



## Dai vecchi ai nuovi farmaci ipolipemizzanti per il paziente diabetico

Sabrina Pigozzo, Enzo Manzato

Dipartimento di Medicina-DIMED, Clinica Geriatrica, Università degli Studi di Padova

### INTRODUZIONE

Tra il 2010 e il 2030 si considera che il numero di adulti con diabete aumenterà del 20% nei paesi sviluppati e del 69% nei paesi in via di sviluppo e si prevede che nel mondo il numero di persone con diabete di tipo 2 aumenterà da circa 350 milioni attuali ai 592 milioni entro il 2035 (1). Anche se la differenza di rischio cardiovascolare tra gli individui con e senza diabete si è ridotta sostanzialmente negli ultimi decenni, rimane una forte associazione tra queste due variabili ed evidenze epidemiologiche dimostrano l'esistenza di una associazione indipendente tra diabete e patologia aterosclerotica (2-3).

È stato stimato che il diabete riduce la vita di una persona di 50 anni in media di sei anni, circa il 58% di questo effetto è dovuto all'aumento di patologie vascolari e, se sono già presenti patologie cardiache, il rischio di futuri eventi cardiovascolari è più elevato (4). L'aumento del rischio è dovuto a diversi fattori, alcuni non modificabili (età, genere e genetica) e altri "tradizionali" come ipercolesterolemia, iperglicemia, ipertensione e fumo di sigaretta. Un altro importante fattore di rischio per malattie cardiovascolari è la dislipidemia aterogena, caratterizzata da elevate concentrazioni plasmatiche a digiuno e postprandiali di lipoproteine ricche in trigliceridi, lipoproteine a bassa densità (LDL) piccole e dense più facilmente ossidabili e ridotti livelli di colesterolo nelle lipoproteine ad alta densità (HDL). Numerosi studi hanno

documentato il beneficio delle terapia ipolipemizzante nel prevenire la morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari evidenziando l'importanza clinica di un corretto trattamento farmacologico delle dislipidemie.

### TERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE NEL DIABETE

Le società americane di cardiologia *American College of Cardiology* e *American Heart Association* (ACC/AHA) hanno recentemente pubblicato un consenso di esperti sulla

#### FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

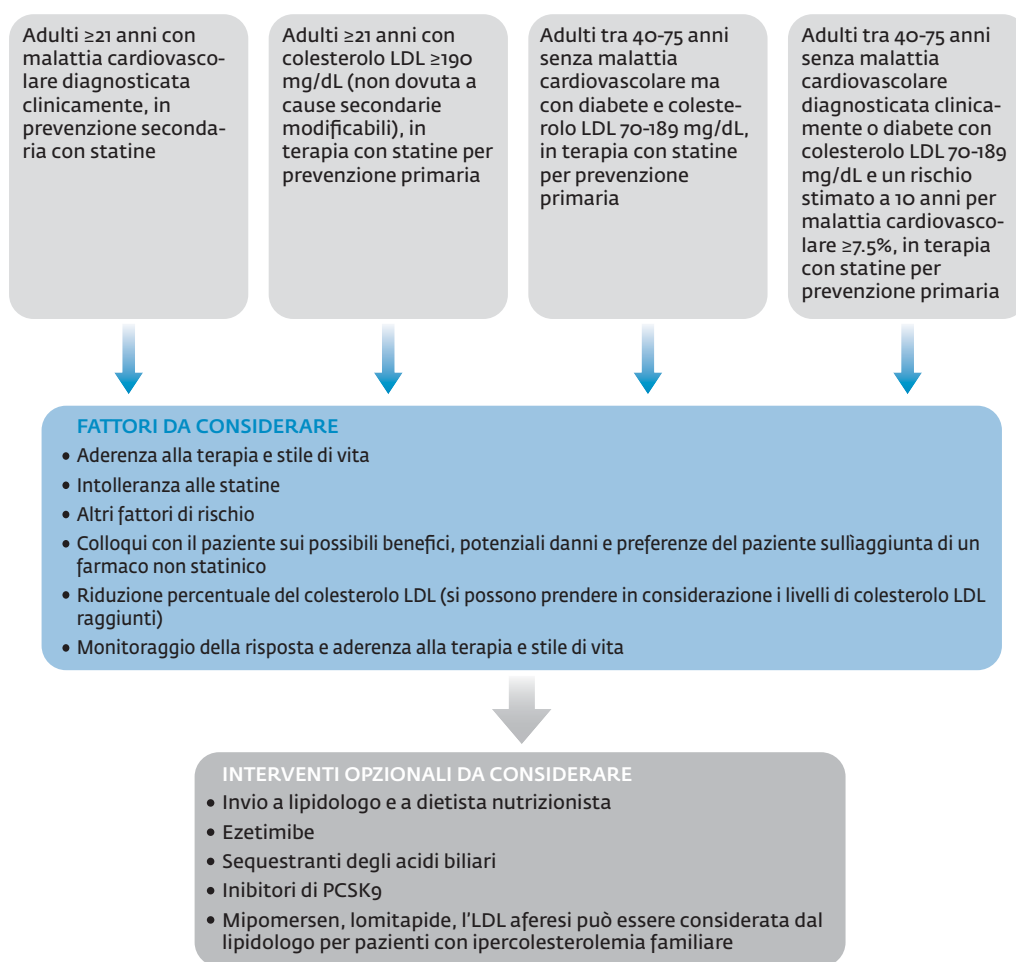
**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

terapia farmacologica ed il monitoraggio dei lipidi nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (5). Questo nuovo documento rappresenta una guida clinica per medici e pazienti e un'integrazione rispetto a quanto contemplato nelle "Linee guida ACC/AHA per il trattamento dell'ipercolesterolemia per ridurre il rischio aterosclerotico cardiovascolare negli adulti", pubblicate nel 2014. Anche in queste ultime Linee Guida americane non vengono indicati dei valori target per il colesterolo. Le recenti pubblicazioni degli studi HPS2-THRIVE e IMPROVE-IT hanno infatti fornito nuovi elementi di evidenza scientifica sull'utilità o meno di associare alle statine altri farmaci in alcune classi di pazienti (6-7). In particolare, gli esperti americani consigliano l'ezetimibe come primo agente farmacologico da aggiungere alla terapia di combinazione con la statina nei pazienti ad alto rischio nel caso

di mancato raggiungimento dei target terapeutici, fornendo degli algoritmi per guidare il medico alla terapia farmacologica di combinazione e suddividendo i pazienti in quattro gruppi, già individuati nelle linee guida del 2014, per i quali è stata dimostrata l'utilità delle statine (Tab. 1). Nei soggetti non compresi in queste categorie, viene suggerito di individuare caso per caso il trattamento appropriato.

