RASSEGNA

Ipercolesterolemia e diabete: up-to-date sulla terapia

Marco Giorgio Baroni[1], Marcello Arca[2]

[1]*Coordinatore del Gruppo di Studio Intersocietario Diabete e Aterosclerosi - Società Italiana di Diabetologia (SID)/Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA); Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica e Scienze della Vita e dell'Ambiente (MESVA), Università degli Studi dell'Aquila;* [2]*Presidente della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA); Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma*

DOI: https://doi.org/10.30682/ildia2101b

INTRODUZIONE

Gli ultimi anni hanno portato sviluppi significativi nella ricerca sulla terapia dell'ipercolesterolemia e aterosclerosi, con particolare attenzione alle alterazioni lipidiche nel diabete mellito. Sebbene le statine siano una pietra miliare nella gestione dell'iperlipidemia, nuove terapie, diverse dalle statine, hanno avuto un impatto molto rilevante, poiché ulteriori riduzioni del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) si sono tradotte in effetti aggiuntivi nell'abbassamento della mortalità cardiovascolare. Infine, stanno emergendo approcci terapeutici innovativi che stanno dimostrando un'efficacia aggiuntiva nel trattamento della dislipidemia nel diabete, con possibili effetti anche nella riduzione del rischio cardiovascolare.

DIABETE, COLESTEROLO LDL E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La malattia cardiovascolare (MCV) è la più importante complicanza che colpisce i pazienti con diabete mellito (DM). Infatti, rispetto ai pazienti senza DM, coloro che ne sono affetti hanno un rischio di 2.0 volte di sviluppare la cardiopatia ischemica, di 2.27 di andare incontro ad un ictus ischemico, di 1.56 un ictus emorragico e a 1.73 di morire per malattia cardiovascolare (MCV) (1-2). Come chiaramente dimostrato da studi di coorte (3), l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti diabetici è certamente superiore a quella osservata in soggetti non diabetici.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare (CV) noti, la colesterolemia associata alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) è stata individuata come un importante fattore causale della malattia vascolare su base ateromasica nei pazienti con DM. Già lo studio UKPDS (4) aveva dimostrato, in una popolazione di diabetici di tipo 2 (DMT2), come la LDL-C avesse un potere predittivo di MCV superiore a quello della HbA1c, della pressione arteriosa e del fumo di sigaretta. Successivamente, studi prospettici, trials randomizzati,

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).

Per partecipare al corso occorre:
1. Leggere la rassegna (disponibile 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

e studi di randomizzazione Mendeliana, hanno dimostrato come elevati livelli di LDL-C siano causa di MCV (2, 5-6). Tal ruolo è stato ulteriormente confermato dall'osservazione che pazienti che raggiungono o possiedono livelli bassi di LDL-C sono protetti dalla MCV (7) e, soprattutto, dalla dimostrazione che la riduzione della LDL-C, grazie ad interventi farmacologici è in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza di MCV. L'analisi cumulativa dei numerosissimi studi che hanno impiegato le statine come farmaci ipocolesterolemizzanti ha dimostrato che per ogni 40 mg/dl di riduzione della LDL-C, si osserva una riduzione del rischio di MCV di circa il 20% (8). La dimensione quantitativa di tale effetto si osserva sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, e sia nei pazienti con o senza DMT2. Lo studio IMPROVE-IT (9) ha anche dimostrato che non c'è un limite di riduzione del LDL-C oltre il quale non si osservi una corrispondente riduzione del rischio di MCV.

