

LINEE GUIDA NEL TRATTAMENTO DELLE DISLEPIDEMIE

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di mortalità e disabilità in Europa⁽¹⁾. Le linee guida per la prevenzione delle CVD considerano queste patologie come il prodotto di diversi fattori di rischio.

CAUSE DI MALATTIE CARDIOVASCOLARE		
FATTORI MODIFICABILI		FATTORI NON MODIFICABILI
LEGATI A STILI DI VITA	LEGATI A FATTORI BIOLOGICI	
fumo di tabacco	ipertensione	età
manca di attività fisica	diabete	sexso
abitudini alimentari	dislipidemie	fattori genetici

Per valutare il rischio globale nelle CVD si utilizzano le funzioni di rischio derivanti da studi longitudinali su gruppi di popolazione tenute sotto controllo nel tempo. Le principali funzioni di rischio utilizzate derivano da differenti studi: lo studio Framingham del 1998, lo studio PROCAM, il Seven Countries Study, il progetto RISKSCORE, il progetto SCORE, il progetto CUORE ed il progetto Nuova Zelanda.

Nella popolazione europea, la valutazione del rischio di CVD è effettuato tramite progetto **SCORE** (Systematic **C**oronary **R**isk **E**valuation) nel quale sono stati raccolti i dati derivanti da studi di coorte condotti in 12 paesi europei, su un totale di 205178 persone (88080 donne e 117098 uomini) e le variabili considerate erano:

- *Sexso*;
- *Età*;
- *Colesterolo Totale* o *Rapporto Colesterolo Totale/HDL* (il colesterolo plasmatico totale dovrebbe essere inferiore a 5mmoli/l (190mg/dl)) ed il *colesterolo LDL* (dovrebbe essere inferiore a 115mg/dl);
- *Pressione arteriosa sistolica*; il rischio di CVD cresce all'aumentare della pressione sanguigna. Valori di pressione sistolica >180mmHg e/o pressione diastolica >110mmHg sono considerati ad alto rischio e suscettibili di opportuni trattamenti farmacologici;
- *Fumo di sigaretta*.

Il rischio viene valutato per un periodo di 10 anni e gli end-point considerati sono stati: *mortalità cardiovascolare dovuta ad aterosclerosi, malattia ischemica del cuore, morte improvvisa*.

La valutazione del rischio cardiovascolare totale viene effettuata sulla base di apposite carte del rischio che misurano gli eventi fatali nei successivi 10 anni. I pazienti sono stati distinti in gruppi:

Pazienti a rischio molto elevato. Soggetti con:

- CVD documentata da test invasivo o non, precedente infarto miocardico (MI), ictus ischemico;
- I pazienti con diabete di tipo 2 o 1 con danno d'organo;
- I pazienti con insufficienza renale cronica, da moderata a severa;
- Un rischio calcolato $\geq 10\%$ nei 10 anni di studio.⁽²⁾

Pazienti a alto rischio. Soggetti con:

- Fattori di rischio quali dislipidemie familiari e ipertensione grave;
- Un rischio calcolato $\geq 5\%$ e $<10\%$ nei 10 anni di studio.

Pazienti a rischio moderato. Sono considerati a rischio moderato i soggetti in cui lo SCORE è $\geq 1\%$ e $<5\%$ nei 10 anni di studio. Molti soggetti di età media appartengono a questa categoria di rischio.

Pazienti a basso rischio. Rientrano in questa categoria gli individui con SCORE $<1\%$.

RISCHIO CARDIO-VASCOLARE (CV) SCORE %	LIVELLI LDL – COLESTEROLO (LDL)				
	<70 mg/dL	Da 70 a 100 mg/dL	Da 100 a 155 mg/dL	Da 155 a 190 mg/dL	>190 mg/dL
RISCHIO MOLTO ELEVATO SCORE $\geq 10\%$	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA
RISCHIO MODERATO SCORE $\geq 5\%$ e $< 10\%$	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA E IMMEDIATA TERAPIA FARMACOLOGICA
RISCHIO MODERATO SCORE $\geq 1\%$ e $< 5\%$	CAMBIAMENTI STILE DI VITA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO IN ASSENZA DI RISULTATI	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO IN ASSENZA DI RISULTATI	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO IN ASSENZA DI RISULTATI
RISCHIO MODERATO SCORE $< 1\%$	NESSUN TIPO D'INTERVENTO	NESSUN TIPO D'INTERVENTO	CAMBIAMENTI STILE DI VITA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA	CAMBIAMENTI STILE DI VITA; VALUTARE L'USO DI UN FARMACO IN ASSENZA DI RISULTATI