Definire la soglia di LDL da raggiungere in termini di riduzione percentuale o di valori assoluti per determinare i benefici derivanti dalla riduzione del rischio aterosclerotico cardiovascolare è ritenuto molto importante per guidare la scelta verso una terapia combinata in specifici gruppi di pazienti ad alto rischio, considerando i dati disponibili in termini di sicurezza e tollerabilità, le possibili interazioni farmacologiche, la via di somministra-

**Tabella 1** ♦ **Popolazioni di pazienti: fattori e interventi da considerare. Mod. da (5)**



zione, l'aderenza alla terapia e l'efficacia di un'ulteriore riduzione delle LDL rispetto al rischio di eventi aterosclerotici cardiovascolari.

Confermando quanto già indicato nelle linee guida del 2014, il nuovo documento americano raccomanda come primo intervento la correzione dello stile di vita (dieta, attività fisica e fumo) sia prima che durante la terapia farmacologica. In particolare, la dieta, i fitosteroli e le fibre alimentari solubili possono essere presi in considerazione per abbassare il colesterolo in specifici gruppi di pazienti, come ad esempio nei soggetti anziani e nei diabetici. Il beneficio cardiovascolare è strettamente legato alla riduzione del colesterolo LDL indipendentemente dal mezzo con cui questa riduzione viene ottenuta e, sebbe-

ne i dati della letteratura mostrino che il colesterolo alimentare non sembri essere correlato con i livelli di LDL, appare invece essere associato con la progressione della placca, suggerendone un possibile ruolo nello sviluppo della malattia aterosclerotica.

Le ultime linee guida proposte dall'American Diabetes Association, seguendo l'impostazione delle linee guida dei cardiologi americani, non indicano valori target di colesterolo LDL, ma raccomandano che il trattamento farmacologico debba iniziare dopo aver valutato i fattori di rischio presenti (8). Anche secondo queste linee guida la prevenzione e il trattamento della dislipidemia diabetica si basano prima di tutto sulle modifiche dello stile di vita e solo dopo viene ritenuto necessario iniziare la

**Tabella 2** ♦ **Raccomandazioni sulla terapia con statine e sul trattamento combinato nei pazienti diabetici. Mod. da (8)**

Età	Fattori di rischio	Raccomandazioni sull'intensità del trattamento con statine*
<40 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nessuno</li> <li>Fattori di rischio per malattia cardiovascolare**</li> <li>Malattia cardiovascolare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nessuno</li> <li>Moderata o alta</li> <li>Alta</li> </ul>
40-75 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nessuno</li> <li>Fattori di rischio per malattia cardiovascolare</li> <li>Malattia cardiovascolare</li> <li>Sindrome coronarica acuta e colesterolo LDL &gt;50 mg/dL in pazienti che non tollerano alte dosi di statina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderata</li> <li>Alta</li> <li>Alta</li> <li>Moderata in combinazione con ezetimibe</li> </ul>
>75 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nessuno</li> <li>Fattori di rischio per malattia cardiovascolare</li> <li>Malattia cardiovascolare</li> <li>Sindrome coronarica acuta e colesterolo LDL &gt;50 mg/dL in pazienti che non tollerano alte dosi di statina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderata</li> <li>Moderata o alta</li> <li>Alta</li> <li>Moderata in combinazione con ezetimibe</li> </ul>

\*In aggiunta al corretto stile di vita

\*\*I fattori di rischio per malattia cardiovascolare comprendono colesterolo LDL  $\geq 100$  mg/dL, pressione alta, fumo, sovrappeso e obesità, familiarità per malattie cardiovascolari precoci

Terapia con statina ad alta intensità	Terapia con statina a moderata intensità
Riduzione del colesterolo LDL $\geq 50\%$ <ul style="list-style-type: none"> <li>Atorvastatina 40-80 mg/die</li> <li>Rosuvastatina 20-40 mg/die</li> </ul>	Riduzione del colesterolo LDL dal 30 al 50% <ul style="list-style-type: none"> <li>Atorvastatina 10-20 mg/die</li> <li>Rosuvastatina 5-10 mg/die</li> <li>Simvastatina 20-40 mg/die</li> <li>Pravastatina 40-80 mg/die</li> <li>Lovastatina 40 mg/die</li> <li>Fluvastatina RP 80 mg/die</li> </ul>

**Tabella 3** ♦ **Target di colesterolo LDL, HDL e trigliceridi secondo le linee guida europee. Mod. da (9)**

<b>Colesterolo LDL*</b> Rappresenta il target primario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rischio molto alto:</b> &lt;70 mg/dL o una riduzione di almeno il 50% se i valori basali sono compresi tra 70 e 135 mg/dL</li> <li>• <b>Rischio alto:</b> &lt;100 mg/dL o una riduzione di almeno il 50% se i valori basali sono compresi tra 100 e 200 mg/dL</li> <li>• <b>Rischio da basso a moderato:</b> &lt; 115 mg/dL</li> </ul>
<b>Colesterolo HDL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessun target ma valori &gt;40 mg/dL negli uomini e &gt;45 mg/dL nelle donne indicano un rischio più basso</li> </ul>
<b>Trigliceridi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessun target ma valori &lt;150 mg/dL indicano un minor rischio mentre livelli più elevati indicano la necessità di considerare altri fattori di rischio</li> </ul>

\*Il colesterolo non-HDL è un target alternativo ragionevole e pratico perché per la sua determinazione non è richiesto il digiuno. Per il colesterolo non-HDL come target secondario sono raccomandati valori <100, <130 e <145 mg/dL per soggetti rispettivamente a rischio molto alto, alto e da basso a moderato

<b>Rischio molto alto</b>	<p>Soggetti con una delle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentata malattia cardiovascolare, clinica o inequivocabile con imaging. Documentata malattia cardiovascolare clinica comprende precedente infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica e altre procedure di rivascolarizzazione arteriosa, ictus e attacco ischemico transitorio, aneurisma dell'aorta e malattia arteriosa periferica. Inequivocabile malattia cardiovascolare documentata con imaging comprende placca significativa con angiografia coronarica o ecografia carotidea. NON comprende un certo aumento dei parametri in continuous imaging come lo spessore dell'intima-media dell'arteria carotide</li> <li>• Diabete mellito con danno d'organo come proteinuria o con un fattore di rischio come fumo o marcata ipercolesterolemia o marcata ipertensione</li> <li>• Malattia renale cronica grave (filtrazione glomerulare &lt;30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Uno SCORE* calcolato ≥10%</li> </ul>
<b>Rischio alto</b>	<p>Soggetti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare colesterolo &gt;310 mg/dL (come ad esempio nell'ipercolesterolemia familiare) o pressione sanguigna ≥180/110 mmHg</li> <li>• La maggior parte dei soggetti con diabete mellito (con l'eccezione dei giovani con diabete mellito di tipo 1 senza importanti fattori di rischio che possono essere a rischio basso o moderato)</li> <li>• Malattia renale cronica moderata (filtrazione glomerulare 30-59 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Uno SCORE* calcolato ≥5% e &lt;10%</li> </ul>
<b>Rischio moderato</b>	SCORE* tra ≥1% e <5% a 10 anni. Molti soggetti di mezza età appartengono a questa categoria
<b>Rischio basso</b>	SCORE* <1%