NUOVE LINEE GUIDA, NUOVI TARGET

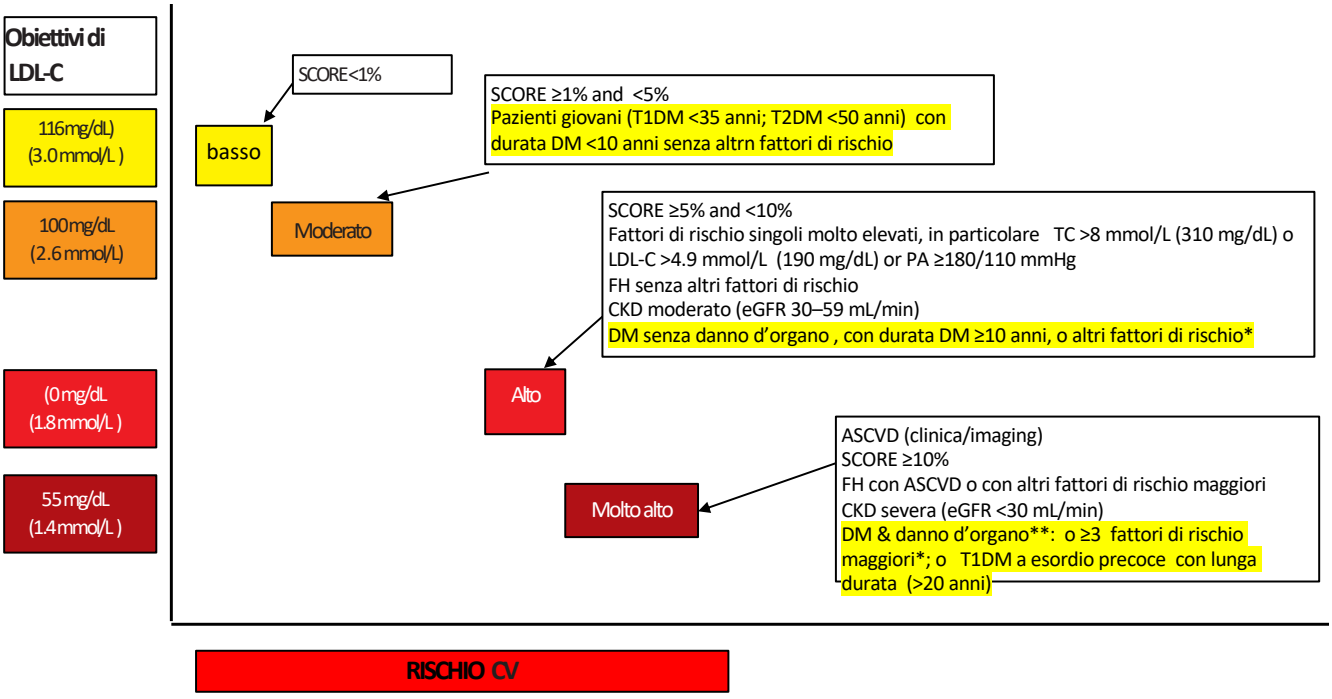
Sulla base delle osservazioni epidemiologiche e delle evidenze derivate dagli studi di intervento sono state recentemente proposti nuovi target di trattamento per la LDL-C. Le più recenti linee guida dell'ESC/EAS (2) identificano nuove categorie di rischio CV per i pazienti diabetici, che sono definiti a rischio molto elevato se hanno il diabete associato a danno d'organo (ad es. malattia coronarica o renale), o a ≥3 fattori di rischio CV maggiori (età, fumo, ipertensione, obesità) o diabete di tipo 1 da >20 anni, oppure ad alto rischio se non hanno danno d'organo ma sono diabetici da più di 10 anni o hanno 1 solo fattore di rischio (Fig. 1).
Per la categoria di pazienti con DM a rischio molto elevato, il target di LDL-C proposto è rappresentato da livelli <55 mg/dl, e per i soggetti ad alto rischio a <70 mg/dl. Queste categorie di rischio e target terapeutici sono sostanzialmente diversi da quelli proposti dalla nota 13, la nota tecnica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che regola la prescrivibiltà delle statine. Infatti, nella Nota 13 vengono indicati come target valori di LDL-C <70 mg/dl nei soggetti a rischio molto elevato (10). Va sottolineato come la Nota 13 non rappresenti una linea guida, essendo mancante delle caratteristiche essenziali per esserlo (valutazione studi, consenso, livelli di evidenza, ecc.), ma serva invece per identificare i soggetti a cui siano prescrivibili in regime di rimborsabilità i diversi farmaci ipolipemizzanti.
Benché i nuovi target siano sostenuti da evidenze scientifiche, il loro pieno raggiungimento nella pratica clinica sembra essere ancora molto lontano. Lo studio EUROASPIRE, che ha valutato l'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante in pazienti con eventi coronarici in vari paesi europei, ha dimostrato come il target di LDL-C<70 mg/dl fosse raggiunto solo nel 29% dei casi (11). È da immaginare quindi quanto possa essere difficile raggiungere il livello di LDL-C<55 mg/dl. Anche in Italia lo studio ARNO ha dimostrato come a distanza da 1 anno da un evento ischemico, solo il 68% dei pazienti diabetici era in trattamento con statine, e la percentuale si riduceva progressivamente per ogni anno di follow-up (12). I recenti Annali AMD hanno descritto una situazione simile anche nei pazienti con DM, riportando come nella pratica clinica solo il 61% di loro sono trattati con farmaci ipolipemizzanti, e come tra quei pazienti con DM e LDL-C >130 mg/dl, ben il 47% risultava totalmente privo di qualsiasi trattamento (13).
Inerzia terapeutica, scarsa aderenza, poca attenzione ai target, sono tutte possibili cause di un risultato non ottimale del trattamento, e possono e devono essere affrontate per migliorare la situazione.

I NUOVI FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI

Dai dati precedenti appare evidente come sia necessario porre una maggiore attenzione al trattamento del LDL-C nel diabete, e che spesso sia necessario utilizzare più farmaci per raggiungere il target. La figura 2 riporta l'efficacia in termini di riduzione percentuale del LDL-C dei diversi farmaci ipocolesterolemizzanti (e delle diverse associazioni) convenzionali.
È fuor di dubbio però che la grande novità in termini di terapia ipocolesterolemizzante è rappresentata dall'introduzione dei farmaci inibitori della proteina PCSK9. L'utilizzo degli inibitori di PCSK9 (iPCSk9) nel paziente diabetico è stato recentemente discusso in una Consensus realizzata dal gruppo di lavoro inter-societario AMD-SID-SISA (14), dove sono stati esaminati gli aspetti epidemiologici e d'intervento, nonché le applicazioni pratiche secondo i decreti AIFA.

Figura 1 ◆ **Linee Guida 2019 ESC/EAS**

Le linee Guida 2019 ESC/EAS raccomandano una riduzione del LDL-C ≥50% e target di LDL-C <70 (1.8 mmol/L) e <55 mg/dL (1.4 mmol/L) in pazienti a rischio alto e molto alto, rispettivamente. Questo obiettivi sono più stringenti dei precedenti perché maggiore è la riduzione assoluta di LDL-C, maggiore è la riduzione del rischio CV



*Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità
** Proteinuria, danno renale definito da eGFR<30ml/min/1.73m2, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia

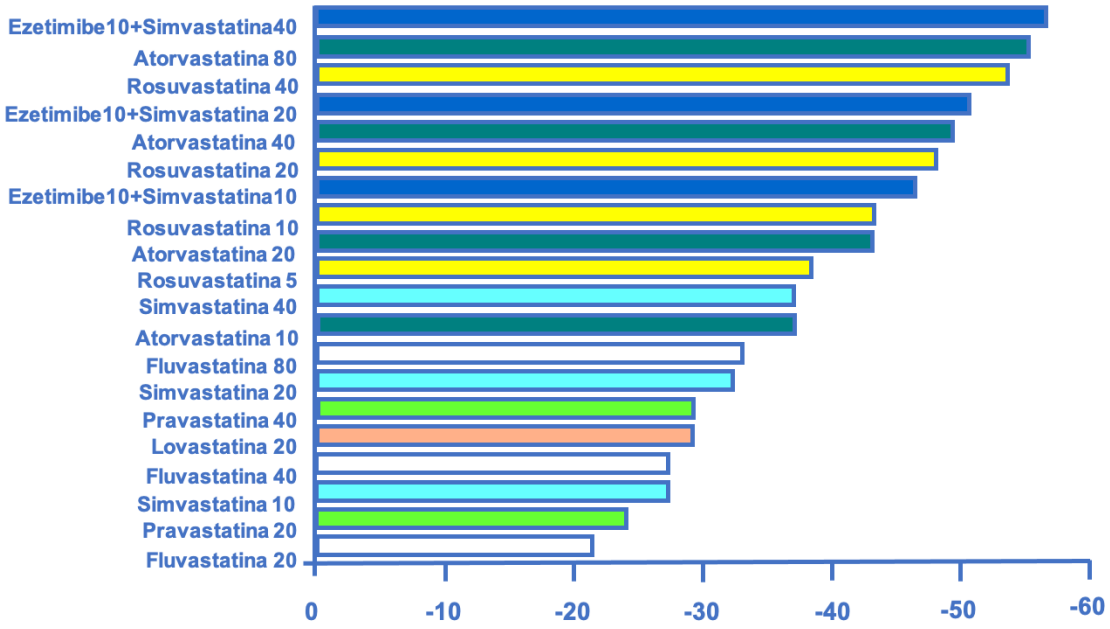
Inibitori della proteina PCSK9

La proteina PCSK9 è una proteasi serinica che svolge un ruolo chiave nel ciclo biologico del recettore delle LDL, che a sua volta rappresenta il principale regolatore dell'*uptake* cellulare delle LDL e quindi dei livelli di colesterolo nel plasma. Il legame di PCSK9 con uno specifico dominio del recettore delle LDL produce un cambiamento nella conformazione del recettore delle LDL che lo rende più vulnerabile alla degradazione da parte dei lisosomi. Come risultato si ha una ridotta espressione dei recettori delle LDL sulla superficie cellulare, un ridotto *uptake* delle LDL e di conseguenza un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo delle LDL (15). Queste osservazioni suggerirono che la proteina PCSK9 potesse rappresentare un utile target farmacologico per il controllo dell'ipercolesterolemia e condussero allo sviluppo di anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9 circolante (iPCSK9), appartenenti a sottotipi di IgG completamente umanizzati. Quelli che hanno completato il programma di sviluppo clinico sono l'alirocumab e l'evolocumab. È stato dimostrato che questi farmaci sono in grado di ridurre i livelli di LDL-C di circa il 50-60% (15).

L'efficacia di questi anticorpi monoclonali nel ridurre il rischio CV è stata valutata in due grandi trial di intervento, lo studio FOURIER (16) e lo studio ODISSEY OUTCOMES (17). In questi trial clinici, che hanno arruolato pazienti in prevenzione secondaria, sono stati inclusi anche gruppi di pazienti con DM, i quali sono stati oggetto di analisi specifiche (Fig. 3 e Fig. 4). Nell'insieme è stato osservato che nei pazienti diabetici nei quali venivano somministrati iPCSK9 perché mostravano valori di LDL-C> 70 mg/dl nonostante la presenza di terapia con statine, il rischio relativo di MCV si riduceva del 15-18% rispetto al placebo e il rischio assoluto del 2.3-2.7%.

Nel 2017 questi farmaci sono stati inseriti nel prontuario farmaceutico nazionale, e sono quindi prescrivibili nei pazienti con ipercolesterolemia. In particolare, nel paziente diabetico, sono prescrivibili quando non si sia raggiunto il target di LDL-C dopo trattamento con statine e ezetimibe, secondo modalità specifiche (Fig. 5). Più recen-

Figura 2 ◆ **Riduzione C-LDL con terapie ipolipemizzanti a diversi dosaggi**



temente, tali disposizioni regolatorie sono state integrate con l'indicazione a poter prescrivere immediatamente il iPCSK9 (senza cioè far trascorrere il periodo di 6 mesi di pre-valutazione) nel caso di pazienti diabetici che abbiano avuto un infarto acuto del miocardio nel 12 mesi precedenti al momento della valutazione clinica.

Le evidenze cliniche quindi dimostrano che gli iPCSK9, in aggiunta alla terapia con statine, riducono in maniera significativa l'LDL-C in soggetti con iperlipidemia e diabete mellito, senza perdita del controllo glicemico o aumento del rischio di sviluppare diabete in soggetti senza diabete preesistente, e sono in grado di prevenire o ridurre significativamente ulteriori eventi cardiovascolari. Ad oggi, tuttavia, l'impiego di questa classe di farmaci risulta molto inferiore rispetto al numero di pazienti che ne potrebbero beneficiare. In un recente studio condotto sui database amministrativi della Toscana, ad esempio, è stato stimato che gli iPCSK9 sono prescritti a 7.2 persone ogni 100.000 abitanti, a fronte di un numero molto più elevato (10-40 volte) di soggetti che potrebbero rientrare tra i pazienti eleggibili al trattamento (18). Certamente si possono chiamare in causa alcune difficoltà tecnico-amministrative nella prescrivibilità, ma altrettanto certa è la ridotta attenzione da parte della classe medica verso il trattamento dell'ipercolesterolemia.