Correlazione valori LDL-rischio CVD⁽³⁾

Nel trattamento delle dislipidemie il bersaglio primario della terapia è rappresentato dalle LDL. I trials clinici più recenti mostrano una relazione lineare tra incidenza di CVD e valori delle LDL⁽⁴⁾. Ad ogni riduzione di 40 mg/dL di LDL corrisponde una diminuzione del 22% d'incidenza di CVD. Il raggiungimento di valori di LDL inferiori a 70 mg/dL determina il massimo beneficio in termini di riduzione d'insorgenza di CVD⁽⁴⁾. Bersagli secondari della terapia delle dislipidemie sono l'apolipoproteina B (apo B) e le HDL.

INFLUENZA DELLO STILE DI VITA SULLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DEI LIPIDI

La dieta può influire sulle CVD direttamente o indirettamente, agendo sui fattori di rischio quali i livelli lipidici, i valori pressori o la glicemia⁽⁵⁾.

Il consumo di acidi grassi saturi (SFAs) influenza sensibilmente i livelli di colesterolo LDL⁽⁶⁾. Gli acidi grassi insaturi-trans si trovano in quantità limitate nei prodotti caseari e nelle carni rosse. Nella dieta la principale fonte di acidi grassi-trans è rappresentata dagli acidi grassi parzialmente idrogenati di origine industriale ed hanno, dal punto di vista dietetico, un effetto simile agli SFAs sui livelli di LDL⁽⁷⁾.

Se l'1% dell'energia alimentare derivata da SFAs venisse sostituita da acidi grassi monoinsaturi (MUFAs), i livelli di LDL diminuirebbero di 1,6 mg/dL; se venisse sostituita da n-6 polinsaturi (PUFAs) la diminuzione sarebbe di 2,0 mg/dl e se venisse sostituita da carboidrati questa sarebbe pari a 1,2 mg/dL⁽⁶⁾. PUFAs della serie omega 3 non hanno effetto diretto sui livelli di colesterolo, tuttavia il consumo abituale di pesce ricco di questi nutrienti, è associato ad una riduzione di CVD.

Anche la riduzione del peso corporeo influenza i livelli di TC e LDL. Rispetto ad una dieta ricca di grassi saturi, una ricca di grassi monoinsaturi migliora in modo significativo la sensibilità all'insulina. Ciò va in parallelo ad una riduzione dei livelli di TC, in particolare nel periodo post-prandiale.

Un altro effetto della dieta sui livelli di TG viene osservato con un alto dosaggio di PUFAs omega-3 a catena lunga, ma un approccio terapeutico basato esclusivamente sui prodotti alimentari naturali raramente raggiunge un effetto clinicamente significativo⁽⁸⁾.

Glicemia e metabolismo lipidico sono fortemente correlati. Qualsiasi perturbazione del metabolismo dei carboidrati indotta da un alto contenuto di zuccheri nella dieta può portare ad un aumento delle concentrazioni di TG. L'effetto dannoso di una dieta ricca di carboidrati può essere ridotto se il loro assorbimento viene rallentato, quindi una dieta ricca di carboidrati ad elevato indice glicemico e povera di fibre influenza negativamente i livelli di TG.

La riduzione del peso migliora la sensibilità all'insulina e diminuisce i livelli di TG. L'assunzione di alcol ha un impatto negativo sui livelli dei TG, ma, mentre nei soggetti con ipertrigliceridemia anche una piccola quantità di alcol può indurre un ulteriore innalzamento delle concentrazioni dei TG, nella popolazione non affetta da dislipidemia gli effetti negativi vengono osservati solo a dosi superiori a 10-30 g/die⁽⁹⁾.

L'uso di alcuni alimenti particolari sembra apportare benefici al trattamento delle dislipidemie.

