

RW-apoB: Il nuovo marcatore di rischio cardiovascolare

Dr. Fusco Antonio, cardiologo/aritmologo

Dr Spina Michele, chimico clinico, PhD Aging and Nutrition

Razionale divulgativo per i non addetti ai lavori

Immagina di voler capire chi rischia di più di avere problemi di **aterosclerosi**, un processo in cui si formano delle "placche" di materiale lipidico ossidato e cellule infiammatorie all'interno delle arterie, che possono restringere o ostruire pericolosamente il passaggio del sangue, causando infarti o ictus. Di solito si guarda a una proteina nel sangue chiamata **ApoB**, che fa da "contatore" di tutte le particelle di grasso potenzialmente aterogene. Più particelle hai, più alto è il numero, peggio è.

Il problema è che non tutte le particelle di grasso sono uguali. Alcune sono particolarmente aggressive e pericolose per le arterie (come i trigliceridi alti o una Lipoproteina chiamata Lp[a]), altre si ossidano più facilmente (small-dense LDL, frazione delle LDL piccole e dense).

Ecco cosa fanno i ricercatori con questo nuovo metodo chiamato **RW-apoB** (ApoB ponderata per il rischio):

- **Non contano solo le particelle, ma le "pesano" in base alla loro pericolosità:** Se una persona ha particelle di grasso particolarmente pericolose (per esempio molta Lp(a) o trigliceridi alti), il sistema gli assegna un punteggio di rischio molto più alto, anche se il suo numero totale di particelle sembrava nella norma.

Il risultato? Uno "scacchiere" che si rimescola

Quando applicano questo calcolo a migliaia di persone, scoprono che più della metà della popolazione (il 52%) cambia di posizione.

- **Chi sale (circa un terzo):** Persone che sembravano "tranquille" perché avevano un' ApoB normale, in realtà scoprono di essere a rischio alto perché possiedono quei grassi particolarmente aggressivi o, in gergo clinico, aterogeni (vengono riclassificate verso l'alto).
- **Chi scende (circa un terzo):** Al contrario, chi sembrava ad altissimo rischio solo perché aveva tante particelle di colesterolo LDL, il cosiddetto colesterolo cattivo, scende di livello, perché il sistema riconosce che il suo pericolo è inferiore (viene riclassificato verso il basso).

In sintesi: è come passare da un vecchio termometro che misura solo la febbre a uno strumento moderno che ti dice anche quale infezione hai in corso, permettendo di identificare chi è davvero in pericolo e chi invece poteva sembrare tale per errore.

Stato dell'arte

Una ricerca pubblicata sull'*European Heart Journal* nel 2026 presenta il **RW-apoB** (*Risk-weighted apoB*), un nuovo indicatore che combina ApoB, trigliceridi e lipoproteina(a). Testato su oltre 300.000 persone, identifica il rischio cardiovascolare con maggiore precisione e riclassifica più di una persona su due rispetto all'ApoB tradizionale.

Tradizionalmente, l'Apolipoproteina B (ApoB) è considerata un marcatore superiore al colesterolo LDL perché conta direttamente tutte le particelle aterogeniche circolanti (non considera la concentrazione di colesterolo totale, ma il numero di particelle contenente colesterolo). Tuttavia, l'ApoB tradizionale considera ogni particella con lo stesso peso, senza distinguere la diversa aggressività aterogena di ciascuna.

