



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

N. **1** Anno XVII - Marzo 2025
ISSN 2039-8360

www.patientandcvr.com

● Il presente ed il futuro dei fattori di rischio cardiovascolare

● Ruolo delle lipoproteine contenenti apoB nelle malattie cardiovascolari

● Terapia di combinazione in prevenzione cardiovascolare: focus sulla combinazione ACE-inibitori e beta-bloccanti

● Dopo LDL, non-HDL, ApoB... il Colesterolo Remnant dovrebbe essere un target per la prevenzione delle malattie cardiovascolari su base ateromastica?

Il presente ed il futuro dei fattori di rischio cardiovascolare <i>Claudio Borghi</i>	4
Ruolo delle lipoproteine contenenti apoB nelle malattie cardiovascolari <i>Professor Giuseppe Danilo Norata</i>	6
Terapia di combinazione in prevenzione cardiovascolare: focus sulla combinazione ACE-inibitori e beta-bloccanti <i>Anna Volpato, Giorgia Cecchini</i>	12
Dopo LDL, non-HDL, ApoB... il Colesterolo Remnant dovrebbe essere un target per la prevenzione delle malattie cardiovascolari su base ateromastica? <i>Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci</i>	16

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Redazione scientifica MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Cavaglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2025 MEDIABOUT S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Il presente ed il futuro dei fattori di rischio cardiovascolare

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

La pubblicazione recente di alcuni lavori scientifici basati sulle risultanze di alcuni osservatori epidemiologi mondiali, ha riportato alla ribalta il ruolo chiave delle malattie cardiovascolari come prima causa di morte e disabilità, non solo nel presente, ma anche nel futuro proiettato oggi al 2050 con un incremento più o meno equamente distribuito tra le malattie coronariche e cerebrovascolari e con una crescita molto rilevante delle arteriopatie periferiche che rischiano di rappresentare un relevantissimo problema stante la loro natura progressiva e la povertà di soluzioni terapeutiche atte a contrastarla, sia sul versante medico che su quello chirurgico. La consapevolezza che una fetta rilevante della popolazione sarà afflitta da malattie del cuore e dei vasi (come si diceva una volta) ha rilanciato al centro della attenzione il dibattito su come contrastare tale crescita apparentemente ineluttabile. Certamente, davanti a queste cifre la soluzione non può essere un incremento degli interventi "post-hoc" di rivascularizzazione che non fanno altro che spostare avanti la ricaduta nefasta di un processo ineluttabile e sono molto costosi in termini di organizzazione sanitaria, assistenza ospedaliera e terapia farmacologica a protezione degli esiti dell'intervento. Di pari passo non possiamo confidare su un supporto diretto alla clinica da parte della genetica, la cui illusoria capacità di identificare i mandanti delle malattie cardiovascolari è rapidamente svanita, davanti alla natura poligenica di tali condizioni ed ai risultati di implacabili metodiche di randomizzazione mendeliana o di analisi di impatti dei diversi polimorfismi genetici che hanno dimostrato come proprio la genetica come tale possa spiegare, al meglio, il 5% della causalità delle malattie cardiovascolari. Sullo stesso scoglio sono, ad oggi, naufragati gli score poligenici che si ritenevano in grado di compattare le diverse varianti a favore di un coefficiente complessivo a base genetica e che invece negli studi di confronti con le modalità di approccio tradizionale al rischio cardiovascolare (carte o equazioni di rischio) si sono rivelate molto poco riproducibili. Per questo motivo nella letteratura del settore continua ad imparare il più elementare dei coefficienti della genetica e cioè la familiarità precoce per

le malattie cardiovascolari che esprime un fenotipo tangibile più che una stratta ipotesi numerica e che dovrebbe essere indagato con più attenzione rispetto a quanto si fa (o non si fa) ai nostri tempi.

In questa situazione particolare, ma non inattesa, la scorsa settimana la rivista *Lancet* ha pubblicato un poderoso articolo scientifico che riassume i risultati dei lavori della *Lancet Commission* dedicata alla malattia coronarica (1) e alle sue implicazioni cliniche che rappresenta indirettamente la apoteosi della logica di malattia basata sulla prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolari. In particolare, per chiunque non lo abbia letto, il lavoro sostiene che sia una politica con poche probabilità di successo quella di inseguire la correzione del concetto di ischemia se non si è in grado di agire sui determinanti che condizionano lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica. In particolare il fulcro del ragionamento alla base di tale poderosa pubblicazione è la necessità assoluta di orientare le possibilità di intervento verso il bersaglio della aterosclerosi, considerando gli aspetti clinici correlati alla ischemia una conseguenza funzionale della alterazione vascolare prodotta propria dalla aterosclerosi e dai suoi meccanismi di sostegno. In questa esortazione a guardare a ciò che viene prima piuttosto che riparare alla meglio ciò che si rende evidente dopo, una posizione di assoluto rilievo viene attribuita alla correzione dei fattori di rischio cardiovascolare ed in particolare la ipertensione e le dislipidemia le cui avvisaglie possono essere rilevabili molto precocemente nella vita quando ancora la malattia aterosclerotica è in gran parte prevenibile, o in alternativa, dilazionabile in un periodo di tempo più lungo e tale da potere essere affrontata con meno angoscia e senso di clinica emergenza. In queste realtà riacquistano grande valore i concetti di controllo pressorio preventivo, terapia efficace, target di intervento, terapia di combinazione, aderenza terapeutica e trattamento integrato del profilo di rischio del paziente. Concetti largamente snobbati dai cultori della tecnologia emodinamica a favore di una mentalità di onnipotenza legata al fatto che ristabilire un flusso sanguigno efficace in un determinato distretto

dell'organismo avesse un valore salvifico su tutto il processo di degrado dell'apparato cardiovascolare e prova ne sia che il livello di controllo dei fattori di rischio che si riscontra nei pazienti con malattia coronarica conclamata appare molto al di sotto del limite sindacale per ipotizzare un qualche livello di interesse per il concetto di prevenzione (vedasi studio DAVINCI o studio SANTORINI). Fortunatamente, molti nel mondo non hanno abbandonato la idea che intervenire sulle fasi iniziali delle malattie cardiovascolari attraverso la dedizione

allo studio e correzione dei fattori di rischio cardiovascolare, fosse la sola opportunità in un mondo globale nel quale la sola soluzione delle malattie è quella di impedire che si rendano manifeste. Spesso questo atteggiamento lungimirante e di lunga gittata è stato messo in disparte o considerato solo un accessorio dagli "alfieri del ripristino" che oggi, come tutti dovranno confrontarsi con il fatto che intervenire sulla natura a tempo debito sia molto meglio che tentare di metterle un guinzaglio quando diventa troppo feroce. **#weareback!**

Bibliografia

1. The Lancet Commission on rethinking coronary artery disease: moving from ischaemia to atheroma. Zaman, Sarah et al. The Lancet, Volume 0, Issue 0: online first March 31, 2025

Ruolo delle lipoproteine contenenti apoB nelle malattie cardiovascolari

Professor Giuseppe Danilo Norata

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti" Università degli Studi di Milano

Evidenze genetiche ed epidemiologiche confermano il ruolo causale delle *low-density lipoproteins* (LDL) nella patogenesi della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), evidenziando come una riduzione precoce e prolungata dei livelli di LDL-C si associ a una diminuzione significativa del rischio cardiovascolare (CV). Tuttavia, esiste un rischio residuo legato alle altre lipoproteine contenenti apoB, come VLDL, IDL e Lp(a), non completamente intercettato dalla sola misura di LDL-C. In quest'ottica, la valutazione di apoB e non-HDL-C offre informazioni prognostiche aggiuntive. Diverse strategie farmacologiche, tra cui statine, ezetimibe, inibitori di PCSK9, acido bempedoico e, più recentemente, inibitori della CETP come obicetrapib, consentono di ottimizzare la gestione delle dislipidemie, attraverso diversi meccanismi d'azione. Ulteriori studi permetteranno, inoltre, di chiarire il potenziale beneficio CV associato agli approcci terapeutici di nuova generazione.

1) Lipoproteine ed aterosclerosi

Le lipoproteine sono particelle composte da un nucleo ricco in esteri del colesterolo e trigliceridi (TG) circondati da colesterolo libero, fosfolipidi e apolipoproteine. Le lipoproteine plasmatiche vengono suddivise in varie classi (VLDL, IDL, LDL, HDL e chilomicroni) in base alle dimensioni, alla composizione lipidica e alle apolipoproteine presenti (Tabella 1).

I chilomicroni, prodotti nell'intestino, trasportano i trigliceridi

e il colesterolo assorbiti con la dieta (1); dopo aver ceduto acidi grassi ai muscoli e al tessuto adiposo in seguito all'attività della lipoproteina lipasi (LPL), si trasformano in chilomicroni *remnant*, ricchi in colesterolo, che vengono catturati dagli epatociti ad arrivano al fegato, dove vengono eliminati mediante un processo mediato dall'apolipoproteina E (apo E).