- *Fitosteroli:* i fitosteroli principali sono il sitosterolo, il campesterolo e lo stigmasterolo. Sono presenti negli oli vegetali e, in minore misura, nelle verdure, nella frutta fresca, nelle castagne, nei cereali e nei legumi. Agiscono andando a competere con il colesterolo per l'assorbimento intestinale modulando i livelli di TC. Il consumo quotidiano di 2 g di fitosteroli è efficace i livelli di TC e LDL dal 7 al 10%⁽¹⁰⁾.
- *Proteine di soia:* le proteine di soia hanno un effetto modesto sulla riduzione delle LDL⁽¹¹⁾.
- *La fibra alimentare:* le evidenze disponibili dimostrano che la fibra idrosolubile di crusca d'avena, di β -glucani e di psyllium è efficace nella riduzione di TC e LDL. Gli alimenti arricchiti con queste fibre sono ben tollerati, efficaci e consigliati ad un dose giornaliera di 5-15 g⁽¹²⁾.
- *Acidi grassi omega-3:* l'integrazione di 2-3 g/die di olio di pesce, ricco di acidi grassi omega-3 a catena lunga, può ridurre i livelli di trigliceridi del 25-30%. L'acido α -linolenico, un acido a catena media presente nelle castagne, verdure e olio di semi, è meno efficace sui livelli di TG⁽¹³⁾.
- *Policosanolo:* il policosanolo, una miscela naturale di alcoli alifatici a catena lunga estratto principalmente dalla canna da zucchero, ha dimostrato un significativo effetto sui livelli di LDL, HDL, TG e apo B.
- *Lievito di riso rosso:* è la fonte di un pigmento fermentato utilizzato come colorante alimentare ed aromatizzante. Possibile meccanismo d'azione è l'inibizione della idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi. La sicurezza a lungo termine di questo prodotto non è pienamente documentata⁽¹⁴⁾.

SUGGERIMENTI SULLO STILE DI VITA

L'obesità, il sovrappeso e l'aumento della circonferenza addominale (valore soglia >94 cm uomo e >80 cm donna), misura che valuta il grasso addominale in eccesso, sono molto importanti nel valutare il quadro delle dislipidemie. Nei soggetti a rischio l'apporto calorico deve essere ridotto e il consumo energetico aumentato. La riduzione di peso corporeo, anche se modesta, migliora le anomalie lipidiche e il quadro complessivo dei fattori di rischio legati all'insorgenza di CVD.

La quota totale di grassi assunti con la dieta deve essere compresa tra il 25 e il 30% del fabbisogno calorico giornaliero e sono da preferire i MUFAs e gli acidi grassi omega 3 o omega 6. L'assunzione giornaliera di Colesterolo non deve superare i 300 mg.

La quota totale di carboidrati assunti con la dieta deve essere compresa tra il 45 e il 55 % del fabbisogno calorico giornaliero. Bisogna preferire il consumo di composti di origine vegetale quali legumi, frutta, noci, cereali integrali e tutti quegli alimenti ricchi in fibre e basso indice glicemico.

Un consumo moderato di alcol (fino a 20-30 g/die per gli uomini e 10-20 g/die per le donne) è accettabile, a condizione che i livelli di TG non siano elevati. Smettere di fumare presenta evidenti benefici sui valori delle HDL e sul rischio CV globale.

La dieta deve essere varia e ricca di frutta e verdura di diversi tipi al fine di ottenere una quantità sufficiente e varietà di antiossidanti con almeno due o tre porzioni di pesce alla settimana.

L'assunzione di sale dovrebbe essere limitato a 5 g/die, non solo riducendo la quantità di sale usato per condimento alimentare ma anche riducendo il consumo di alimenti conservati mediante aggiunta di sale.

FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA (LDL)

I livelli di colesterolo sono determinati da molteplici fattori genetici, ambientali e da abitudini alimentari. Forme di ipercolesterolemia secondarie possono essere conseguenti a particolari condizioni come ipotiroidismo, gravidanza, sindrome di Cushing, uso di immunosoppressori o corticosteroidi.