\* Nei soggetti senza malattia cardiovascolare il rischio può essere calcolato usando le appropriate tabelle per il calcolo del rischio elaborate dal "Systemic Coronary Risk Estimation" (SCORE)

terapia o con la sola statina a diversa intensità o in associazione con ezetimibe. Nei diabetici con evidenze cliniche di malattia cardiovascolare viene suggerita una classificazione in base all'età. Nei pazienti di tutte le età con patologia cardiovascolare conclamata e in quelli di età compresa tra 40-75 anni con presenza di fattori di rischio cardiovascolare, il trattamento indicato è con una statina ad alta intensità. Nei diabetici <40 e >75 anni con

fattori di rischio cardiovascolare deve essere considerata la terapia con statine a moderata o ad alta intensità, in quelli di età compresa tra 40-75 e >75 anni la terapia suggerita è quella con le sole statine a moderata intensità se non sono presenti fattori di rischio per malattia cardiovascolare e in associazione con ezetimibe se presente sindrome coronarica acuta, colesterolo LDL >50 mg/dL e intolleranza alle alte dosi di statine (Tab. 2).

Ben diversa è l'impostazione di tutte le linee guida europee, le ultime delle quali sono state pubblicate on line il 23 maggio 2016, e che indicano sempre chiaramente un obiettivo target di colesterolo LDL (9) (Tab. 3). L'indicazione di un target per il colesterolo LDL rende molto più agevole per il medico l'impostazione della terapia ipolipemizzante e favorisce l'aderenza terapeutica del paziente che in questo modo conosce un obiettivo da raggiungere.

## GLI ATTUALI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

### Resine

Le resine o agenti sequestranti gli acidi biliari, colestiramina o colestipolo, legano gli acidi biliari nell'intestino e ne favoriscono l'escrezione con le feci. All'aumentata sintesi di acidi biliari consegue una riduzione del colesterolo intraepatico che stimola l'espressione dei recettori per LDL, un aumento della captazione delle LDL circolanti e il conseguente abbassamento dei livelli plasmatici di colesterolo. Questi farmaci possono essere usati nei pazienti che non rispondono al trattamento dietetico, nell'ipercolesterolemia primaria e, in combinazione con le statine, nei pazienti che non raggiungono la concentrazione desiderata di LDL con le sole statine e con livelli di trigliceridi non elevati. Anche se economici e con un elevato profilo di sicurezza, dato che non vengono assorbiti per via sistemica, questi farmaci sono scarsamente tollerati a causa di frequenti effetti collaterali gastrointestinali, tra cui stipsi, dolore addominale, gonfiore, nausea e flatulenza che ne limitano la compliance portando ad una interruzione della terapia nel 40-70% dei pazienti trattati (10). La colestiramina, inoltre, riduce l'assorbimento intestinale di molti farmaci (warfarin, tetraciclina, furosemide, penicillina G, idroclorotiazide, propranololo, digossina e gemfibrozil) e vitamine (vitamina K e vitamina A) (11).

### Statine

La terapia ipolipemizzante vede le statine come farmaco di prima scelta nel trattamento dei pazienti diabetici con elevati livelli isolati di colesterolo LDL o con iperlipidemia combinata. Le statine attualmente disponibili in commercio in Italia sono pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. La loro azione è dovuta all'inibizione competitiva dell'enzima idrossimetil-glutaril-CoA reductasi (HMG-CoA reductasi) e la conseguente riduzione della sintesi endogena

di colesterolo nel fegato. La ridotta disponibilità di colesterolo cellulare determina un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti con una aumentata rimozione delle LDL circolanti e la conseguente riduzione dose-dipendente dei livelli plasmatici di colesterolo LDL dal 20 al 55% a seconda del dosaggio e del farmaco somministrato, con un effetto dose-risposta lineare. I livelli di colesterolo LDL si riducono del 6% ogni volta che la dose di statina viene raddoppiata e l'effetto massimo sui livelli plasmatici di colesterolo viene raggiunto dopo 15-30 giorni dall'inizio del trattamento. Le statine si possono considerare farmaci sicuri. Elevati dosaggi sono associati ad un maggiore rischio di danno epatico con un aumento delle transaminasi, che si verifica nell'1-3% dei pazienti, a miopatie, frequenti soprattutto nei pazienti anziani in politerapia o con comorbidità (come il diabete) e mialgie (12).

Numerosi studi clinici hanno documentato gli effetti della terapia farmacologica con statine sugli esiti cardiovascolari in soggetti con malattia coronarica e nella prevenzione primaria cardiovascolare (13-14), dimostrando una correlazione lineare tra la concentrazione plasmatica di colesterolo LDL e rischio coronarico.

Una meta-analisi di 14 studi randomizzati su 18.000 pazienti diabetici in terapia con statine (follow-up medio di 4,3 anni) ha evidenziato come la riduzione di 38,6 mg/dL di colesterolo LDL diminuisse proporzionalmente del 9% la mortalità per tutte le cause e del 13% quelle per coronaropatie (15). Nei pazienti non diabetici, la riduzione assoluta negli esiti cardiovascolari (morte per malattia coronarica e infarto miocardico non fatale) era maggiore nei soggetti con alto rischio basale per malattie cardiovascolari (note e/o livelli molto elevati di colesterolo LDL), ma i benefici complessivi della terapia con statine sono stati dimostrati anche nei diabetici a moderato o elevato rischio per patologie cardiovascolari (16-17).

Un effetto dose-dipendente della terapia con statine, recentemente emerso in letteratura, è l'aumento dell'incidenza di diabete limitato, però, a quei pazienti che presentavano fattori di rischio per il diabete stesso (18-19). L'analisi di uno dei primi studi ha suggerito come le statine fossero collegate al rischio di sviluppo della patologia diabetica, ma la riduzione del tasso di eventi cardiovascolari superava enormemente il pericolo di sviluppare diabete anche in quelli con più alto rischio (20). L'aumento del rischio assoluto di insorgenza di diabete è stato co-

munque molto basso visto che in oltre 5 anni di follow-up l'1,2% dei partecipanti con placebo era diventato diabetico contro l'1,5% di quelli in terapia con rosuvastatina (21). Una meta-analisi di 13 studi randomizzati sulle statine con 91.140 partecipanti ha mostrato un *odds-ratio* di 1.09 per una nuova diagnosi di diabete. Ciò significa che nel trattamento di 255 pazienti con statine per 4 anni sarebbe emerso solo un nuovo caso di diabete, ma contemporaneamente si sarebbero evitati 5,4 eventi vascolari nei pazienti studiati (19).

### Ezetimibe

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo che agisce inibendo in modo specifico l'attività della proteina trasportatrice Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NPC1L1), localizzata a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti, con la conseguente riduzione dell'assorbimento del colesterolo presente nell'intestino (che in parte proviene dalla dieta e in parte dalla bile) a livello dell'enterocita (22).