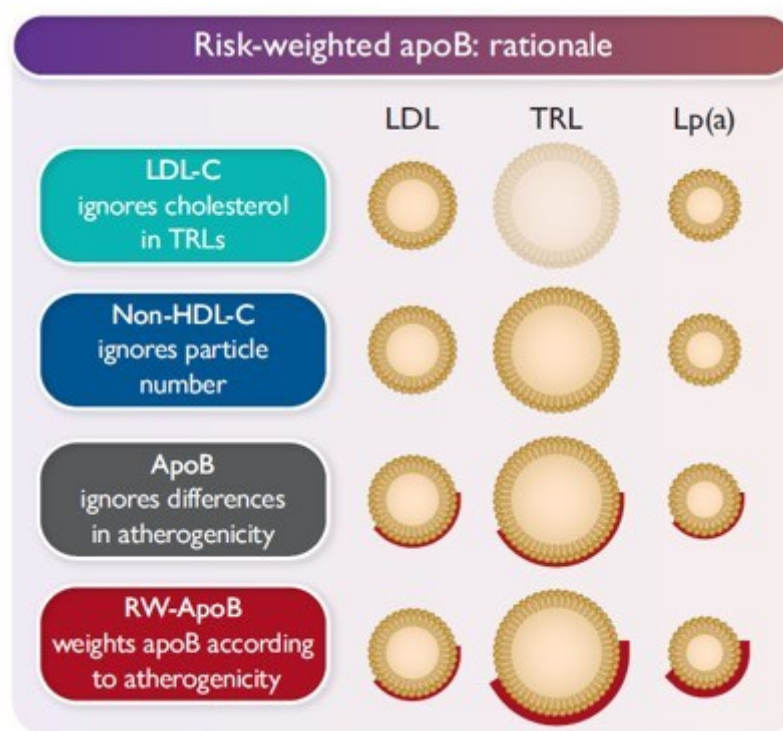
- **Perché nasce il RW-apoB**

Le linee guida cliniche sanno che le lipoproteine ricche di trigliceridi (TRL/remnant) e la lipoproteina(a) [Lp(a)] sono particolarmente pericolose. In particolare, la ricerca dimostrata tramite studi di randomizzazione mendeliana ha evidenziato che la Lp(a) ha un potere aterogenico enormemente superiore (circa 6-7 volte) rispetto a una normale particella LDL a parità di ApoB.

Di conseguenza, nei pazienti con alti livelli di Lp(a) o trigliceridi elevati, l'ApoB standard rischia di sottostimare significativamente il reale pericolo cardiovascolare.

- **Il RW-apoB rispetto ai marcatori tradizionali è superiore perché:**

- Il valore di **LDL-C** ignora il colesterolo nelle particelle **TRL Remnants** (lipoproteine ricche in Trigliceridi dall'elevato potere aterogeno).
- Il valore di **non-HDL-C** ignora il valore aterogeno del numero di particelle (il valore aterogeno dato dalle *small-dense LDL*, particelle piccole e dense).
- Il valore di **Apo-B** stima tutte le lipoproteine che contengono l'Apolipoproteina B (numero di particelle, LDL-P), ma non tiene conto della diversa aterogenicità delle varie lipoproteine.



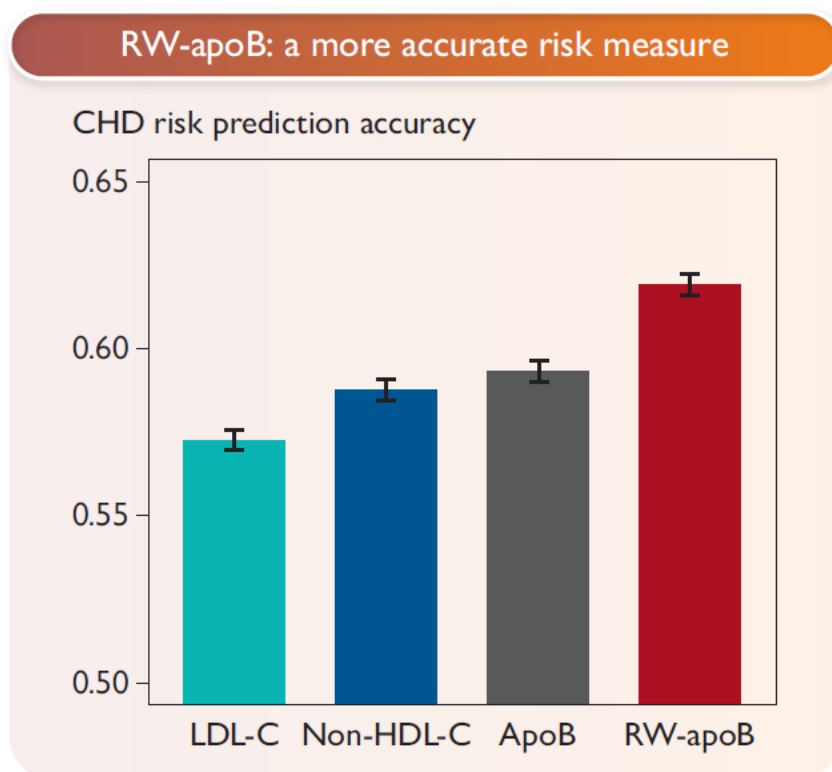
Questo studio rafforza il concetto che le tre classi di lipoproteine contenenti apoB — le LDL, le lipoproteine ricche di trigliceridi e la lipoproteina(a) — possiedono un potenziale aterogenico differente. Il RW-apoB integra il numero e il potenziale aterogenico di queste lipoproteine aterogene, offrendo una capacità di discriminazione del rischio di cardiopatia coronarica superiore rispetto al colesterolo LDL, al colesterolo non-HDL o alla sola ApoB.

