti apolipoproteina B (ApoB) sia a livello intestinale che epatico.

Lo studio LOCHNES ha evidenziato che lomitapide è in grado di ridurre significativamente i livelli di trigliceridi (TG) e ApoB nei pazienti con FCS e HoFH. Inoltre, è stato osservato un incremento dei livelli di HDL-C. Il farmaco presenta un profilo di tollerabilità generalmente buono, con effetti collaterali modesti, prevalentemente di natura gastrointestinale [36].

Inibitori delle proteine di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETPi)

La proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) è una glicoproteina plasmatica che media lo scambio di lipidi tra le lipoproteine plasmatiche. In particolare, trasferisce gli esteri del colesterolo dalle particelle di HDL-C alle lipoproteine contenenti apolipoproteina B (ApoB), come

LDL-C e VLDL-C, in cambio di trigliceridi. Questa attività di scambio “scambio lipidico” riduce i livelli di HDL-C e favorisce l’arricchimento di LDL e VLDL con colesterolo, promuovendo la formazione di particelle LDL più piccole e dense (sdLDL), notoriamente più aterogene.

Alla luce delle funzioni, un’iperattività della CETP è stata associata a un aumento del rischio di aterosclerosi e malattie cardiovascolari (CVD). Gli inibitori della CETP (CETPi), bloccano questa proteina, determinando un incremento dei livelli plasmatici di HDL-C e una concomitante riduzione dei livelli di LDL-C. Tra i principali CETPi attualmente studiati vi sono CKD-519, obicetrapib, evacetrapib, torcetrapib e anacetrapib [58].

CKD-519

CKD-519 è un potente inibitore della CETP che ha dimostrato di ridurre l’attività della proteina del 63-83% con un conseguente incremento di HDL-C del 25-48%. Nonostante questi risultati promettenti, il profilo di sicurezza ha sollevato alcune preoccupazioni, con effetti avversi riportati come cefalea, ipertrigliceridemia, diarrea, nausea, vertigini, malattia parodontale, rinite allergica e aumento della creatinasi (CPK). Questi dati indicano la necessità di ulteriori studi per confermare la tollerabilità a lungo termine [59].

Obicetrapib

Obicetrapib rappresenta un altro promettente candidato tra i CETPi. In studi di fase 2 l’associazione di 10 mg di obicetrapib con 10 mg di ezetimibe ha prodotto una riduzione significativa dei livelli di LDL-C: 63,4% nel gruppo di terapia combinata, 43,5% in monoterapia, contro un 6,35% del gruppo placebo [60]. La combinazione ha inoltre migliorato in maniera marcata l’assetto lipidico aterogenico. In termini di sicurezza, non sono stati segnalati eventi avversi significativi, suggerendo un profilo di tollerabilità favorevole.

Evacetrapib e Torcetrapib

Studi clinici hanno mostrato che la somministrazione di evacetrapib e torcetrapib aumenta i livelli HDL-C rispettivamente del 125% e del 29% e quelli di apolipoproteina A1 (apoA1) del 99% e 50%. Tuttavia, è stato osservato un incremento della lipoproteina ApoC-III, con una maggiore percentuale di HDL contenenti ApoC-III (16,5% con torcetrapib e 18,4% con evacetrapib). Questo sottotipo di HDL-C è stato associato a un rischio cardiovascolare più elevato, suggerendo un possibile effetto controproducente [61]. Inoltre, torcetrapib è stato ritirato dallo sviluppo clinico a causa di effetti off-target, tra cui un aumento della pressione arteriosa e un incremento del rischio cardiovascolare.