Ezetimibe in monoterapia, agendo solo sull'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, riesce a ridurre i livelli di colesterolo LDL di circa il 20%. I risultati più interessanti si possono ottenere utilizzando ezetimibe in associazione con una statina. Questa combinazione permette di ottenere il duplice effetto di inibizione dell'assorbimento a livello dell'enterocita e di riduzione della sintesi endogena di colesterolo nell'epatocita e costituisce l'approccio terapeutico ottimale delle dislipidemie sia per la complementarità delle caratteristiche farmacodinamiche dei due agenti terapeutici, sia per la selettività della loro azione (12).

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della terapia combinata di qualsiasi statina con 10 mg/die di ezetimibe nell'aumentare del 15-26% l'effetto ipolipemizzante della sola statina, documentando come l'aggiunta di ezetimibe si sia rivelata molto più efficace rispetto al raddoppio della dose di statina anche in pazienti particolarmente complicati (23).

Lo studio IMPROVE-IT su pazienti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta, 27% dei quali diabetici, ha confermato l'efficacia della terapia combinata (10 mg ezetimibe più 40 mg sinvastatina) rispetto alla sola sinvastatina (40 mg). La percentuale complessiva di eventi cardiovascolari maggiori (end-point primario) è stata del 34,7% nel gruppo in monoterapia contro il 32,7% nel grup-

po in terapia combinata e del 40,04% nei diabetici trattati con sinvastatina/ezetimibe contro il 45,51% di eventi in quelli in terapia con la sola sinvastatina. La terapia combinata si è dimostrata particolarmente efficace nei pazienti con diabete con una riduzione significativa del 5,5% dell'end-point primario nel gruppo trattato con sinvastatina/ezetimibe rispetto a quello trattato con la sola sinvastatina (8).

La terapia con ezetimibe ha dimostrato una tollerabilità pari a quella della statina in monoterapia e non sono state rilevate differenze negli effetti collaterali. Secondo la Nota 13 dell'AIFA ezetimibe viene riportato fra i trattamenti ipolipemizzanti di secondo livello, rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale nei pazienti che non riescono a raggiungere il target terapeutico con la sola statina, ma anche in monosomministrazione in quelli intolleranti alle statine stesse (24).

### Fibrati

I derivati dell'acido fibrico, o fibrati, sono agonisti del Perossisome Proliferator Activated Receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), un recettore nucleare coinvolto nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico. I fibrati riducono la sintesi di apo C-III, proteina che inibisce l'attivazione della lipasi lipoproteica, portando alla riduzione dei livelli plasmatici dei trigliceridi (in particolare delle VLDL) e all'aumento del colesterolo HDL dovuto alla stimolazione della sintesi e dell'espressione di apo AI e apo AII mediata da PPAR $\alpha$ .

I fibrati, bezafibrato, fenofibrato e gemfibrozil sono farmaci efficaci per il trattamento dell'ipertrigliceridemia e presentano una serie di effetti pleiotropici non strettamente collegati ai lipidi (ad esempio la riduzione dei livelli di fibrinogeno, della proteina C-reattiva e di vari indicatori pro-infiammatori) che possono contribuire alla loro efficacia clinica, in particolare in termini di miglioramento degli esiti microvascolari (25-26).

Numerosi studi hanno documentato come la combinazione statine/fibrati rappresenti l'opzione terapeutica per il controllo del profilo lipidico della maggior parte dei pazienti con iperlipidemia mista, come i pazienti affetti da sindrome metabolica e diabetici, riducendo i livelli elevati di trigliceridi (sino al 50%), aumentando in modo significativo il colesterolo HDL (19-24%), diminuendo i livelli di LDL piccole e dense e determinando quindi una modificazione sia qualitativa che quantitativa della dislipidemia (27).

Nonostante il razionale farmacologico e la documentata efficacia clinica, la combinazione statina/fibrato è associata ad un aumentato rischio di miopatia, in particolare con gemfibrozil, che inibisce il metabolismo delle statine nella terapia di associazione (28). Il fibrato di prima scelta è il fenofibrato per la sua maggior sicurezza in caso di terapia combinata con statine. La terapia solo con fibrati è ben tollerata con disturbi gastrointestinali ed eruzioni cutanee riportate solo nel 5% dei pazienti trattati in monoterapia (29). Miopatia, epatite ed impotenza (nell'uomo) si verificano raramente. I fibrati promuovono la secrezione del colesterolo nella bile e possono incrementare il rischio di litiasi biliare. Va anche ricordato che possono potenziare l'effetto del warfarin e di alcuni agenti ipoglicemizzanti e i parametri emocoagulativi e i livelli di glicemia devono pertanto essere monitorati accuratamente nei pazienti in terapia ipoglicemizzante e con anticoagulanti.

L'ipertrigliceridemia dovrebbe essere trattata con cambiamenti nella dieta e nello stile di vita e, se grave ( $>1.000$  mg/dL), potrebbe essere giustificata una terapia farmacologica immediata (derivati dell'acido fibrico o olio di pesce) per ridurre il rischio di pancreatite acuta.

Nello studio ACCORD, nei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio per malattie cardiovascolari, la combinazione di fenofibrato e simvastatina non ha ridotto il tasso di eventi cardiovascolari, infarto miocardico o ictus non fatali, rispetto alla sola simvastatina. L'analisi di un sottogruppo specifico ha però suggerito il beneficio della terapia di combinazione per gli uomini con livelli di trigliceridi  $\geq 204$  mg/dL associati a colesterolo HDL  $\leq 34$  mg/dL (30).

### I NUOVI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

Sono numerosi i composti, in diverse fasi di sviluppo clinico o già approvati, disegnati con l'obiettivo di ottimizzare la terapia ipolipidemizzante in quei pazienti che non rispondono ai trattamenti con i farmaci attualmente utilizzati o che non riescono a raggiungere i target ottimali per una corretta prevenzione degli eventi cardiovascolari. Di interesse sono il mipomersen, un oligonucleotide antisenso che inibisce la sintesi di apo B-100, il lomitapide, un inibitore della proteina che trasferisce i trigliceridi a livello dei microsomi e gli anticorpi monoclonali contro la proteina PCSK9, che preservano i recettori delle LDL dalla degradazione.

### Mipomersen

Gli oligonucleotidi antisenso, detti anche ASO (dall'inglese AntiSense Oligonucleotides) sono brevi molecole a singolo filamento di DNA o RNA complementari ad una determinata sequenza, solitamente una molecola di mRNA, che quando legata da un ASO specifico, non è più in grado di essere tradotta. I meccanismi attraverso i quali può avvenire il blocco della traduzione sono o attraverso la formazione di un doppio filamento sull'mRNA in via di traduzione o per l'attivazione di RNAsi, che degradano l'mRNA prima della sua traduzione sul ribosoma. Ciò causa una forte riduzione dell'espressione della proteina bersaglio dimostrando l'efficacia degli ASO nel prevenire la sintesi proteica proprio per la loro specificità. La somministrazione di farmaci antisenso a singolo filamento è semplificata dalla loro farmacocinetica prevedibile, dalla capacità di molte cellule di incorporare la molecola anche in assenza di forme farmaceutiche particolari e dalla loro ampia distribuzione nei tessuti, con l'esclusione del sistema nervoso centrale dato che non passano la barriera ematoencefalica.