Introduzione

Le lipoproteine contenenti Apolipoproteina B (apoB) svolgono un ruolo causale centrale nell'aterogenesi. Le LDL rappresentano la classe di lipoproteine più abbondante nel torrente circolatorio e sono stabilite come principale bersaglio di intervento nelle linee guida terapeutiche. È tuttavia evidente dagli studi clinici che anche i soggetti con livelli di LDL ben controllati presentano un notevole rischio residuo, una componente significativa del quale può essere attribuita ad altre lipoproteine contenenti apoB: le lipoproteine ricche di trigliceridi (TRL) e i loro residui (*remnants*), e la lipoproteina(a) [Lp(a)].

Recenti studi genetici e osservazionali hanno rivelato che queste classi di lipoproteine mostrano una maggiore aterogenicità per singola particella rispetto alle LDL. L'incremento del rischio di cardiopatia coronarica (CHD) dovuto alle TRL e ai loro residui è stato stimato da quattro a cinque volte superiore rispetto alle LDL, calcolato a parità di particelle. Analogamente, la Lp(a) ha un impatto sul rischio di cardiopatia coronarica da 6 a 7 volte maggiore rispetto alle LDL, sempre su base per-particella.

La valutazione del rischio di cardiopatia coronarica costituisce un aspetto chiave di qualsiasi strategia di prevenzione. Essa determina la natura e l'intensità dell'intervento richiesto per garantire l'esito ottimale per ciascun individuo. Il colesterolo LDL (LDL-C) è ampiamente utilizzato come indicatore di rischio e come obiettivo per valutare il successo terapeutico, mentre l'apoB totale plasmatica è riconosciuta in misura crescente come un biomarcatore di rischio più completo.



Guardando al futuro, man mano che integreremo le TRL/remnants e la Lp(a)* nella valutazione del rischio e nelle linee guida terapeutiche, vi è la necessità di formulare, se possibile, una o più metriche semplici e

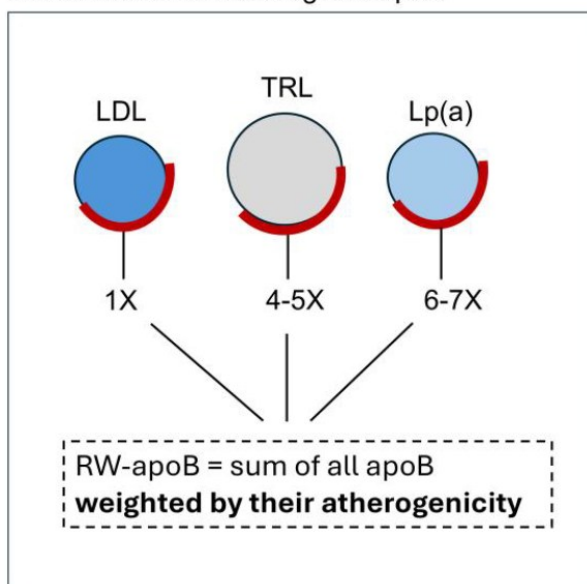
cl clinicamente utili che offrano una visione integrata del rischio di CHD associato ai lipidi di un individuo. A questo proposito, il colesterolo non-HDL (non-HDL-C) e l'apoB plasmatica sono stati proposti rispettivamente come misure di tutto il colesterolo presente nelle lipoproteine aterogene e del numero totale di particelle aterogene (poiché ciascuna lipoproteina contiene una sola proteina apoB). Esistono argomenti scientifici e pratici a supporto di entrambe le opzioni. **Tuttavia, queste misure non tengono conto delle diverse aterogenicità delle particelle.**

** La Lp(a) è da tempo misurabile in routine e moltissime pubblicazioni di rilievo ne consigliano il dosaggio almeno una volta nella vita.*

Derivazione dell'apoB ponderata per il rischio (RW-apoB)

Come illustrato nella figura sottostante, il RW-apoB è stato ricavato dall'apoB totale plasmatica misurata utilizzando una semplice equazione che ha approssimato il contenuto di apoB (pari alle concentrazioni di particelle) di TRL, Lp(a) e LDL, applicando poi fattori di ponderazione basati sulla relativa aterogenicità delle particelle secondo precedenti studi di randomizzazione mendeliana. **La somma di queste componenti di apoB ponderate — il RW-apoB — ha integrato per ciascun soggetto l'impatto di tutte e tre le lipoproteine contenenti apoB sul rischio di CHD.**