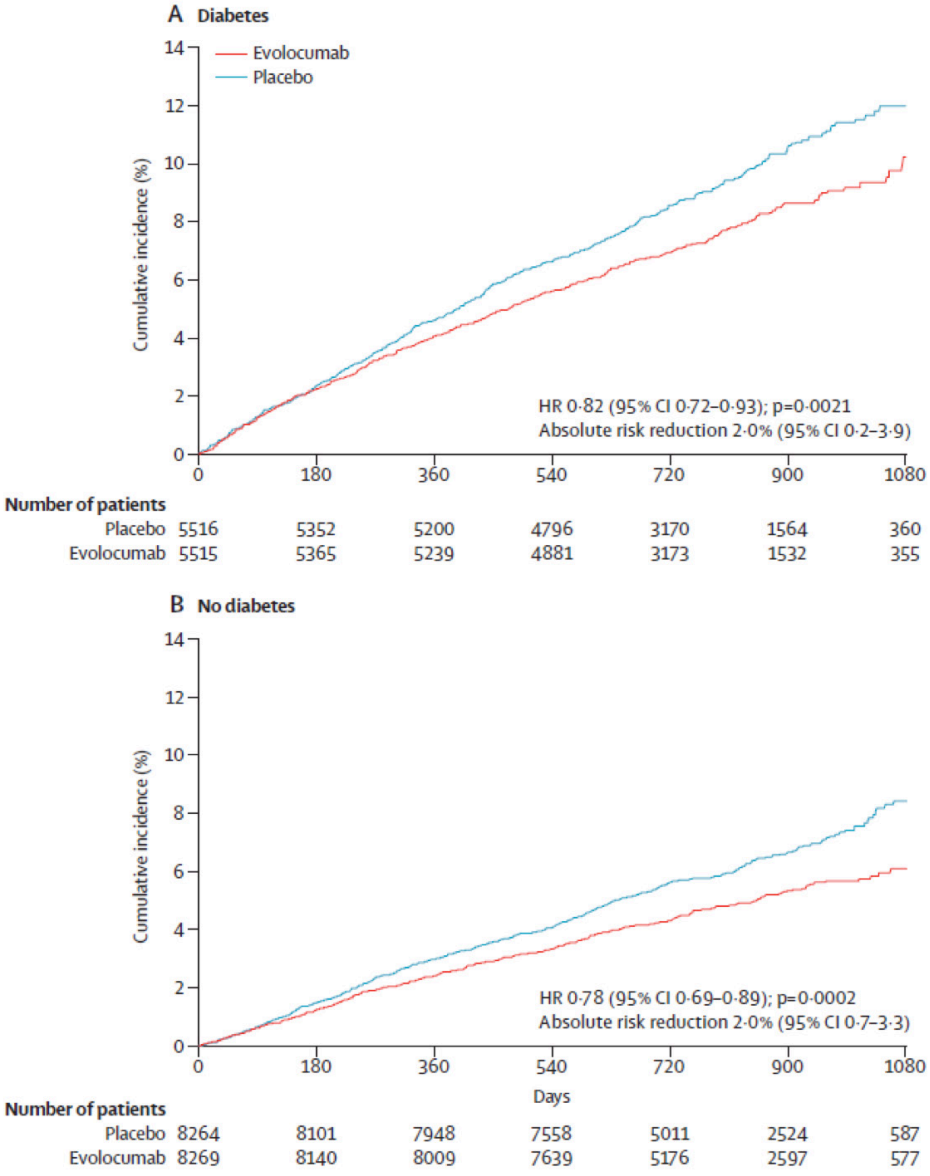
LE NUOVE SOLUZIONI TERAPEUTICHE

Nonostante la notevole efficacia degli iPCSK9, la ricerca di nuovi farmaci che possano essere utili nel ridurre la LDL-C non si è fermata. Tale ricerca è andata nella direzione di individuare nuove molecole in grado, ad esempio, di limitare alcuni degli effetti indesiderati delle statine (come le mialgie) o di ottenere effetti ipocolesterolemizzanti più duraturi nel tempo favorendo così un più facile impiego della terapia. Inoltre un altro importante obiettivo della ricerca farmacologica è stato quello di individuare molecole che potessero esercitare la loro azione ipocolesterolemizzante senza utilizzare l'attivazione della via del recettore delle LDL. Tra le molecole portate allo sviluppo clinico quelle che si sono dimostrate di maggiore interesse sono l'acido bempedoico, l'inclisiran e due molecole in grado di inibire la attività della ANGPTL3, evinacumab e vupanorsen. Per le prime due è arrivata nei mesi scorsi l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Acido bempedoico

L'acido bempedoico (19) è una molecola orale che blocca la sintesi epatica di colesterolo (Fig. 6) inibendo l'azione dell'ATP citrato liasi (ACL), un enzima citosolico che agisce a monte del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A

Figura 3 ◆ **Studio FOURIER (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 941-50, 2017). Endpoint secondari di efficacia (composito di morte cardiovascolare, IM o stroke)**



reduttasi (HMG-CoA-reduttasi). L'ATP citrato liasi è l'enzima responsabile della produzione epatica di acetil-coenzima A citosolico, il precursore della via del mevalonato nella biosintesi del colesterolo. L'ACL costituisce un target potenziale per la riduzione dei livelli di LDL-C e del rischio di CVD, perché produce i precursori necessari per la sintesi sia degli acidi grassi sia del colesterolo. Poiché l'acido bempedoico inibisce la sintesi intracellulare del colesterolo, l'azione ipocolesterolemizzante di questo farmaco si realizza attraverso l'aumento dell'espressione dei recettori delle LDL sulla superficie dell'epatocita che a sua volta determina un aumento dell'*uptake* delle particelle LDL, con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche di LDL-C.