Anacetrapib

Lo studio HPS3/TIMI55-REVEAL, che ha coinvolto 30.449 partecipanti con malattia aterosclerotica, ha valutato l’efficacia di anacetrapib (100 mg/die) rispetto al placebo in un follow-up medio di 4.1 anni. Anacetrapib ha ridotto l’incidenza di eventi coronarici maggiori del 9%, con un effetto ancora più marcato nel periodo post-studio (riduzione del 20%). Inoltre, ha aumentato i livelli medi di HDL-C di 43 mg/dL e ridotto il colesterolo non-HDL-C di 17 mg/dL. Il profilo di sicurezza è risultato buono, senza effetti avversi significativi sulla mortalità per cause non cardiovascolari [62].

Presi nel loro insieme, gli inibitori della CETP hanno mostrato risultati promettenti in termini di aumento di HDL-C e riduzione di LDL-C. Tuttavia, non tutti i CETPi hanno mantenuto queste promesse nella pratica clinica. Torcetrapib ed evacetrapib sono stati abbandonati a causa di effetti collaterali significativi e risultati clinici deludenti. Al contrario, anacetrapib e obicetrapib appaiono più promettenti, con un miglior equilibrio tra efficacia e sicurezza. Resta fondamentale comprendere meglio la qualità funzionale delle particelle HDL-C aumentate dai CETPi, poiché un incremento quantitativo di HDL-C non sempre si traduce in protezione cardiovascolare.

Terapie con oligonucleotidi antisenso (ASO)

Gli oligonucleotidi antisenso (ASO) sono brevi sequenze sintetiche di acidi nucleici a singolo filamento progettate per legarsi in modo complementare all'mRNA target. Questo legame porta alla formazione di un ibrido DNA-RNA che attiva l'enzima RNasi H1, il quale degrada selettivamente l'mRNA bersaglio. In questo modo viene impedita la traduzione dell'mRNA e la successiva sintesi proteica, riducendo l'espressione di specifiche proteine coinvolte nel metabolismo lipidico [13, 63].

AKCEA-APO(a)-LRx

AKCEA-APO(a)-LRx è un ASO mirato contro l'mRNA della lipoproteina(a) [Lp(a)], una lipoproteina contenente apolipoproteina(a) associata a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, tra cui infarto miocardico e stenosi valvolare aortica. In uno studio di fase 2 AKCEA-APO(a)-LRx ha ottenuto riduzioni significative dei livelli di Lp(a): 80% con una dose settimanale di 20 mg, 56% con una dose bisettimanale di 40 mg, 72% con una dose mensile di 60 mg. Tuttavia, gli outcome clinici cardiovascolari (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events) sono ancora in fase di valutazione in studi di fase avanzata [64].

Olezarsan

Olezarsan è un ASO che agisce sul silenziamento dell'mRNA dell'apolipoproteina C-III (ApoC-III), una proteina chiave che inibisce la lipoprotein lipasi (LPL) e favorisce la produzione epatica di VLDL, contribuendo all'ipertrigliceridemia. Lo studio BRIDGE-TIMI 73a ha dimostrato che olezarsan è un candidato promettente per la riduzione dei trigliceridi e di ApoC-III nei pazienti con ipertrigliceridemia moderata o grave. A sei mesi di trattamento, i risultati principali sono stati: riduzione dei trigliceridi: -49,3% (dose 50 mg) -53,1% (dose 80 mg); riduzione di ApoC-III plasmatico: -64,2% (dose 50 mg) -73,2% (dose 80 mg); riduzione del colesterolo non-HDL e di ApoB: non-HDL-C: -18,2% (50 mg), -25,4% (80 mg) ApoB: -9,9% (50 mg), -9,8% (80 mg).

In termini di sicurezza lo studio ha evidenziato riduzioni significative della conta piastrinica, pur senza casi gravi di trombocitopenia. Incrementi transitori degli enzimi epatici si sono verificati nel 47% dei pazienti trattati con 50 mg e nel 37% con 80 mg di olezarsan. Sono pertanto necessari studi di fase 3 per confermare la sicurezza a lungo termine e valutare l'impatto sugli outcome cardiovascolari [65].