Mipomersen è il nome dell'oligonucleotide sintetico antisenso di seconda generazione a singolo filamento, disegnato per legarsi in modo specifico alla sequenza di mRNA che codifica apo B-100. L'apo B-100 fornisce la struttura proteica per tutte le particelle lipidiche aterogene circolanti nel sangue (VLDL ed LDL). L'uso di mipomersen riduce i livelli epatici di mRNA per l'apo B-100, i livelli plasmatici di colesterolo LDL, il numero di particelle LDL, i trigliceridi e la lipoproteina(a) [Lp(a)]. Viene somministrato per iniezione sottocutanea, la concentrazione massima viene raggiunta in circa 3-4 ore con una biodisponibilità del 54-78% e un legame alle proteine plasmatiche del 90%. Ha una emivita molto lunga, di circa 1-2 mesi e, dopo 24 ore dalla somministrazione, meno del 4% viene escreto nelle urine. Mipomersen ha completato con successo diversi studi di fase III in doppio-cieco controllati in pazienti con grave ipercolesterolemia associata a ipercolesterolemia familiare (FH), sia eterozigote che omozigote. In un recente studio in doppio-cieco randomizzato e controllato in pazienti con colesterolo LDL  $>100$  mg/dL ad alto rischio, già in trattamento con il dosaggio massimo di ipolipidemizzanti, mipomersen (200 mg una volta alla settimana per 26 settimane) ha ridotto il colesterolo LDL del 37% vs il 5% del placebo (31). Il valore target

di colesterolo LDL è stato ottenuto nel 76% dei pazienti trattati con mipomersen vs il 36% in quelli trattati con placebo. I livelli di apo B-100 si sono ridotti significativamente del 38% e quelli di Lp(a) del 24%. Gli eventi avversi più comuni sono stati le reazioni nel punto di iniezione e sintomi influenzali. In alcuni pazienti è stato osservato un aumento delle transaminasi e accumulo di lipidi nel fegato, come prevedibile a causa del meccanismo d'azione del farmaco, ma i valori si sono normalizzati dopo la cessazione del trattamento (31). In pazienti FH trattati con la dose massima di ipolipidemizzante e sottoposti a plasmateresi, mipomersen ha abbassato ulteriormente i livelli di colesterolo LDL del 28% e di Lp(a) del 21%, riducendo così la necessità di aferesi nel 50% (32). Data la relazione causale indiscussa tra elevati livelli di colesterolo LDL e rischio cardiovascolare, questa ulteriore diminuzione dei parametri lipidici potrebbe portare ad una forte riduzione del rischio cardiovascolare.

Mipomersen è stato approvato negli Stati Uniti nel 2013 per il trattamento dei pazienti FH omozigoti come adiuvante della dieta e della terapia ipolipidemizzante. L'EMA, al contrario, ha emanato una opinione negativa su mipomersen sulla base della sicurezza del farmaco ed ha richiesto una valutazione aggiuntiva (33).

### Lomitapide

Lomitapide è una piccola molecola sintetica somministrabile per via orale in grado di inibire selettivamente la proteina intracellulare microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP). L'MTP è localizzata nel reticolo endoplasmatico degli epatociti ed enterociti ed è necessaria per la formazione e l'assemblaggio delle lipoproteine contenenti apo B nel fegato e nell'intestino. L'azione farmacologica porta alla riduzione della sintesi delle VLDL e dei livelli plasmatici di colesterolo LDL. La concentrazione massima viene raggiunta dopo circa 6 ore dalla somministrazione con una dose di 60 mg ed una biodisponibilità assoluta del 7%. Lomitapide è metabolizzato principalmente dal citocromo P450 (CYP) 3A4, ha una emivita di circa 40 ore e viene eliminato soprattutto con le urine e, in parte, con le feci.

In uno studio multinazionale di fase III della durata di 78 settimane, lomitapide (da 5 a 60 mg/die, con incrementi successivi ogni 2/4 settimane) ha ridotto i livelli plasmatici di colesterolo LDL mediamente del 50% alla 26ª settimana, diminuzione che si è mantenuta anche nel corso

delle successive settimane. In uno studio multicentrico di 12 settimane in doppio cieco in pazienti con ipercolesterolemia, lomitapide (da 5 a 10 mg/die con incrementi ogni 4 settimane) ha portato ad una riduzione dei livelli di colesterolo LDL dal 20 al 30% in monoterapia, e fino al 46% in associazione con ezetimibe (10 mg/die) (34). Il farmaco è stato in genere ben tollerato e gli eventi avversi più comuni sono stati disturbi gastrointestinali e un accumulo di grasso epatico che però si è stabilizzato dopo l'incremento iniziale (35). Lomitapide è stato approvato dalla FDA nel 2012 e in seguito da EMA come adiuvante di una dieta povera in grassi e di altre terapie ipolipidemizzanti per ridurre i livelli di colesterolo LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

### Anticorpi anti PCSK9

Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9) è una proteina che interagisce con il recettore LDL favorendone la precoce degradazione e impedendone il riciclo. Sono state individuate mutazioni genetiche che determinano un aumento dell'attività di PCSK9 (con conseguente grave ipercolesterolemia familiare) e mutazioni con perdita di funzione che, al contrario, si associano ad un basso valore di LDL e ad un basso rischio cardiovascolare (36). Sono stati messi a punto anticorpi che agiscono bloccando PCSK9, aumentando il numero di recettori LDL disponibili e quindi riducendo i livelli circolanti di LDL. Gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 hanno come indicazione d'uso i pazienti intolleranti alle statine o che, anche se trattati con dosi ottimali di statine, non raggiungono gli obiettivi terapeutici desiderati. Tali anticorpi sono in grado di ridurre il colesterolo LDL del 60-70% e oltre il 70% se in combinazione con statina/ezetimibe (37-38). Hanno dimostrato la loro efficacia anche sui livelli di Lp(a) con una riduzione superiore al 30% rispetto ai livelli basali.

Per il momento la disponibilità per l'uso clinico è limitata ai farmaci alirocumab e evolocumab, che hanno superato l'esame di efficacia nei confronti della colesterolemia e ben promettono per gli eventi cardiovascolari, come dimostrato da due importanti sperimentazioni: l'ODYSSEY per alirocumab (39) e l'OSLER 1 e 2 per evolocumab (40).