Un aspetto di particolare interesse del meccanismo di azione dell'acido bempedoico risiede nel fatto che il farmaco viene somministrato come pro-farmaco (ETC-1002-CoA) la cui conversione a farmaco attivo avviene ad opera dell'enzima, l'acil-CoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ACSVL1) (Fig. 6). L'ACSVL1 è altamente espressa nei microsomi del fegato umano, solo modestamente nel rene, mentre non è stata rilevata nelle cellule muscolari sche-

Figura 4 ◆ **Studio ODISSEY OUTCOME (Lancet Diabetes Endocrinol 7: 618-28, 2019). Riduzione del rischio relative e assoluto con alirocumab, in base al controllo glicemico**

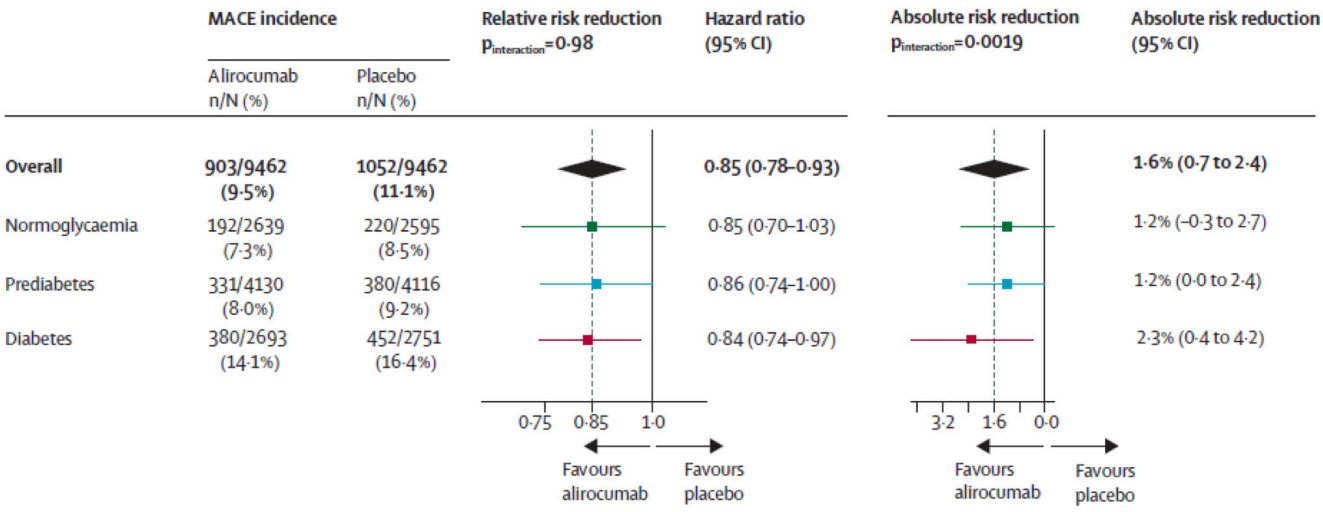
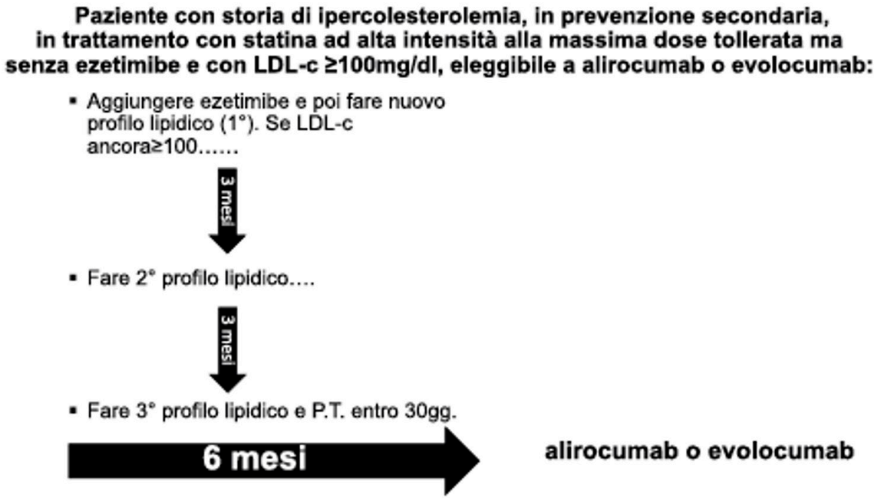


