

Documento di consenso per
il trattamento delle ipercolesterolemie
e per la riduzione del rischio
cardiovascolare associato



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare



Fondazione italiana per il cuore

Coordinamento Editoriale:



Via Roma, 10 - 16121 Genova
Tel. 010 553591 - Fax 010 5535970
e-mail: genova@aristea.com
www.aristea.com



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

Consiglio Direttivo SIPREC

Bruno TRIMARCO	<i>Napoli</i>	Presidente
Massimo VOLPE	<i>Roma</i>	Past President
Gaetano CREPALDI	<i>Padova</i>	Presidente Onorario
Angelo AVOGARO	<i>Padova</i>	
Stefano DOMENICUCCI	<i>Genova</i>	
Claudio FERRI	<i>L'Aquila</i>	
Evelina FLACHI	<i>Milano</i>	
Giorgio GALANTI	<i>Firenze</i>	
Ornella GUARDAMAGNA	<i>Torino</i>	
Enzo MANZATO	<i>Padova</i>	
Giorgio MONTI	<i>Voghera</i>	
Pietro Amedeo MODESTI	<i>Firenze</i>	
Damiano RIZZONI	<i>Brescia</i>	
Vincenzo SANTAGADA	<i>Napoli</i>	
Roberto VOLPE	<i>Roma</i>	





SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

Documento di consenso per il trattamento delle ipercolesterolemie e per la riduzione del rischio cardiovascolare associato

Massimo Volpe^{1,2}
Roberto Volpe³
Giovanna Gallo¹
Vivianne Presta¹
Bruno Trimarco⁴
Emanuela Folco⁵
Andrea Peracino⁵
Elena Tremoli⁵
Susanne Logstrup⁶

1) Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma

2) IRCCS Neuromed Pozzilli

3) Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Roma

4) Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli "Federico II"

5) Fondazione Italiana Per il Cuore (FIpC)

6) European Heart Network (EHN)

INDICE

Prefazione	9
Introduzione	11
CAPITOLO 1	
Aspetti epidemiologici.....	15
CAPITOLO 2	
Ipercolesterolemia Familiare	19
CAPITOLO 3	
Prevenzione secondaria e condizioni specifiche	22
CAPITOLO 4	
Target terapeutici nelle ipercolesterolemie	25
CAPITOLO 5	
Statine.....	27
CAPITOLO 6	
Altri farmaci	34
CAPITOLO 7	
I nuovi farmaci	37

Prefazione

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono responsabili della morte di più di 4 milioni di persone ogni anno in Europa, di queste il 55% sono donne e questo dato è in costante aumento negli ultimi anni, anche se prima dei 65 anni la mortalità legata a patologie cardiovascolari è maggiore negli uomini ⁽¹⁾. Al di là della ancora oggi persistente letalità delle MCV, anche il loro impatto socioeconomico è molto rilevante ed in crescita.

Secondo le più recenti statistiche dell'European Heart Network, le MCV causano ogni anno 1,8 milioni di decessi nell'Unione Europea (3,9 milioni in tutta Europa), per una spesa complessiva di 210 miliardi di Euro, di cui il 53% relativo ai costi per la gestione clinica ⁽²⁾. Queste considerazioni introduttive enfatizzano la necessità e l'urgenza di implementare gli interventi di prevenzione.

Sono trascorsi più di 60 anni da quando furono intrapresi alcuni tra i più importanti studi epidemiologici in ambito cardiovascolare, con l'intento di individuare i fattori predisponenti allo sviluppo delle principali MCV su base aterotrombotica. Dall'accurato studio dello stile di vita di una piccola comunità, come nel Framingham Heart Study, o delle abitudini più diffuse in aree geografiche molto distanti fra loro, come quelle incluse nel Seven Countries Study, derivano alcuni capisaldi delle nostre attuali conoscenze e dei nostri principali comportamenti clinici. Gli studi di intervento condotti successivamente hanno infatti confermato l'importanza patogenetica dei fattori di rischio e dimostrato che dal controllo e, ove possibile, dall'eliminazione dei fattori di rischio, deriva una riduzione anche dell'80% degli eventi cardiovascolari ad essi correlati ⁽³⁻⁵⁾.

Non c'è quindi alcun dubbio che le MCV su base aterosclerotica si possano in gran parte prevenire: il problema è quando e come intervenire ⁽⁴⁾. Molti degli eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari colpiscono non solo soggetti a rischio elevato, ma anche a rischio medio e talvolta basso. Anzi, i dati del "Progetto Cuore" suggeriscono che, se interveniamo solo sulle persone ad alto rischio, quest'ultimo viene effettivamente ridotto in questa fascia di popolazione, ma non nelle altre in cui si verifica la stragrande maggioranza degli eventi: gli uomini e le donne con un rischio uguale o superiore al 20% generano, rispettivamente, solo il 25% e il 4% degli eventi, mentre quelli con un rischio inferiore al 20% (intermedio-basso) generano, rispettivamente, il 75% e il 96% degli eventi ^(6,7). In altri termini, un basso livello di rischio, cui è esposta la gran parte della popolazione, produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto solo un gruppo più limitato di persone. Si può quindi ragionevolmente sostenere che i programmi di prevenzione debbano coinvolgere anche soggetti in età giovanile, tipicamente a rischio medio-basso, attraverso una serie coordinata e progressiva di interventi mirati sulla popolazione generale o personalizzati in base al profilo di rischio individuale, volti ad eradicare, eliminare o minimizzare l'impatto in termini di disabilità e mortalità delle MCV.

La medicina del territorio ha un ruolo decisivo nell'informare i pazienti sull'importanza della prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e nel sensibilizzarli riguardo i benefici che si possono trarre da un trattamento precoce dei principali fattori di rischio, promuovendo, ove possibile, modifiche virtuose dello stile di vita o intervenendo farmacologicamente in modo appropriato.

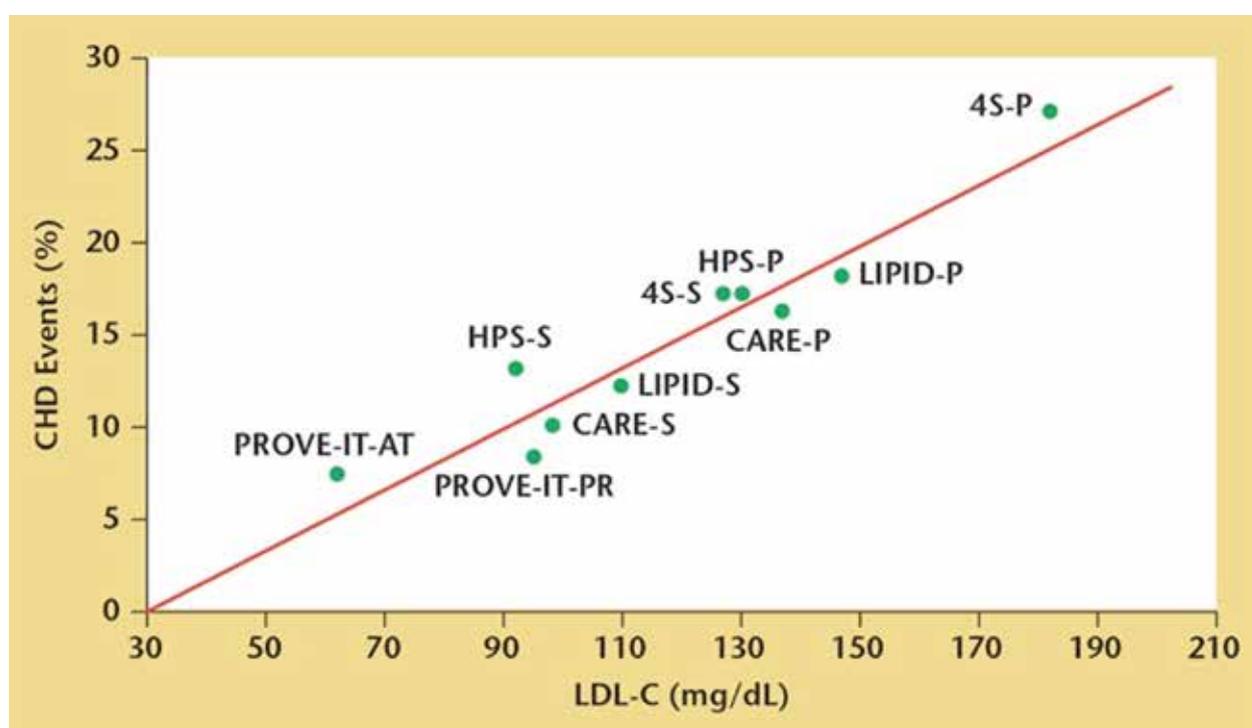
Un ruolo cruciale in tutte le strategie di prevenzione cardiovascolare è svolto dal trattamento delle dislipidemie, in particolar modo dell'ipercolesterolemia ⁽³⁾. Questo documento è stato ideato e sviluppato dalla Società Italiana per la Prevenzione del Rischio Cardiovascolare (SI-

PREC) con la collaborazione della Fondazione Italiana Per il Cuore (FIPC) e di concerto con le molteplici azioni promosse e patrocinate a livello europeo dall'European Heart Network (EHN), a cui la SIPREC e la FIPC sono affiliate. Il presente documento si incentra largamente sulle recenti Linee Guida dell'European Society of Cardiology per la prevenzione delle malattie vascolari pubblicate nel 2016⁽³⁾, sottolineando ed enfatizzando, quando appropriato, aspetti specifici che riguardano il nostro Paese, anche in rapporto alla etnia prevalente, agli aspetti demografici, alla distribuzione dei fattori di rischio, agli stili di vita ed alle abitudini dietetiche ed, infine, agli aspetti regolatori. Il documento è rivolto, in particolar modo, ai medici di medicina generale italiani, con l'intento di fornire indicazioni pratiche sulla gestione clinica e terapeutica di pazienti affetti da dislipidemia e, in particolare, in quelli affetti da ipercolesterolemia, tenendo conto quindi anche delle caratteristiche e della specificità della vasta popolazione e dell'organizzazione ed articolazione del nostro Sistema Sanitario Nazionale.

Introduzione

Nell'ambito dei possibili interventi terapeutici finalizzati al controllo delle diverse componenti del profilo lipidico che, seppur indirettamente, sottolineano l'importanza ed il significato clinico collegati a ciascuno di essi, le evidenze oggi disponibili che dimostrano come la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo-LDL (C-LDL) riduca il rischio cardiovascolare sono ampie ed inequivocabili: ad una riduzione di 40 mg/dl di C-LDL è associata una riduzione del 20-25% di mortalità per cause cardiovascolari e di infarto miocardico non fatale⁽⁸⁾, come coerentemente

Fig. 1. Terapia ipocolesterolemizzante e riduzione del rischio cardiovascolare: eventi coronarici e livelli di C-LDL in alcuni trial con statine. Modificata da JACC 2004; 43:2142-6



dimostrato dai numerosi studi di intervento condotti negli ultimi 15-20 anni (Figura 1).

Queste univoche e consistenti evidenze riconoscono oggi nel C-LDL la componente lipidica con il maggior effetto patogenetico documentato sugli eventi coronarici e quindi il più importante bersaglio sia della terapia che nelle strategie di prevenzione.

L'ipertrigliceridemia, pur costituendo un rilevante fattore di rischio, appare avere chiaramente un ruolo meno cruciale nel predire gli eventi cardiovascolari e gli interventi che ne determinano una riduzione hanno risultati piuttosto incerti sulla riduzione degli eventi. Similmente, al momento attuale, non ci sono studi clinici che siano stati in grado di dimostrare in modo convincente che l'aumento dei livelli di colesterolo-HDL (C-HDL) riduca il rischio cardiovascolare, anche se bassi livelli di HDL costituiscono un fattore di rischio noto^(9,10).

Il beneficio della terapia ipolipemizzante, comunque, dipende largamente dal profilo di rischio individuale iniziale: più il rischio è elevato, maggiore sarà il beneficio di una correzione me-

dianche approcci terapeutici anche più intensi. Attualmente il sistema di stima o valutazione del rischio cardiovascolare più utilizzato in Europa è lo SCORE⁽¹¹⁾, che stima il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari aterotrombotici a 10 anni, quindi a breve-medio termine. Limiti di questo sistema di valutazione del rischio sono legati soprattutto al fatto che si riferisce solo a soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni: pochi soggetti giovani, soprattutto le donne, raggiungono infatti livelli di rischio di eventi fatali tali da richiedere un intervento terapeutico mirato. Poche sono le evidenze riguardo i possibili benefici di una terapia protratta o permanente in prevenzione primaria nei pazienti giovani con un profilo di rischio cardiovascolare stimato basso nel breve termine, ma stimato elevato nella prospettiva di lungo termine, cioè relazionata alla proiezione nelle fasce di età più avanzate. Tabelle di rischio relativo potrebbero peraltro essere utilmente indicate in futuro per la identificazione e la gestione appropriata di questa categoria di pazienti. Al momento però, le Linee Guida Europee⁽³⁾ non ne raccomandano l'uso e sconsigliano di basare le decisioni terapeutiche sulla stratificazione del rischio a lungo termine (life-time risk), ponendo peraltro una sufficiente enfasi sulla necessità di sensibilizzare il paziente a modificare il suo stile di vita.