Le lipoproteine sintetizzate dal fegato trasportano invece trigliceridi e colesterolo endogeni. Le lipoproteine a bassissima

Caratteristiche delle lipoproteine

Lipoproteina	Densità (g/ml)	Dimensioni (nm)	Lipidi principali	Apolipoproteine principali
Chilomicroni	<0,930	75-1.200	Trigliceridi (88%)	ApoB48 ApoCII, apoE, apoA-I, apoA-II, apoA-IV
Chilomicroni remnants	0,930 – 1,006	30-80	Trigliceridi Colesterolo	ApoB48 ApoE
VLDL (lipoproteine a bassissima densità)	0,930 – 1,006	30-80	Trigliceridi (54%)	ApoB100 ApoE, apoC (I-III)
IDL (lipoproteine a densità intermedia)	1,006 – 1,019	25-35	Trigliceridi Colesterolo	ApoB100 ApoE, apoC
LDL (lipoproteine a bassa densità)	1,019 – 1,063	18-25	Colesterolo (50%)	ApoB100
HDL (lipoproteine ad alta densità)	1,063 – 1,210	5-12	Colesterolo (50%) Fosfolipidi (26%)	ApoA-I, apoA-II ApoC (I-III), apoE
Lp(a)	1,055 – 1,085	~30	Colesterolo	Apo(a), apoB100

Redatta a cura dell'autore

TABELLA 1

densità (*very low density lipoproteins*, VLDL) vengono sintetizzate nel fegato (1) e trasportano trigliceridi e colesterolo ai tessuti periferici. I trigliceridi trasportati nelle VLDL vengono idrolizzati ad opera della LPL (attivata da apoC-II presente sulla superficie delle VLDL) nei capillari del tessuto muscolare e adiposo, rilasciando acidi grassi liberi e generando lipoproteine a densità intermedia (*intermediate density lipoproteins*, IDL). Le IDL vengono ulteriormente metabolizzate dalla lipasi epatica in LDL, ricche in colesterolo. Il principale componente strutturale di VLDL, IDL e LDL è l'apolipoproteina B100 (apoB100), sintetizzata nel fegato e presente in singola copia in ciascuna particella. ApoB100 svolge un ruolo chiave nella clearance delle lipoproteine plasmatiche, in particolare delle LDL, in quanto lega il recettore delle LDL (LDLR) favorendo il loro uptake e catabolismo a livello epatico.

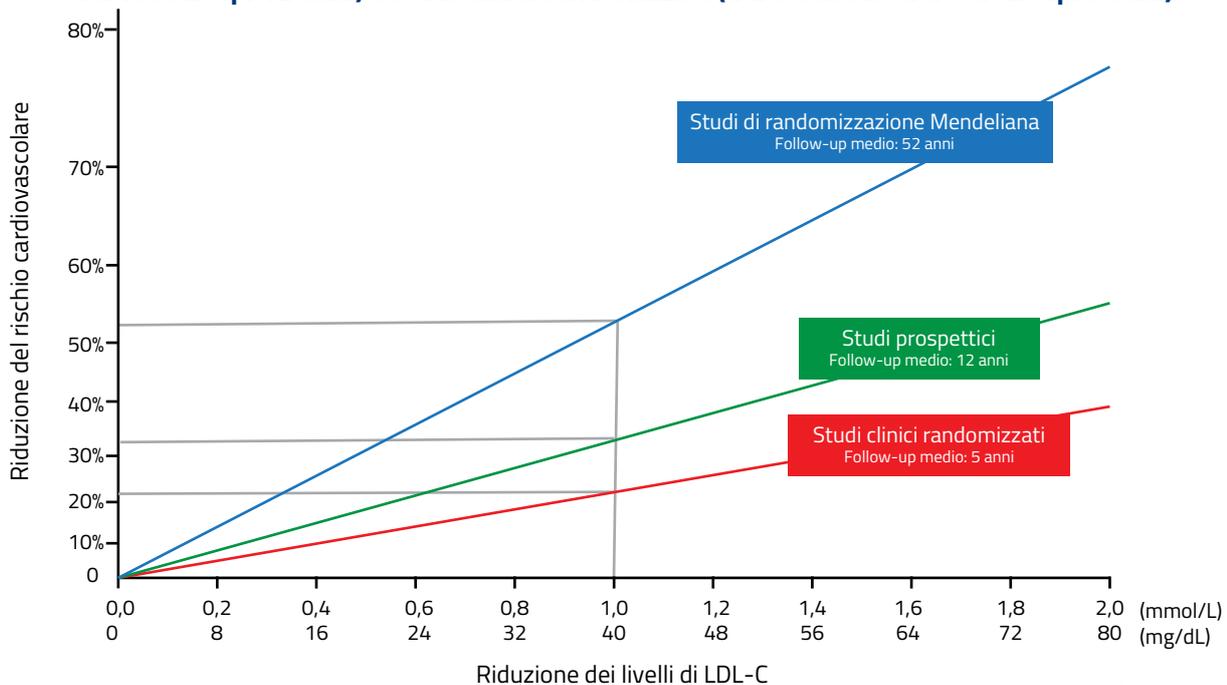
Un'altra classe di lipoproteine è rappresentata da quelle ad alta densità (*high density lipoproteins*, HDL), una classe eterogenea di lipoproteine prodotte da fegato e intestino che presenta apolipoproteina A-I (apoA-I) come principale proteina strutturale e fosfolipidi e colesterolo come componente lipidica. È interessante sottolineare come classi differenti di lipoproteine possano scambiare lipidi tra loro; in particolare, grazie all'azione della proteina di trasferimento CETP (*cholesterol ester transfer protein*), il colesterolo esterificato viene trasferito dalle HDL alle VLDL o alle LDL.

2) Aterogenicità delle LDL, dalla genetica all'epidemiologia

Evidenze genetiche, epidemiologiche e cliniche hanno ampiamente dimostrato il ruolo causale delle LDL nella malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (2). Elevati livelli plasmatici di LDL-C sono direttamente coinvolti nella formazione della placca aterosclerotica e nella progressione della malattia. In linea con queste osservazioni, mutazioni genetiche che determinano elevati livelli di LDL-C conferiscono un aumento del rischio cardiovascolare; ad esempio, in presenza di mutazioni nel gene che codifica per apoB100, che ne riducono la capacità di interagire con LDLR, si osserva un aumento dei livelli circolanti di LDL-C e dell'incidenza di malattie cardiovascolari.

Numerosi studi clinici hanno valutato l'efficacia di farmaci ipocolesterolemizzanti e hanno inequivocabilmente dimostrato che ridurre i livelli di LDL-C e di apoB100 riduce il rischio di ASCVD (2). In modo interessante si evidenzia come la riduzione precoce dei livelli plasmatici di LDL-C determina una riduzione del rischio di ASCVD proporzionalmente maggiore rispetto a quanto stimato negli studi clinici a breve termine (2). A parità di riduzione di 1 mmole/L (~40 mg/dL) di LDL-C, si osserva una riduzione del rischio cardiovascolare del 22% negli studi clinici che hanno un follow-up medio di circa 5 anni, del 33% negli studi prospettici di coorte (follow-up di 12 anni) e del 53% negli studi di randomizzazione mendeliana (follow-up di 52 anni) (Figura 1) (2).

Associazione tra riduzione dei livelli di LDL-C e rischio cardiovascolare derivante dall'analisi di studi di randomizzazione Mendeliana (durata media del follow-up: 52 anni), studi prospettici (durata media del follow-up: 12 anni) e studi clinici randomizzati (durata media del follow-up: 5 anni)



Modificata da ref. (2)

FIGURA 1

Dalle stesse analisi è possibile osservare che la riduzione dei livelli di LDL-C riduce il rischio di ASCVD indipendentemente dai livelli di partenza. Infatti, studi clinici con i più recenti farmaci ipolipemizzanti, in grado di ridurre notevolmente i livelli di LDL-C anche in pazienti già in terapia ottimale, hanno dimostrato che un'ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C si associa sempre a una riduzione del rischio di ASCVD (2). Di conseguenza, in pazienti ad alto o altissimo rischio cardiovascolare, un'ulteriore riduzione di LDL-C determina riduzione del rischio anche se il paziente è già in terapia ipolipemizzante e a goal. È importante anche tenere conto del rischio globale dell'individuo: a parità di rischio globale, una riduzione più marcata di LDL-C determina un beneficio cardiovascolare maggiore, ma la stessa riduzione dei livelli di LDL-C in soggetti con rischio assoluto diverso, o con diversi valori basali di LDL-C, può determinare un beneficio cardiovascolare differente. Non ci sono, ad oggi, dati che suggeriscano livelli plasmatici di LDL-C "soglia" al di sotto dei quali ci sia evidenza di rischio.

3) Rischio residuo associato alle lipoproteine contenenti apoB

Sebbene i livelli circolanti di LDL-C rappresentino il marcatore lipidico clinico più comunemente utilizzato per stratificare il rischio associato ai lipidi, tutte le lipoproteine contenenti apoB influenzano il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE). Poiché ogni particella lipoproteica contenente apoB contiene una singola molecola di apoB, la concentrazione di apoB fornisce una misura della concentrazione totale delle lipoproteine aterogene circolanti (1). Quindi, la riduzione dei livelli di LDL-C è cruciale per ridurre il rischio cardiovascolare, ma focalizzarsi esclusivamente su questo parametro limita la determinazione del rischio associato ad altre lipoproteine aterogene (3). La determinazione dei livelli di apoB, invece, fornisce informazioni prognostiche aggiuntive sul rischio di malattia cardiovascolare, oltre a quelle fornite dalla sola misura di LDL-C. Questo aspetto è particolarmente rilevante in soggetti che hanno livelli di LDL-C ben controllati grazie alla terapia farmacologica ma