Figura 5

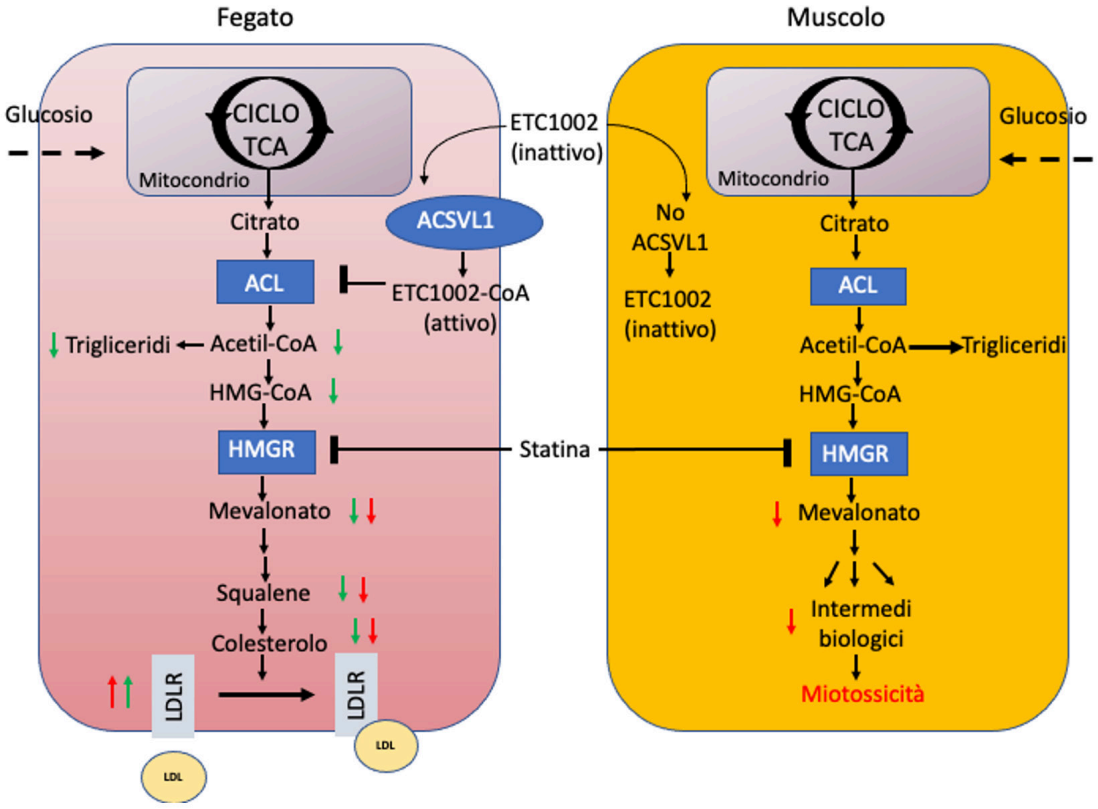


letriche. Pertanto, la distribuzione di ACSVL1, e quindi il sito dell'attività di ETC-1002-CoA, sembra essere ideale per poter interferire con la sintesi del colesterolo epatico, determinando effetti minimi in altri tessuti. In particolare, l'assenza di ASCVL1 (e quindi di ETC-1002-CoA) nel muscolo scheletrico può consentire un abbassamento efficace di LDL-C con una riduzione del rischio di eventi avversi muscolari.

Una meta-analisi ha valutato i dati di efficacia e sicurezza dell'acido bempedoico ottenuti nei trial di Fase 2 e Fase 3. Da tale analisi risulta che questo farmaco è grado di determinare una riduzione del 22-25% in LDL-C (20), a cui si associa una riduzione dell'Apo-B del 15%, e della proteina C-reattiva del 27%. Dal punto di vista della sicurezza, l'acido bempedonico non ha mostrato un aumento di effetti collaterali rispetto al placebo, e va segnalata l'assenza di effetti muscolari, che può essere interpretata, come descritto in precedenza, dall'assenza di dell'enzima ASCVL1 nel muscolo scheletrico.

L'acido bempedoico alla dose di 180 mg/die trova quindi il suo impiego in combinazione con una statina nei pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina oltre a ezetimibe, e in monoterapia in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne sia controindicato l'uso, e che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C solo con ezetimibe.

Figura 6 ◆ **Meccanismo d'azione dell'acido bempedoico. Effetti nel fegato e nel tessuto muscolare**



Mancano i dati sulla riduzione del rischio cardiovascolare, e bisognerà attendere i risultati del trial di *outcome* cardiovascolari attualmente in corso.

Inclisiran

Inclisiran è un siRNA (silencing RNA) che blocca la traslazione dell'mRNA codificante la proteina PCSK9, riducendone quindi la sintesi nel fegato. Come descritto in precedenza, tale azione causa una riduzione della sintesi di PCSK9 che a sua volta determina l'aumento della espressione dei recettori per LDL a livello delle cellule epatiche, con conseguente aumento dell'*uptake* epatico di LDL (Fig. 7).

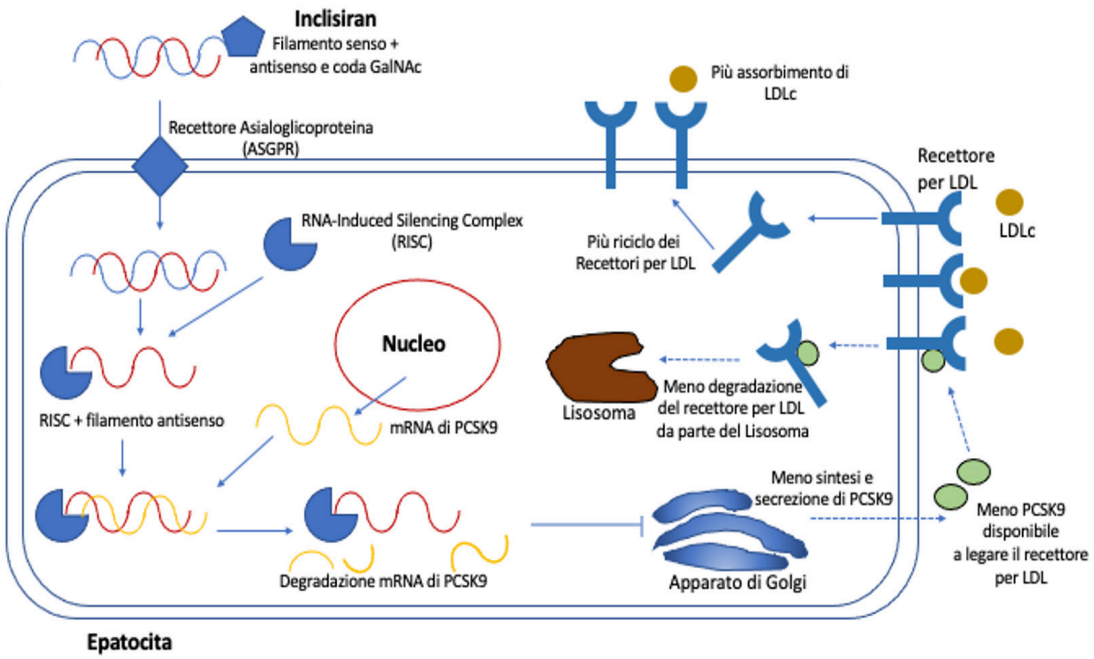
Gli studi ORION-10 (in USA) e ORION-11 (in Europa) (21) hanno dimostrato in pazienti sottoposti a 4 iniezioni di inclisiran in 18 mesi (ai giorni 0, 90, e poi ogni 6 mesi) una riduzione del 56% della LDL-C vs placebo, corrispondenti a circa 53-56 mg/dl in termini assoluti. In termini di sicurezza, l'inclisiran ha mostrato un profilo simile al placebo, con la maggioranza degli eventi giudicati lievi o moderati.