Utilizzando il sistema SCORE, il rischio viene schematicamente stratificato in 4 classi e 4 corrispondenti diverse e graduali strategie d'intervento medico:

- Rischio basso (SCORE $\leq 1\%$): nessun intervento o solo consigli sullo stile di vita volti a mantenere basso il rischio cardiovascolare e prevenire l'evoluzione della malattia aterosclerotica.
- Rischio moderato (SCORE $\geq 1\%$ - $< 5\%$): consigli sullo stile di vita ed, eventualmente, valutare la terapia farmacologica.
- Rischio elevato (SCORE $\geq 5\%$ - $< 10\%$): valutare l'inizio di una terapia farmacologica, oltre agli interventi volti a modificare lo stile di vita.
- Rischio molto elevato ($\geq 10\%$): l'inizio di una terapia farmacologica è quasi sempre da considerarsi necessario. Tuttavia, in persone di oltre i 60 anni d'età, l'inizio di una terapia ipolipemizzante dovrebbe essere valutata attentamente, in quanto un rischio elevato potrebbe dipendere dall'età di per sé, anche in assenza di ulteriori fattori di rischio.

Nella Tabella 1 e nella Tabella 2, ricavate dalle attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia sulla prevenzione del rischio cardiovascolare, sono indicate le categorie di rischio ed gli obiettivi terapeutici⁽³⁾.

Va quindi ribadito che le stime di rischio ricavate con lo SCORE sono basate e si riferiscono soltanto agli eventi fatali, mentre tabelle di rischio utilizzate soprattutto, ma non soltanto, in Nord America (Framingham Risk Score e AHA/ACC Guidelines) sono basate anche sugli eventi non fatali⁽¹²⁾.

Tab. 1 | Categorie di Rischio. Modificata da ref 3.

RISCHIO MOLTO ELEVATO	<ul style="list-style-type: none"> • Pregressi eventi cardiovascolari: infarto miocardico; sindrome coronarica acuta; rivascolarizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi; ictus ischemico o attacco ischemico transitorio; aneurisma dell'aorta addominale; arteriopatia ischemica. • Malattia cardiovascolare documentata con indagini strumentali: placche coronariche documentate angiograficamente o placche carotidee documentate mediante ecocolorDoppler. • Diabete mellito con danno micro e macrovascolare, o associato ad ulteriori fattori di rischio (fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemia). • Grave insufficienza renale cronica (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) • SCORE ≥10%
RISCHIO ELEVATO	<ul style="list-style-type: none"> • Un singolo fattore di rischio marcatamente elevato: colesterolemia >310 mg/dl, pressione arteriosa >180/110mmHg • Diabete mellito in assenza di danno d'organo e di ulteriori fattori di rischio(i soggetti giovani affetti da DM1, in assenza di fattori di rischio, possono essere considerati a rischio lieve-moderato). • Insufficienza renale cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/m²) • SCORE ≥ 5% e < 10%
RISCHIO MODERATO	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE ≥5% e <10%
RISCHIO BASSO	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE < 1%

Tab. 2 | Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare globale e dei livelli di C-LDL Modificata da ref.3

Rischio CV totale (SCORE) %	Livelli di C-LDL				
	< 70 mg/dL < 1,8 mmol/L	da 70 a <100 mg/dL 1,8 < 2,5 mmol/L	da 100 a <150 mg/dL 2,5 < 4,0 mmol/L	da 150 a < 190 mg/dL 4,0 < 4,9 mmol/L	>190 mg/dL > 4,9 mmol/L
<1	Nessun intervento	Nessun intervento	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita	Se modifiche dello stile di vita non sufficienti, valutare terapia farmacologica
Classe/Livello	I/C	I/C	I/C	I/C	II _a /A
>1 e <5	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita	Se modifiche dello stile di vita non sufficienti, valutare terapia farmacologica	Se modifiche dello stile di vita non sufficienti, valutare terapia farmacologica	Se modifiche dello stile di vita non sufficienti, valutare terapia farmacologica
Classe/Livello	I/C	I/C	II _a /A	II _a /A	I/A
>5 e <10, rischio elevato	Valutare terapia farmacologica	Valutare terapia farmacologica	Intervento farmacologico immediato	Intervento farmacologico immediato	Intervento farmacologico immediato
Classe/Livello	II _a /A	II _a /A	II _a /A	I _a /A	I/A
>10 rischio molto elevato	Valutare terapia farmacologica	Intervento farmacologico immediato	Intervento farmacologico immediato	Intervento farmacologico immediato	Intervento farmacologico immediato
Classe/Livello	II _a /A	II _a /A	I/A	I/A	I/A

CAPITOLO 1

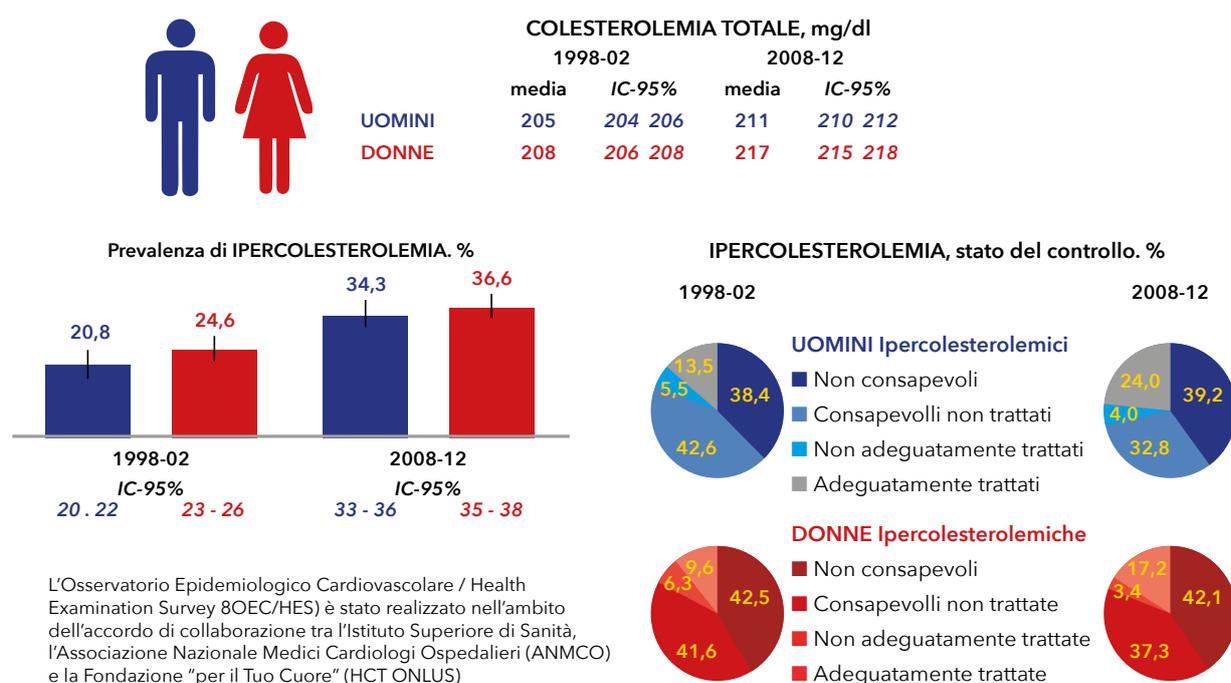
Aspetti epidemiologici

L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC)/Health Examination Survey (HES) ha esaminato i dati riguardanti la popolazione italiana di età compresa fra 35 e 74 anni tra il 1998 e il 2002 e successivamente tra il 2008 e il 2012⁽⁷⁾. Dal confronto delle due indagini è emerso che il valore medio del colesterolo totale è aumentato significativamente sia negli uomini (da 205 a 211 mg/dL) che nelle donne (da 207 a 217 mg/dL).

Anche la prevalenza di ipercolesterolemia è aumentata nei due generi, passando dal 20,8% al 34,3% negli uomini e dal 24,6% al 36,6% nelle donne.

La percentuale di pazienti adeguatamente trattati è superiore negli uomini: tra questi, i soggetti che raggiungono il goal terapeutico stabilito per livello di rischio sono aumentati dal 13,5% al 24% del totale, mentre tra le donne si è registrata una variazione dal 9,6% al 17,2% (Fig. 2). Questi risultati non appaiono comunque soddisfacenti e sufficienti.

Fig. 2. | Colesterolemia totale, Italia: confronto tra 1998-02 e 2008-12.



Come accennato nella parte introduttiva di questo documento, l'interesse per l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari nasce in realtà già dopo il 1940, quando erano poche le informazioni riguardo gli aspetti eziologici delle MCV. In questo ambito di ricerca, due sono gli approcci più utilizzati: il confronto della frequenza delle principali patologie in differenti popolazioni e gli studi di coorte volti ad identificare i fattori predisponenti e a modificarli^(13,14). Nel 1948, sotto la direzione del National Heart Institute ebbe inizio l'ambizioso progetto noto come Framingham Heart Study⁽¹⁵⁾. Lo studio arruolò 5209 abitanti della città di Framingham nel Massachusetts di età compresa tra 30 e 62 anni conducendo un'analisi dello stile di vita, dei dati clinici, anamnestici e di laboratorio. Nel 1971, sono stati arruolati ulteriori 5124 soggetti costituiti da figli e coniugi della prima generazione di partecipanti. Nell'Aprile 2002 lo studio ha arruolato

una terza generazione di partecipanti rappresentata dai nipoti della coorte originale. Un'attenta analisi dei dati raccolti nel corso dei decenni ha permesso di individuare i principali fattori di rischio cardiovascolare quali ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, abitudine tabagica, obesità, diabete mellito e sedentarietà. Nonostante lo studio sia stato condotto su una comunità ristretta, peraltro costituita quasi esclusivamente da soggetti di razza caucasica, i risultati ottenuti si possono considerare universalmente applicabili, seppur con alcune differenze fra i vari gruppi etnici. Il concetto di rischio cardiovascolare è diventato parte integrante delle conoscenze di ogni medico e ha condotto allo sviluppo di strategie di prevenzione e trattamento per cui l'interesse è progressivamente virato da un mero ed esclusivo dato epidemiologico ad un predominante interesse attuale per l'approccio clinico.

Un'altra pietra miliare dell'epidemiologia cardiovascolare è rappresentato dal Seven Countries Study condotto negli anni tra il '50 e il '70 in Italia, Grecia, ex-Yugoslavia, Paesi Bassi, Finlandia, Stati Uniti d'America e Giappone⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Questo studio ha avuto un impatto decisivo per quanto riguarda la prevenzione delle MCV, dimostrando come il rischio sia fortemente correlato sia ai livelli serici di colesterolo che all'apporto calorico derivato da acidi grassi saturi. Successivamente, dalla necessità di dimostrare come il controllo dei fattori di rischio fosse in grado di ridurre l'incidenza delle malattie cardiovascolari, sono stati sviluppati negli anni diversi studi d'intervento di cui alcuni tuttora in corso.

Appropriatezza delle misurazioni nella pratica clinica

Attualmente non sono stati stabiliti dei criteri univoci che forniscano delle indicazioni su quando iniziare lo screening per le dislipidemie e sugli intervalli temporali relativi alle successive rivalutazioni. Va sottolineato inoltre come non sia stata ancora stabilita un'età in cui interrompere la valutazione del profilo lipidico. Nella scelta delle modalità con cui effettuare i controlli di routine il medico dovrebbe tener conto del profilo di rischio individuale del paziente e ricordare comunque che le attuali Linee Guida dell'ESC non raccomandano l'esecuzione di un profilo lipidico in uomini di età <40 anni e in donne <50 anni in assenza di fattori di rischio noti⁽³⁾. Uno screening dovrebbe essere invece effettuato in uomini di età >40 anni e donne >50 anni o in post menopausa, soprattutto in presenza di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare. Una valutazione precoce dell'assetto lipidico inoltre dovrebbe essere effettuata in soggetti con familiarità per ipercolesterolemia e/o per eventi cardiovascolari in età giovanile ed in pazienti diabetici e con arteriopatia periferica indipendentemente dall'età⁽¹⁹⁻²⁴⁾. Nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa, diabete e/o obesità centrale (con circonferenza vita >94 cm negli uomini e 80 cm nelle donne o con Body Mass Index ≥ 25 kg/m²), bisognerebbe analizzare la presenza di concomitanti dislipidemie riguardanti trigliceridi e colesterolo-HDL (C-HDL)⁽²⁵⁾. Anche soggetti affetti da patologie autoimmuni quali artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e psoriasi così come i pazienti affetti da insufficienza renale cronica (GFR <60 ml/min/1,73 m²), considerati ad elevato rischio cardiovascolare, dovrebbero effettuare una valutazione sistematica del profilo lipidico. Nelle Linee Guida del 2008 della United States Preventive Services Task Force (USPSTF) era fortemente raccomandato lo screening in: tutti i soggetti maschi di età superiore ai 35 anni o di età compresa fra i 20 e 35 anni in caso di aumentato rischio per cardiopatia ischemica, donne di età superiore ai 45 anni se ad aumentato rischio cardiovascolare; non è invece raccomandato lo screening in uomini tra i 20 e 35 anni e nelle donne fra i 20 e i 45

anni in assenza di fattori di rischio cardiovascolare⁽²⁶⁾. Tuttavia, una recente review, pubblicata dagli stessi autori, non ha evidenziato nessun beneficio significativo dello screening in soggetti asintomatici di età compresa tra i 20 e i 39 anni⁽²⁷⁾.

Il forte impatto patogenetico di un livello elevato di colesterolemia totale ed il basso costo del test potrebbero suggerire comunque il dosaggio in occasione di un prelievo di routine, in un'ottica di medicina di popolazione o del territorio con ruolo "opportunistico" e funzione "anticipatoria".