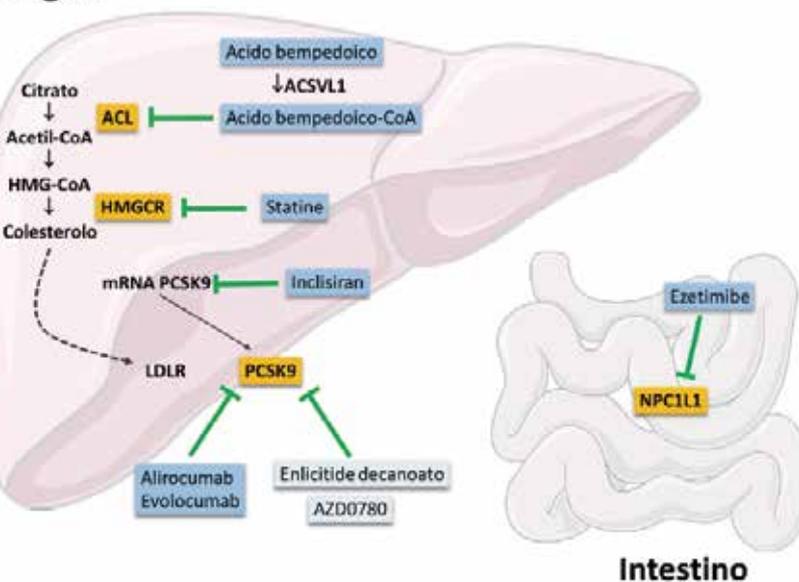
presentano un rischio cardiovascolare residuo o in soggetti con elevati livelli di trigliceridi, diabete mellito, obesità o sindrome metabolica. Pertanto, sia apoB che colesterolo non-HDL (non-HDL-C, cioè il colesterolo associato alle lipoproteine aterogene, ottenuto semplicemente sottraendo i livelli di HDL-C dal colesterolo totale) sono presenti come obiettivi secondari nelle attuali Linee Guida Europee per il trattamento dell'ipercolesterolemia (4). ApoB, non-HDL-C e LDL-C sono altamente correlati ma non identici (5), poiché la misura di apoB rispetto a quella di LDL-C, permette di tracciare anche le lipoproteine ricche di trigliceridi, mentre lipoproteina(a) è inclusa in tutte le misurazioni. È stato dimostrato che apoB è un marker di rischio cardiovascolare molto più accurato rispetto sia ai livelli di LDL-C che di non-HDL-C (5). Queste osservazioni hanno posto la base per lo sviluppo di numerose terapie ipolipemizzanti volte a ridurre i livelli di LDL-C e/o di lipoproteine contenenti apoB che si sono tradotte nella riduzione dell'incidenza delle malattie cardiovascolari.

4) Overview del meccanismo d'azione e dell'efficacia delle terapie che riducono LDL-C e/o apoB

Numerosi farmaci sono efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C tra cui: statine, ezetimibe, inibitori di PCSK9 e acido bempedoico (Figura 2).

Panoramica dei meccanismi d'azione dei principali farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia

Fegato



Abbreviazioni: ACL, ATP citrato liasi; ACSVL1, acil-Coa sintetasi 1; HMG-Coa, idrossimetil-glutaril coenzima A; HMGCR, idrossimetil-glutaril coenzima A reduttasi; LDLR, recettore per lipoproteine a bassa densità; NPC1L1, proteina Niemann-Pick C1-Like 1; PCSK9, proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9.

Elaborazione grafica a cura dell'autore

FIGURA 2

Statine

Le statine sono una delle classi di farmaci più studiate e i farmaci più comunemente usati per ridurre i livelli di LDL-C. Le statine agiscono inibendo l'HMG-CoA reduttasi, l'enzima chiave nella via di sintesi del colesterolo; l'inibizione della sintesi intracellulare di colesterolo porta a un'aumentata espressione dei recettori LDL (LDLR) e a una maggiore clearance delle LDL circolanti. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che le statine riducono i livelli di LDL-C del 30-60% e riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori del 22% per 1 mmol/L (~38 mg/dL) di riduzione di LDL-C (6). Nonostante la loro efficacia, molti pazienti non riescono a raggiungere i livelli raccomandati dalle linee guida, rendendo necessarie terapie aggiuntive. Inoltre, alcuni pazienti manifestano una intolleranza alle statine che si evidenzia con eventi avversi muscolari.

Ezetimibe

Questo farmaco inibisce l'attività del trasportatore Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) nell'intestino, riducendo l'assorbimento alimentare e biliare del colesterolo.

Ezetimibe ha un meccanismo d'azione complementare a quello delle statine e quindi la terapia di combinazione statina+ezetimibe permette di ridurre sintesi e assorbimento del colesterolo, determinando riduzioni dei livelli di LDL-C superiori a quelle osservate con i singoli farmaci. Nello studio IMPROVE-IT, pazienti trattati con simvastatina+ezetimibe mostravano livelli di LDL-C inferiori rispetto a pazienti trattati con la sola simvastatina e una minore incidenza di eventi cardiovascolari (7).

Inibitori di PCSK9

La proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) promuove la degradazione di LDLR, riducendo la clearance epatica delle LDL e aumentando i livelli circolanti di LDL-C. Esistono diversi inibitori di PCSK9 con meccanismi d'azione differenti. Gli anticorpi monoclonali alirocumab ed evolocumab (che vengono somministrati con iniezioni sottocutanee ogni 2-4 settimane) agiscono inibendo il legame tra PCSK9 circolante e LDLR, con una conseguente riduzione significativa dei livelli di LDL-C (50-60%). Gli studi FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES hanno dimostrato significative riduzioni degli eventi cardiovascolari in pazienti trattati con evolocumab e alirocumab (8,9). Inclisiran è la prima terapia per la riduzione del colesterolo basata sull'interferenza con gli RNA messaggeri (mRNA). Si tratta di un piccolo RNA interferente (siRNA) con un'elevata affinità per il fegato che ha come bersaglio l'mRNA della PCSK9 epatica. Inclisiran riduce i livelli di LDL-C di circa il 50% con dosaggio semestrale (10). Gli studi del programma ORION hanno

È importante sottolineare che in pazienti in terapia con statine (e/o con altri farmaci ipocolesterolemizzanti) rimane un rischio residuo di ASCVD nonostante il raggiungimento di concentrazioni di LDL-C apparentemente ottimali (14) che può essere attribuito, almeno in parte, alla presenza di elevati livelli di altre lipoproteine aterogene (contenenti apoB).

dimostrato efficacia e sicurezza di inclisiran; attualmente è in corso uno studio clinico (ORION-4) che valuterà l'efficacia clinica del trattamento con inclisiran. Dato l'elevato costo di questi farmaci biotecnologici, la ricerca si è focalizzata su altre modalità di inibizione di PCSK9, in particolare sullo sviluppo di piccole molecole a somministrazione orale. Ad oggi esistono due molecole ad uno stadio avanzato di sviluppo, enlicitide decanoato (MK-0616), attualmente valutato in un programma clinico di fase 3, e AZD0780. Entrambi i farmaci sembrano essere molto efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C (11,12).

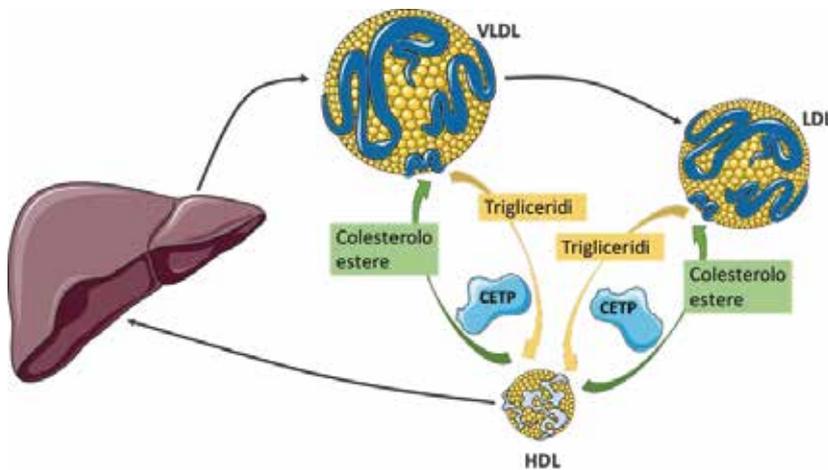
Acido bempedoico

L'acido bempedoico (AB) inibisce l'ATP citrato liasi, un enzima che converte il citrato ad acetyl-CoA, un metabolita che può essere poi direzionato nella via di biosintesi del colesterolo. AB riduce i livelli di LDL-C di circa il 15-25% ed è particolarmente utile nei pazienti intolleranti alle statine. Infatti, l'acido bempedoico deve essere attivato da un enzima presente nel fegato ma non in altri tessuti, come ad es. il tessuto muscolare, riducendo la possibilità di effetti avversi muscolari riscontrati con le statine. Lo studio CLEAR Outcomes ha dimostrato che il trattamento con acido bempedoico riduce significativamente il rischio cardiovascolare in pazienti intolleranti alle statine (13).

È importante sottolineare che in pazienti in terapia con statine (e/o con altri farmaci ipocolesterolemizzanti) rimane un rischio residuo di ASCVD nonostante il raggiungimento di concentrazioni di LDL-C apparentemente ottimali (14) che può essere attribuito, almeno in parte, alla presenza di elevati livelli di altre lipoproteine aterogene (contenenti apoB). In particolare, nei pazienti trattati con statine può verificarsi una discordanza più pronunciata tra apoB e non-HDL-C rispetto a LDL-C perché le statine abbassano LDL-C più di apoB e non-HDL-C (14).

Per questo motivo si sta ponendo particolare attenzione a farmaci in grado di ridurre i livelli di apoB parallelamente a LDL-C. Tra questi assumono un ruolo rilevante gli inibitori di CETP (*cholesteryl ester transfer protein*). CETP è una proteina che svolge un ruolo importante nel metabolismo delle lipoproteine e agisce facilitando il trasferimento di esteri

**Meccanismo d'azione della proteina di trasferimento CETP.
CETP trasferisce colesterolo estere dalle HDL a VLDL
e LDL in cambio di trigliceridi**



Abbreviazioni: CETP, proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a bassissima densità.

Elaborazione grafica a cura dell'autore

FIGURA 3

del colesterolo dalle HDL alle LDL e VLDL in cambio di trigliceridi (Figura 3).