Discussione e conclusioni

Negli ultimi anni, i progressi nella terapia della dislipidemia sono stati straordinari, grazie allo sviluppo di agenti farmacologici innovativi che offrono una maggiore efficacia e un miglior profilo di sicurezza rispetto alle terapie tradizionali. La disponibilità di molecole come lerodalcibep, plogasiran, pemafibrato e inclisiran sta trasformando radicalmente l'approccio al trattamento delle dislipidemie, permettendo una personalizzazione sempre più precisa della terapia in base al profilo lipidico e al rischio cardiovascolare individuale. Lerodalcibep, un inibitore di PCSK9 di terza generazione, mostra una notevole versatilità nella gestione di pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), eterozigote (HeFH) e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). La sua capacità di ridurre i livelli di LDL-C in modo sostanziale e sostenuto, unita a un ottimo profilo di tollerabilità, lo rende un promettente candidato per l'uso clinico, anche in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti. Plogasiran, un siRNA mirato all'APOC-III, ha già dimostrato un'efficace riduzione dei trigliceridi e dei profili lipidici aterogenici, con eventi avversi minimi. Questo farmaco potrebbe rappresentare una svolta nel trattamento delle ipertrigliceridemie, in particolare in quelle forme associate a un elevato rischio di pancreatite e complicanze cardiovascolari.

Inclisiran, grazie alla tecnologia siRNA, consente una riduzione marcata e prolungata di LDL-C con somministrazioni semestrali, migliorando l'aderenza terapeutica e mostrando un profilo di sicurezza favorevole anche nei pazienti con comorbidità multiple.

Queste terapie emergenti, alcune già disponibili nella pratica clinica, aprono la strada a regimi terapeutici combinati che potrebbero non solo integrare, ma anche sostituire le opzioni tradizionali in determinate categorie di pazienti. La varietà di meccanismi d'azione e la possibilità di combinazione consentono di affrontare in modo più mirato i diversi aspetti della dislipidemia, dalla riduzione di LDL-C e ApoB alla gestione dell'ipertrigliceridemia e dei livelli di Lp(a).

Nei pazienti con malattia renale cronica, la gestione della dislipidemia riveste un ruolo ancora più cruciale, poiché l'aterosclerosi accelera con la progressione della CKD e rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità cardiovascolare in questa popolazione. Il tipico pattern lipidico aterogenico della CKD, caratterizzato da ipertrigliceridemia, HDL-C ridotte e particelle LDL-C piccole e dense, è difficile da correggere con le terapie convenzionali. Le statine hanno dimostrato benefici significativi nei pazienti CKD non dializzati, ma la loro efficacia nei pazienti in dialisi è controversa. Ezetimibe, grazie al meccanismo d'azione intestinale, rappresenta un'opzione utile e ben tollerata.

Tuttavia, è con l'arrivo delle nuove molecole che si aprono possibilità concrete per affrontare il rischio cardiovascolare residuo nella CKD avanzata. Gli inibitori di PCSK9, come alirocumab ed evolocumab, hanno mostrato efficacia anche nei pazienti con moderata riduzione del filtrato glomerulare (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) senza evidenza di accumulo del farmaco nei soggetti in dialisi. Inclisiran, con somministrazione semestrale, potrebbe favorire l'aderenza nei pazienti fragili e politrattati tipici della CKD. Plozasiran offre una nuova strategia per la gestione dell'ipertrigliceridemia, frequente nei pazienti con CKD e correlata al rischio di pancreatite e di progressione della malattia renale stessa. AKCEA-APO(a)-LRx, mirato a ridurre i livelli di Lp(a), potrebbe avere un impatto significativo sul rischio cardiovascolare residuo, considerando l'associazione tra Lp(a) elevata e calcificazione valvolare, particolarmente rilevante nei pazienti uremici.