Nonostante il dosaggio dei valori di colesterolo totale sia raccomandato per la valutazione del rischio sulla base del sistema SCORE⁽¹¹⁾, in alcuni casi esso può rappresentare un parametro fuorviante, come nelle donne con elevati livelli di C-HDL o, viceversa, in pazienti diabetici e con sindrome metabolica che hanno bassi livelli di C-HDL⁽²⁸⁾. Pertanto, per un'adeguata e completa valutazione del rischio, è necessario il dosaggio anche dei livelli di C-HDL ed LDL. Attualmente esistono numerosi metodi per il dosaggio diretto delle LDL, dotati di un'ottima riproducibilità e specificità, con il vantaggio di non essere influenzati dai valori di trigliceridi, come i metodi indiretti che utilizzano la formula di Friedewald: Colesterolo totale - (C-HDL + trigliceridi/5), per valori di trigliceridemia fino a 400 mg/dL. Viene consigliato anche il dosaggio dei valori di trigliceridi, attualmente disponibile con tecniche enzimatiche accurate e poco costose, che consentono di minimizzare gli errori di dosaggio come in pazienti con iperglicemia, in cui spesso si ottengono valori falsamente elevati.

Attualmente in Italia non è previsto il dosaggio gratuito dei valori di C-LDL per pazienti affetti da dislipidemia. Attraverso la divulgazione di questo documento, auspichiamo non soltanto che il dosaggio diretto delle LDL diventi parte integrante della valutazione del rischio cardiovascolare, soprattutto nei soggetti con rischio cardiovascolare intermedio, elevato o molto elevato, e della buona pratica clinica, ma anche che il Sistema Sanitario Nazionale si faccia carico del costo dell'esame almeno nei soggetti a rischio più elevato.

La valutazione dei livelli di rischio cardiovascolare dovrebbe essere ripetuta ad intervalli di circa cinque anni o più prolungati in soggetti con valori di colesterolo ripetutamente normali; è richiesta invece una rivalutazione più ravvicinata in soggetti con livelli di colesterolo prossimi ai limiti di guardia potenzialmente suscettibile di un intervento terapeutico.

Utile nella gestione di pazienti con profilo di rischio al di sotto del 5% secondo il sistema SCORE potrebbe essere la valutazione occasionale di altri parametri lipidici come Lp(a), Apo B, rapporto ApoA/ApoB^(29,30).

Elevate concentrazioni di Lp(a), una lipoproteina a bassa densità legata alla apolipoproteina (a), sono associate ad un aumento del rischio di cardiopatia ischemica e ictus anche se non ci sono studi randomizzati di intervento che dimostrino che la riduzione di Lp(a) diminuisca il rischio cardiovascolare⁽²⁹⁾. Al momento le Linee Guida Europee non ne giustificano il dosaggio nella popolazione generale (Tabella 3)⁽³⁾. Nonostante sia stato dimostrato da numerosi studi che il rapporto ApoB/ApoA1 sia un fattore di rischio cardiovascolare⁽³⁰⁾, le Linee Guida non ne raccomandano la valutazione, in quanto esso non aggiunge informazioni significative rispetto a quelle fornite dal dosaggio delle variabili più comunemente usate, è gravato da costi cospicui, non è disponibile in tutti i laboratori, anche nel nostro Paese, e non ci sono evidenze sufficienti che esso possa rappresentare un potenziale target terapeutico.

Tab. 3 | Criteri di screening per Lp(a) Modificata da ref 3

Individui con:

- malattia cardiovascolare precoce
- ipercolesterolemia familiare
- storia familiare di malattia cardiovascolare precoce e/o Lp(a) elevata
- eventi cardiovascolari ricorrenti nonostante terapia ipolipemizzante ottimale
- eventi cardiovascolari ricorrenti nonostante terapia ipolipemizzante ottimale
- rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali $\geq 5\%$ in accordo con il sistema SCORE

CAPITOLO 2

Ipercolesterolemia Familiare

Le forme più frequenti di ipercolesterolemia sono quelle poligeniche, cioè determinate da una predisposizione individuale su base spesso familiare legata ad alcune varianti alleliche, influenzate ed integrate fortemente con fattori ambientali, che determinano un aumento dei valori plasmatici di colesterolo totale (valori medi fra 240-350 mg/dl) e, nelle forme miste, anche dei trigliceridi. L'ipercolesterolemia familiare è invece una patologia monogenica trasmessa in maniera codominante, determinata da mutazioni che riguardano geni che codificano per il recettore LDL-R o per proteine coinvolte nella sua attività e nel suo ricircolo sulla superficie cellulare^(19,20). Nel 90% dei casi sono coinvolti geni codificanti per il recettore cellulare LDL-R; le altre mutazioni più diffuse sono a carico dell'Apo B, che ne rappresenta lo specifico ligando, della proteina adattatrice LDL-R-AP1, che ne regola il funzionamento, e della proteina PCSK9 che determina il numero di recettori espressi sulla membrana cellulare. Si stima che l'incidenza della forma eterozigote sia di 1/500 individui e di 1/1000000 per l'espressione in omozigosi⁽²¹⁾. Nelle forme in omozigosi l'attività del LDL-R è quasi del tutto compromessa, con valori di C-LDL spesso compresi tra 500-1200 mg/dl; in questi casi la diagnosi viene formulata generalmente in età infantile, con segni di grave danno cardiovascolare anche nel primo decennio di vita e morte prima dei 20 anni, se non viene messa in atto alcuna terapia efficace sui livelli di colesterolo. Nelle forme in eterozigosi, invece, vi è una riduzione dell'attività del recettore di circa il 50%, con valori di C-LDL compresi fra 200 e 350 mg/dl. La diagnosi precoce di ipercolesterolemia familiare è di fondamentale importanza infatti, se non trattati, i pazienti eterozigoti hanno un'alta probabilità di sviluppare una cardiopatia ischemica prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne⁽²²⁾. Un'accurata anamnesi familiare, comprensiva della ricostruzione di un albero genealogico, può essere d'aiuto nella valutazione della probabilità diagnostica e nella stratificazione prognostica.

I criteri per porre un sospetto di ipercolesterolemia familiare sono:

- colesterolemia totale ≥ 310 mg/dl in un probando adulto (≥ 230 mg/dl nel bambino) o in un suo familiare;
- cardiopatia ischemica in giovane età nel soggetto in esame o in uno o più membri della famiglia;
- presenza di xantomi tendinei nel probando o nei suoi familiari;
- morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia (<55 anni negli uomini e <60 anni nelle donne con parentela di I grado; per i parenti di II grado le età corrispondenti sono <50 e <55 anni).

La diagnosi invece si basa su cinque criteri: storia familiare, storia di cardiopatia ischemica in giovane età, presenza di xantomi ed arco corneale, livelli molto elevati di C-LDL in più misurazioni e l'identificazione di una mutazione genetica. Inoltre, vanno escluse tutte le cause secondarie di ipercolesterolemia, quali insufficienza renale o epatica ed ipotiroidismo^(23,24). Attualmente, lo score diagnostico più usato è quello formulato dal Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) che fornisce una diagnosi di ipercolesterolemia familiare certa quando lo score è >8 ; probabile tra 6 e 8, possibile tra 3 e 5 mentre la diagnosi è improbabile se lo score è compreso tra 0 e 2 (Tabella 4). In caso di diagnosi certa o probabile, tutti i membri della famiglia dovrebbero essere sottoposti a screening mediante il dosaggio dei valori di C-LDL. Qualora sia stata individuata la mutazione genetica responsabile, lo screening genetico dovrebbe essere esteso ai familiari del probando, inclusi i parenti di secondo grado.

Tab. 4 | Dutch Lipid Clinic Network (DLCN): criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)

Criteri	Punti
STORIA FAMILIARE	
Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	1
Parenti di primo grado con LDL-C >325 mg/dL (o LDL-C >95° percentile)	1
Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
Bambini <18 anni con colesterolo LDL-C >230 mg/dL (o LDL-C >95° percentile)	2
STORIA CLINICA	
Paziente con coronaropatia prematura (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	2
Paziente con malattia vascolare cerebrale o periferica precoce (<55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne)	1
ESAME FISICO	
Xantomi tendinei	6
Arco corneale ad età inferiore a 45 anni	4
VALORI DI COLESTEROLO-LDL	
C-LDL >325 mg/dL	8
C-LDL 251-325 mg/dL	5
C-LDL 191-250 mg/dL	3
C-LDL 155-190 mg/dL	1
ANALISI GENETICA DEL DNA	
Mutazione causativa nota nei geni LDL-R, APO-B, PCSK-9	8

DIAGNOSI DI HeFH: CERTA >8 PROBABILE 6-8 POSSIBILE 3-5 IMPROBABILE 0-2

Il concetto del danno cumulativo legato ad elevati livelli di C-LDL fin dall'età pediatrica giustifica appieno l'importanza di iniziare precocemente la terapia ipocolesterolemizzante. Secondo alcuni studi, i valori cumulativi di C-LDL che predispongono allo sviluppo di cardiopatia ischemica sono circa 6.200 mg (160 mmol): essi sono più frequentemente raggiunti all'età di 55 anni circa in soggetti non affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, mentre si osservano già attorno a 35 anni invece nei soggetti eterozigoti non trattati, a 48 anni se il trattamento viene iniziato all'età di 18 anni, a 53 anni se la terapia viene impostata a partire da 10 anni- Invece, nei soggetti omozigoti non trattati, i livelli soglia saranno raggiunti già all'età di 12 anni ^(31,32). Oltre ai fattori di rischio convenzionali, quali fumo, diabete, ipertrigliceridemia, ipertensione, particolare attenzione va posta nei confronti della Lp(a), in quanto valori elevati aumentano in maniera significativa il rischio di morte cardiaca prematura in questi soggetti di per sé a rischio elevato ^(29,33).

La terapia ipolipemizzante dovrebbe essere prontamente iniziata al momento della diagnosi sia negli adulti che nei bambini dall'età di 8-10 anni e mantenuta in maniera cronico-continua-

tiva. Il trattamento dovrebbe essere iniziato con una statina ad elevata potenza e al massimo dosaggio tollerato (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg). Nei soggetti che non raggiungono il target terapeutico, è raccomandata l'aggiunta di ezetimibe, di resine o fibrati⁽³⁾. Nei pazienti con livelli elevati di C-LDL nonostante la terapia medica, oppure omozigoti o eterozigoti con precedenti eventi cardiovascolari, può essere considerata l'aferesi lipoproteica, capace di ridurre i livelli di C-LDL e della Lp(a) di circa il 50-75%⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Più recentemente, così come verrà trattato più avanti nel Capitolo 7, si sono rese disponibili evidenze a favore dell'impiego della nuova classe di farmaci ipocolesterolemizzanti PCSK9 i nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare.

CAPITOLO 3

Prevenzione secondaria e condizioni specifiche

In prevenzione secondaria, l'uso della terapia ipolipemizzante con una statina ad elevata intensità è indicato in pazienti con meno di 75 anni e storia di infarto miocardico, angina stabile o instabile, arteriopatia periferica, ictus, TIA o pregresse rivascolarizzazioni. Qualora il paziente assuma già una statina a bassa-moderata intensità, le Linee Guida Europee⁽³⁾ raccomandano un cambio di terapia passando ad una statina ad elevata intensità, a meno che non sia presente storia di intolleranza.

Cardiopatía Ischemica

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, la terapia dovrebbe essere iniziata nei primi 4 giorni di ricovero⁽³⁷⁻³⁹⁾ e l'assetto lipidico dovrebbe essere rivalutato a distanza di 4-6 settimane dall'evento acuto. È stato riportato che la somministrazione di atorvastatina, in pazienti che non assumono statine, prima di una angioplastica primaria, riduce l'estensione del danno miocardico, sia nei pazienti con angina stabile che con sindrome coronarica acuta⁽³⁸⁾. Lo studio Atorvastatin for Reduction of MYocardial DAMage during angioplasty (ARMYDA)⁽⁴⁰⁾ ha infatti dimostrato come, in pazienti sottoposti ad angioplastica per angina stabile o sindrome coronarica acuta a rischio intermedio-basso, la somministrazione di alte dosi di atorvastatina riduca l'incidenza di infarto periprocedurale, anche in pazienti in terapia cronica con statine. Diversi trial clinici hanno inoltre dimostrato come, in pazienti affetti da cardiopatía ischemica, le statine siano in grado di ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco di una percentuale compresa fra il 9 e il 45%, in maniera proporzionale all'intensità terapeutica⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾. Tuttavia, poiché questo dato non è stato confermato da trial randomizzati controllati e non c'è evidenza che la statina prevenga l'insorgenza di scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica, attualmente non vi è indicazione ad iniziare terapia con statine in pazienti con scompenso cardiaco moderato severo (classe NYHA III-IV), anche se non è controindicata la prosecuzione della terapia dopo l'insorgenza di scompenso cardiaco^(46,47). D'altra parte, va sottolineato che nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, bassi livelli di colesterolo totale sembrano essere associati a una prognosi peggiore. Per quanto riguarda invece i pazienti con età superiore ai 75 anni, in considerazione dell'incidenza relativamente più elevata di effetti collaterali avversi (in primis la miopatia), può essere preferibile limitare l'intensità terapeutica utilizzando statine a moderata potenza e, qualora questi pazienti già assumessero una statina a bassa-moderata intensità, evitare ulteriori potenziamenti della terapia.

Arteriopatía periferica

Nonostante l'arteriopatia periferica sia una delle più comuni manifestazioni aterosclerotiche e rappresenti un indicatore indipendente di rischio per infarto miocardico acuto e morte per cause cardiovascolari, i pazienti che ne sono affetti vengono spesso trattati in maniera non del tutto adeguata rispetto a quelli con malattia coronarica^(49,49). Sono viceversa necessari interventi terapeutici mirati, in quanto numerosi studi hanno dimostrato come la riduzione dei livelli di colesterolo sia associata a una riduzione degli eventi cardiovascolari totali, della mortalità per tutte le cause⁽⁵⁰⁾, della claudicatio intermittens e come, a livello carotideo, si possa ottenere sia un rallentamento della progressione di placca che una sua regressione⁽⁵¹⁾; nessun beneficio è stato riportato, invece, per quanto riguarda la malattia aterosclerotica retinica⁽⁵²⁾.