Diversi studi hanno dimostrato che una ridotta attività di CETP causata da mutazioni geniche si associava ad aumentati livelli di HDL-C e a un ridotto rischio cardiovascolare. Sulla base di queste osservazioni, sono stati sviluppati diversi inibitori di CETP con lo scopo iniziale di aumentare i livelli di HDL-C per ridurre il rischio cardiovascolare. Lo studio REVEAL con anacetrapib, tuttavia, ha mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare pari al 9% in pazienti trattati con anacetrapib legato alla riduzione dei livelli di non-HDL-C e apoB e non all'aumento dei livelli di HDL-C. Il farmaco, fortemente lipofilo, si accumulava nel tessuto adiposo per lungo tempo e questo ha bloccato il futuro sviluppo.

Attualmente, l'unico inibitore di CETP in fase avanzata di sviluppo clinico è obicetrapib, il più potente di questa classe di farmaci, in grado di ridurre circa del 50% i livelli di LDL-C (Tabella 2).

Studi clinici di fase 3 su obicetrapib

Nome dello studio	Pazienti arruolati	Data di inizio	Data di termine	Numero di pazienti arruolati	End-point
BROOKLYN	Pazienti con HeFH e LDL-C ≥ 70 mg/dL in terapia	Luglio 2022	Maggio 2024	354	% riduzione dei livelli di LDL-C
BROADWAY	Pazienti con HeFH e/o ASCVD e LDL-C ≥ 100 mg/dL or non-HDL-C ≥ 130 mg/dL (LDL-C ≥ 55 fino a < 100 mg/dL o non-HDL-C ≥ 85 fino a < 130 mg/dL in pazienti con recente MI, DM, fumatori, e/o età > 60 anni) in terapia	Dicembre 2021	Settembre 2024	2.532	% riduzione dei livelli di LDL-C
PREVAIL	ASCVD e LDL-C ≥ 55 mg/dL in terapia	Febbraio 2022	~Novembre 2026	9.541	Eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica)
TANDEM (+ezetimibe)	HeFH e/o ASCVD o presenza di più fattori di rischio cardiovascolare e LDL-C ≥ 70 mg/dL in terapia	Marzo 2024	~Ottobre 2024	407	% riduzione dei livelli di LDL-C
REMBRANDT (+ezetimibe)	ASCVD, LDL > 70 mg/dL in terapia e placca coronarica totale > 75 mm ³	Maggio 2024	~Marzo 2027	~300	Volume totale della placca aterosclerotica coronarica non calcificata misurata con CCTA a 18 mesi

Abbreviazioni: ASCVD, malattia aterosclerotica cardiovascolare; CCTA, angio-tomografia computerizzata coronarica DM, diabete mellito; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; LDL-C, lipoproteine a bassa densità; MI, infarto del miocardio; non-HDL-C, colesterolo non-HDL.

Redatta a cura dell'autore

TABELLA 2

Gli studi di fase 2 ROSE, ROSE2, TULIP e OCEAN hanno valutato l'effetto di obicetrapib in monoterapia o in terapia di combinazione e hanno dimostrato una significativa riduzione dei livelli di LDL-C e un buon profilo di tollerabilità. In particolare, lo studio ROSE-2 ha riportato riduzioni significative dei livelli di LDL-C (-63,4%), non-HDL-C (-55,6%) apoB (-34,4%) in pazienti trattati con la combinazione obicetrapib+ezetimibe in aggiunta alla terapia con statina ad alta intensità (15).

Conclusioni

La riduzione dei livelli di LDL-C rimane un pilastro fondamentale per la riduzione del rischio cardiovascolare e ad oggi il raggiungimento del goal terapeutico in pazienti ad alto ed altissimo rischio cardiovascolare è possibile grazie alla

combinazione di farmaci con meccanismi d'azione sinergici. Parallelamente, **individui che raggiungono livelli ottimali di LDL-C presentano ancora un rischio residuo legato ad altre classi di lipoproteine contenenti apoB o Lp(a)**. Le strategie farmacologiche per il controllo delle dislipidemie si stanno pertanto indirizzando verso l'utilizzo di terapie di combinazione in grado di ridurre sia LDL-C che altre lipoproteine contenenti apoB. In questo contesto, **i dati clinici raccolti ad oggi mostrano che l'inibizione di CETP può migliorare il quadro lipidico oltre la semplice riduzione di LDL-C attraverso un meccanismo d'azione diverso da quello di altri farmaci ipolipemizzanti**. Gli studi di fase 3 aiuteranno a comprendere e se questo beneficio si possa tradurre in un'ulteriore riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Bibliografia

1. Glavinovic T., Thanassoulis G., de Graaf J., et al. (2022). Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* 11(20): e025858.
2. Ference B. A., Ginsberg H. N., Graham I., et al. (2017). 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* 38(32): 2459-2472.
3. Toth P. P. and Banach M. (2024). It is time to address the contribution of cholesterol in all apoB-containing lipoproteins to atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J Open* 4(4): oeae057.
4. François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, Ian M Graham, Alison Halliday, Ulf Landmesser, Borislava Mihaylova, Terje R Pedersen, Gabriele Riccardi, Dimitrios J Richter, Marc S Sabatine, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgozoglu, Olov Wiklund, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188.
5. Sniderman A. D., Dufresne L., Pencina K. M., et al. (2024). Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention. *Eur Heart J* 45(27): 2410-2418.
6. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753): 1670-1681.
7. Cannon C. P., Blazing M. A., Giugliano R. P., et al. (2015). Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372(25): 2387-2397.
8. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., et al. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376(18): 1713-1722.
9. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., et al. (2018). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 379(22): 2097-2107.
10. Ray K. K., Wright R. S., Kallend D., et al. (2020). Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382(16): 1507-1519.
11. Ballantyne C. M., Banka P., Mendez G., et al. (2023). Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol* 81(16): 1553-1564.
12. Koren M. J., Vega R. B., Agrawal N., et al. (2025). An Oral PCSK9 Inhibitor for Treatment of Hypercholesterolemia: The PURSUIT Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*.
13. Nissen S. E., Lincoff A. M., Brennan D., et al. (2023). Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 388(15): 1353-1364.
14. Gomez-Delgado F., Raya-Cruz M., Katsiki N., et al. (2024). Residual cardiovascular risk: When should we treat it? *Eur J Intern Med* 120: 17-24.
15. Ballantyne C. M., Ditmarsch M., Kastelein J. J., et al. (2023). Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol* 17(4): 491-503.

Terapia di combinazione in prevenzione cardiovascolare: focus sulla combinazione ACE-inibitori e beta-bloccanti

Anna Volpato, Giorgia Cecchini
UOC Geriatria, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio - Verona

La combinazione tra ACE-inibitori e beta-bloccanti rappresenta un pilastro terapeutico nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari ad alto rischio, grazie alla complementarità d'azione su due assi neuro-ormonali centrali nella fisiopatologia cardiovascolare: il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema nervoso simpatico. Evidenze consolidate ne supportano l'efficacia nella riduzione della morbilità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco, post-infarto miocardico, ipertensione e cardiopatia ischemica. In particolare, l'associazione ramipril/bisoprololo, grazie al favorevole profilo farmacocinetico e alla buona tollerabilità, si conferma una strategia ottimale anche nei soggetti anziani e con comorbidità respiratorie. L'approccio terapeutico, tuttavia, deve essere sempre personalizzato in base alle caratteristiche cliniche e ai fattori di rischio individuali del paziente.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità a livello globale, nonostante i progressi nella prevenzione e nel trattamento farmacologico. In questo contesto, l'adozione di strategie terapeutiche efficaci per la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare è fondamentale. La combinazione farmacologica di farmaci con meccanismi d'azione complementari è diventata una pratica clinica consolidata per ottimizzare il controllo pressorio, ridurre la frequenza cardiaca, modulare la risposta neuro-ormonale e, in definitiva, migliorare gli esiti clinici nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (1,2). Tra le combinazioni farmacologiche più studiate e utilizzate in ambito cardiovascolare, l'associazione tra inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e beta-bloccanti ha dimostrato efficacia nel ridurre eventi cardiovascolari in vari contesti clinici, come l'ipertensione, lo scompenso cardiaco, la cardiopatia ischemica e la prevenzione secondaria post-infarto miocardico (1-5). L'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) rappresenta uno dei principali meccanismi fisiopatologici implicati nella progressione delle malattie cardiovascolari.

L'ipertrofia ventricolare sinistra, la disfunzione endoteliale, la fibrosi miocardica e la ritenzione idrosalina sono solo alcune delle conseguenze di una cronica iperattivazione neuro-ormonale (1,2,6). ACE-inibitori e beta-bloccanti agiscono su queste vie in modo complementare. Gli ACE-inibitori bloccano la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, riducendo il tono vascolare e la secrezione di aldosterone, mentre i beta-bloccanti riducono l'attività simpatica, la frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica, e inibiscono la secrezione reninica a livello dell'apparato juxtaglomerulare (7). La combinazione di questi due farmaci permette una più efficace modulazione dei meccanismi neuro-ormonali, con effetti sinergici su pressione arteriosa, funzione ventricolare e prevenzione della rimodellazione cardiaca. L'uso della combinazione ACE-inibitore e beta-bloccante si associa a numerosi benefici clinici rilevanti: riduzione della mortalità cardiovascolare, fino al 30-35% nei pazienti con scompenso cardiaco e post-infarto (1,2,5); prevenzione della progressione dello scompenso, riduzione dei fenomeni di rimodellamento ventricolare e miglioramento della frazione di eiezione (1,2,7); controllo pressorio più efficace, soprattutto nei soggetti con iperattivazione simpatica o ipertensione resi-

stente (1,8). L'associazione ACE-inibitore/beta-bloccante è generalmente ben tollerata anche se va posta una qualche attenzione alla possibilità di ipotensione sintomatica, specialmente all'inizio del trattamento o in pazienti disidratati, in presenza di bradicardia, soprattutto nei soggetti anziani o in associazione con altri bradicardizzanti o disfunzione renale e iperkaliemia, in particolare in pazienti con insufficienza renale cronica, diabete o in terapia con diuretici risparmiatori di potassio (1,2). Le principali controindicazioni includono: angioedema pregresso (ACE-inibitori), blocchi atrioventricolari di secondo o terzo grado non trattati, ipotensione marcata e bradicardia sintomatica.