ODYSSEY è uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato su 2341 pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, in terapia con la massima dose tollerata di statine e con un colesterolo LDL >70 mg/dL. Dopo 78 settimane di trattamento il colesterolo LDL è diminuito del



52.8% (-57,9 mg/dL) nei pazienti trattati con alirocumab. Lp(a) si è ridotta del 29% nei pazienti in alirocumab contro un -3.7% dei controlli. Gli eventi cardiovascolari primari (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, ictus cerebrale fatale e non, ospedalizzazione per angina instabile) si sono verificati nell'1,7% dei pazienti trattati e nel 3.3% dei pazienti in placebo, con una differenza totale di circa il 50%.

OSLER 1 e 2 sono studi in aperto, randomizzati e controllati su 4465 pazienti con colesterolo LDL >100 mg/dL in assenza di terapia, o >75-85 mg/dl se in terapia con statine con o senza ezetimibe. I soggetti studiati sono affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o sono ad alto rischio per insufficiente controllo della colesterolemia in terapia standard o sono intolleranti alle statine. Durante lo studio è stata mantenuta invariata la terapia in atto al momento dell'arruolamento. Alla dodicesima settimana il colesterolo LDL è risultato più basso del 61% nel gruppo evolocumab (2976 soggetti) rispetto al gruppo di controllo in terapia standard (1489 soggetti). Lp(a) si è ridotta del 25,5% nei pazienti in evolocumab ed è rimasta invariata nel gruppo di controllo. Le variazioni riscontrate dopo 12 settimane di terapia sono rimaste pressoché costanti per tutta la durata dello studio (48 settimane). Gli eventi cardiovascolari si sono verificati nello 0,95% dei pazienti in evolocumab e nel 2,18% in quelli con terapia standard, con una differenza totale del 56%.

I due studi hanno dato risultati del tutto sovrapponibili, sia per quanto riguarda l'efficacia sul profilo lipoproteico (colesterolo LDL, apo B, colesterolo non-HDL e Lp (a)) sia nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, sia per quanto riguarda la tollerabilità della terapia. L'incidenza degli effetti indesiderati non è diversa nei pazienti trattati con alirocumab o evolocumab rispetto ai controlli.

Una recente meta-analisi su 413 pazienti con diabete di tipo 2 e 2119 pazienti non diabetici trattati con evolocumab, ha osservato riduzioni simili dei parametri lipidici nei 2 gruppi studiati. Nei diabetici il trattamento ha ridotto la concentrazione media del colesterolo LDL del 60% rispetto ai soggetti con placebo e del 39% rispetto a quelli trattati con ezetimibe. Nei soggetti non diabetici la riduzione media del colesterolo LDL è del 66% vs placebo e del 40% vs ezetimibe. Nei diabetici, la terapia con evolocumab è associata alla riduzione del colesterolo non-HDL (55% vs placebo e 34% vs ezetimibe), del colesterolo totale (38% vs placebo e 24% vs ezetimibe), di Lp(a) (31% vs placebo

e 26% vs ezetimibe) e ad un aumento del colesterolo HDL (7% vs placebo e 8% vs ezetimibe). I risultati di questo studio confermano l'efficacia del trattamento con anticorpi anti PCSK9 nel paziente diabetico per ridurre le lipoproteine aterogene con un effetto simile a quello osservato nei pazienti non diabetici, ma non riporta i risultati del controllo glicemico pre e post terapia (41).

Un terzo anticorpo anti PCSK9 in fase di sperimentazione è il bococizumab. I dati preliminari di uno studio multicentrico in doppio cieco sembrano confermare la sua efficacia nel ridurre significativamente i livelli di colesterolo LDL a tutte le dosi somministrate con una percentuale di eventi avversi simili nei pazienti trattati con il nuovo farmaco o con placebo (42).

Gli anticorpi anti PCSK9 sembrano rappresentare un'ulteriore e molto efficace strategia terapeutica, in associazione con statine ed ezetimibe, per ridurre il colesterolo e di conseguenza il rischio cardiovascolare anche nei pazienti diabetici. Le indicazioni per il loro utilizzo saranno prevedibilmente limitate all'ipercolesterolemia familiare eterozigote, ai pazienti intolleranti alle statine e a coloro che non raggiungono l'obiettivo terapeutico con i comuni ipocolesterolemizzanti alle dosi massime tollerate, tenuto anche conto degli alti costi di questi farmaci.

## I FUTURI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

Le nuove strategie terapeutiche sono indirizzate verso farmaci sempre più innovativi e mirati ad agire su meccanismi molecolari specifici.

La Proteina di Trasferimento di Esteri del Colesterolo (CETP) promuove il trasferimento degli esteri di colesterolo e di trigliceridi dalle HDL alle lipoproteine contenenti apo B (VLDL e LDL) (43). In condizioni normali, il trasferimento di esteri del colesterolo CETP-mediato è relativamente rapido rispetto al catabolismo delle HDL e delle LDL, da cui consegue che il pool di esteri del colesterolo in queste lipoproteine è in equilibrio. Quando i livelli di VLDL plasmatiche sono normali, il trasferimento di esteri di colesterolo dalle HDL è indirizzato prevalentemente verso le LDL. Nei pazienti ipertrigliceridemicici, in cui si osservano elevati valori plasmatici di VLDL, come nei soggetti diabetici, gli esteri del colesterolo vengono rediretti preferenzialmente verso queste ultime lipoproteine, che diventano ricche di colesterolo e, quindi, potenzialmente più dannose. Il trasferimento alle VLDL sembra

essere più attivo in fase post-prandiale. L'inibizione farmacologica della proteina determina, come atteso, un incremento notevole dei livelli di colesterolo HDL, ma anche una riduzione di colesterolo LDL e colesterolo non-HDL (-31%). Questi farmaci sono in grado di ridurre anche i livelli plasmatici di Lp(a) (-35%) e di apo B (-20%), evidenziando un effetto particolarmente favorevole sull'intero profilo lipidico (44).

Gli studi eseguiti sulle prime molecole disponibili hanno dimostrato un aumento del 72% del colesterolo HDL e una diminuzione del 25% di quello LDL, ma questo non si è tradotto nell'effetto clinico voluto, anzi le conseguenze sono state del tutto negative per un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (45). Ciò ha portato all'interruzione dello sviluppo clinico del torcetrapib per l'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità totale durante un trial di fase III, e di un secondo inibitore CEPT, il dalcetrapib, per mancanza di efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari senza però causare eventi avversi seri.

Lo sviluppo di inibitori CETP è comunque in evoluzione. I dati di un recente studio hanno dimostrato come anacetrapib abbia ridotto l'attività di CEPT in modo dose-dipendente e, se in combinazione con atorvastatina, si è osservata la riduzione della progressione delle lesioni aterosclerotiche in un modello animale (46). In uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato in doppio cieco, è stata valutata la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di anacetrapib in 204 pazienti con FH eterozigote. Il trattamento con anacetrapib per un anno è stato ben tollerato con una percentuale di eventi avversi simile tra i pazienti trattati e non (6% vs 5%). La riduzione della concentrazione di colesterolo LDL è stata del 36% rispetto al basale, ma è stato osservato un aumento del numero di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati rispetto a quelli con placebo del 2% (47).