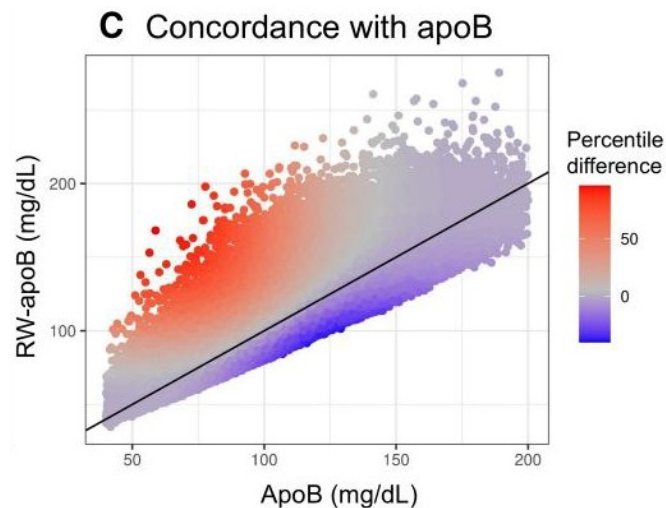
A Derivation of risk-weighted apoB



Riclassificazione dei soggetti mediante l'apoB ponderata per il rischio (RW-apoB)

La posizione degli individui nella distribuzione dell'apoB è risultata marcatamente influenzata dal calcolo della loro RW-apoB, come mostrato nella figura sottostante. In questo contesto, la "concordanza" per percentile (ciascun percentile comprendente più di 2.800 soggetti) è stata calcolata su base individuale. Nello specifico, se un soggetto si trovava nel 50° percentile dell'apoB misurata e nel 50° percentile per la RW-apoB, veniva considerato perfettamente concordante.

Tuttavia, in presenza di elevati livelli plasmatici di trigliceridi (TG) o di Lp(a) (o di entrambi), la ponderazione ne determinava lo spostamento verso l'alto nella distribuzione, facendoli classificare come progressivamente discordanti. **Oltre la metà dell'intera coorte (il 52% dei soggetti) ha mostrato una differenza pari o superiore al 10° percentile tra la graduatoria basata sull'apoB misurata e quella basata sulla RW-apoB.**



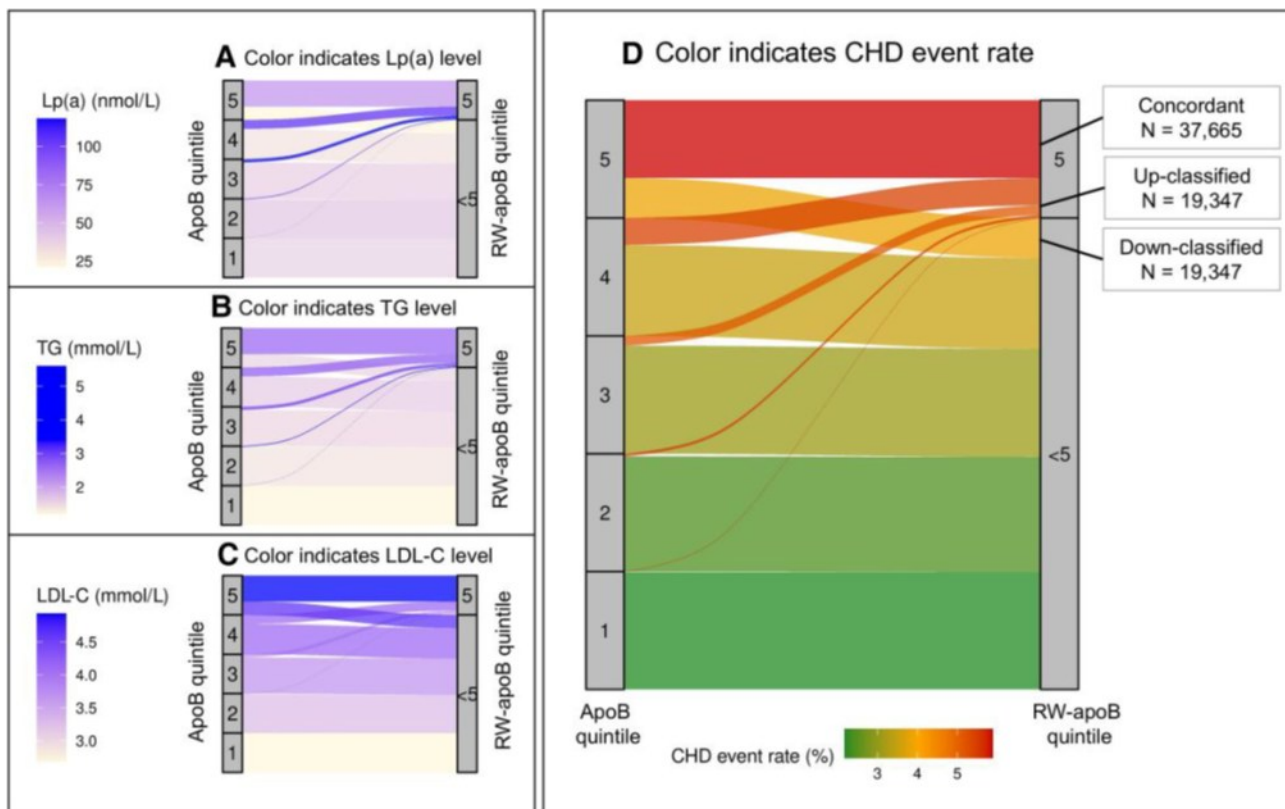
Nella Figura sopra viene descritta la concordanza e discordanza della RW-apoB rispetto all'apoB misurata. Il colore indica il grado di discrepanza tra il percentile dell'apoB e quello della RW-apoB per ciascun individuo; ad esempio, se un soggetto si trova al 25° percentile dell'apoB e al 75° percentile della RW-apoB, si registra una differenza di 50 percentili.