1. Statine

Le statine inibiscono la sintesi del colesterolo endogeno agendo sull'HMG-CoA reduttasi, enzima che converte il 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA in acido mevalonico, a livello epatico. La riduzione delle concentrazioni intracellulari di colesterolo stimola la sintesi di recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti, con conseguente estrazione del colesterolo ematico e riduzione delle concentrazioni plasmatiche delle LDL.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che le statine sono in grado di ridurre la mortalità CV e rallentare la progressione dell'aterosclerosi coronarica.

Le evidenze disponibili suggeriscono che il beneficio clinico sia indipendente dal tipo di statina utilizzato, ma le differenti statine hanno una differente potenza. Pertanto, il tipo di statina da utilizzare dipenderà dall'entità di riduzione del colesterolo LDL che si vuole raggiungere in un dato paziente. Lo schema per l'utilizzo e la scelta delle statine è il seguente:

- Valutare il rischio CV complessivo del soggetto;
- Coinvolgere il paziente nelle decisioni sulla gestione del rischio CV;
- Identificare il valore di LDL da raggiungere;
- Calcolare la percentuale di riduzione di LDL necessaria per raggiungere questo obiettivo;
- Scegliere una statina in grado di fornire questa riduzione ed iniziare il trattamento;
- Se la statina non riesce a raggiungere l'obiettivo, valutare la combinazioni di farmaci.

Riduzione percentuale LDL					
	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Rosuvastatina	-----	-----	5 mg	10 mg	20-40 mg
Atorvastatina	-----	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Simvastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	-----
Pravastatina	20 mg	40 mg	-----	-----	-----
Fluvastatina	40 mg	80 mg	-----	-----	-----
Lovastatina	20 mg	40 mg	80 mg	-----	-----

Dosi in mg di statina necessarie per raggiungere riduzioni del valore delle LDL

(Mahley RW, Bersot TP, 2006)

Naturalmente questi sono solo i criteri generali per la scelta del farmaco. Le condizioni cliniche dei soggetti, la presenza trattamenti concomitanti e la tollerabilità del farmaco avranno un ruolo importante nel determinare la scelta finale e la dose.

Sulla base dei dati provenienti dai trials clinici e dalle review delle segnalazioni cliniche, l'incremento dei livelli di transaminasi, solitamente dose dipendenti, a livelli clinicamente significativi, generalmente definiti come 3 volte superiori alla norma, è stato osservato tra lo 0,5 ed il 2% dei pazienti che assumono statine. Le alterazioni epatiche si manifestano generalmente entro i primi 3 mesi di terapia. L'incremento dei livelli di transaminasi non sempre si manifesta con il rechallenge o quando la statina viene sostituita.

Le statine sono associate a disturbi muscolari che variano da debolezza muscolare e crampi a mialgia, con o senza innalzamento dei livelli di creatin chinasi (CPK), o ancora da miosite a rabdomiolisi. La mialgia, la meno grave, è anche la più frequente manifestazione della tossicità muscolare. La rabdomiolisi, potenzialmente associata ad insufficienza renale, è la meno frequente ma anche la più grave. E' dovuta ad un danno del sarcolemma che determina il rilascio nel circolo ematico di sostanze contenute nei miociti scheletrici (mioglobina, acido urico ed elettroliti). Sebbene il preciso meccanismo con cui insorge la miopatia indotta da statine non sia stato ancora chiarito, sembra riconducibile ad una deficienza acquisita di ubiquinone (coenzima Q10). Quali siano gli effetti delle statine sui livelli muscolari di ubiquinone non è stato ancora compreso e la somministrazione di supplementi di coenzima Q10 rimane controversa. Molte sindromi miopatiche associate alla somministrazione di statine tendono a manifestarsi nei pazienti che presentano uno o più di fattori di rischio: età avanzata, sesso, ridotta massa corporea, insufficienza renale cronica, diabete mellito, ipotiroidismo, alterazioni elettrolitiche, acidosi metabolica e alcolismo. In questi pazienti, la terapia con statine dovrebbe essere iniziata con cautela. E' necessario misurare i livelli di CPK (valori normali rientrano solitamente nell'intervallo 60–200 UI/L) e, se questi risultano incrementati a valori significativi rispetto alla norma, la terapia con statine deve essere immediatamente interrotta.