Evidenze cliniche della combinazione ACE-inibitore e beta-bloccante

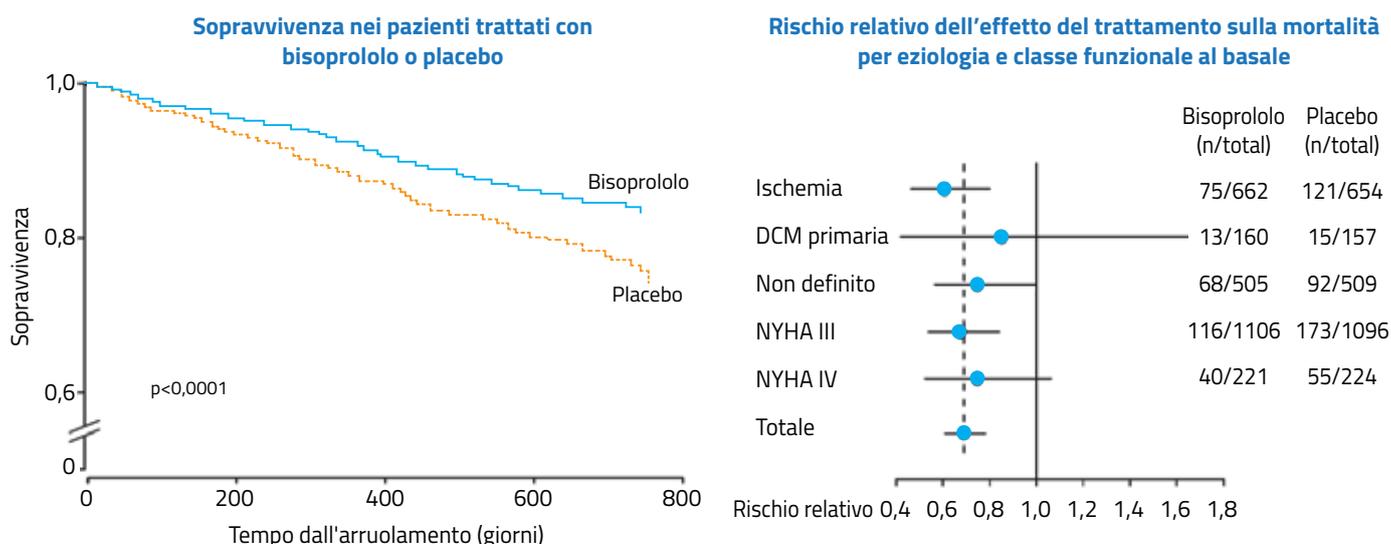
Nei pazienti con scompenso cardiaco numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che l'aggiunta di beta-bloccanti a pazienti già in trattamento con ACE-inibitori determina una significativa riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni (1,2). Nel trial CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), l'aggiunta di bisoprololo alla terapia convenzionale (inclusi ACE-inibitori) ha ridotto la mortalità totale del 34% nei pazienti con scompenso cardiaco cronico sintomatico (Figura 1) (9). Analogamente, nello studio MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL*

Un'analisi combinata dei principali studi sui beta-bloccanti nello scompenso ha mostrato una riduzione della mortalità fino al 35% quando questi farmaci vengono utilizzati in aggiunta agli ACE-inibitori (11).

Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), metoprololo ha ridotto la mortalità totale del 34% in pazienti trattati con ACE-inibitori (10). Un'analisi combinata dei principali studi sui beta-bloccanti nello scompenso ha mostrato una riduzione della mortalità fino al 35% quando questi farmaci vengono utilizzati in aggiunta agli ACE-inibitori (11). Il paziente con pregresso infarto miocardico rappresenta una nota indicazione alla terapia di combinazione con ACE-inibitore/beta-bloccante in ragione della documentata efficacia nel ridurre significativamente la mortalità e le recidive di infarto. Lo studio SAVE (*Survival And Ventricular Enlargement*) ha dimostrato che il trattamento con captopril nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-IMA riduce la mortalità e gli eventi cardiovascolari (12). Quando associati a beta-bloccanti, i benefici sono ulteriormente amplificati, come osservato nel trial COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) (13). Anche in ambito ipertensivo, l'associazione ACE-inibitore/beta-bloccante può essere utile, soprattutto nei pa-

Principali risultati dal trial clinico randomizzato CIBIS-II

2647 pazienti sintomatici in classe NYHA III o IV, con FEVS $\leq 35\%$ sottoposti a terapia standard con diuretici e ACE-I



Modificata da ref. (9)

FIGURA 1

zienti giovani, nei soggetti con iperattivazione simpatica e nei pazienti con comorbidità (e.g. cardiopatia ischemica, disfunzione ventricolare, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, frequenza cardiaca superiore a 80 bpm) e, più in generale, con un elevato profilo di rischio cardiovascolare (1,2).

Nell'ambito delle categorie degli ACE-inibitori e dei beta-bloccanti ramipril e bisoprololo, rispettivamente, occupano una posizione di rilievo. Ramipril è un profarmaco che, dopo conversione epatica in ramiprilato, inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina. Ha un'emivita lunga e un profilo di sicurezza favorevole. Bisoprololo è un beta-bloccante selettivo per i recettori β_1 , con lunga emivita e scarsa attività simpaticomimetica intrinseca, che consente una buona tollerabilità anche in pazienti con patologie respiratorie concomitanti (14). L'uso combinato di ramipril e bisoprololo

è stato indagato in diversi contesti clinici. Nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio cardiovascolare dello studio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), il trattamento con ramipril ha ridotto del 22% il rischio combinato di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare (4). L'associazione con beta-bloccanti, sebbene non testata formalmente nel trial, era frequente nei pazienti con pregresso infarto miocardico, con suggerimenti indiretti di beneficio additivo.

Nello studio CIBIS-ELD, bisoprololo si è dimostrato efficace e ben tollerato anche nei pazienti anziani con scompenso, spesso già in trattamento con ACE-inibitori come ramipril (15). L'esperienza clinica suggerisce che la combinazione ramipril/bisoprololo è particolarmente utile nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica, insufficienza cardiaca lieve-moderata, ipertensione con elevata rigidità arteriosa e nei soggetti con elevato rischio cardiovascolare globale. Bisoprololo, peraltro, presenta un ottimo profilo di tollerabilità, anche nei pazienti con patologie respiratorie croniche e nel soggetto anziano (Figura 2) (16).

Conclusioni

In conclusione, la combinazione di ACE-inibitori e beta-bloccanti rappresenta una strategia terapeutica consolidata ed efficace nella prevenzione cardiovascolare, in particolare nei soggetti con scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, ipertensione e rischio elevato.

Tra le combinazioni disponibili, ramipril e bisoprololo offrono un profilo farmacologico favorevole e una buona tollerabilità, con evidenze cliniche che ne supportano l'utilizzo in molteplici contesti. Un approccio personalizzato, basato sul profilo del paziente, sulla comorbidità e sulla tollerabilità individuale, rimane essenziale per massimizzare i benefici e minimizzare i rischi.

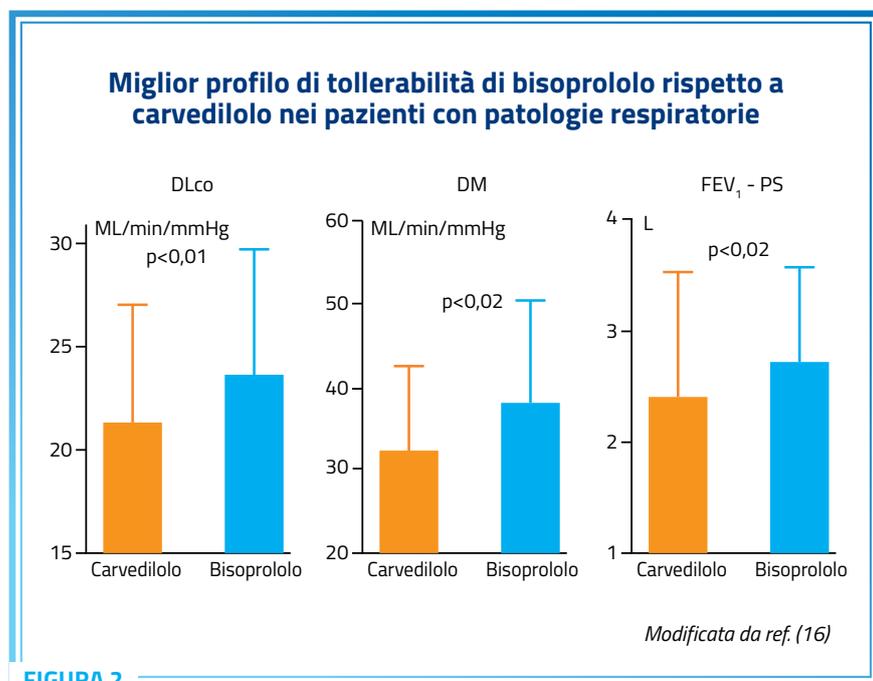


FIGURA 2

Bibliografia

- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA): 2024 Jan 1;42(1):194.doi: 10.1097/HJH.0000000000003621. Epub 2023 Nov 30.
- McEvoy JW, et al. (2024) ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
- McDonagh TA, et al. (2021). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J, 42(36), 3599–3726.
- Yusuf S, et al. (2000). Effects of an ACE-inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the HOPE study. N Engl J Med, 342(3), 145–153.
- Fletcher MD, et al. (2000). Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet, 355(9215), 1575–1581.
- Dzau VJ. (1991). Tissue renin–angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. Arch Intern Med, 151(5), 937–942.
- Packer M, et al. (1992). Effect of enalapril on mortality and the

- development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, 327(10), 685–691.
8. Sarafidis PA, et al. (2010). Systolic hypertension: pathophysiology and clinical implications. *J Clin Hypertens*, 12(5), 336–344.
 9. CIBIS-II Investigators. (1999). The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353(9146), 9–13.
 10. MERIT-HF Study Group. (1999). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial. *Lancet*, 353(9169), 2001–2007.
 11. Packer M, et al. (2001). Beta-blockers in chronic heart failure: results from major trials. *Circulation*, 104(5), 551–556.
 12. Pfeffer M. A. et al. (1992). Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 327(10), 669–677.
 13. Poole-Wilson PA, et al. (2003). Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the COMET trial. *Lancet*, 362(9377), 7–13.
 14. Frishman WH. (1998). Beta-adrenergic blockers: a 50-year historical perspective. *Am J Ther*, 5(6), 341–343.
 15. Willenheimer R, et al. (2005). CIBIS-ELD: Bisoprolol in elderly heart failure patients. *Eur J Heart Fail*, 7(4), 605–612.
 16. Agostoni P, et al. (2007). Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail*. 9(8):827-33. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.04.006. Epub 2007 Jun 11. PMID: 17561440.