Come cambiano i gruppi di rischio:

- **Chi sale di livello:** Le persone che avevano livelli elevati di trigliceridi o di Lp(a) sono state spostate nel gruppo a rischio massimo (il 20% più alto), anche se con i vecchi calcoli sembravano meno in pericolo.
- **Chi scende di livello:** Al contrario, chi aveva il colesterolo "cattivo" tradizionale (LDL) alto, ma trigliceridi e Lp(a) nella norma, è sceso in un gruppo di rischio inferiore, ***poiché il nuovo test considera l'LDL meno pericoloso rispetto agli altri grassi.***

I risultati sulla salute: chi si ammala davvero?

La Figura sottostante mostra che, per i quintili da 1 a 4 dell'apoB misurata, i soggetti riclassificati nel quintile superiore della RW-apoB presentavano altresì un tasso più elevato di **eventi di cardiopatia coronarica (CHD)**, come prevedibile in virtù della maggiore aterogenicità delle particelle di Lp(a) e TRL. Il 34% degli individui ($N = 19.347$) nel quintile superiore dell'apoB viene riclassificato verso il basso (down-classified) e, viceversa, il 34% di nuovi individui viene riclassificato verso l'alto utilizzando la RW-apoB (up-classified).



Gli up-classified avevano però un CHD superiore (fascia arancione), mentre i down-classified avevano un CHD inferiore (fascia gialla).

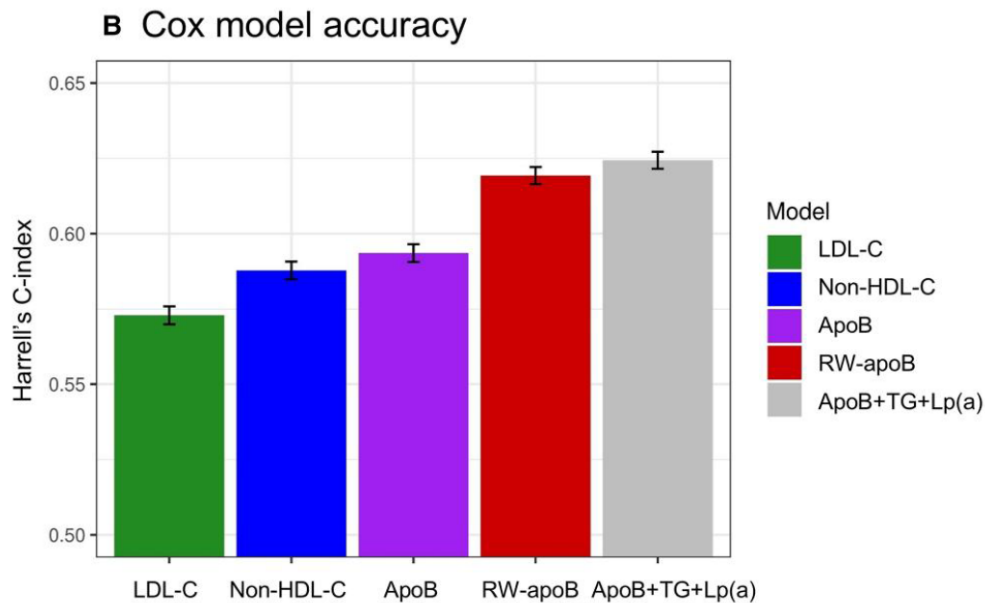
Analizzando cosa è successo realmente in termini di eventi cardiaci (infarti e problemi coronarici), i ricercatori hanno scoperto una conferma fondamentale:

1. **Il gruppo "promosso" era davvero a rischio:** Le persone salite nel gruppo di massimo pericolo grazie al nuovo test avevano, nella realtà, un tasso molto alto di problemi cardiaci. Il test ci ha visto giusto.
2. **Il gruppo "declassato" era più al sicuro:** Chi è sceso di categoria (perché aveva solo l'LDL alto ma pochi grassi pericolosi) ha avuto un tasso di eventi cardiaci molto basso (in media solo il 3,8%).