Ictus

È ben noto come le statine in prevenzione primaria riducano il rischio di attacchi ischemici transitori e di ictus e in prevenzione secondaria riducano il rischio di recidiva di ictus, oltre che di infarto miocardico e di morte, riduzioni che risultano proporzionali e all'intensità ed efficacia della terapia⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica è considerata un fattore di rischio cardiovascolare equivalente a un precedente evento ischemico; questo suggerisce che la riduzione dei livelli di LDL può rappresentare un target terapeutico principale. Le scelte terapeutiche dovrebbero basarsi sui livelli del "glomerular filtration ratio" (GFR), filtrato glomerulare, preferendo i farmaci con prevalente eliminazione epatica quali fluvastatina, atorvastatina ed ezetimibe. Le statine metabolizzate dal CYP3A4 dovrebbero essere utilizzate con maggiore cautela, data la possibile interazione farmacologica e dunque l'aumentato rischio di effetti avversi⁽³²⁾. L'insufficienza renale cronica è caratterizzata da dislipidemia mista (elevati livelli di trigliceridi e di C-LDL, bassi livelli di C-HDL) e la terapia con statine ha effetti benefici sugli "outcome" cardiovascolari e rallenta la progressione della malattia⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Per i pazienti con insufficienza renale terminale non è raccomandato intraprendere una terapia ipolipemizzante; qualora invece il paziente assuma già statine, la terapia può essere proseguita⁽⁵⁸⁾.

Diabete Mellito

Particolare attenzione va posta nei confronti dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, in considerazione del loro elevato rischio cardiovascolare, stimato circa il doppio rispetto ai pazienti della stessa età non diabetici, e dalla frequente concomitanza di un alterato profilo lipidico, spesso caratterizzato da bassi livelli di C-HDL, elevati livelli di trigliceridi e di LDL piccole e dense. Questa cosiddetta "triade aterogena" spesso precede di alcuni anni il manifestarsi della patologia di base ed è comunemente riscontrata anche nei soggetti affetti da sindrome metabolica. Le Linee Guida Europee⁽³⁾ auspicano un precoce intervento terapeutico, che combini il miglioramento dello stile di vita con il controllo farmacologico dei concomitanti fattori di rischio CV, in primis l'ipertensione arteriosa.

In questi pazienti, è fondamentale un intervento terapeutico precoce con statine ad elevata potenza, al fine di ottenere livelli di LDL <70 mg/dL⁽⁷⁾. È stato infatti dimostrato che la terapia con statine riduca del 20% l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori a 5 anni, per ogni mmol/L di riduzione di C-LDL; i risultati ottenuti sembrano essere indipendenti dai valori iniziali di colesterolo⁽³²⁾. Nei pazienti di età inferiore ai 40 anni, con recente diagnosi di diabete mellito in assenza di complicanze micro e macrovascolari e di ulteriori fattori di rischio, in virtù del livello di rischio lieve-moderato, le Linee Guida⁽⁶⁾ non raccomandano di iniziare una terapia ipolipemizzante per livelli di C-LDL inferiori o uguali a 100 mg/dL⁽³⁾. Qualora siano presenti microalbuminuria o danno renale conclamato, è invece raccomandata una riduzione dei livelli di C-LDL di almeno il 30%, indipendentemente dai valori iniziali.

Vari studi osservazionali⁽⁶⁰⁻⁶³⁾ e metanalisi⁽⁶⁴⁾ di trial randomizzati hanno evidenziato un'aumentata incidenza di diabete mellito e un incremento dei livelli di HbA1c in pazienti trattati con statine, in maniera proporzionale alla potenza della terapia. Il progressivo deterioramento del controllo glicemico è stato inoltre confermato anche ad un follow up a sei e dodici mesi dall'inizio della

terapia⁽⁶⁵⁾ con la necessità di incrementare la terapia ipoglicemizzante orale o insulinica. È stato ipotizzato che il meccanismo responsabile sia legato ad un'influenza delle statine sulla secrezione e sulla sensibilità all'insulina, oltre che ad un lieve aumento ponderale⁽⁶⁶⁾. Tuttavia, vi è accordo unanime da parte della comunità scientifica circa l'indicazione all'impiego delle statine nei pazienti diabetici, in virtù degli evidenti benefici ottenuti nella prevenzione di eventi cardiovascolari.

Tuttavia, un intervento farmacologico, volto esclusivamente a migliorare il profilo lipidico dei pazienti diabetici, non è sufficiente a ridurre il loro rischio cardiovascolare, in quanto esso è strettamente correlato anche ad uno scarso controllo glicemico.

Lo UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ha stabilito l'importanza di un'intensa riduzione dei valori di glicemia nei pazienti con diabete mellito di recente riscontro, soprattutto se non trattati con farmaci antipertensivi o ipolipemizzanti⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾. Tuttavia successive metanalisi⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾ degli studi Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive)⁽⁷¹⁾, ACCORD⁽⁷²⁾, Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)⁽⁷³⁾ e VADT⁽⁷⁴⁾ hanno dimostrato che uno stretto controllo glicemico è in grado di ridurre in maniera significativa il numero di infarti miocardici non fatali, ma non il numero di ictus e la mortalità per tutte le cause; è stata inoltre evidenziata una correlazione fra bassi livelli di emoglobina glicata (HbA1c) ed aumento della mortalità in soggetti anziani o con precedenti cardiovascolari. Risultati promettenti in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause (32%) e per cause cardiovascolari (38%) sono stati ottenuti con l'impiego di empaglifozin⁽⁷⁵⁾ un inibitore del trasportatore SGLT2 responsabile del riassorbimento del glucosio a livello del tubulo renale prossimale. Nuovi studi sono invece auspicabili sull'efficacia delle incretine, inibitori del dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) e agonisti del recettore per il glucagon like peptide-1 (GLP-1), in quanto non sono stati ottenuti dati conclusivi in individui ad elevato rischio cardiovascolare.

Appare comunque evidente come, in una nuova era della prevenzione cardiovascolare, non ci si possa esimere dall'indagare con sempre maggiore interesse la stretta correlazione fra iperglicemia e dislipidemia, attuando strategie d'intervento combinate ed applicabili al maggior numero di soggetti diabetici e non.

Infine, i pazienti diabetici sono soggetti ad un aumentato rischio trombotico. Una metanalisi della Antiplatelet Trialists' Collaboration ha dimostrato una riduzione del 25% degli eventi ischemici in pazienti diabetici con anamnesi positiva per CVD trattati con terapia antiaggregante, in particolare aspirina a basso dosaggio⁽⁷⁶⁾.

L'American Diabetes Association e la American Cardiology Collaboration suggeriscono l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2 con rischio CV >10% a 10 anni (uomini >50 anni e donne >60 anni con almeno un fattore di rischio quale fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, dislipidemia, albuminuria, familiarità per malattie CV) che non presentano un profilo clinico di aumentato rischio di sanguinamento⁽⁷⁷⁾.

CAPITOLO 4

Target terapeutici nelle ipercolesterolemie

Nello stabilire le strategie terapeutiche, bisogna individuare “in primis” l’obiettivo da raggiungere sulla base del profilo di rischio del singolo paziente che nasce dalla copresenza o meno non solo di altri fattori di rischio, ma anche di fattori protettivi⁽⁷⁸⁾. I target terapeutici sono estrapolati dai risultati di diversi trial clinici che hanno confermato come i livelli di C-LDL rappresentino un indicatore di risposta alla terapia e come l’intensità terapeutica debba basarsi sul livello di rischio globale individuale. Nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato, è indicata una riduzione dei valori di LDL al di sotto di 70 mg/dL o almeno del 50%, in quanto ciò assicura il miglior beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare⁽⁷⁹⁾. Nella maggior parte dei pazienti questo risultato è raggiungibile con una statina in monoterapia, seppur di elevata potenza e ad alte dosi. Nei pazienti ad elevato rischio, come gli ipercolesterolemici familiari, il target terapeutico è inferiore a 100 mg/dL, mentre nei pazienti a rischio moderato è auspicabile raggiungere valori inferiori a 115 mg/dL.

I pazienti sintomatici dovrebbero essere urgentemente sottoposti ad una visita cardiologica. La valutazione delle calcificazioni coronariche, mediante l’esecuzione di un’angio-TC, potrebbe essere utile per individuare i soggetti a rischio più elevato e che eventualmente richiedano una terapia ipolipemizzante più aggressiva. Tuttavia, va specificato che la presenza di calcificazioni non equivale alla presenza di stenosi coronariche emodinamicamente significative, anche se costituiscono un importante indicatore di danno d’organo.

La raccomandazione da parte delle Linee Guida Europee⁽³⁾ di iniziare una terapia ipolipemizzante anche in pazienti a rischio moderato è supportata dai risultati dello studio HOPE 3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), un ampio trial recentemente pubblicato, che ha dimostrato come l’impiego della rosuvastatina 10 mg in prevenzione primaria sia in grado di ridurre in maniera significativa (24%) l’incidenza di eventi CV maggiori in pazienti con almeno un fattore di rischio CV⁽⁸⁰⁾.

I livelli di colesterolo non-HDL possono rappresentare un target alternativo e i goal dovrebbero essere inferiori a 100 mg/dL nei pazienti a rischio molto elevato, inferiore a 130 mg/dL nei pazienti a rischio elevato e inferiore a 145 mg/dL se a rischio moderato.

Il beneficio in termini di riduzione del rischio si ottiene dopo circa 3-5 anni di terapia; questo è il motivo per cui la terapia con statine in prevenzione primaria in pazienti con età superiore ai 75 anni è raccomandata solo nel caso in cui l’aspettativa di vita sia almeno di 3 anni ed il rischio cardiovascolare sia superiore a quello di eventi avversi (12-20% nei pazienti più anziani)⁽⁸¹⁾. I medici dovrebbero quindi valutare con attenzione l’intensità farmacologica soprattutto nei pazienti molto anziani.

A differenza delle Linee Guida Europee⁽³⁾, le Linee Guida dell’American Heart Association⁽⁸²⁾ non individuano di target terapeutici specifici, ma indicano l’impiego di statine ad intensità diversa sulla base del profilo di rischio stimato. Secondo le più recenti Linee Guida della US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) l’impiego di statine ad intensità intermedio-bassa è indicata in individui di età compresa fra 40 e 75 anni con uno o più fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, diabete mellito di tipo 2, ipertensione o fumo) ed un rischio stimato a 10 anni del 10% o superiore⁽⁸³⁾. I pazienti diabetici con concomitante dislipidemia ed un rischio calcolato superiore al 20% sembrano essere la categoria che più potrebbe giovare della terapia con statine.

Le basi per la differenziazione della potenza delle diverse statine e l’indicazione di diversi dosaggi derivano da trial randomizzati controllati, che hanno dimostrato come statine ad elevata

potenza e ad alti dosaggi, quali atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg, riducano il rischio cardiovascolare in maniera più significativa di statine a moderata intensità o a dosaggi più bassi (atorvastatina 10 mg, pravastatina 40 mg o simvastatina 20-40 mg)⁽⁷⁹⁾. La meta-analisi condotta dal Cholesterol Treatment Trialist Collaboration ha permesso di individuare le percentuali di riduzione del C-LDL che si possono ottenere con le diverse statine e i relativi dosaggi (Tabella 5)⁽⁷⁹⁾.

Tab. 5 | Statine e loro efficacia Modificata da ref 32

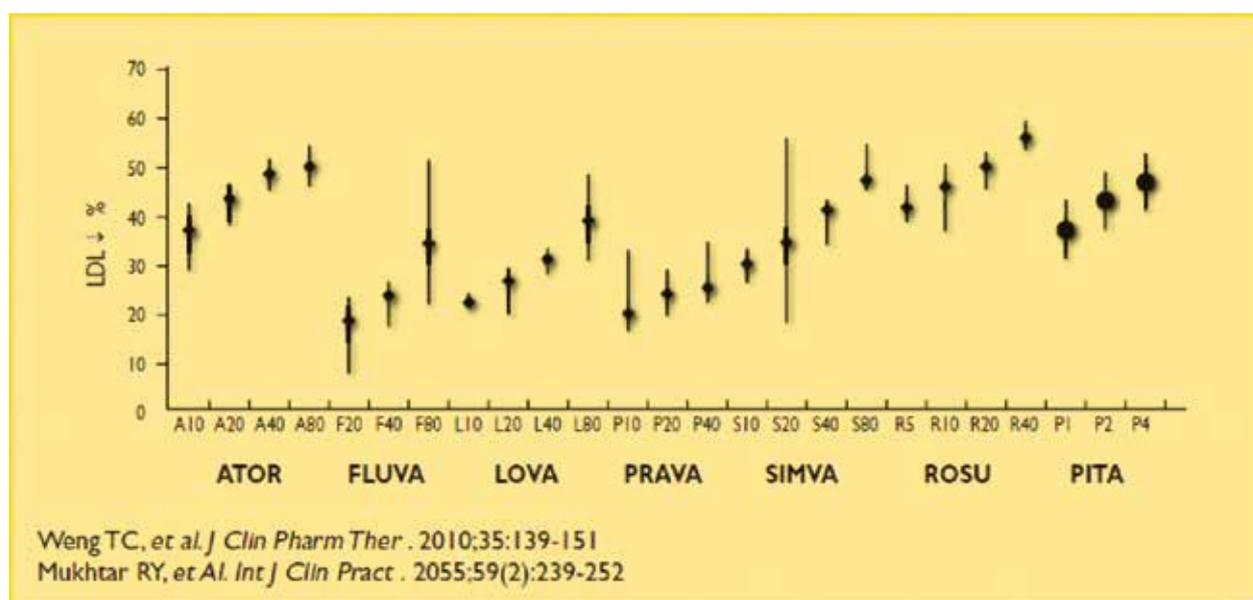
Statine ad elevata potenza	Statine a moderata potenza	Statine a bassa potenza
La somministrazione giornaliera riduce i livelli di C-LDL di $\geq 50\%$	La somministrazione giornaliera riduce i livelli di C-LDL del 30-50%	La somministrazione giornaliera riduce i livelli di C-LDL di $< 30\%$
Atorvastatina (40)-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10 (20) mg Rosuvastatina (5) 10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40 (80) mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg BID Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

CAPITOLO 5

Statine

Le statine riducono la sintesi epatica di colesterolo inibendo in maniera competitiva l'idrossi-metil- glutaryl-coenzima A (HMG-CoA) con conseguente riduzione delle concentrazioni intracellulari di colesterolo e un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti. Ciò comporta una riduzione dei livelli di colesterolo LDL nel plasma e di altre lipoproteine che contengono l'apoB tra cui le particelle ricche in trigliceridi. La percentuale di riduzione dei livelli di C-LDL è dose dipendente e varia a seconda del tipo di statina utilizzata (Figura 3). Comunque, vi è una importante variabilità interindividuale che può essere spiegata sia da una differente aderenza al trattamento che da differenze di espressione di geni che regolano il metabolismo del colesterolo o sono coinvolti nella farmacocinetica delle statine⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Un gran numero di trials e di meta-analisi ha dimostrato che le statine riducono in maniera sostanziale la mortalità e la morbilità cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria indipendentemente dal sesso e dall'età⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Dall'analisi dei dati del Cholesterol Treatment Trialists (CTT)⁽³²⁾ è emerso come ad una riduzione di 40 mg/dl di LDL corrisponda una riduzione del 10% di mortalità per tutte le cause, del 20% della mortalità per cause cardiovascolari, del 23% del rischio di eventi coronarici maggiori e del 17% di ictus.