Con l'ampliamento dell'arsenale terapeutico, il nefrologo acquisisce un ruolo sempre più centrale nella gestione del rischio cardiovascolare associato alla CKD. La recente possibilità di prescrivere inibitori di PCSK9 e siRNA offre l'opportunità di intervenire in modo decisivo su uno dei principali determinanti di morbilità e mortalità nei pazienti nefropatici. La capacità di personalizzare le terapie ipolipemizzanti in base al profilo lipidico individuale e alle comorbidità (es. diabete, malattia cardiovascolare preesistente) rappresenta un elemento chiave per ottimizzare gli outcome clinici.

In futuro, la combinazione di questi nuovi agenti con approcci tradizionali potrebbe consentire di raggiungere target lipidici finora difficilmente conseguibili nei pazienti con CKD avanzata e dializzati. Inoltre, i buoni profili di sicurezza di queste terapie, associati alla possibilità di dosaggi ottimizzati e di una gestione costo-efficacia più favorevole, potrebbero rivoluzionare l'approccio al rischio cardiovascolare in CKD, riducendo non solo la mortalità cardiovascolare ma anche potenzialmente rallentando la progressione della malattia renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 4, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
2. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, Vlachopoulos G, Kalaitzidis RG. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Contemporary Concepts and Future Therapeutic Perspectives. *Am J Nephrol.* 2021;52(9):693-701. <https://doi.org/10.1159/000518456>.
3. Muscoli S, Irfim M, Russo M, et al. Current Options and Future Perspectives in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med.* 2022;11(16):4716. Published 2022 Aug 12. <https://doi.org/10.3390/jcm11164716>
4. Fernández, Cristhián & Bravo, Javiera & Urbina, Fernanda & Blanco, Jovanka & Zumaran, Brayan. (2023). Mecanismos fisiopatológicos de la dislipidemia. *Nova.* 21. 11-39. <https://doi.org/10.22490/24629448.6882>.
5. Kindel T, Lee DM, Tso P. The mechanism of the formation and secretion of chylomicrons. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(1):11-16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerossup.2010.03.003>
6. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2024 Jan 14]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.
7. Mainieri F, La Bella S, Chiarelli F. Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Biomedicines.* 2023;11(3):809. Published 2023 Mar 7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030809>.
8. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3-11. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>.
9. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3288-3304. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac020>.
10. Bempedoic Acid. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; July 15, 2023.
11. Pokhrel B, Pellegrini MV, Levine SN. PCSK9 Inhibitors. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 25, 2024.
12. Sosnowska B, Adach W, Surma S, Rosenson RS, Banach M. Evinacumab, an ANGPTL3 Inhibitor, in the Treatment of Dyslipidemia. *J Clin Med.* 2022;12(1):168. Published 2022 Dec 25. <https://doi.org/10.3390/jcm12010168>.
13. Crooke ST, Witztum JL, Bennett CF, Baker BF. RNA-Targeted Therapeutics [published correction appears in *Cell Metab.* 2019 Feb 5;29(2):501. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.001>]. *Cell Metab.* 2018;27(4):714-739. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.004>.
14. Samuel E, Watford M, Egolom UO, Ombengi DN, Ling H, Cates DW. Inclisiran: A First-in-Class siRNA Therapy for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Ann Pharmacother.* 2023;57(3):317-324. <https://doi.org/10.1177/10600280221105169>.
15. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302073>.
16. Frostegård J, Wu R, Haegerstrand A, Patarroyo M, Lefvert AK, Nilsson J. Mononuclear leukocytes exposed to oxidized low density lipoprotein secrete a factor that stimulates endothelial cells to express adhesion molecules. *Atherosclerosis.* 1993;103(2):213-219. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90264-u](https://doi.org/10.1016/0021-9150(93)90264-u).
17. Farahi L, Sinha SK, Lusic AJ. Roles of Macrophages in Atherogenesis. *Front Pharmacol.* 2021;12:785220. Published 2021 Nov 26. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785220>.
18. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):653-667. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306256>.
19. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145-156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>.
20. Cau R, Saba L. Interlinking pathways: a narrative review on the role of IL-6 in cancer and atherosclerosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2024;14(6):1186-1201. <https://doi.org/10.21037/cdt-24-344>.
21. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(7):389-406. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0169-2>.
22. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378-387. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x>.
23. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(20):2395-2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
24. Murphy WA, Lin N, Damask A, et al. Pharmacogenomic Study of Statin-Associated Muscle Symptoms in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circ Genom Precis Med.*