Con un protocollo di somministrazione semestrale potrebbe quindi essere possibile ottenere risultati simili a quelli osservati con gli inibitori di PCSK9 (somministrati ogni 15 gg). Non sono disponibili dati circa l'efficacia dell'inclisiran nella terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti con diabete mellito. Inoltre non esistono al momento studi sulla riduzione del rischio CV con inclisiran. Tuttavia, osservando la riduzione lineare di MACE associata alla riduzione del colesterolo LDL (22), si è potuto stimare che il trattamento con inclisiran dovrebbe associarsi ad una riduzione del 30% degli eventi CV. È in corso lo studio di *outcome* cardiovascolare ORION-4 che servirà a verificare se questa stima è reale.

Inibizione della ANGPTL3 (evinacumab e vupanorsen)

L'evinacumab è un anticorpo monoclonale inibitore della proteina ANGPTL3 (angiopoietin-like 3), capace di determinare una riduzione dei livelli plasmatici della trigliceridemia totale e della LDL-C. Poiché la proteina ANGPTL3 è il più potente inibitore dell'attività della lipoproteina lipasi, la sua inibizione è in grado di determinare la stimolazione della attività di questo enzima, che rap-

Figura 7 ◆ **Meccanismo d'azione di Inclisiran**



presenta il principale regolare della concentrazione dei livelli delle lipoproteine ricche in trigliceridi, VLDL (Very Low Density Lipoprotein) e chilomicroni (23-26). L'ipotesi di utilizzare un anticorpo anti-ANGPTL-3 deriva dall'osservazione di pazienti con mutazioni (LOF) di ANGPTL3, i quali hanno un fenotipo ipolipidemico, con riduzione significativa dei livelli plasamtici di LDL-C, trigliceridemia totale e HDL (27-28). Inoltre, questi soggetti con LOF di ANGPTL3 hanno un rischio di malattia coronarica inferiore del 41% rispetto alla popolazione generale (28).

Molto recentemente sono stati pubblicati (29) i risultati di un trial di Fase 2 in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, nei quali la somministrazione settimanale endovena o sottocutanea ha determinato una riduzione media del colesterolo-LDL del 45%, insieme ad una riduzione significativa di Apo-B (-35%). In questo studio si osservava anche una riduzione della colesterolemia HDL (HDL-C) del 27-30%. Questa riduzione del HDL-C potrebbe essere in contrasto ad una riduzione del rischio CV. Tuttavia, in pazienti con deficienza genetica di ANGPTL3 i livelli bassi di HDL-C non sono associati ad un rischio CV aumentato (28). Al momento non sono disponibili dati relativi all'uso di questo farmaco nei pazienti con DM. Ovviamente, mancano i dati di studi di *outcome* cardiovascolare con evinacumab per accertare la reale efficacia protettiva di questo trattamento.

Un modo alternativo all'impiego di anticorpi monoclonali per inibire la attività della ANGPTL3 è quello di bloccare la sua sintesi epatocitaria. Per questa finalità è stato sviluppato un nuovo farmaco denominato vupanorsen.

Il vupanorsen è un oligonucleotide antisenso (ASO) diretto contro l'RNAm dell'ANGPTL3 epatico. È un ASO di seconda generazione coniugato con N-acetil galattosamina (GalNAc3) che si lega al recettore dell'asialoglicoproteina (ASGPR) sugli epatociti che porta a un aumento assorbimento intracellulare consentendo così un dosaggio inferiore per ottenere un'efficacia terapeutica simile come ASO non coniugati (30). Alla dose di 80 mg somministrati una volta al mese si è dimostrato in grado di produrre la riduzione della concentrazione plasmatica della ANGPTL3 di circa il 60%.

Uno studio molto recente ha valutato l'effetto di dosi diverse (20-80 mg/die) e di modalità di somministrazione diverse (una volta al mese o due volte al mese) del vupanorsen in pazienti con ipertrigliceridemia (>150 mg/dl), DMT2 (HbA1c >6.5% e ≤10%) (31). La dose di 80 mg/di una volta al mese si è mostrata in grado di ridurre la trigliceridemia totale del 53% e la LDL-C di circa il 12%. Sebbene ulteriori studi siano in corso per definire la dose ottimale di questo farmaco, esso appare particolarmente interessante proprio nei pazienti affetti da sindrome metaboliche o DM.