Fig. 3 | Statine e riduzione % dei livelli di C-LDL Ref 32



Il beneficio ottenuto era significativo già dopo il primo anno di terapia ma ancor più negli anni successivi in assenza di un aumento del rischio di morte per cause non cardiovascolari⁽⁹⁰⁾. Tra gli studi che hanno analizzato in maniera specifica il ruolo delle statine in prevenzione primaria, uno dei più importanti è una "Cochrane review" pubblicata nel 2013⁽⁸⁸⁾ che ha analizzato 19 studi dalla quale è emerso come gli effetti ottenuti in prevenzione primaria siano sovrapponibili a quelli in prevenzione secondaria, anche se va ricordato che la riduzione assoluta del rischio è inferiore nei pazienti a basso rischio cardiovascolare. Le evidenze attuali suggeriscono come i benefici clinici non dipendano dal tipo di statina ma dalla riduzione percentuale dei valori di LDL ottenuta con la terapia. Da ulteriori studi sono stati identificati numerosi altri potenziali effetti delle statine tra cui soprattutto quelli antiinfiammatori e antiossidanti⁽⁹¹⁾.

Effetti avversi delle statine

L'intolleranza alle statine si può manifestare attraverso sintomi o essere identificati attraverso dati bioumorali e può essere suddivisa in parziale, ovvero ad una sola statina a qualunque dosaggio, e completa, ovvero a tutte le statine a qualunque dosaggio.

Miopatia

Il 5-10% dei pazienti in trattamento con statine può presentare mialgie (i pazienti vanno istruiti sulla necessità di segnalare il dolore o la debolezza muscolare), mentre al contrario la rabdomiolisi è un evento raro. L'aumento dei livelli di CK rappresenta il miglior indicatore, sebbene non inequivocabile, di miopatia statino-indotta. Le Linee Guida ESC sulle dislipidemie⁽³⁾ non raccomandano una determinazione di routine dei livelli plasmatici di CK nei pazienti a basso rischio di sviluppare eventi avversi da statine, mentre particolare attenzione va posta nei confronti dei pazienti più suscettibili. In effetti, l'incidenza di miopatia (e, in genere, degli affetti avversi) è maggiore non solo in rapporto all'utilizzo delle dosi più elevate, ma anche nei pazienti oltre i 75 anni (per l'aumentata incidenza di fragilità, comorbidità e decadimento cognitivo), nelle donne rispetto agli uomini, in presenza di comorbidità, inclusa l'insufficienza renale cronica e a seguito della contemporanea assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo delle statine (tabella 6)^(3, 83). Nei pazienti asintomatici e con livelli di CK normali, non è indicato un ulteriore monitoraggio, a meno che non insorgano sintomi o vengano apportate modifiche terapeutiche. Se i livelli di CK sono >10 volte i valori normali in assenza di sintomi, bisogna interrompere la terapia con statine e valutare un eventuale danno renale; nel momento in cui i valori di CK ritornano nella norma, bisogna rivalutare la necessità di reintrodurre la terapia con statine. Se i livelli di CK sono compresi tra 5-10 volte il valore normale, sempre in assenza di sintomi, bisogna interrompere la terapia con statine fino alla normalizzazione dei valori di CK; successivamente il trattamento può essere reintrodotta a dosaggi inferiori o con un diverso principio attivo, monitorando i sintomi e gli enzimi di miolisi a distanza di 3-6 settimane o anche prima, qualora il paziente fosse sintomatico.

Se i valori di CK sono <5 volte il valore di normalità, bisogna proseguire la terapia con statine e ridurre la dose se necessario, rivalutando i livelli dopo 6-12 settimane o prima se compaiono sintomi. In pratica, sempre in assenza di sintomi muscolari, è tollerato un aumento di CK di cinque volte rispetto al limite di normalità e si dovrebbe proseguire il trattamento. Nel caso, invece, in cui si verifichi l'insorgenza di mialgie o di debolezza muscolare, se questa non è associata ad aumento dei valori di CK, bisognerebbe interrompere transitoriamente la terapia con statine e iniziarla nuovamente quando il paziente rimane asintomatico, monitorando i valori di CK dopo 6-12 settimane o prima se i sintomi persistono. Nel caso, invece, in cui i livelli di CK siano aumentati <10 volte rispetto al valore normale, è indicata l'interruzione del trattamento con statine finché i valori di CK non si normalizzano e il paziente si presenti asintomatico; a quel punto si può iniziare nuovamente la terapia con lo stesso principio attivo ad un dosaggio inferiore, oppure cambiando molecola. Infine, nel caso in cui invece i livelli di CK siano aumentati >10 volte rispetto al valore normale, bisogna interrompere la terapia con le statine e assicurarsi che non sia presente un danno renale, valutando creatinemia, azotemia e livelli urinari di mioglobina; nel momento in cui i livelli di CK si siano normalizzati ed il paziente sia ritornato asintomatico, bisogna riconsiderare attentamente il rapporto rischio/beneficio prima di iniziare nuovamente il trattamento con statine e considerare l'introduzione in terapia di altri agenti farmacologici ed enfatizzare l'importanza delle modifiche dello stile di vita. La figura 4 illustra l'algoritmo gestionale degli effetti avversi delle statine, suggerito dalle Linee Guida Europee⁽³⁾ con particolari comportamenti da assumere in rapporto ad ogni snodo decisionale⁽⁹²⁾.

Tab. 6 | Interazioni farmacologiche con le statine

Interazioni farmacologiche	Accortezze/controindicazioni	Dosaggi da non superare
Amiodarone		Simvastatina 20 mg Lovastatina 40 mg
Antifungini azolici	Controindicate simvastatina e lovastatina	Atorvastatina 20 mg (con itraconazolo) Fluvastatina 20 mg (con fluconazolo)
Macrolidi	Controindicate simvastatina e lovastatina	Atorvastatina 20 mg e prava statina 40 mg (con claritromicina)
Amlodipina		Simvastatina 20 mg
Boceprevir	Controindicate simvastatina e lovastatina	Atorvastatina 40 mg
Colchicina	Prudenza con simvastatina, pitavastatina, fluvastatina, pravastatina	
Ciclosporina	Controindicate simvastatina e pitavastatina; evitare lovastatina e atorvastatina	Pravastatina 20 mg Rosuvastatina 5 mg
Danazolo	Controindicata simvastatina	Lovastatina
Digossina	Monitorare digossinemia in caso di terapia con simvastatina e atorvastatina	
Diltiazem		Simvastatina 10 mg Lovastatina 20 mg
Dronedarone		Simvastatina 10 mg Lovastatina 20 mg
Gemfibrozil	Controindicata simvastatina, evitare lova, prava, atorva, pitavastatina	
Altri fibrati	Prudenza con tutte le statine	
Succo di pompelmo	Evitare simva, atorva e lovastatina	
Niacina	Se >1 gr/die, prudenza con simva, lova e rosuvastatina	
Nefazodone	Controindicate simva e lovastatina	
Inibitori delle proteasi	Controindicate simva e lovastatina. Ridurre il dosaggio di rosuvastatina. Evitare ritonavir con atorvastatina	Atorvastatina 20 mg Rosuvastatina 10 mg
Ranolazina	Considerare adeguamento del dosaggio se lovastatina in terapia	Simvastatina 20 mg
Rifampicina	Somministrare a distanza da atorvastatina	Pitavastatina 20 mg
Verapamil	Controindicata atorvastatina	Simvastatina 10 mg Lovastatina 20 mg

Aumento delle transaminasi

Secondo le Linee Guida statunitensi sul trattamento delle dislipidemie⁽⁸³⁾, i livelli di transaminasi dovrebbero essere monitorati prima dell'inizio del trattamento e dopo 8 settimane: qualora dovessero aumentare in misura <3 volte i valori normali, si può proseguire la terapia con statine, rivalutando i valori di AST e ALT a distanza di 4-6 settimane; se invece dovessero essere >3 volte superiori rispetto ai livelli normali, bisogna interrompere la terapia con statine e ripetere il dosaggio enzimatico dopo 4-6 settimane (figura 5).

Al momento della normalizzazione delle transaminasi, la scelta di iniziare nuovamente la terapia deve essere attentamente valutata su base individuale.

Fig. 4 | Gestione del paziente in terapia con statine e aumento della creatinasi (CK). Modificata da ref 92