Dopo LDL, non-HDL, ApoB... il Colesterolo Remnant dovrebbe essere un target per la prevenzione delle malattie cardiovascolari su base ateromasica?

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci

Laboratorio lipidologico e di prevenzione cardiovascolare

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Negli ultimi anni, il colesterolo remnant, componente delle lipoproteine ricche in trigliceridi, è emerso come un potenziale fattore di rischio causale per la malattia cardiovascolare aterosclerotica, sostenuto da solide evidenze genetiche e osservazionali. Tuttavia, i risultati degli studi clinici randomizzati, in particolare nell'era delle statine ad alta intensità, sono risultati incoerenti. Il trial PROMINENT, ad esempio, non ha evidenziato benefici cardiovascolari nonostante una significativa riduzione dei trigliceridi con pemafibrato. Esaminando criticamente i dati attualmente disponibili, si evidenzia come la semplice riduzione dei trigliceridi non sia sufficiente se non accompagnata da una riduzione del colesterolo aterogeno totale (LDL + colesterolo remnant) e dell'apolipoproteina B. È dunque importante individuare nuovi target terapeutici e approcci molecolari innovativi che possano favorire sia un miglioramento dell'aderenza terapeutica, sia una riduzione del rischio cardiovascolare residuo, soddisfacendo così un importante bisogno clinico ancora non pienamente colmato.

L'obiettivo di questo articolo è riassumere criticamente gli studi che analizzano se il colesterolo remnant debba essere considerato un obiettivo per la prevenzione delle malattie cardiovascolari su base ateromasica.

Crescenti evidenze derivate da studi epidemiologici e di randomizzazione mendeliana implicano il colesterolo remnant come fattore di rischio causale per le malattie cardiovascolari su base ateromasica. Tuttavia, i risultati dei trial controllati randomizzati, soprattutto in epoca di statine ad alta intensità, sono stati contrastanti. Recentemente, il trial "Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With diabetes" (PROMINENT) non ha dimostrato benefici dell'uso di pemafibrato (0,4 mg/die) sulla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica. Nel *Copenhagen General Population Study* (CGPS), che simula il PROMINENT, l'*hazard ratio* stimato per malattie cardiovascolari su base ateromasica era di 1,05 (0,96–1,14) quando venivano combinati i cambiamenti assoluti di colesterolo

remnant, LDL e apolipoproteina B (apoB), mentre nel PROMINENT era di 1,03 (0,91–1,15).

Sono necessari ulteriori trial per chiarire l'efficacia di nuovi agenti ipolipemizzanti sul colesterolo remnant e i trigliceridi nella prevenzione delle malattie cardiovascolari su base ateromasica. Per ridurre il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari su base ateromasica, i trattamenti devono ridurre il colesterolo aterogeno totale (LDL + colesterolo remnant) e l'apoB.

Parole chiave: Lipoproteine ricche in trigliceridi; Aterosclerosi; Cardiopatia ischemica; Evento cardiovascolare; Trigliceridi

Introduzione

Le attuali Linee Guida sulla gestione delle dislipidemie sottolineano la riduzione del colesterolo a bassa densità (LDL) come obiettivo primario per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (1,2,3). In prevenzione se-

condaria, le Linee Guida su colesterolo e dislipidemie in Europa, Stati Uniti e Canada raccomandano la riduzione dei livelli di colesterolo non-HDL nei soggetti con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica, stabilendo specifici target terapeutici (1,2,3). Le linee guida europee e canadesi specificano anche obiettivi per il colesterolo non-HDL in prevenzione primaria nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare, nonché in quelli con disfunzione renale o diabete (2,3). Il colesterolo remnant è definito come la differenza tra colesterolo non-HDL e colesterolo LDL. Sebbene studi osservazionali prospettici e genetici forniscano evidenze crescenti che il colesterolo remnant sia associato in modo causale al rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (4-8), i risultati dei trial controllati randomizzati — in particolare quelli condotti nell'attuale era di terapia con statine altamente efficaci — sono stati inconsistenti riguardo all'effetto della riduzione del colesterolo remnant e dei trigliceridi sul rischio cardiovascolare (9-13).

Nella presente revisione, la prima parte introduce il concetto di colesterolo remnant, seguita da una descrizione dell'associazione tra livelli elevati di colesterolo remnant e malattia cardiovascolare nella popolazione generale. In seguito, analizziamo i dati che potrebbero spiegare i risultati nulli del recente trial randomizzato sul pemafibrato, una terapia mirata alla riduzione dei trigliceridi e del colesterolo remnant, nella prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Infine, ci concentreremo sulla gestione clinica e sulle prospettive future relative al colesterolo remnant.

Colesterolo Remnant

Nelle lipoproteine presenti nel nostro flusso sanguigno, una parte del colesterolo contenuto nei residui (lipoproteine remnant o lipoproteine ricche in trigliceridi [TRLs]) è definita colesterolo remnant. In condizioni di digiuno, i residui sono rappresentati da lipoproteine a densità intermedia (IDL) e lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). In stato post-prandiale, an-

che i residui dei chilomicroni fanno parte di questa categoria. Il colesterolo remnant si calcola sottraendo la somma del colesterolo LDL e del colesterolo HDL dal colesterolo totale, secondo un profilo lipidico standard (14). Nella stima di Friedewald, il colesterolo LDL si ottiene sottraendo dal colesterolo totale la somma del colesterolo HDL e dei trigliceridi divisi per 5 (in mg/dL) (15). Da questa equazione, il colesterolo remnant corrisponde ai trigliceridi divisi per 5 (mg/dL). Nella pratica clinica, utilizzando questo rapporto, i livelli di colesterolo remnant calcolati secondo la formula di Friedewald forniscono informazioni simili a quelle ottenute con la misurazione dei trigliceridi.

I livelli di colesterolo LDL determinati con metodo diretto possono essere utilizzati per calcolare i livelli di colesterolo remnant, come raccomandato da un consensus congiunto della *European Atherosclerosis Society* (EAS) e della *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) (16).

È importante notare che le particelle lipoproteiche remnant sono di dimensioni maggiori rispetto alle LDL e contengono più colesterolo e trigliceridi per unità di massa. Quando si includono anche le IDL, le lipoproteine remnant possono rappresentare fino a un terzo del colesterolo totale presente nel plasma (17).

Il contenuto in trigliceridi è relativamente più basso e il contenuto in colesterolo relativamente più alto nelle LDL rispetto alle lipoproteine remnant (Tabella 1). Va, infine, sottolineato che alcuni studi hanno utilizzato il colesterolo delle particelle simili a residui (remnant-like particles, RLP), che generalmente rappresenta solo circa il 15% del colesterolo remnant.

Fisiopatologia

L'aumento delle lipoproteine contenenti apoB ricche in colesterolo, comprese le remnant e le LDL, rappresenta un importante fattore causale nella patogenesi dell'aterosclerosi. La ritenzione e l'accumulo di queste lipoproteine nella tonaca intima delle arterie è una caratteristica fondamentale dell'i-

Caratteristiche fisico-chimiche delle principali lipoproteine nel plasma umano

	Chilomicroni	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densità, g/mL	< 0.95	0.95–1.006	1.006–1.019	1.019–1.063	1.063–1.210
Diametro, nm	> 70	27–70	22–24	19–23	4–10
Composizione lipidica, % della massa totale					
Colesterolo*	5	19	38	50	20
Trigliceridi	86	55	23	6	4
Apolipoproteina B	B48	B100	B100	B100	

*Colesterolo inteso come combinazione di esterificato e non esterificato

HDL high-density lipoprotein, IDL intermediate-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, VLDL very-low-density lipoprotein

TABELLA 1

nizio dell'aterogenesi. Studi condotti su modelli animali indicano che le lipoproteine remnant possono penetrare nell'intima arteriosa dal circolo sanguigno (18-20); tuttavia, non riescono a progredire nella tonaca media a causa delle loro dimensioni, superiori al diametro delle fenestrate della media.

Sebbene la velocità con cui le remnant penetrano nell'intima sia inferiore rispetto a quella delle LDL, esse tendono ad essere preferenzialmente intrappolate nell'intima stessa, senza possibilità di ritorno nel circolo ematico, a causa dell'influenza della pressione arteriosa esercitata dal lato luminale. L'accumulo di remnant avvia la deposizione primaria di colesterolo nell'intima, promuove la progressione dell'ateroma e, infine, contribuisce allo sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica, in modo analogo a quanto osservato con l'accumulo di LDL.