- 2022;15(3):e003503.
<https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003503>.
25. Peyrel P, Mauriège P, Frenette J, et al. No benefit of vitamin D supplementation on muscle function and health-related quality of life in primary cardiovascular prevention patients with statin-associated muscle symptoms: A randomized controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2024;18(2):e269-e284.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.12.002>.
 26. Laakso M, Fernandes Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1239335. Published 2023 Sep 19.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239335>.
 27. Sizar O, Nasserredin A, Talati R. Ezetimibe. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532879/>.
 28. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10349):380-390.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3).
 29. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992-1003.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415>.
 30. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19):2088-93.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.98.19.2088>. PMID: 9808609.
 31. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia*. 2015 Sep;58(9):2200. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3693-6>. PMID: 25149070
 32. Ezhov MV, Arutyunov GP. Effectiveness and Safety of Fenofibrate in Routine Treatment of Patients with Hypertriglyceridemia and Metabolic Syndrome. *Diseases*. 2023 Oct 13;11(4):140.
<https://doi.org/10.3390/diseases11040140>. PMID: 37873784; PMCID: PMC10594425.
 33. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Dec;80(6):565-81.
<https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>. PMID: 17178259.
 34. Gemfibrozil in combination with statins-Is it really contraindicated? Wiggins BS, Saseen JJ, Morris PB. *Curr Atheroscler Rep*. 2016.
<https://doi.org/10.1007/s11883-016-0571-8>.
 35. Stöber R. Drug-induced mitochondrial impairment in liver cells. *EXCLI J*. 2015 Dec 22;14:1297-9. <https://doi.org/10.17179/excli2015-764>. PMID: 26862331; PMCID: PMC4743473.
 36. Izar, M.C., Fonseca, F.A.H. Novel Therapeutics for Familial Chylomicronemia Syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 27, 51 (2025).
<https://doi.org/10.1007/s11883-025-01295-x>.
 37. Meyers CD, Tremblay K, Amer A, Chen J, Jiang L, Gaudet D. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis*. 2015 Feb 18;14:8.
<https://doi.org/10.1186/s12944-015-0006-5>. PMID: 25889044; PMCID: PMC4337059.
 38. Amin NB, Darekar A, Anstee QM, Wong VW, Tacke F, Vourvahis M, Lee DS, Charlton M, Alkhoufi N, Nakajima A, Yunis C. Efficacy and safety of an orally administered DGAT2 inhibitor alone or coadministered with a liver-targeted ACC inhibitor in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH): rationale and design of the phase II, dose-ranging, dose-finding, randomised, placebo-controlled MIRNA (Metabolic Interventions to Resolve NASH with fibrosis) study. *BMJ Open*. 2022 Mar 30;12(3):e056159.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056159>. PMID: 35354614; PMCID: PMC8968568.
 39. Feng Y, Li Q, Ou G, Yang M, Du L. Bile acid sequestrants: a review of mechanism and design. *J Pharm Pharmacol*. 2021 Jun 8;73(7):855-861.
<https://doi.org/10.1093/jpp/rgab002>. PMID: 33885783.
 40. Lent-Schochet D, Jialal I. Antilipemic Agent Bile Acid Sequestrants. 2023 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31751096.
 41. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res*. 2008 Jul;49(7):1595-9.
<https://doi.org/10.1194/jlr.cx00001-jlr200>. PMID: 18663786; PMCID: PMC3837453.
 42. Hess PL, Kennedy K, Cowherd M, Virani SS, Masoudi FA, Navar AM, Yeh RW, Ho PM, Maddox TM. Implications of the FDA approval of PCSK9 inhibitors and FOURIER results for contemporary cardiovascular practice: An NCDR Research to Practice (R2P) project. *Am Heart J*. 2018 Jan;195:151-152.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.004>. Epub 2017 Sep 9. PMID: 29224643; PMCID: PMC5961484.
 43. Greig SL, Deeks ED. Alirocumab: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*.