Un raro e transitorio effetto associato alla terapia con statine è una intermittente proteinuria tubulare che ha suscitato inquietudine durante i trials clinici premarketing della rosuvastatina. Questo effetto è stato osservato in meno dell'1% dei pazienti trattati con placebo, rosuvastatina (5-40 mg/die), atorvastatina (10-80 mg/die), simvastatina (20-80 mg/die) e pravastatina (20-40 mg/die). Nessuno dei casi di proteinuria osservati in questi trials clinici è stato associato ad evidente riduzione della funzionalità renale e tutti sono risultati reversibili.

L'utilizzo delle statine è stato messo in relazione ad un'aumentata incidenza dell'insorgenza di diabete di tipo 2⁽¹⁵⁾.

Le statine, ad eccezione della pravastatina, rosuvastatina e pitavastatina, subiscono metabolismo ad opera di enzimi CYP espressi a livello epatico e nella parete intestinale. Di conseguenza, tutte quelle sostanze che subiscono metabolismo dallo stesso sistema enzimatico possono alterare le concentrazioni plasmatiche delle statine.

2. *Resine a scambio ionico*

Gli acidi biliari vengono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo e poi rilasciati nel lume intestinale. La maggior parte degli acidi biliari fanno ritorno poi a livello epatico attraverso processi di riassorbimento. La colestiramina e il colestipolo agiscono legando gli acidi biliari a

livello intestinale, inibendone il riassorbimento entero-epatico, provocandone quindi l'eliminazione. Il fegato provvede quindi alla sintesi ex-novo degli acidi biliari partendo dal substrato primario. L'aumento del catabolismo del colesterolo determina un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL a livello epatico determinando una riduzione della concentrazione plasmatica delle LDL.

La diminuzione della concentrazione di LDL si manifesta dopo 4-7 giorni e raggiunge il 90% del suo effetto entro due settimane. L'intensità dell'effetto sulle LDL è proporzionale al dosaggio e comunque comporta solitamente una sua diminuzione attorno al 20%.

Le resine a scambio ionico causano molto frequentemente disturbi quali flatulenza, costipazione e nausea che possono essere attenuati utilizzando dosi crescenti di farmaco. In alcuni casi questi farmaci possono causare un aumento dei livelli dei TG. Colestiramina e colestipolo possono interagire con numerosi altri farmaci, per questo è opportuno non assumere altri medicinali nelle 4 ore precedenti o nelle 2 successive alla loro somministrazione.

3. *Inibitori dell'assorbimento del Colesterolo*

L'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo con conseguente riduzione del quantitativo di colesterolo che raggiunge il fegato. Questo determina un aumento dell'espressione dei recettori epatici per le LDL ed una riduzione della concentrazione plasmatica delle LDL.

La dose di ezetimibe raccomandata è di 10 mg/die e può essere somministrata in associazione a qualsiasi statina.

FARMACI UTILIZZATI NELL'IPERCOLESTEROLEMIA
STATINE
RESINE A SCAMBIO IONICO
EZETIMIBE
<i>ASSOCIAZIONI</i>
STATINA + RESINE A SCAMBIO IONICO
STATINA + EZETIMIBE

FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

Sebbene il reale ruolo dei TG come fattori di rischio nelle CDV rimane incerto e controverso⁽¹⁶⁾, è auspicabile il raggiungimento di valori ematici inferiori a 150 mg/dL. Laddove necessario, è indispensabile intraprendere misure atte a mantenere entro questi limiti i valori. La riduzione di peso associata ad attività fisica regolare può ridurre i valori dei TG di una frazione compresa tra il 20 e il 30%. La terapia farmacologica dovrebbe essere intrapresa quando i valori dei TG superano 200 mg/dL in quei pazienti per i quali i cambiamenti dello stile di vita non hanno apportato alcuna modifica o ancora nei soggetti a rischio di CVD.