La degradazione della frazione trigliceridica delle lipoproteine remnant, che avviene all'interno dell'intima arteriosa o sulla superficie endoteliale, porta alla generazione di acidi grassi liberi, in un processo catalizzato dalla lipoproteina lipasi (21,22). Il rilascio di questi elementi citotossici può causare infiammazione locale e potenzialmente una infiammazione sistemica a basso grado (18). Le citochine pro-infiammatorie prodotte in questo contesto stimolano la migrazione dei monociti all'interno dell'intima arteriosa. Le lipoproteine vengono fagocitate da questi monociti, che si trasformano in cellule schiumose.

L'infiammazione può inibire la sintesi di collagene e favorire l'espressione di metalloproteasi della matrice, portando alla formazione di fibroateromi a cappuccio sottile, strutture instabili che possono causare sindrome coronarica acuta (23).

Colesterolo Remnant e malattie cardiovascolari su base ateromasi

Studi Osservazionali

Dalle eccellenti analisi condotte nell'ambito dell'*Emerging Risk Factors Collaboration*, l'hazard ratio aggiustato per variabili multiple è risultato pari a 1,37 (IC al 95%: 1,31–1,42) per cardiopatia ischemica per ogni aumento di una deviazione standard dei trigliceridi plasmatici, utilizzati come marker surrogato del colesterolo remnant (4).

Un rischio simile è stato dimostrato utilizzando il colesterolo remnant calcolato o misurato direttamente in due ampi studi prospettici danesi (oltre 100.000 soggetti): il *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) e il *Copenhagen General Population Study* (CGPS) (24). In questi studi, gli endpoint per la prevenzione primaria includevano infarto miocardico, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e stenosi della valvola aortica, mentre per la prevenzione secondaria si considerava un composito di eventi cardiovascolari maggiori.

Utilizzando il colesterolo remnant calcolato, i partecipanti

I risultati di questa analisi indicano che le varianti genetiche con bassi livelli di HDL per tutta la vita non erano associate a un rischio aumentato di cardiopatia ischemica, mentre le varianti con livelli elevati di colesterolo remnant e bassi livelli di HDL erano associate a un aumentato rischio di cardiopatia ischemica. Questa conclusione è stata successivamente confermata da numerosi altri studi di randomizzazione mendeliana (30).

con livelli pari o superiori a 58 mg/dL, rispetto a coloro con colesterolo remnant inferiore a 19 mg/dL in prevenzione primaria, mostravano un rischio aumentato di:

- 2,4 volte (IC 95%: 1,9–2,9) per cardiopatia ischemica (25),
- 4,8 volte (IC 95%: 3,1–7,5) per arteriopatia periferica (26),
- 1,4 volte (IC 95%: 1,1–1,8) per stenosi della valvola aortica (27).

In prevenzione secondaria, i pazienti con colesterolo remnant pari a 58 mg/dL mostravano un rischio aumentato di 1,8 volte (IC 95%: 1,3–2,5) per eventi cardiovascolari maggiori ricorrenti (28). Anche quando si utilizzava la misurazione diretta del colesterolo remnant, si osservava un aumento graduale del rischio di infarto miocardico (29). Questi studi osservazionali prospettici, insieme ad altri, confermano l'associazione tra alti livelli di colesterolo remnant e aumentato rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasi.

Studi di Randomizzazione Mendeliana

Un'analisi condotta su 188.577 individui e 185 varianti genetiche associate a lipidi, inclusi trigliceridi, colesterolo HDL e LDL, ha dimostrato che le varianti genetiche associate a livelli di trigliceridi (ancora una volta, marker surrogato del colesterolo remnant) mostrano un'associazione coerente con un aumento del rischio di CHD, indipendentemente dai livelli di LDL e/o HDL (7). Gli autori hanno sottolineato che i trigliceridi elevati hanno di per sé una relazione causale con l'aumento del rischio di cardiopatia ischemica.

Inoltre, studi genetici condotti sul CGPS, sul CCHS e sul *Copenhagen Ischemic Heart Study*, coinvolgenti complessivamente 73.513 partecipanti, hanno confermato che livelli elevati di colesterolo remnant sono causalmente associati a un rischio aumentato di malattia cardiovascolare aterosclerotica. In questo studio, i ricercatori hanno analizzato varianti genetiche associate a una significativa riduzione dei livelli di colesterolo HDL e varianti associate a un significativo aumento del colesterolo remnant combinato a bassi livelli di HDL.

Essi hanno chiaramente dimostrato che il rischio causale stimato di malattia coronarica non era influenzato dalle varianti genetiche associate esclusivamente a bassi livelli di HDL, mentre aumentava nelle varianti genetiche associate sia a colesterolo remnant elevato che a bassi livelli di HDL (6).

I risultati di questa analisi indicano che le varianti genetiche con

bassi livelli di HDL per tutta la vita non erano associate a un rischio aumentato di cardiopatia ischemica, mentre le varianti con livelli elevati di colesterolo remnant e bassi livelli di HDL erano associate a un aumentato rischio di cardiopatia ischemica. Questa conclusione è stata successivamente confermata da numerosi altri studi di randomizzazione mendeliana (30).

Studi Clinici

Nonostante l'ampio corpo di evidenze che suggerisce un'associazione causale tra livelli elevati di colesterolo remnant e aumento del rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica, i risultati degli studi clinici randomizzati — in particolare quelli condotti nell'era attuale delle statine ad alta efficacia, come REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial*), STRENGTH (*Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*), e PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN patients With diabetes*) — sono stati incoerenti per quanto riguarda l'effetto della riduzione del colesterolo remnant e dei trigliceridi sul rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica.

Nel trial REDUCE-IT, che ha coinvolto oltre 8.000 partecipanti, una dose elevata (4 g/die) di acido grasso omega-3 purificato, EPA (*icosapent ethyl*), rispetto a una pari dose di olio minerale, ha comportato una riduzione del 25% degli eventi di malattie cardiovascolari su base ateromasica (9).

Al contrario, lo studio STRENGTH, con oltre 13.000 partecipanti, ha dimostrato che l'associazione di EPA e DHA (acido docosaesaenoico) alla stessa dose (4 g/die), rispetto a un uguale quantitativo di olio di mais, non ha comportato alcuna riduzione del rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica (11).

Nel trial PROMINENT, che ha arruolato oltre 10.000 pazienti diabetici, l'uso di pemafibrato (un modulatore selettivo del recettore α attivato dai proliferatori dei perossisomi – PPAR- α), alla dose di 0,4 mg/die, ha ridotto i livelli di trigliceridi di 69 mg/dL (-26%) rispetto al placebo. Tuttavia, non è stato osservato alcun beneficio sulla riduzione del rischio di

malattie cardiovascolari su base ateromasica (13).

Simulazione su dati del PROMINENT applicati alla coorte CGPS

Il pemafibrato esercita effetti differenti sull'apoB e sul colesterolo delle lipoproteine contenenti apoB (cioè colesterolo remnant e colesterolo LDL), tutti elementi causalmente associati al rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica.

Nel trial PROMINENT:

- il colesterolo remnant si è ridotto di 7 mg/dL (-18%),
- il colesterolo LDL è aumentato di 10 mg/dL (+12%),
- l'apoB è aumentata di 5 mg/dL (+5%) (13).

Per interpretare questi risultati, è stata ricreata una coorte simile a quella del PROMINENT utilizzando soggetti della CGPS che soddisfacevano i criteri di inclusione del PROMINENT, monitorandoli per eventi cardiovascolari aterosclerotici come definiti dal protocollo dello studio (31).

Le stime del rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica primario nella coorte CGPS che simula PROMINENT sono risultate:

- 0,97 (IC 95%: 0,94–0,99) per una riduzione di 8 mg/dL di colesterolo remnant,
- 1,04 (IC 95%: 1,01–1,07) per un aumento di 10 mg/dL di colesterolo LDL,
- 1,02 (IC 95%:1,01–1,03) per un aumento di 5 mg/dL di apoB.

La combinazione di questi cambiamenti ha prodotto una stima di aumento del rischio di malattie cardiovascolari su base ateromasica di 1,05 volte (IC 95%: 0,96–1,14) nella coorte CGPS simulata, mentre l'*hazard ratio* per l'endpoint primario osservato nel PROMINENT era di 1,03 (IC 95%:0,91–1,15) (32).

Queste osservazioni suggeriscono che i cambiamenti in apoB e nei livelli di colesterolo contenuto nelle lipoproteine apoB (cioè colesterolo remnant e LDL) potrebbero spiegare l'aumento nominale del rischio di eventi cardiovascolari osservato nel gruppo trattato con pemafibrato.

In sintesi, i risultati degli studi clinici randomizzati condotti nell'attuale era di terapia con statine ad alta efficacia sono stati incoerenti, sebbene gli studi di randomizzazione mendeliana abbiano dimostrato che livelli elevati di colesterolo remnant sono causalmente associati a un aumento del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (Tabella 2).

Associazione fra livelli di colesterolo remnant e rischio cardiovascolare in diversi tipi di studio

Dati osservazionali	Dati "causali"	
	Studi di randomizzazione mendeliana	Studi clinici randomizzati controllati
Associazione forte (4,5,25,26,27,28,29)	Associazione forte (6,7,8)	Associazione dubbia (9,11,13,34,35,36,37)

TABELLA 2

Sono pertanto necessari nuovi studi clinici, condotti su soggetti con non solo elevati livelli plasmatici di trigliceridi, ma anche con colesterolo remnant aumentato, e che prevedano trattamenti attivi in grado di ridurre il colesterolo remnant, garantendo allo stesso tempo una riduzione dell'apoB (che rappresenta un marker surrogato del numero di particelle lipoproteiche aterogene) e del colesterolo trasportato dalle lipoproteine contenenti apoB (cioè il colesterolo non-HDL, pari alla somma di colesterolo remnant e LDL, ovvero al colesterolo aterogeno totale) nel plasma.