Un nuovo inibitore di CEPT, il TA-8995, si è dimostrato essere ben tollerato in uno studio randomizzato di fase 2 in pazienti con dislipidemia lieve. TA-8995 inibisce l'attività di CETP in modo dose-dipendente portando ad una riduzione del colesterolo LDL fino al 68,2% in combinazione con statina, di Lp(a) fino al 36,9% e ad un aumento del colesterolo HDL del 179,1% (48). Sulla base di questi dati, TA-8995 può essere considerato il più efficace inibitore di CEPT attualmente disponibile perché non solo aumenta apo AI fino al 63,4%, ma le particelle di HDL generate sem-

brano portare ad una riduzione del colesterolo LDL e ad un aumento del colesterolo HDL, sia in monoterapia sia in trattamento con statine di moderata intensità. La riduzione del colesterolo LDL e di Lp(a) raggiunto da TA-8995 lo paragona agli inibitori PCSK9, ma lo rende una potenzialmente valida e probabilmente più economica alternativa a questa categoria di farmaci per la prevenzione cardiovascolare anche se è necessario continuare la sua sperimentazione per poter tradurre questi effetti sui parametri lipidici in una riduzione degli eventi cardiovascolari (49).

Come ricordato sopra, l'uso di oligonucleotidi antisense costituisce un approccio terapeutico in evoluzione. Le nuove ricerche sono indirizzate allo sviluppo di molecole che hanno come target apo CIII e apo (a) [o Lp(a)]. I farmaci vengono somministrati con una iniezione sottocutanea non giornaliera e, come gli anticorpi anti PCSK9, la distribuzione nell'organismo è sistemica per raggiungere il loro target d'azione. Ma, mentre gli anticorpi anti PCSK9 sono circolanti, gli oligonucleotidi antisense si localizzano all'interno della cellula per potersi ibridare all'mRNA. Apo CIII è un regolatore centrale del metabolismo delle lipoproteine, con un ruolo importante nel determinare i livelli plasmatici di trigliceridi che, se elevati, sono associati a un rischio di eventi cardiovascolari avversi e pancreatite (50). Apo CIII è sintetizzata principalmente nel fegato ed è una componente delle lipoproteine ricche in trigliceridi. È in grado di inibire la lipasi lipoproteica, enzima chiave della lipolisi delle lipoproteine ricche in trigliceridi e di influenzare negativamente la captazione epatica mediata dal recettore dei *remnants* delle lipoproteine ricche in trigliceridi. A concentrazioni più elevate, apo CIII inibisce l'attività della lipasi epatica, che converte le VLDL a IDL e LDL e svolge un ruolo nel rimodellamento delle HDL (51). Elevati livelli di apo CIII causano un accumulo di VLDL aterogene e chilomicroni *remnants*, fattori di rischio indipendenti per malattie cardiovascolari, come conseguenza della ridotta lipolisi e alterata clearance delle lipoproteine ricche in trigliceridi. È evidente, visto il suo ruolo, che ridurre la produzione potrebbe migliorare il catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi.

ISIS 304.801 è un oligonucleotide antisense di seconda generazione che si lega in maniera specifica all'mRNA di apo CIII e induce la sua degradazione. La riduzione selettiva dose-dipendente di apo CIII e la conseguente riduzione dei livelli di trigliceridi sono stati ottenuti con oligonucleotidi in diversi modelli animali preclinici, e con ISIS

304.801 in volontari sani (52) e in pazienti con sindrome familiare di chilomicronemia (53).

Uno studio randomizzato controllato di fase 2 ha valutato le proprietà farmacodinamiche di ISIS 304.801 in pazienti con ipertrigliceridemia grave o non controllata sia in monoterapia (trigliceridi 350-2000 mg/dL) e sia in combinazione con fibrati (trigliceridi 225-2000 mg/dL). Dopo il trattamento si è osservata una significativa riduzione media dose-dipendente dei livelli plasmatici di apo C3 dell'80% e dei trigliceridi del 71% in monoterapia, simili a quelli in terapia combinata con fibrati. Questo potrebbe essere il risultato di una diminuita produzione epatica indotta dagli oligonucleotidi o di un aumento del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi. Non sono stati identificati problemi di sicurezza associati al trattamento tranne reazioni cutanee nel sito di iniezione. Mentre si è osservata una diminuzione dei livelli di colesterolo VLDL e di apo B-48, vi è stato un aumento di colesterolo HDL e LDL sempre dose-dipendente. L'aumento dei livelli di colesterolo LDL potrebbe potenzialmente essere compensato da un trattamento con statine o fibrati visto che è stato meno pronunciato quando ISIS 304.801 era associato alla terapia con fibrati (50).

Apo(a) è la frazione proteica che caratterizza Lp(a). Lp(a) è simile alle LDL, ma contiene una molecola di apo(a) legata covalentemente ad apo B-100. Il potenziale aterogenico di Lp(a) è amplificato proprio da apo(a) che inibisce la fibrinolisi e contribuisce alla sua natura pro-infiammatoria (54). Lp(a) è un fattore di rischio per malattie cardiovascolari e stenosi calcifica della valvola aortica (55) ed elevati livelli aumentano il già alto rischio cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia familiare (56). Non esistono terapie sicure ed efficaci per ridurre la sua concentrazione sierica. Recentemente è stata valutata la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ISIS-APO(a)Rx, un oligonucleotide antisense di seconda generazione progettato per ridurre la sintesi di apo(a) nel fegato attraverso l'inibizione della traduzione di mRNA e la conseguente ridotta sintesi di molecole di Lp(a). Uno studio randomizzato di fase I in doppio cieco, condotto su adulti sani con concentrazioni di Lp(a) >100 mg/L ed avente come *endpoint* primario di efficacia la variazione percentuale della concentrazione plasmatica di Lp(a) rispetto al basale, ha osservato una significativa riduzione dose-dipendente della concentrazione di Lp(a) dal 39,6% al 77,8% nei soggetti trattati rispetto al gruppo di controllo con placebo e ridu-

zioni simili di fosfolipidi ossidati associati ad apo B-100 e apo (a), che sono alla base gli effetti pro-infiammatori di Lp(a), mentre gli altri parametri lipidici sono rimasti invariati (57).

Si rendono comunque necessari ulteriori sperimentazioni cliniche di fase successiva per chiarire se la riduzione della concentrazione di Lp(a), indipendentemente dalla riduzione del colesterolo LDL e di altre lipoproteine aterogene, correli con la riduzione di eventi cardiovascolari e con la progressione della stenosi dell'aorta.