- 2016 Apr;16(2):141-52.
<https://doi.org/10.1007/s40256-016-0166-3>.
 PMID: 26935836.
44. Leiter LA, Cariou B, Müller-Wieland D, Colhoun HM, Del Prato S, Tinahones FJ, Ray KK, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Mandel J, Samuel R, Henry RR. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated individuals with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: The ODYSSEY DM-INSULIN randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Dec;19(12):1781-1792. <https://doi.org/10.1111/dom.13114>. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28905478; PMCID: PMC5698740.
 45. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Colhoun HM, Henry RR, Tinahones FJ, Bujas-Bobanovic M, Domenger C, Letierce A, Samuel R, Del Prato S. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun;20(6):1479-1489. <https://doi.org/10.1111/dom.13257>. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29436756; PMCID: PMC5969299.
 46. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.
 47. Preston Mason R. New Insights into Mechanisms of Action for Omega-3 Fatty Acids in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(1):2. Published 2019 Jan 12. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0762-1>.
 48. Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Clin Investig Arterioscler*. 2021;33 Suppl 1:53-57. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.012>.
 49. Masana Marín L, Plana Gil N. Bempedoic acid. Mechanism of action and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Clin Investig Arterioscler*. 2021;33 Suppl 1:53-57. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.012>.
 50. Albosta MS, Grant JK, Taub P, Blumenthal RS, Martin SS, Michos ED. Inclisiran: A New Strategy for LDL-C Lowering and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:421-431. Published 2023 Jul 6. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S338424>.
 51. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
 52. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
 53. Raal F, Fourie N, Scott R, et al. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. *Eur Heart J*. 2023;44(40):4272-4280. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad596>.
 54. Long term efficacy and safety of lerodalcibep in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (liberate-CVD) Kereiakes, Dean et al. *Atherosclerosis*, Volume 395, 118513.
 55. Chebli J, Larouche M, Gaudet D. APOC3 siRNA and ASO therapy for dyslipidemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024;31(2):70-77. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000857>.
 56. Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, et al. Plozasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2024;391(10):899-912. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404143>.
 57. Gaudet D, Pall D, Watts GF, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2024;9(7):620-630. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.0959>.
 58. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents?. *Cardiovasc Res*. 2022;118(14):2919-2931. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab350>.
 59. Park SJ, Thapa P, Seo HJ, Park ES, Hoon Jeong S. Early formulation development of CKD-519, a new CETP inhibitor, for phase 1 clinical study based on in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm*. 2018;549(1-2):388-396. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.012>.
 60. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4):491-503. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.098>.
 61. Furtado JD, Ruotolo G, Nicholls SJ, Dullea R, Carvajal-Gonzalez S, Sacks FM. Pharmacological Inhibition of CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Increases HDL (High-Density Lipoprotein) That Contains ApoC3 and Other HDL Subspecies Associated With Higher Risk of Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(2):227-237. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.121.317181>.

62. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Writing Committee, Sammons E, et al. Long-term safety and efficacy of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *Eur Heart J*. 2022;43(14):1416-1424. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab863>.
63. Langsted A, Nordestgaard BG. Antisense Oligonucleotides Targeting Lipoprotein(a). *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(8):30. Published 2019 May 20. <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0792-8>.
64. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(3):244-255. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>.
65. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1770-1780. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402309>.
66. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2054-2063. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030>.
67. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):711-720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.