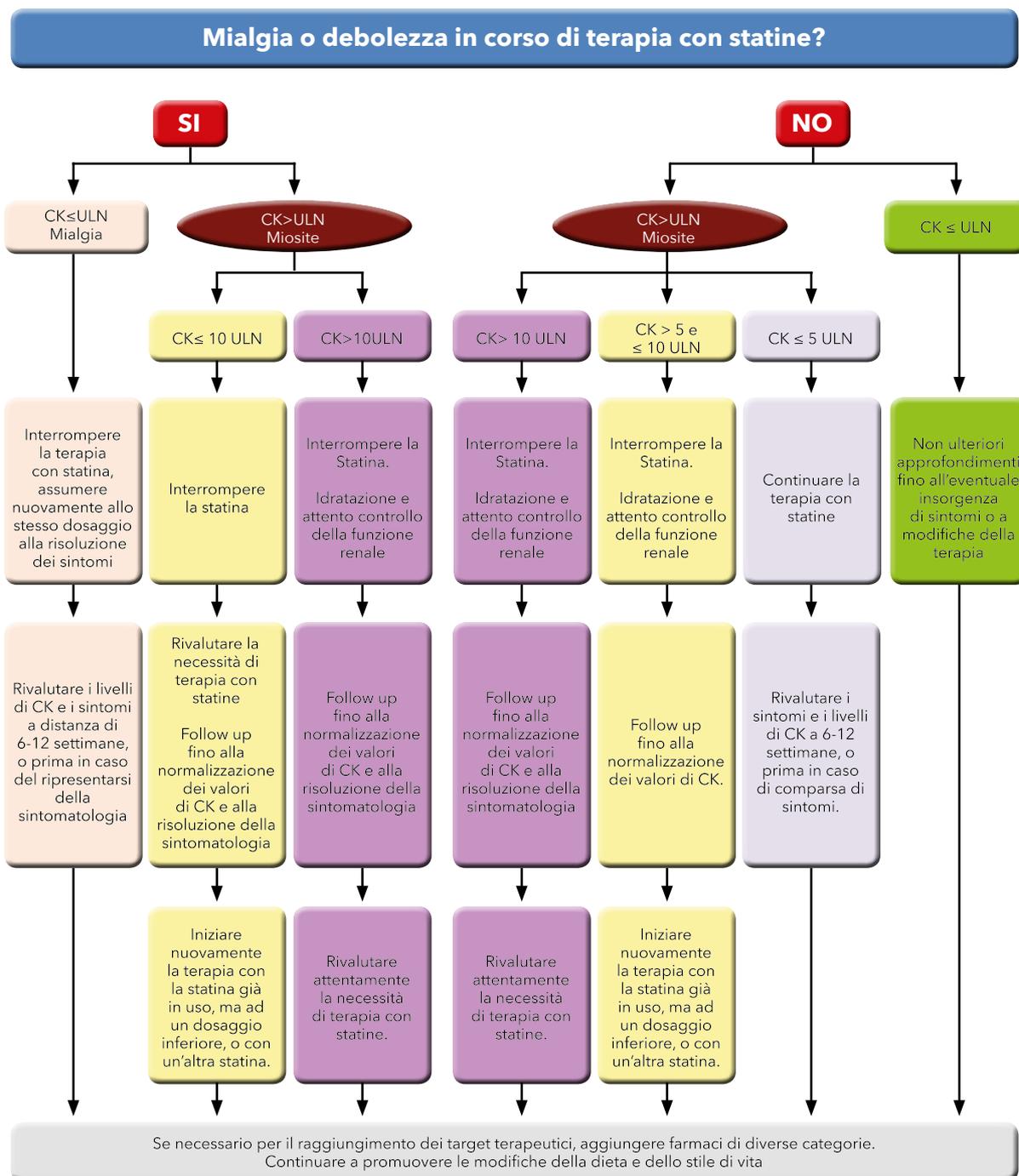
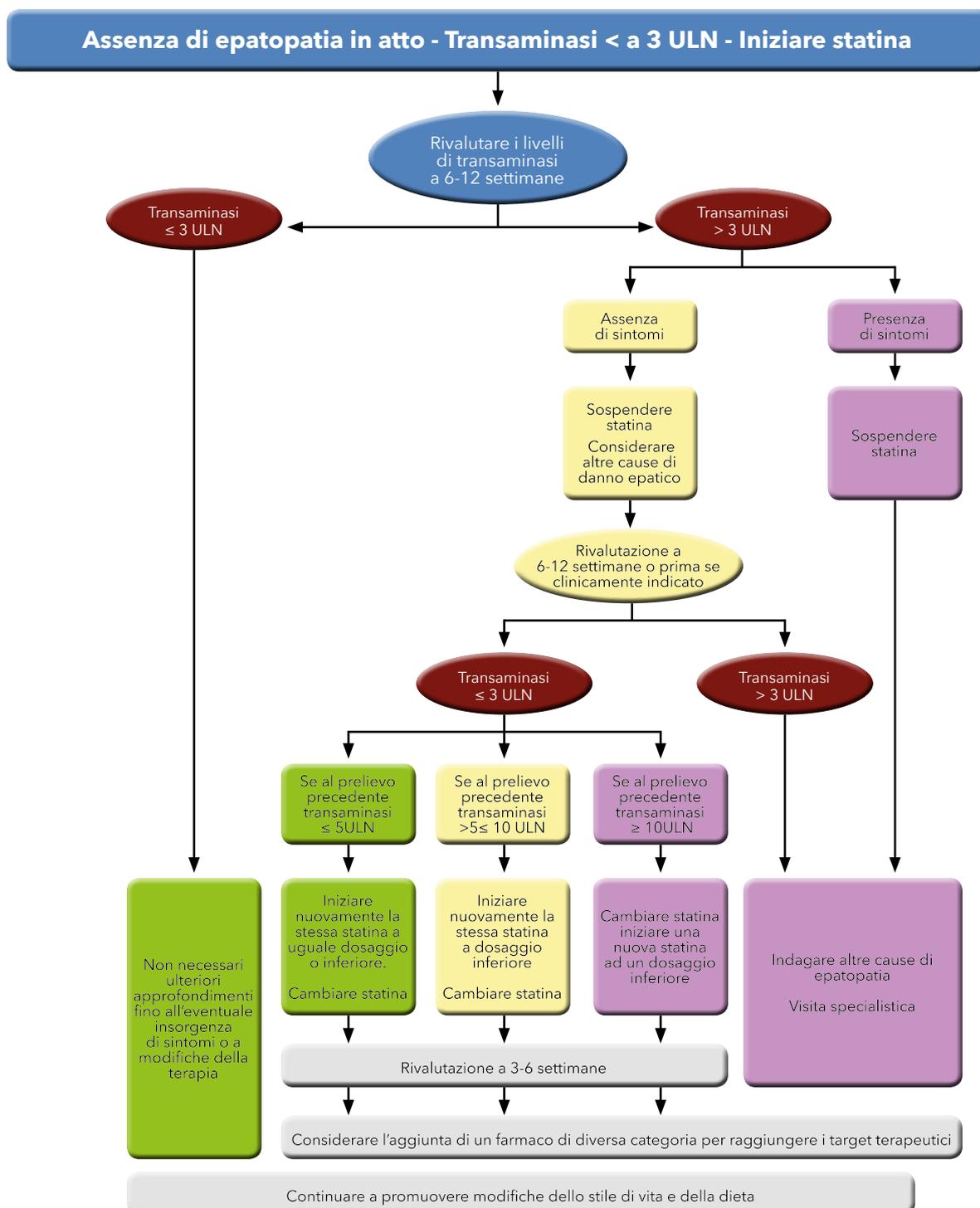


Fig. 5 | Gestione del paziente in trattamento con statine e con aumento transaminasi. Modificata da ref 92



Interazioni farmacologiche

Dal momento che la terapia ipocolesterolemizzante va assunta in maniera continuativa, particolare attenzione va posta anche all'impiego concomitante di farmaci che possano causare interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche. Alcuni dei principali farmaci con possibile interazione con le statine sono riportati nella tabella 6.

Comorbidità

Nel caso in cui insorgano effetti avversi, il primo elemento da considerare è l'effettiva necessità di terapia ipolipemizzante, rivalutando il rischio cardiovascolare del paziente; in secondo luogo, bisogna valutare la presenza di comorbidità che possano limitare o precludere l'impiego delle statine (tabella 7).

Nel caso in cui la scelta della terapia con statine sia non solo necessaria, ma di fatto obbligata, specialmente nella prevenzione secondaria, in un'ottica di prevenzione a lungo termine che vada anche oltre la semplice riduzione della colesterolemia, è fondamentale la sensibilizzazione del paziente sull'importanza del trattamento ipolipemizzante, ponendo l'attenzione sui benefici del proseguire la terapia e su come questi superino di gran lunga i possibili effetti avversi, nella maggior parte dei casi reversibili. Per ridurre l'insorgenza degli effetti avversi con

Tab. 7 | Interazioni farmacologiche con le statine

Fattori endogeni	Fattori esogeni
Età avanzata >80 anni	Terapia con statine ad elevato dosaggio
Sesso femminile	Abuso di alcol
Etnia asiatica	Abuso di sostanze stupefacenti
Basso peso corporeo	Antipsicotici
Pregressa miopatia/tendinopatia	Fibrati (in particolare gemfibrozil)
Pregresso aumento dei valori di CK	Acido nicotinico
Familiarità per miopatia	Amiodarone
Familiarità per miopatia da statine	Verapamil
Malattie neuromuscolari	Warfarin
Insufficienza renale cronica	Ciclosporina
Epatopatia acuta	Macrolidi
Ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco	Antifungini azolici
Ipotiroidismo non trattato	Inibitori delle proteasi
Diabete mellito	Succo di pompelmo
Polimorfismi genetici	Esercizio muscolare intenso

statine ad elevata potenza e a lunga emivita, quali atorvastatina e rosuvastatina, si potrebbe adottare una strategia di somministrazione a giorni alterni. Se comunque dovesse verificarsi la comparsa di miopatia, si suggerisce di sostituire l'atorvastatina con la rosuvastatina e viceversa. Se i sintomi dovessero persistere, si può tentare un'ulteriore modifica terapeutica con una statina a minore intensità. Se i livelli del C-LDL superano il target terapeutico di un valore inferiore al 20%, è indicata l'aggiunta dell'ezetimibe alla statina a media intensità. Se, invece, i livelli del C-LDL superano più del 20% il target terapeutico, sono disponibili varie opzioni farmacologiche, quali l'aggiunta di ezetimibe o resine, gli inibitori della PCSK9, la lomitapide o il mipomersen fino alla LDL-afesi^(3,92) come riportato in tabella 6.

CAPITOLO 6

ALTRI FARMACI

Fibrati

I fibrati sono agonisti del Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α (PPAR- α) e, attraverso diversi fattori di trascrizione, regolano l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine (Apo AI, Apo CIII, lipoproteilipasi), hanno una buona efficacia nella riduzione dei livelli plasmatici a digiuno e post-prandiali dei trigliceridi. Inoltre, possono promuovere l'aumento dei livelli del C-HDL⁽⁹³⁾. Alcuni Trial clinici (HHS, VA-HIT, BIP, FIELD) hanno dimostrato, anche attraverso analisi post-hoc, come i fibrati in monoterapia riducano la percentuale di eventi coronarici, sebbene in maniera di gran lunga inferiore rispetto alla terapia con statine⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾. Il beneficio clinico è maggiore in pazienti con elevati livelli di trigliceridi (>200 mg/dL) e bassi livelli di HDL, in quanto in questa categoria è possibile ottenere una riduzione del rischio cardiovascolare fino al 35%, indipendentemente dalla concomitante terapia con statine⁽⁹⁴⁻¹⁰⁰⁾. Come dimostrato dal Trial ACCORD⁽⁷²⁾, i pazienti che maggiormente potrebbero giovare della terapia con fibrati sono i diabetici, in quanto presentano frequentemente ipertrigliceridemia; inoltre, essi sono più soggetti a complicanze microvascolari come la retinopatia, la cui progressione sembra essere ridotta da questa classe di farmaci⁽¹⁰¹⁾. Un altro impiego dei fibrati, indipendentemente dal rischio cardiovascolare, è la profilassi della pancreatite acuta nei pazienti con ipertrigliceridemia severa. I fibrati sono farmaci ben tollerati con effetti avversi in genere di lieve entità, quali disturbi gastrointestinali (5%) e rash cutanei (2%). Tra gli altri effetti, vi è anche l'aumento delle transaminasi e l'insorgenza di miopatia: il rischio di miopatia con fibrati in monoterapia è circa 5 volte superiore a quello con statine⁽¹⁰²⁾. L'incidenza degli effetti avversi varia a seconda dei differenti fibrati e delle eventuali combinazioni con diverse statine: ad esempio il gemfibrozil inibisce il metabolismo delle statine attraverso la via della glucuronazione, aumentandone i livelli plasmatici, e comporta un rischio di effetti avversi di 15 volte superiore rispetto al fenofibrato che, avendo una farmacocinetica differente, può essere usato con maggior sicurezza in terapia di combinazione⁽¹⁰³⁾. Comunque, per evitare che il picco di concentrazione venga raggiunto simultaneamente, i fibrati dovrebbero essere assunti al mattino e le statine la sera. La terapia di associazione di una statina con fenofibrato è particolarmente efficace nella riduzione dei valori di C-LDL e, soprattutto, nella riduzione dei trigliceridi e nell'aumento del C-HDL rispetto alla monoterapia⁽¹⁰³⁾.

Ezetimibe

L'ezetimibe riduce i livelli di colesterolemia bloccando il trasportatore Niemann-Pick C1 Like-protein (NPC1L1) che è coinvolto nell'assorbimento intestinale di colesterolo⁽¹⁰⁴⁾. L'IMPROVE-IT è un recente studio randomizzato in doppio cieco che ha visto l'impiego dell'ezetimibe⁽¹⁰⁴⁾. Ben 19144 pazienti con sindrome coronarica acuta, sono stati randomizzati in due gruppi: uno trattato con combinazione di simvastatina (40 mg) ed ezetimibe (10 mg), l'altro con simvastatina (40 mg) e placebo. L'end-point primario era costituito dal composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica (>30 giorni dopo la randomizzazione), ictus non fatale. La mediana del follow up è stata di 6 anni. I livelli di C-LDL raggiunti nel gruppo trattato con l'associazione erano di 57,3 mg/dl rispetto ai 69,5 mg/dl del gruppo trattato con simvastatina in monoterapia ($P < 0.001$). Le curve di Kaplan-Meier relative all'end-point primario a 7 anni hanno mostrato una percentuale di eventi del 32,7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe in associazione e del 34,7% nel gruppo in

monoterapia (hazard ratio 0,936; 95% intervallo di confidenza, 0,89-0,99; P=0.016). Le percentuali di eventi avversi, prevalentemente a carico dell'apparato muscolare ed epatobiliare, sono risultati sovrapponibili nei due gruppi. Al momento l'ezetimibe è di fatto l'unico farmaco per cui si dispone di evidenze, che, in combinazione con le statine, sia in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.

Resine

Le resine sequestrano gli acidi biliari a livello dell'intestino tenue, impedendone il riassorbimento ileale⁽¹⁰⁵⁾. I principi attivi al momento disponibili sono colestiramina e colestipolo, i primi ad essere stati immessi in commercio, cholestigel e il più nuovo colesevelam. Impedendo la circolazione enteroepatica degli acidi biliari, questi farmaci riducono i livelli plasmatici di acidi biliari; come meccanismo di compenso omeostatico, si ha un aumento della sintesi degli enzimi coinvolti nella sintesi degli acidi biliari tramite il catabolismo del colesterolo. In tal modo, aumenta il numero dei recettori LDL-R epatici con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo. Al dosaggio massimo di 24 g di colestiramina, 20 g di colestipolo o 4,5 g di cholestigel, si osserva una riduzione dei livelli di LDL del 18-25%, con una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari⁽¹⁰⁵⁾. Una meta-analisi di 36 studi ha mostrato come l'aggiunta delle resine alla terapia con statine a bassa intensità riduca i livelli di LDL del 14% in più rispetto a statine a media intensità in monoterapia⁽¹⁰⁶⁾. Alcuni studi hanno evidenziato come le resine possano avere un effetto simil-incretinico e migliorino il controllo glicemico in pazienti diabetici⁽¹⁰⁷⁾. Questi dati devono essere però confermati da più ampi trial randomizzati. I principali e frequenti effetti avversi delle resine, anche a bassi dosi, si osservano a livello gastrointestinale con stipsi, nausea e dispepsia; possono essere limitati titolando lentamente il dosaggio e con l'assunzione di liquidi. In alcuni pazienti è stata evidenziata una riduzione dell'assorbimento delle vitamine liposolubili ed un aumento dei trigliceridi. Le resine possono diminuire l'assorbimento di vari farmaci, per cui se ne consiglia la somministrazione quattro ore prima o un'ora dopo la restante terapia.