Oltre al già citato e controverso coinvolgimento nelle CVD, livelli elevati di TG sono associati a pancreatite acuta, rilevante se il valore è superiore 880 mg/dL. In casi di soggetti con valori elevati di TG, è necessario valutare particolari provvedimenti:

- Se il livello è molto alto, procedere al ricovero ospedaliero e monitorare attentamente il valore dei TG;
- Ridurre l'apporto calorico, il contenuto di grassi (10-15%) nella dieta e rigorosa astinenza dall'alcol;
- Iniziare una terapia farmacologica a base di fibrati e acidi grassi omega-3 o acido nicotinico; le statine più potenti (atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina) si sono dimostrate molto efficaci nel ridurre i valori dei TG;
- Nei pazienti diabetici iniziare un trattamento a base di insulina per raggiungere valori ottimali della glicemia⁽¹⁷⁾.

1. Fibrati

Il meccanismo d'azione dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine coinvolge l'attivazione dei PPAR- α , recettori nucleari che fungono da fattori trascrizionali attivati da acidi grassi e coinvolti nel controllo del metabolismo lipidico e lipoproteico (tramite modulazione della trascrizione dei geni per apo AI, apo AII e lipoproteina lipasi).

I fibrati sono utilizzati come farmaci d'elezione nelle ipertrigliceridemie primarie oppure nella iperlipidemie miste o ancora in combinazione con le statine nelle forme di ipercolesterolemia familiare.

Le dislipidemie secondarie, nelle quali i fibrati possono avere indicazioni particolari, sono quelle diabetiche, da sindrome metabolica, da obesità, da insufficienza renale ed in corso di utilizzo di farmaci inibitori delle proteasi.

Sono farmaci ben tollerati ma occasionalmente si possono riscontrare alcuni effetti indesiderati. A livello muscolare la principale reazione è la mialgia, molto rara in monoterapia

mentre in associazione con statine la sua incidenza si osserva nel 2% dei casi ed è generalmente reversibile.

Sono disponibili in letteratura un buon numero di evidenze sull'efficacia dei fibrati. Nello studio BECAIT (Bezafibrate Coronary Arteriosclerosis Intervention Trial) è stata valutata l'efficacia del bezafibrato nel ridurre la progressione di malattia coronarica in giovani soggetti dislipidemici. Nonostante la terapia non abbia ridotto significativamente i livelli di LDL, si è assistito ad una riduzione del 31% dei valori di TG ed un incremento del 9% dei valori di HDL. Inoltre è stata ottenuta una significativa riduzione delle recidive di infarto a distanza di 5 anni ed un rallentamento della progressione della malattia coronarica nei pazienti trattati rispetto al placebo.

2. *Acido Nicotinico*

L'acido nicotinico esercita la sua azione ipolipidemizzante agendo a livello epatico e nel tessuto adiposo. Nel fegato, l'acido nicotinico inibisce la diacilglicerolo aciltransferasi-2 (DGAT-2) determinando una riduzione della secrezione di particelle VLDL e LDL. A livello epatico, l'acido nicotinico aumenta i livelli delle HDL e di apo A1 stimolandone la produzione⁽¹⁸⁾. Nel tessuto adiposo diminuisce la secrezione di VLDL. Alla dose di 2 g/die l'acido nicotinico riduce i valori dei TG del 20-40% e delle LDL del 15-18% mentre incrementa i valori delle HDL del 15-30%⁽¹⁹⁾.

Gli effetti collaterali più comunemente osservati con l'utilizzo dell'acido nicotinico sono le vampate di calore, la tossicità epatica, l'iperuricemia e l'acantosi nigricans. Recentemente sono stati individuati negli adipociti cutanei recettori per l'acido nicotinico. Proprio la loro presenza sarebbe responsabile della comparsa degli effetti cutanei (vampate di calore, prurito e formicolio) associati all'utilizzo dell'acido nicotinico. Il mediatore è rappresentato dalla prostaglandina D2. Per questo motivo l'acido nicotinico viene impiegato in associazione al laropiprant, un antagonista selettivo dei recettori D2 delle prostaglandine.

3. *Acidi grassi omega-3*

Gli acidi grassi omega-3 sono contenuti nell'olio di pesce. Il meccanismo mediante cui agiscono non è del tutto chiaro, tuttavia sembra essere riconducibile almeno in parte alla capacità di interagire con i recettori PPAR e ridurre la produzione di apo B.

L'assunzione di olio di pesce riduce del 30% i valori dei TG. L'utilizzo di farmaci a base di omega-3 è stato approvato in quei pazienti in cui i TG hanno valori superiori a 496 mg/dL.