Recentemente l'interesse dei ricercatori è rivolto allo studio dei microRNA, considerati regolatori chiave del metabolismo del colesterolo e potenziali bersagli terapeutici per il trattamento delle malattie cardiovascolari. Molti microRNA sono non solo biomarkers di processi patologici ma sono anche in grado di regolare molteplici fattori di rischio associati a patologie cardiovascolari. I microRNA sono integrati nelle complesse reti genetiche che regolano l'omeostasi del colesterolo, ma accertare il contributo di ogni RNA non-codificante nell'omeostasi metabolica è molto complesso. Il più studiato è il miR-33 che ha come target ABCA1, fattore critico per la biogenesi delle HDL, e numerosi altri geni coinvolti nel trasporto inverso del colesterolo. La sua inibizione terapeutica porta all'aumento dei livelli di HDL nei topi e nei primati non umani e alla riduzione della placca aterosclerotica. L'inibizione dei microRNA miR-128-1, miR-148a o miR-185 ha portato alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL ed in particolare l'inibizione di miR-185 ha dimostrato di ridurre le dimensioni della placca aterosclerotica in topi geneticamente privi di apo E. Grazie alla loro capacità di indirizzarsi verso geni differenti, i microRNA possono mediare complessi cambiamenti fisiologici attraverso la regolazione simultanea dei molteplici percorsi correlati e, come prospettiva futura, potrebbero rivelarsi un approccio terapeutico importante per la cura delle dislipidemie e delle patologie associate (58). Anche specifiche modificazioni del genoma (in particolare del gene di PCSK9) si sono dimostrate utili nell'animale per ridurre i lipidi circolanti, ma questo tipo di terapia resta per ora solo nelle future prospettive (59).

## CONCLUSIONI

La prevenzione delle malattie cardiovascolari rimane un argomento estremamente importante ancora oggi per il paziente con diabete. La terapia ipolipidemizzante è un

**Tabella 4** ♦ **Farmaci ipolipemizzanti: evoluzione nel tempo**

Farmaci	Gene/Proteina target	Approvazione FDA/EMA
Colestiramina	LDLR	1973
Lovastatina	HMGCR/LDLR	1984
Gemfibrozil	PPAR $\alpha$	1986
Ezetimibe	NPC1L1/LDLR	2002
Lomitapide	MTP	2012
Mipomersen	APOB100	2013
Alirocumab/Evolocumab	PCSK9/LDLR	2015
Anacetrapib/Evacetrapib/TA-8955	CETP	
Oligonucleotidi antisenso	APO(a) - APOCIII	

mezzo efficace ai fini di tale prevenzione. È ormai ben dimostrato il ruolo delle statine in questo ambito, ma si vanno aprendo nuovi scenari di intervento sia sul colesterolo che sui trigliceridi. Il paziente diabetico avrà di sicuro un ulteriore beneficio in termini cardiovascolari da un uso sempre più oculato di questi nuovi presidi farmacologici ipolipemizzanti (Tab. 4). Per ottenere questo scopo è necessario che il medico (ed il diabetologo in particolare) mantenga un costante aggiornamento sulla evoluzione della lipidologia.

#### BIBLIOGRAFIA

- Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. NCD Risk Factor Collaboration, *Lancet* 387: 1513-1530, 2016.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370: 1514-1523, 2014.
- Faerch K, Carstensen B, Almdal TP, et al. Improved survival among patients with complicated type 2 diabetes in Denmark: a prospective study (2002-2010). *J Clin Endocrinol Metab* 99: E642-E646, 2014.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptege S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364: 829-841, 2011.
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al, 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk, *Journal of the American College of Cardiology* 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.519.
- Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 371: 203-212, 2014.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372: 2387-2397, 2015.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 39: (Suppl. 1), 2016.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Kamal-Bahl SJ et al. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol* 99: 530-534, 2007.
- Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 24: 19-28, 2010.
- Bersot T. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. Goodman & Gilman's, New York: McGraw-Hill 2011.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005.

14. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380: 581-590, 2012.
15. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 371: 117-125, 2008.
16. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004816, 2013.
17. Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 346: f2610, 2013.
18. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 32: 1924-1929, 2009.
19. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375: 735-742, 2010.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195-2207, 2008.
21. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 380: 565-571, 2012.
22. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Annu Rev Physiol* 73: 239-259, 2011.
23. Pearson T, Denke M, McBride P, et al. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 3: 218-228, 2005.
24. AIFA. Nota 13. Determina AIFA del 26/03/2013. In: AIFA, ed: *Gazzetta Ufficiale* 83 del 09/04/2013, 2013.
25. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 17: 1599-1614, 2008.
26. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 11: 227-247, 2011.
27. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. 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 Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 217: 3-46, 2011.
28. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf* 11: 933-946, 2012.
29. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, et al. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag* 6: 525-539, 2010.
30. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362: 1563-1574, 2010.
31. Thomas GS, Cromwell WC, Ali S et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 10: 2178-2184, 2013.
32. Vogt A, Parhofer KG. The potential of mipomersen, an ApoB synthesis inhibitor, to reduce necessity for LDL-apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Expert Opin Pharmacother* 14: 691-697, 2013.
33. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J* 34: 1783-1789, 2013.
34. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5: 497-505, 2008.
35. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. 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* 381: 40-46, 2013.
36. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-den-

- sity lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet* 78: 410-422, 2006.
37. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 367: 1891-1900, 2012.
  38. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 380: 29-36, 2012.
  39. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372: 1489-1499, 2015.
  40. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 372: 1500-1509, 2015.
  41. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Published online February 8, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00003-6).
  42. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 115: 1212-1221, 2015.
  43. Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function: a review. *J Lipid Res* 53: 1451-1458, 2012.
  44. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 363: 2406-2415, 2010.
  45. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357: 2109-2122, 2007.
  46. Kühnast S, van der Tuin SJ, van der Hoorn JW et al. Anacetrapib reduces progression of atherosclerosis, mainly by reducing non-HDL-cholesterol, improves lesion stability and adds to the beneficial effects of atorvastatin. *Eur Heart J* 36: 39-48, 2015.
  47. Kastelein JJ, Besseling J, Shah S et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 385: 2153-2161, 2015.
  48. Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 386: 452-460, 2015.
  49. Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. The evolving role of CETP inhibition: beyond HDL cholesterol. *Lancet* 386: 142-144, 2015.
  50. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 373: 438-447, 2015.
  51. Brown RJ, Lagor WR, Sankaranarayanan S, et al. Impact of combined deficiency of hepatic lipase and endothelial lipase on the metabolism of both high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Circ Res* 107: 357-364, 2010.
  52. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 112: 1479-1490, 2013.
  53. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 371: 2200-2206, 2014.
  54. Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a): an important cardiovascular risk factor and a clinical conundrum. *Endocrinol Metab Clin North Am* 43: 949-962, 2014.
  55. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 63: 470-477, 2014.
  56. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 63: 1982-1989, 2014.
  57. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 386: 1472-1483, 2015.
  58. Rotllan N, Price N, Pati P, et al. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis* 246: 352-360, 2016.
  59. Ding Q, Strong A, Kevin M. Patel KM, et al. Permanent alteration of PCSK9 with in vivo CRISPR-Cas9 genome editing. *Circ Res* 115: 488-492, 2014.