Acidi grassi polinsaturi omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi (alfa-linoleico, eicosapentanoico, docosaesanoico) sono componenti essenziali della dieta mediterranea e dell'olio di pesce e sono impiegati per ridurre i livelli di trigliceridi e delle lipoproteine VLDL (le lipoproteine ricche in trigliceridi). Essi stimolando nei perossisomi la beta-ossidazione degli acidi grassi, ne riducono la loro concentrazione e, di conseguenza, la sintesi epatica di VLDL. Il loro impiego è raccomandato nei pazienti con valori di trigliceridi elevati in monoterapia o in aggiunta alla terapia con statine. Le dosi raccomandate di eicosapentanoico e docosaesaenoico vanno dai 2 ai 4g/die; la riduzione ottenuta della trigliceridemia è del 30% circa e risulta essere dose-dipendente⁽¹⁰⁸⁾. Alcuni studi in prevenzione secondaria hanno dimostrato la riduzione della mortalità cardiovascolare in seguito all'assunzione di acidi grassi polinsaturi, ma questo dato sembra dovuto non all'effetto ipotrigliceridemizzante, ma verosimilmente ad una stabilizzazione della membrana cellulare e alla riduzione degli eventi aritmici e della morte cardiaca improvvisa^(109,110). Attenzione va posta nei confronti di pazienti che assumono terapia anticoagulante, in quanto gli acidi grassi polinsaturi sono dotati di un qualche effetto antitrombotico.

Acido nicotinico

L'acido nicotinico agisce sia a livello epatico, riducendo l'uptake di acidi grassi e la secrezione di VLDL, sia sul tessuto adiposo attraverso un meccanismo mediato dagli effetti sulle lipasi ormonosensibili^(93,111). L'acido nicotinico ha molteplici effetti benefici su lipidi e lipoproteine in quanto non solo riduce i livelli dei trigliceridi e LDL, ma agisce su tutte le proteine contenenti ApoB; inoltre aumenta i livelli di HDL e Apo A1.

Tuttavia, pur essendoci evidenze a favore dell'utilizzo di un'associazione con statine, sono necessari ulteriori studi che ne confermino l'eventuale effettivo beneficio clinico⁽¹¹²⁾. Inoltre, gli effetti avversi, in particolare il flushing cutaneo, limitano l'impiego della niacina, che per tale motivo, attualmente non è disponibile in commercio in Italia.

Nutraceutici ipolipemizzanti

Sono frequentemente utilizzati con lo scopo di ottenere contenute riduzioni della colesterolemia (generalmente intorno al 10-20%). Sono costituiti da diverse sostanze di derivazione naturale, tra cui ricordiamo, le fibre, i fitosteroli, la monacolina k del riso rosso fermentato e la morus alba, che, in studi soprattutto caso-controllo, di dimensioni generalmente limitate, hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative della colesterolemia totale e del C-LDL. In assenza di alcuna evidenza clinica circa benefici diretti di queste sostanze sugli "hard end-points" cardiovascolari, essi non possono essere utilizzati per sostituire farmaci come le statine nei soggetti a rischio medio-alto, mentre possono costituire un'alternativa nei soggetti con rischio basso⁽¹¹³⁾.

CAPITOLO 7

I NUOVI FARMACI

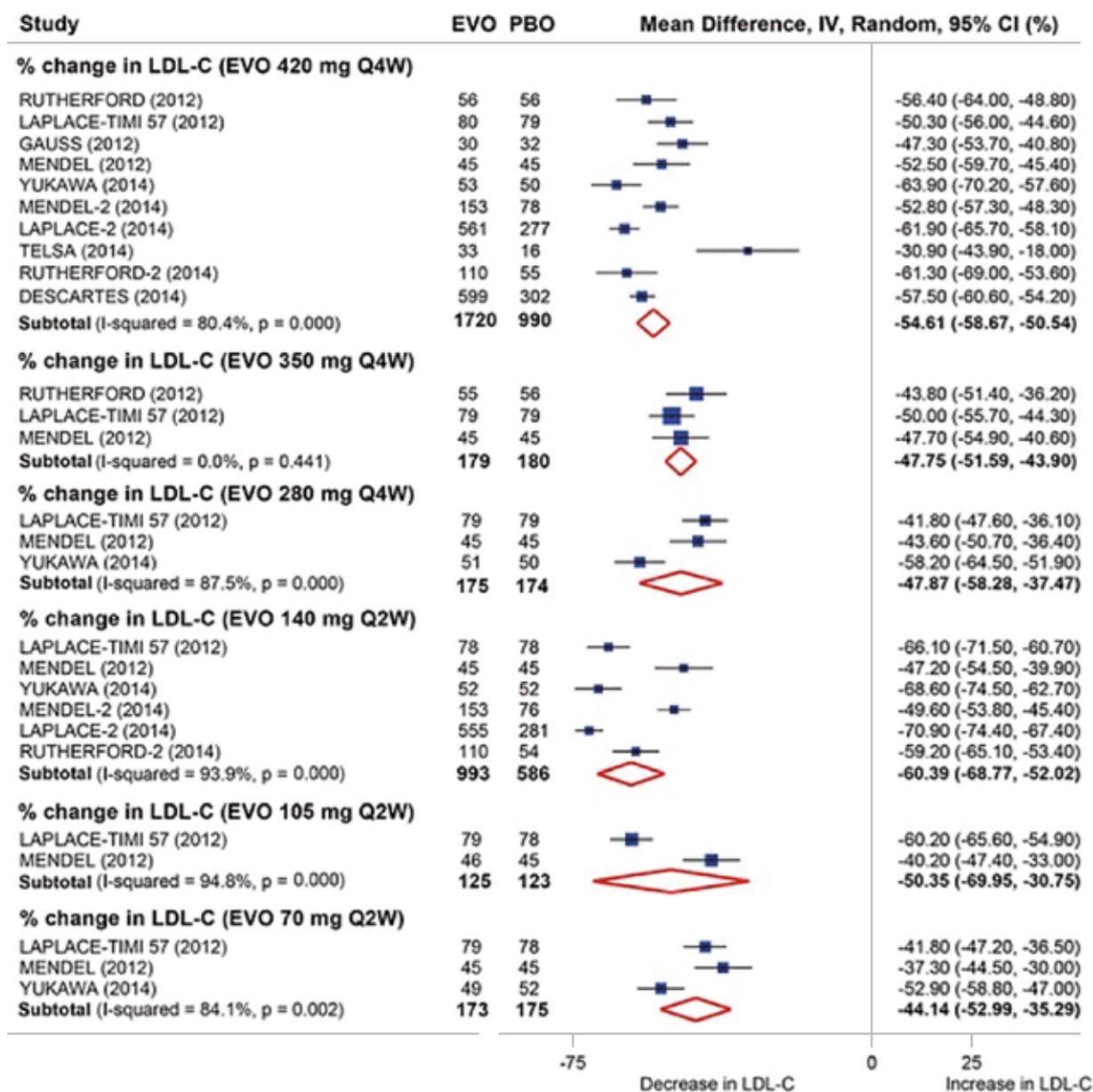
Al momento sono in sviluppo numerosi nuovi farmaci per il trattamento delle dislipidemie, in particolar modo per i pazienti che non raggiungono i target di colesterolo LDL desiderati o che sono intolleranti alla terapia con statine ad alto dosaggio⁽¹¹⁴⁾. Una strategia che ha dato finora eccellenti risultati e che appare una vera e propria innovazione terapeutica nella riduzione della colesterolemia è rappresentata dagli inibitori di PCSK9.

Inibitori di PCSK9

La Protein Convertase Subtilisin-Kexin 9 (PCSK9) è una proteina chiave nel metabolismo del colesterolo, espressa prevalentemente a livello epatico e renale. Essa è sottoposta a clivaggio autocatalitico nel reticolo endoplasmatico degli epatociti e successivamente secreta nel sangue. La PCSK9 lega la lipoproteina LDL e, successivamente, con essa si legano al recettore per le LDL sulla superficie cellulare. Il complesso PCSK9-LDL-recettore, una volta internalizzato nel citoplasma cellulare, impedisce il fisiologico riciclo del recettore LDL-R. Per tale motivo, la quantità di LDL-R è diminuita e di conseguenza aumentano i livelli plasmatici di LDL. Gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, neutralizzano la proteina inibendo la degradazione del LDL-R e aumentando quindi la clearance delle LDL^(115,116).

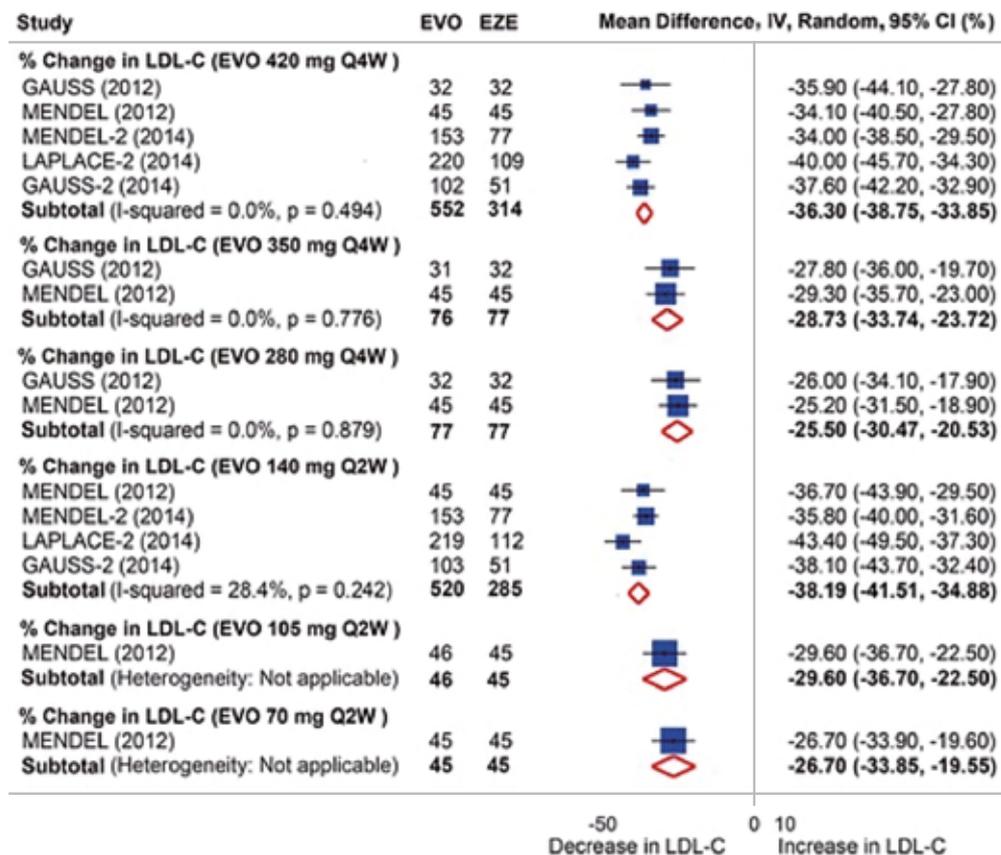
Una metanalisi di 17 studi randomizzati controllati mostra come gli inibitori di PCSK9 riducano in maniera significativa i livelli di LDL, colesterolo totale, Apo B, Lp (a) rispetto al placebo e alla terapia con ezetimibe⁽¹¹⁷⁾. Nel confronto con il placebo, sia evolocumab (Tabella 8) che alirocumab (Tabella 9) si sono dimostrati in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di LDL, senza differenze rilevanti negli outcome di sicurezza. Inoltre, rispetto alla terapia con ezetimibe, è stato evidenziato un aumento significativo dei livelli di HDL con entrambi gli anticorpi monoclonali (Tabelle 9 e 10). Inoltre, negli studi ODYSSEY Long Term⁽¹¹⁸⁾ e OSLER 2⁽¹¹⁾ è stata evidenziata una significativa riduzione, sebbene limitata alla breve durata attuale del follow-up, di morte per tutte le cause e per cause cardiovascolari (che, comunque, deve essere confermata da studi randomizzati a lungo termine). L'ODYSSEY Long Term è un trial randomizzato che ha arruolato 2341 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con livelli di C-LDL >70 mg/dL, già in terapia con statina alla massima dose tollerata in associazione o meno ad altri farmaci ipolipemizzanti. I pazienti sono stati randomizzati in maniera 2:1 a ricevere alirocumab 150 mg sottocute ogni 2 settimane oppure placebo per 78 settimane. L'end-point primario era costituito dalla riduzione in % dei valori di LDL a 24 settimane rispetto ai valori basali. Nel gruppo trattato con alirocumab si è ottenuta una riduzione dei valori di LDL del 62% rispetto al gruppo placebo, a 24 settimane e per tutta la durata del follow up. All'analisi post hoc il tasso di eventi cardiovascolari maggiori (mortalità per sindrome coronarica acuta e infarto miocardico non fatale, ictus ischemico fatale e non fatale, angina instabile) era inferiore con alirocumab rispetto al placebo (1.7% vs 3.3%, p 0.02). Nell'OSLER 2 sono stati arruolati 4465 pazienti randomizzati a ricevere evolocumab (140 mg ogni 2 settimane o 420 mg al mese) in associazione alla terapia standard con statine, oppure la sola terapia con statine. La mediana della durata del follow-up è stata di 11 mesi. È stato dimostrato che la terapia di associazione con evolocumab riduce i livelli di LDL del 61% rispetto alla sola terapia standard. Inoltre il tasso di eventi cardiovascolari a distanza di un anno è risultato inferiore nel gruppo trattato con evolocumab (0,9 vs 2,18%, p 0.003). Tra gli effetti collaterali di questi farmaci ricordiamo soprattutto le reazioni cutanee nel sito di iniezione, reazioni di ipersensibilità, vasculite ed orticaria, rinofaringite e infezione delle

Tab. 8 | Studi randomizzati evolocumab versus placebo Ref 117



vie respiratorie superiori e, raramente, decadimento neuro cognitivo. Attualmente l'Agencia Europea del Farmaco ritiene indicato l'impiego clinico di questi farmaci in pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva (familiar e eterozigote o non familiar e) e dislipidemia mista che non raggiungono i target raccomandati di LDL nonostante la massima dose tollerata di statina^(120,121). Attualmente in Italia l'Evolocumab è l'unico inibitore di PCSK9 indicato in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiar omozigote, in aggiunta al trattamento con statine o altri farmaci ipolipemizzanti⁽¹²²⁾. Un altro potenziale impiego potrebbe riguardare i pazienti intolleranti alle statine. Una recente ampia meta-analisi condotta da Navarese et al. ha fornito positivi risultati circa la possibilità di ottenere riduzioni della morbilità e mortalità cardiovascolare con

Tab. 10 | Studi randomizzati evolocumab versus ezetimibe Ref 117



968 pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Nei pazienti trattati con evolocumab, a differenza del gruppo placebo, è stata dimostrata una significativa riduzione percentuale (outcome primario) e complessiva (outcome secondario) del volume dell'ateroma rispetto alla valutazione basale⁽¹²⁴⁾. In due terzi dei pazienti è stata evidenziata una regressione della placca coronarica, nonostante i bassi livelli di LDL-c ottenuti dopo la somministrazione di evolocumab. Una possibile spiegazione potrebbe derivare dalla breve durata del trattamento, rispetto a quella di precedenti studi condotti con statine, che prevedevano che la terapia venisse protratta per almeno 24 mesi⁽¹²⁵⁾. Inoltre è auspicabile che ulteriori studi analizzino l'influenza di altri fattori, e di conseguenza potenziali target terapeutici, nella progressione del processo aterosclerotico, in presenza di bassi valori di LDL-c.