La conclusione in sintesi:

Questo nuovo studio dimostra che, "pesando" i grassi in base alla loro reale tossicità, il test RW-apoB riesce a raggruppare con molta più precisione le persone che corrono il rischio reale più alto di problemi al cuore, evitando falsi allarmi e individuando chi ha davvero bisogno di attenzione.

Il calcolo dell'indice C di Harrell per queste variabili ha dimostrato che la RW-apoB costituisce un predittore significativamente più accurato del rischio di CHD rispetto agli altri predittori lipidici (Figura sottostante). L'indice C per la RW-apoB è stato pari a 0,619 rispetto a 0,591 per l'apoB, riflettendo un miglioramento assoluto di 0,028 ($P < 0,0001$). Inoltre, la RW-apoB ha fornito un valore dell'indice C molto vicino a quello ottenuto da un modello che includeva i trigliceridi plasmatici (TG), la Lp(a) e l'apoB come variabili separate. Di conseguenza, la RW-apoB può essere utilizzata come metrica unica in grado di cogliere il rischio combinato associato a tutte e tre le principali lipoproteine contenenti apoB.



🔴 Finestra per i non addetti ai lavori: Il Modello di Cox

Il **modello di Cox** (modello di regressione a rischi proporzionali di Cox) è uno strumento statistico molto potente utilizzato in medicina per studiare il tempo che passa prima che si verifichi un determinato evento (es. un infarto).

- **A cosa serve?** Segue un gruppo di persone nel tempo calcolando quando è probabile che l'evento accada e quanto incidono i diversi fattori di rischio.
- **Perché è fondamentale nello studio?** Mettendo entrambi i test nello stesso modello statistico, il modello di Cox ha dimostrato che **solo il nuovo test (RW-apoB) continuava a prevedere con precisione gli infarti**, mentre il vecchio test perdeva valore. *È stato il "giudice di gara" statistico che ha decretato il vincitore, sia rispetto ad apo-B, sia rispetto al colesterolo non-HDL-C.*



ANGOLO DELLO STUDENTE

Ma quali sono le linee guida attuali? Il Colesterolo non-HDL-C.

Secondo le linee guida cardiologiche internazionali attuali (in particolare quelle congiunte della Società Europea di Cardiologia [ESC] e della Società Europea dell'Aterosclerosi [EAS]), il **colesterolo non-HDL (non-HDL-C)** riveste un ruolo di primaria importanza nella valutazione del rischio cardiovascolare e nella gestione clinica delle dislipidemie.

1. Il ruolo del colesterolo non-HDL secondo le linee guida

- **Definizione e calcolo:** Il colesterolo non-HDL rappresenta la quantità totale di colesterolo presente in *tutte* le lipoproteine aterogeniche (cioè che favoriscono la formazione di placche nelle arterie), calcolato semplicemente sottraendo il colesterolo HDL dal colesterolo totale ($Non-HDL-C =$

Colesterolo Totale – HDL-C). Include quindi non solo il classico LDL, ma anche le lipoproteine a densità intermedia (IDL), le lipoproteine molto a densità bassa (VLDL), i residui di trigliceridi e la lipoproteina(a) [Lp(a)].

- **Superiorità rispetto al solo LDL-C:** Le linee guida riconoscono che il non-HDL-C è un **predittore di rischio cardiovascolare superiore rispetto al solo colesterolo LDL**, soprattutto nei soggetti con:
 - **Ipertrigliceridemia** (trigliceridi alti)
 - **Sindrome metabolica o diabete mellito**
 - **Obesità**

In queste condizioni, infatti, il numero di particelle aterogene "nascoste" (come i residui di trigliceridi) è elevato, pur a fronte di valori di LDL-C magari moderati o apparentemente non così allarmanti.