FARMACI UTILIZZATI NELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

FIBRATI

AC.NICOTINICO + LAROPIPRANT

ACIDI GRASSI OMEGA 3

ASSOCIAZIONI

STATINA + AC.NICOTINICO

STATINA + FIBRATI

ASSOCIAZIONI A BASE ACIDI GRASSI OMEGA 3

FARMACI CHE AGISCONO SULLE HDL

Bassi livelli di HDL rappresentano un indice di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi e di CDV. Il raggiungimento di valori $>55-60$ mg/dL per le HDL e < 80 mg/dL per le LDL rappresenta il requisito minimo per la regressione della placca in una meta-analisi di quattro studi⁽²⁰⁾. Le opzioni disponibili per aumentare i livelli delle HDL sono limitate. Nella maggior parte dei casi è sufficiente apportare modifiche allo stile di vita: riduzione di peso corporeo, incrementare attività fisica o abolire il fumo di sigaretta; in alcuni, invece, è necessario ricorrere ad un intervento farmacologico.

1. Statine

Le statine determinano solo un modesto (compreso tra il 5-10%) e dose-dipendente innalzamento dei valori delle HDL.

2. Fibrati

I fibrati differiscono nella loro capacità di abbassare i livelli dei TG ed aumentare quelli delle HDL (fino al 10-15%)⁽²¹⁾. Tuttavia, l'innalzamento delle HDL è stato notevolmente inferiore ($< 5\%$) nelle sperimentazioni a lungo termine nei soggetti con diabete di tipo 2. Tali differenze sembrano riflettere distinzioni nell'affinità di legame per PPAR⁽²²⁾.

3. Acido Nicotinico

L'acido nicotinico eleva i valori delle HDL in quanto da un lato ne riduce il catabolismo e dall'altro incrementa la sintesi di apo A1 a livello epatico.

4. *Inibitori della colesteril estere transferasi (CETP)*

Uno degli approcci più efficaci per aumentare bassi livelli di HDL ha coinvolto l'inibizione diretta di CETP. Ciò può portare ad aumenti considerevoli dei valori delle HDL. Sono stati sviluppati tre inibitori CETP: torcetrapib, dalcetrapib e anacetrapib. Il torcetrapib è stato ritirato dal commercio in seguito al decesso di alcuni pazienti trattati. Sembrerebbe che gli effetti tossici derivino principalmente da tossicità connessa con l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. La sperimentazione di dalcetrapib e anacetrapib è in corso.

FARMACI UTILIZZATI PER AUMENTARE I LIVELLI DELLE HDL
AC.NICOTINICO STATINE FIBRATI

CONCLUSIONI

Le CDV sono una delle principali cause di mortalità e disabilità. Tutto ciò si riflette e influenza fortemente la spesa sanitaria di un Paese. Di conseguenza, mettere in pratica misure atte alla loro prevenzione è un dovere ed un obbligo. Le prime misure da adottare sono quelle mirate alla loro prevenzione e quindi agire sullo stile di vita: modificare abitudini alimentari errate, eliminare l'abuso di alcool ed il fumo di sigarette o ancora una moderata e regolare attività fisica. Il ricorso al trattamento farmacologico, *extrema ratio*, dovrebbe essere intrapreso laddove i cambiamenti dello stile di vita non abbiano portato ai risultati desiderati o ancora nei soggetti a rischio CDV (patologie ereditarie o situazioni a rischio).

BIBLIOGRAFIA

1. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
2. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology European Atherosclerosis Society European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121–161.
3. Zˇeljko Reiner, Alberico L. Catapano, Guy De Backer et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818 doi:10.1093/eurheartj/ehr158.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
5. Hu F, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569–2578
6. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146–1155.
7. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009.
8. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009; 20: 41–49.
9. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–1528.
10. Lea LJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1213–1222.
11. Dewell A, Hollenbeck PL, Hollenbeck CB. A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 772–780.
12. Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1023–1033.

13. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
14. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Li S; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1689–1693.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
16. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639.
17. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 497–504.
18. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 20B–26B.
19. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353–361.
20. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
21. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC. COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding rescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, rando.
22. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102.