Inibitori di MTP (Microsomal Transfer Protein)

La MTP è una proteina che trasferisce trigliceridi, fosfolipidi ed esteri del colesterolo alle Apo B nel reticolo endoplasmatico di epatociti ed enterociti. La sua inibizione comporta una riduzione della sintesi delle lipoproteine contenenti Apo B (VLDL, IDL e LDL), con riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo. Attualmente un suo inibitore ad uso orale, la lomitapide, ha ottenuto l'autorizzazione dalla FDA nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omo-

zigote⁽¹²⁵⁾. L'efficacia della lomitapide è stata valutata in uno studio di fase III nel trattamento di 29 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. L'end-point primario era costituito dalla riduzione in percentuale dei livelli di colesterolo LDL dopo 26 settimane di trattamento ad un dosaggio medio di 40 mg/die, proseguito fino a 78 settimane per la valutazione della sicurezza del farmaco. Alla 26 settimana la riduzione dei valori di LDL rispetto al basale è stata del 50 % (95% CI -62 to -39), del 44% (95% CI -57 to -31; $p < 0.0001$) a 56 settimane, e del 38% (-52 to -24; $p < 0.0001$) a 78 settimane. Gli effetti avversi sono stati per lo più gastrointestinali; in 4 pazienti è stato riscontrato un aumento di >5 volte dei livelli di transaminasi, risolti dopo una riduzione del dosaggio o una temporanea interruzione della terapia⁽¹²⁶⁾.

Oligonucleotidi antisenso contro Apo-B

Il mipomersen è un oligonucleotide antisenso di 20-22 basi che lega la regione codificante dell'mRNA per l'APOB, impedendo la sua trascrizione. Il farmaco è stato approvato dalla FDA per il trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote al dosaggio di 200 mg 1 fiala sottocute una volta a settimana⁽¹²⁷⁾. Uno studio in doppio cieco, randomizzato placebo-controllo, condotto su 36 volontari affetti da lieve dislipidemia, ha dimostrato come il trattamento con mipomersen ad un dosaggio di 200 mg riduca i livelli di Apo B fino al 50% ($P=0.002$) e quelli di LDL fino al 35% ($P=0.001$). Questi risultati sono stati poi confermati anche da uno studio di fase III condotto su 44 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in trattamento con terapia convenzionale. Dopo sei settimane, i valori di LDL erano ridotti del 21% rispetto al basale nel gruppo trattato con 200 mg e del 34% in quello trattato con 300 mg, con una concomitante riduzione delle ApoB rispettivamente del 23 e 33%. L'effetto avverso più comune è stata una reazione cutanea locale al sito di iniezione e, nell'11% dei pazienti, si è osservato un aumento delle transaminasi (> 3 volte il valore normale).

Apo A-I mimetici

Fanno parte di questa categoria farmaci che mimano gli effetti dell'Apo A-1. L'ApoA-1 Milano è una variante della apolipoproteina A-1 identificata in individui che presentano livelli di HDL molto bassi, ma associata a maggiore longevità e minore gravità della malattia aterosclerotica. Uno studio multicentrico, condotto su 123 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, ha dimostrato come la somministrazione di ETC-216, complesso ricombinante ApoA-1 Milano/fosfolipidi, somministrato per via endovenosa, sia in grado di indurre la regressione della malattia aterosclerotica coronarica valutata tramite tecnica IVUS⁽¹²⁸⁾. Lo studio Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) ha dimostrato, tramite valutazione IVUS, come l'infusione di HDL ricombinante, pur non riducendo le dimensioni dell'ateroma a livello coronarico, sia comunque in grado di stabilizzare la placca di migliorarne il characterization index e il coronary score⁽¹²⁹⁾. Al momento non vi è indicazione all'impiego di questi farmaci, in quanto sono necessari ulteriori studi clinici che ne confermino il beneficio clinico.

Gli inibitori CETP

La Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETPC) è una proteina plasmatica che trasferisce il colesterolo dalle HDL alle VLDL, la cui inibizione potrebbe aumentare i livelli di HDL⁽¹³⁰⁾. Sono stati sviluppati alcuni inibitori quali torcetrapib, dalcetrapib e anacetrapib. Il torcetrapib è stato il primo inibitore valutato in studi di fase III che, pur dimostrando una potenziale riduzione del

rischio cardiovascolare tramite l'aumento delle HDL e ApoA1, ha però, evidenziato un aumento degli eventi e della mortalità cardiovascolare a causa di un incremento dei valori pressori e dei livelli serici di aldosterone. Sia il dalcetrapib che l'evacetrapib non sono risultati efficaci in studi clinici di fase III. Attualmente sono ancora in corso studi clinici per la valutazione di anacetrapib che si è dimostrato essere un farmaco promettente (aumento dell'HDL e riduzione sia della lipoproteina (a) che delle LDL), il cui profilo di sicurezza ed efficacia, però, deve essere ancora confermato^(131,132).

Bibliografia

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe. Epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels.
3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
4. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125:996-1004.
5. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
6. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al: La carta italiana del rischio cardiovascolare globale. *It Heart J Suppl* 2004;5:177-185.
7. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:161-162.
8. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-322.
9. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ, Dodson PM, Fioretto P, Ginsberg HN, Kadowaki T, Lablanche JM, Marx N, Plutzky J, Reiner Z, Rosenson RS, Staels B, Stock JK, Sy R, Wanner C, Zambon A, Zimmet P. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
10. Voight BF et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-580.
11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
12. 2013 ACC/AHA Guidelines on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2014;129:S49-S73.
13. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European 2011.
14. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation*. 1963;28:381395.
15. Dawber TR. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge/London: Harvard University Press; 1980.
16. Keys A. The inception and pilot surveys. In: Kromhout D, Menotti A, Blackburn H, eds. The Seven Countries Study: A Scientific Adventure in Cardiovascular Epidemiology. Utrecht, Netherlands: Brouwer Offset bv; 1994:15-27.
17. Keys A. Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge/London: Harvard University Press; 1980.
18. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41(suppl I):I-1-I-211.
19. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-2913.
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.
21. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14.
22. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
23. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1187-1193. 1193.
24. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68.
25. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E,

- Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345-1361.
26. Lipid Disorders in Adult (Cholesterol, Dyslipidemia): Screening. U.S. Preventive Services Task Force June 2008.
 27. Chou et al. Screening for Dyslipidemia in Younger Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern Med.* 2016; 165:560-564.
 28. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:304-314.
 29. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-2853.
 30. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006;259:481-492.
 31. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:354-359.
 32. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:791-803.
 33. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301: 2331-2339.
 34. Stefanutti C. Treatment of severe genetic dyslipidemia: where are we going?. *Ther Apher Dial* 2013;17:122-123.
 35. Stefanutti C, Morozzi C, Di GS. Italian multicenter study on low-density lipoprotein apheresis. Working Group 2009 survey. *Ther Apher Dial* 2013;17:169-178.
 36. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012;7:7-14
 37. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndrome the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.
 38. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Billheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
 39. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405-1410
 40. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-565.
 41. Kjekshus J, Pedersen T, Olsson A, Færgeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
 42. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
 43. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER Study Group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
 44. Kush KK, Waters DD, Bittner V, Deedewania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, Wenger NK. Effects of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576-583.
 45. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.

46. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
47. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
48. Mc Dermott MM, McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157-2162.
49. Hertzner NR. Basic data concerning associated coronary disease in peripheral vascular patients. *Ann Vasc Surg* 1987;1:616-620.
50. Kang S, Wu Y, Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177: 433-442
51. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 2007;46:373-386.
52. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107-1109.
53. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009;8:453-463.
54. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, Shepherd J. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387-392.
55. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
56. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-1261.
57. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:p785-794. e10.
58. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
59. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784.
60. Culver AL et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012;172:144-52
61. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:1118-24
62. Cho Y, Choe E, Lee YH, Seo JW, Choi Y, Yun Y, et al. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism* 2015;64:482-8
63. Cederberg H, Stancáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58:1109-17
64. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42
65. Bandini G. et AL Lower and higher-potency statins on glycemic control in type 2 diabetes: A retrospective cohort study *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Oct;120:104-10
66. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, Kastelein JJ, Colhoun H, Barter P. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1535-1545.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
68. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
69. Ray KK et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-177
70. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403

71. Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
72. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
73. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
74. Duckworth W et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139
75. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117-2128
76. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308: 81-106
77. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation *Circulation* 2010; 121:2694-2701
78. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
79. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
80. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease (HOPE-3). *N Engl J Med*. 2016 May 26; 374(21):2009-20
81. Schwartz JB. Primary prevention: do the very elderly require a different approach. *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Apr;25(3):228-39. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.010. Epub 2014 Oct 18.
82. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
83. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316 (19): 1997-2007
84. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM Jr, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-494.
85. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257-264.
86. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24: 1057-1066.
87. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-124.
88. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
89. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-1781.
90. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, Holland L, Peto R, Keech A, Collins R, Simes J, Baigent C. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012;7:e29849.
91. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(Suppl 1):10-17.
92. G.B. John Mancini, Steven Baker, Jean Bergeron, David Fitchett, Jiri Frohlich, Jacques Genest, Milan Gupta, Robert A. Hegele, Dominic Ng, Glen J. Pearson, Janet Pope, and A. Yashar Tashakkor. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016) *Canadian Journal of Cardiology* 32 (2016) S35eS65.
93. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314-345.

94. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
95. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
96. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-27.
97. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; 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;366:1849-1861.
98. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
99. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.
100. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-4.
101. Morgan CL, Owens DR, Aubonnet P, et al. Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e004025.
102. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
103. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-468.
104. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S., Jennifer A. White, M.S., Pierre Theroux, M.D., Harald Darius, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Paul De Lucca, Ph.D., KyungAh Im, Ph.D., Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Craig Reist, Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Andrew M. Tershakovec, M.D., M.P.H., Thomas A. Musliner, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Robert M. Califf, M.D., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
105. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C-19C.
106. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:468-76.
107. Hansen M, Sonne DP, Knop FK. Bile acid sequestrants: glucose-lowering mechanisms and efficacy in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14:482.
108. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
109. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per la Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamins E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
110. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-1903.
111. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101:20B-26B.
112. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
113. Volpe R and Cicero A: Non-pharmacological treatment of hypercholesterolemia. In *Recent Advances in Cardiology*, Mile J and Ambrosio G Editors, Nova Science Publishers Inc. New York, 2014, 23-54. ISBN 978-1-63117-286-1
114. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J* 2015;39:87-94.
115. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:345.
116. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and

- protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-1272.
117. Michael J. Lipinski, Umberto Benedetto, Ricardo O. Escarcega, Giuseppe Biondi-Zoccai, Thibault Lhermusier, Nevin C. Baker, Rebecca Torguson, H. Bryan Brewer Jr1, and Ron Waksman The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *European Heart Journal* 2016;37:536-545.
 118. Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D., Gérald Luc, M.D., Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D., Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz ElShahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D., Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Porady, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., for the ODYSSEY LONG TERM Investigators* Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events *N Engl J Med* 2015; 372:1489-1499.
 119. Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Frederick J. Raal, M.B., B.Ch., M.Med., Ph.D., Dirk J. Blom, M.B., Ch.B., M.Med., Ph.D., Jennifer Robinson, M.D., M.P.H., Christie M. Ballantyne, M.D., Ransi Somaratne, M.D., Jason Legg, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Robert Scott, M.D., Michael J. Koren, M.D., and Evan A. Stein, M.D., Ph.D., for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500-1509.
 120. Repatha EPAR information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [accessed May 16, 2016].
 121. Praluent: EPAR product information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003882/human_med_001915.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [accessed May 16, 2016].
 122. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 07/02/2017 Serie generale n° 31
 123. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis Effects of PCSK9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RBSr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, and Kelm M. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51. doi:10.7326/M14-2957
 124. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951.
 125. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.
 126. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006;114:1729-35.
 127. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010;105:1413-9.
 128. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-300.
 129. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al. Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675-82.
 130. Lagrost L, Gambert P, Dangremont V, et al. Role of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in the HDL conversion process as evidenced by using anti-CETP monoclonal antibodies. *J Lipid Res* 1990;31:1569-75.
 131. Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a pharmacological perspective. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:615-26.
 132. Filippatos TD, Klouras E, Barkas F, Elisaf M. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: challenges and perspectives., *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016 May 28:1-10. [Epub ahead of print].

www.siprec.it



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

con il supporto incondizionato di AMGEN

AMGEN[®]