- **Obiettivo terapeutico secondario:** Nelle linee guida ESC/EAS sulla gestione delle dislipidemie, il non-HDL-C è raccomandato come **obiettivo terapeutico secondario** (subito dopo l'obiettivo principale del colesterolo LDL), in particolare nei pazienti ad alto o altissimo rischio con trigliceridi elevati. Vengono definiti target specifici e stringenti di non-HDL-C da raggiungere con la terapia (solitamente superiori di circa 0.8 mmol/L o 30 mg/dL rispetto ai corrispondenti target del colesterolo LDL).
- **Utilizzo nei modelli di rischio (es. SCORE2):** Come accennato anche nella pubblicazione che stiamo esaminando, il non-HDL-C viene impiegato nei calcolatori di rischio ufficiali (come lo *SCORE2*) come metrica lipidica standard di riferimento per stimare il rischio a 10 anni nella popolazione generale.

2. Pubblicazione di riferimento cardine

La pubblicazione ufficiale di riferimento internazionale che definisce in modo estensivo il ruolo del colesterolo non-HDL, inserendolo nei percorsi decisionali clinici e di trattamento, è:

Mach, F., et al. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188.

(A cui si affiancano i successivi aggiornamenti e focus update, come il recente aggiornamento mirato del 2025).

Discussione e conclusioni

In questo studio descriviamo la derivazione, l'utilità e l'applicazione dell'apoB ponderata per il rischio (RW-apoB), una metrica unitaria in grado di cogliere il rischio di cardiopatia coronarica (CHD) associato a tutte e tre le classi di lipoproteine contenenti apoB (LDL, TRL e Lp(a)). L'indice RW-apoB si basa sulla concentrazione plasmatica misurata dell'apoB totale, attribuendo tuttavia un peso specifico alla quota di apoB stimata all'interno delle TRL e della Lp(a), così da riflettere la loro maggiore aterogenicità per singola particella rispetto alle LDL.

I risultati hanno dimostrato la superiorità di RW-apoB rispetto ad altri predittori singoli del rischio di CHD, quali il C-LDL, il C-non-HDL e l'apoB stessa. La classificazione dei soggetti mediante RW-apoB ha migliorato la capacità discriminante nei modelli di stratificazione del rischio di popolazione raccomandati dalle linee guida internazionali.

Inoltre, tale metrica presenta il potenziale per ottimizzare la predizione del rischio residuo nei soggetti in trattamento con statine per livelli elevati di LDL. L'impatto dell'impiego di RW-apoB nei pazienti in terapia statinica caratterizzati da un rischio residuo da moderato ad alto, attribuibile a elevati livelli di TRL o Lp(a), è risultato considerevole: l'utilizzo di RW-apoB ha quasi raddoppiato il numero di pazienti candidati a un ulteriore intervento, evidenziando il conseguente bisogno clinico insoddisfatto in questo gruppo. **Questo fa supporre che invece che aggredire il colesterolo LDL, in questi pazienti risulterebbe più efficace una terapia guidata per modulare i Trigliceridi e valutare una strategia anti-infiammatoria per rendere meno critico il valore della Lpa.**

L'apoB misurata rappresenta il numero totale di particelle aterogene presenti nella circolazione sanguigna. Studi preliminari avevano suggerito che tutte le lipoproteine contenenti apoB possedessero un'aterogenicità approssimativamente uguale, ma recenti indagini hanno dimostrato che non è così. È ampiamente documentato che il colesterolo legato alle TRL comporta un rischio di cardiopatia coronarica (CHD) per mmol/L superiore rispetto al C-LDL.

È stato stimato che le particelle di TRL (ovvero per singola apoB) siano circa quattro-cinque volte più aterogene delle LDL. Utilizzando un approccio analogo, è stato precedentemente riportato che le particelle di Lp(a) sono circa 6,5 volte più aterogene delle LDL.

Riassumendo:

- TRL sono 4-5 volte più aterogene delle LDL
- Lp(a) sono circa 6,5 volte più aterogene delle LDL

Come possiamo ancora affidare il nostro rischio CAD al singolo valore del colesterolo LDL?

Le basi biologiche della diversa aterogenicità delle TRL e della Lp(a) rispetto alle LDL non sono ancora del tutto chiarite, ma sono verosimilmente riconducibili al rispettivo contributo di entrambe le classi di particelle nell'indurre alterazioni pro-infiammatorie ritenute in grado di promuovere l'aterosclerosi.

Il riscontro, emerso nel presente studio, per cui il tasso osservato di eventi di CHD per unità di apoB misurata è risultato più elevato nei soggetti con trigliceridi plasmatici e Lp(a) elevate rispetto a quelli con C-LDL elevato (come evidenziato dal processo di riclassificazione basato sull'RW-apoB), fornisce un tassello importante nella esatta prevenzione da fare al paziente.