Conclusioni

Le attuali opzioni farmacologiche comprendono agenti che aumentano l'espressione del recettore per le lipoproteine a bassa densità (LDLR), come le statine e gli inibitori di PCSK9, oltre agli acidi grassi omega-3 e ai fibrati (33). Questi trattamenti hanno dimostrato di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica abbassando sia il colesterolo

LDL che quello remnant. Le statine ad alta efficacia si sono rivelate le più efficaci nella riduzione del colesterolo remnant, seguite dalle statine meno potenti e dagli inibitori di PCSK9. Attualmente, è in sviluppo un'ampia gamma di nuove terapie per ridurre i trigliceridi e il colesterolo remnant, comprese tecnologie basate su anticorpi, su RNA, come siRNA (*small interfering RNA*) e ASO (oligonucleotidi antisenso), e su DNA, che mirano a modulare l'espressione di proteine associate ai livelli di colesterolo remnant, attraverso il targeting di geni come APOC3, ANGPTL3, ANGPTL4 e APOB.

Queste nuove tecnologie offrono la possibilità di ridurre in modo significativo i livelli di colesterolo remnant, limitando al tempo stesso la frequenza di somministrazione dei farmaci attivi. Tali trattamenti potrebbero favorire sia un miglioramento dell'aderenza terapeutica da parte del paziente, sia una riduzione del rischio residuo di malattia cardiovascolare aterosclerotica, soddisfacendo così un importante bisogno clinico ancora non pienamente colmato.

Bibliografia

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
3. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129–50. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>.
4. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993–2000. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1619>.
5. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>.
6. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>.
7. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45(11):1345–52. <https://doi.org/10.1038/ng.2795>.
8. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019;321(4):364–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20045>.
9. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
10. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: cohort study mimicking trial designs. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4807–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab555>.
11. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>.
12. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. 2024 Mass changes in remnant cholesterol and LDL cholesterol explain part of the results of gemfibrozil and non-gemfibrozil fibrates trials. *J Intern Med*. 2024;295(5):707–10. <https://doi.org/10.1111/joim.13771>.
13. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>.
14. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol reclassifies risk of ischemic heart disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(24):2383–97. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>.

- org/10.1016/j.jacc.2022.03.384.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
 16. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016;37(25):1944–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>.
 17. Balling M, Langsted A, Afzal S, Varbo A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: Lipoprotein subclass profiling in 9293 individuals. *Atherosclerosis.* 2019;286:97–104. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.011>.
 18. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547–63. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>.
 19. Nordestgaard BG, Wootton R, Lewis B. Selective retention of VLDL, IDL, and LDL in the arterial intima of genetically hyperlipidemic rabbits in vivo. Molecular size as a determinant of fractional loss from the intima-inner media. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(4):534–42. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.4.534>.
 20. Shaikh M, Wootton R, Nordestgaard BG, Baskerville P, Lumley JS, La Ville AE, et al. Quantitative studies of transfer in vivo of low density, Sf 12–60, and Sf 60–400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(3):569–77. <https://doi.org/10.1161/01.atv.11.3.569>.
 21. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Dual elevated remnant cholesterol and C-reactive protein in myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and mortality. *Atherosclerosis.* 2023;379:117141. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.010>.
 22. Elias-Lopez D, Doi T, Nordestgaard BG, Kobylecki CJ. Remnant cholesterol and low-grade inflammation jointly in atherosclerotic cardiovascular disease: implications for clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(2):125–35. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000999>.
 23. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>.
 24. Doi T, Nordestgaard BG, Langsted A. Can remnant cholesterol (triglyceride-rich lipoproteins) reclassify estimated risk of atherosclerotic cardiovascular disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023;30(2):128–35. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000799>.
 25. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem.* 2015;61(3):533–43. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.234146>.
 26. Wadstrom BN, Wulff AB, Pedersen KM, Jensen GB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. *Eur Heart J.* 2022;43(34):3258–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab705>.
 27. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2288–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa172>.
 28. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med.* 2020;288(1):116–27. <https://doi.org/10.1111/joim.13059>.
 29. Varbo A, Nordestgaard BG. Directly measured vs. calculated remnant cholesterol identifies additional overlooked individuals in the general population at higher risk of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4833–43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab293>.
 30. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Boren J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4791–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>.
 31. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol, LDL cholesterol, and apoB absolute mass changes explain results of the PROMINENT trial. *Atherosclerosis.* 2024;393:117556. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117556>.
 32. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol: Should it be a Target for Prevention of ASCVD? *Curr Atheroscler Rep.* 2025 Mar 25;27(1):44. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01288-w>.
 33. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
 34. Meeusen JW, Ueda M, Nordestgaard BG, Remaley AT. 36 Lipids and Lipoproteins. In: Rifai N, Chiu RWK, Young I, Burnham C-AD, Wittwer CT. *Tietz textbook of laboratory medicine.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2023.
 35. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>.
 36. The Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>.
 37. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2).
 38. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>.

ROSUMIBE

ROSUVASTATINA / EZETIMIBE

-70%

ROSUMIBE 40/10 ha dimostrato **riduzioni di C-LDL del -70%** nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto¹

1

EFFICACIA DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE¹

2

TOLLERABILITÀ²

3

SEMPLIFICAZIONE DEL REGIME TERAPEUTICO³



ROSUMIBE è indicato per il trattamento dell'**IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA** e per la **PREVENZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI**^{4,5}

1. Ballantyne et al. (2007); Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study); Am J Cardiol; 99: 673–680. | **2.** Schweiger (2003); Studi clinici con rosuvastatina: efficacia e sicurezza d'uso; Ital Heart J; 4 (Suppl 7): 335-465. | **3.** De Luca et al. (2024); Scientific statement ANMCO sulla semplificazione del regime terapeutico farmacologico in prevenzione secondaria; G Ital Cardiol; 25. | **4.** RCP Rosumibe 5/10, 10/10, 20/10. | **5.** RCP Rosumibe 40/10.

Rosumibe 5/10 (9,48€), **Rosumibe 10/10** (11,37€), **Rosumibe 20/10** (11,37€), **Rosumibe 40/10** (15,00€). Classe di rimborsabilità: A, nota 13; Regime di dispensazione: RR.



RCP Rosumibe

Materiale riservato alla classe medica.
Vietata la divulgazione anche parziale al pubblico
Depositato AIFA in data: 09/01/2025 – Codice AIFA: 6100001639.

 **PIAM**

Il valore di una scelta di qualità

Preterax
perindopril arginina / indapamide

COVERLAM
perindopril / amlodipina

TRIPLIAM[®]
perindopril / indapamide / amlodipina

TERAXANS
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE

COSYREL[®]
Bisoprololo fumarato | Perindopril arginina

TRIVERAM[®]
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA

Cholecomb
rosuvastatina/ezetimibe

Dyslizet
ezetimibe

REGIME DI FORNITURA: Medicinali soggetti a prescrizione medica [RR]. **CLASSE:** A. TRIVERAM, CHOLECOMB, DYSLIZET con Nota 13.

PREZZO AL PUBBLICO: COSYREL bisoprololo fumarato 5mg/perindopril arginina 5mg: €10,48; COSYREL bisoprololo fumarato 5mg/perindopril arginina 10mg: €10,48; COSYREL bisoprololo fumarato 10mg/perindopril arginina 5mg: €10,89; COSYREL bisoprololo fumarato 10mg/perindopril arginina 10mg: €10,89. COVERLAM perindopril 5mg/amlodipina 5mg: €15,15; COVERLAM perindopril 5mg/amlodipina 10mg: €15,15; COVERLAM perindopril 10mg/amlodipina 5mg: €15,70; COVERLAM perindopril 10mg/amlodipina 10mg: €17,41. PRETERAX perindopril arginina 2,5mg/indapamide 0,625mg: €16,50; PRETERAX perindopril arginina 5mg/indapamide 1,25mg: €16,50. TERAXANS perindopril 10mg/indapamide 2,5mg: €15,59. TRIPLIAM perindopril 5mg/indapamide 1,25mg/amlodipina 5mg: €13,36; TRIPLIAM perindopril 5mg/indapamide 1,25mg/amlodipina 10mg: €13,36; TRIPLIAM perindopril 10mg/indapamide 2,5mg/amlodipina 5mg €13,03; TRIPLIAM perindopril 10mg/indapamide 2,5mg/amlodipina 10mg: €13,84. TRIVERAM atorvastatina 20mg/perindopril 5mg/amlodipina 5mg: €13,58; TRIVERAM atorvastatina 20mg/perindopril 10mg/amlodipina 5mg: €13,98; TRIVERAM atorvastatina 10mg/perindopril 5mg/amlodipina 5mg: €13,58; TRIVERAM atorvastatina 20mg/perindopril 10mg/amlodipina 10mg: €15,20; TRIVERAM atorvastatina 40mg/perindopril 10mg/amlodipina 10mg: €15,20. CHOLECOMB rosuvastatina 5mg/ezetimibe 10mg capsule rigide: €16,04; CHOLECOMB rosuvastatina 10 mg/ezetimibe 10mg capsule rigide: €18,14; CHOLECOMB rosuvastatina 20 mg/ezetimibe 10mg capsule rigide: €18,14. DYSLIZET ezetimibe 10mg compresse: €23,44.

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [PRETERAX, COVERLAM, TRIPLIAM, COSYREL, TRIVERAM]: Les Laboratoires Servier.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [TERAXANS]: I.F.B. Stroder S.r.l.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [CHOLECOMB]: Proterapia Hungary Ltd.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [DYSLIZET]: Egis Pharmaceuticals PLC

RCP