Conclusione: L'RW-apoB offre un metodo di derivazione semplice per valutare il rischio di CHD correlato alle lipoproteine e possiede il potenziale per configurarsi come uno strumento utile nel processo decisionale clinico.

BOX 1

Valori di riferimento:

Perché non esiste una soglia fissa universale?

Il RW-apoB (Risk-Weighted Apolipoprotein B) **non misura una concentrazione assoluta di una singola molecola**, ma è una **metrica ponderata del rischio cardiovascolare**.

Il suo valore numerico viene calcolato "sommando" l'apoB delle LDL, delle TRL e della Lp(a), moltiplicando ciascuna per il rispettivo fattore di aterogenicità. Di conseguenza, il risultato finale si esprime formalmente in **g/L** (o mg/dL, a seconda di come viene scalato l'apoB di base), ma **il suo significato clinico non dipende da uno "zero o cento" fisso, bensì dal percentile di rischio della popolazione**.

➤ Quali sono i "limiti" o i cut-off operativi utilizzati nello studio?

Negli studi di validazione (in particolare nei dati della *UK Biobank* e delle coorti di supporto), i ricercatori non usano un valore soglia arbitrario, ma valutano il marcatore basandosi su:

- **La scala dell'ApoB standard:** Poiché il RW-apoB è tarato per restituire un valore numerico comparabile all'ApoB totale, i **cut-off clinici di riferimento tendono a sovrapporsi inizialmente a quelli dell'ApoB**.
- **La riclassificazione per quintili:** Più che un limite di normalità, gli autori stabiliscono i limiti clinici dividendo la popolazione in **quintili di rischio (Q_1 a Q_5)**. Il vero "limite di attenzione" clinica è il passaggio dal 4° al 5° quintile: è lì che il RW-apoB intercetta quel gruppo di pazienti che, pur avendo un'ApoB o un LDL-C apparentemente "tranquilli", possiedono un carico elevato di TRL o Lp(a) e vengono meritevolmente "promossi" verso una classe di rischio molto più alta.

Facciamo degli esempi:

Valori di ApoB per Quintili di Rischio (Popolazione Generale Adulta)

- **1° Quintile (Q_1 - Rischio Molto Basso / Ottimale):**
 - **Valori:** < 70 mg/dL
 - **Significato:** Carico di particelle aterogene molto basso. È il range ideale raccomandato in prevenzione cardiovascolare avanzata o per soggetti ad alto rischio.
- **2° e 3° Quintile (Q_2 - Q_3 - Rischio Basso-Moderato / Mediano):**
 - **Valori:** tra 70 mg/dL e 100 mg/dL (la mediana della popolazione generale si attesta solitamente intorno agli 85 – 90 mg/dL).
 - **Significato:** Rappresentano la media statistica della popolazione, anche se la cardiologia preventiva moderna considera i valori nella parte alta di questo blocco già meritevoli di attenzione in presenza di altri fattori di rischio.
- **4° Quintile (Q_4 - Rischio Moderato-Alto):**
 - **Valori:** tra 100 mg/dL e 120 mg/dL
 - **Significato:** Inizia a configurarsi un carico di particelle elevato.

- **5° Quintile (Q_5 - Rischio Elevato):**

- **Valori:** > 120 – 130 mg/dL (i laboratori tradizionali pongono spesso il limite superiore di normalità attorno a 130 mg/dL, ma clinicamente rappresenta la soglia peggiore).
- **Significato:** Esposizione a un numero elevato di particelle aterogene circolanti.

Nel contesto dell'articolo scientifico che abbiamo analizzato, l'uso del **RW-apoB** (Risk-Weighted ApoB) serve proprio a "correggere" la posizione del paziente all'interno di questi quintili:

- Un paziente con un'ApoB standard di 95 mg/dL (quindi apparentemente nel 3° quintile, "tranquillo") che però ha trigliceridi alti o Lp(a) elevata, grazie alla ponderazione del rischio viene **spinto d'ufficio nel 5° quintile di RW-apoB**.
- Un paziente con un'ApoB di 130 mg/dL (quindi apparentemente nel 5° quintile, a rischio elevato) che però ha soltanto LDL elevate, **grazie alla ponderazione del rischio viene allineato in una zona non a rischio elevato, nel 3° quintile di RW-apoB**.

Riferimento bibliografico principale

La pubblicazione cardine in cui è stato introdotto e validato questo modello è:

Rehman, M. B., Björnson, E., et al. (2026). *Risk-weighted apoB: a novel summary metric outperforming traditional lipid biomarkers in predicting coronary heart disease.* **European Heart Journal**, 47(26), 3415–3434.