CONCLUSIONI

Per molti anni le statine sono state gli unici farmaci ipolipemizzanti disponibili con un comprovato beneficio sulla mortalità CV. Tuttavia, in molti pazienti si sono evidenziati problemi di tolleranza alle dosi ottimali. Inoltre, alcuni pazienti non sono in grado di raggiungere obiettivi lipidici ottimali nonostante sia tollerata una terapia a dosi massimali di statine. L'ultimo decennio ha visto invece la ricerca e lo sviluppo di nuove terapie per l'iperlipidemia e malattie cardiometaboliche, con molte molecole approvate sia in Nord America sia in Europa. In parallelo con il progresso nei farmaci, sono state aggiornate le linee guida da ACC/AHA e ESA/ESC.

Le linee guida ESC/EAS più recenti raccomandano una riduzione >50% del C-LDL e un obiettivo di C-LDL <70 mg/dl e <55mg/dl, rispettivamente per soggetti ad alto e altissimo rischio CV. Per raggiungere questi target è necessario utilizzare più strategie terapeutiche. La scelta successiva dopo una statina continua ad essere ezetimibe, a cui segue l'indicazione all'utilizzo gli inibitori di PCSK9, che hanno mostrato riduzioni impressionanti dell'aterosclerosi e degli eventi ASCVD, dimostrando anche una riduzione della mortalità.

Con la recente approvazione dell'acido bempedoico da parte dell'EMA, la combinazione di acido bempedoico/ezetimibe può rappresentare una ulteriore arma terapeutica in virtù della capacità di ridurre significativamente il LDL-C, sebbene manchino dati robusti sugli *outcomes* CV. Inoltre, l'inclisiran sembra avere un futuro promettente con i risultati degli studi ORION 10 e ORION-11, che indicano una capacità di ridurre i livelli di LDL-C oltre il 50% e che potrebbe quindi rappresentare un importante progresso nella gestione dei disturbi lipidici, grazie anche alla modalità di somministrazione semestrale. Come per l'acido bempedoico, però, la scarsità di dati sugli esiti cardiovascolari implica che è necessario fare ulteriori ricerche prima che possa essere raccomandato nelle linee guida cliniche.

Il futuro della terapia dell'ipercolesterolemia appare luminoso per pazienti e medici; viste le numerose alternative terapeutiche all'orizzonte, la questione più importante per il medico sarà quale farmaco o combinazione di farmaci rappresenterà la strategia ottimale di gestione dei lipidi per ogni singolo paziente, prendendo in considerazione i vantaggi rispetto all'aumento dei costi delle nuove terapie.

BIBLIOGRAFIA

1. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia 56: 686-95, 2013.
2. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 41(1): 111-188, 2020.
3. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Feb; 3(2): 105-13.
4. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). BMJ. Mar 14; 316(7134): 823-8, 1998.
5. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglu L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. Jun 21; 41(24): 2313-2330, 2020.
6. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. Aug 21; 38(32): 2459-2472, 2017.
7. 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. Aug 5; 64(5): 485-94, 2014.

8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. Jan 12; 371(9607): 117-25, 2008.
9. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation. Apr 10; 137(15): 1571-1582, 2018.
10. Nota 13 AIFA Gazzetta Ufficiale 113, 04-05-2020.
11. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE V collaborators; Writing Committee; Scientific Steering/ Executive Committee; Coordinating centre; Diabetes centre; Data management centre; Statistical analysis centre; Central laboratory; Study centres, organisations, investigators and other research personnel (National Co-ordinators in each country are indicated by asterisk. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis. Jun; 285: 135-146, 2019.
12. Maggioni AP, Calabria S, Rossi E, Martini N; on the behalf of the ARNO Observatory. Use of lipid lowering drugs in patients at very high risk of cardiovascular events: An analysis on nearly 3,000,000 Italian subjects of the ARNO Observatory. Int J Cardiol. Nov 1; 246: 62-67, 2017.
13. Annali AMD, Diabete di Tipo 2, 2020.
14. Baroni MG, Masulli M, Russo G, Sartore G, Zambon A, Zambon S. Gruppo di Lavoro intersocietario AMD-SID-SISA. Consensus sull'impiego degli anticorpi anti-PCSK9 nella gestione del controllo lipidico dei pazienti con diabete mellito, 2020.
15. Pirillo A, Catapano AL. Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibitors. Cardiol Clin. May; 36(2): 241-256, 2018.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. May 4; 376(18): 1713-1722, 2017.
17. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. Nov 29; 379(22): 2097-2107, 2018.
18. Piccinni C, Antonazzo IC, Maggioni AP, Pedrini A, Calabria S, Ronconi G, Dondi L, Martini N, Roberto G, Sampietro T, Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, Surdo GL, Volpi E, Biagini S, Gini R. PCSK9 Inhibitors' New Users: Analysis of Prescription Patterns and Patients' Characteristics from an Italian Real-world Study. Clin Drug Investig. Feb; 40(2): 173-181, 2020.
19. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, Birch CM, Smith BK, Filippov S, Groot PHE, Steinberg GR, Lalwani ND. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. Nov 28; 7: 13457, 2016.
20. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. Jul 16; 17(7): e1003121, 2020.
21. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. Apr 16; 382(16): 1507-1519, 2020.
22. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Castellano JM, Seijas-Amigo J, Núñez J, Zuazola P, González-Juanatey

JR, Badimon JJ. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. Atherosclerosis. Nov; 313: 76-80, 2020.

23. Tikka A, Jauhiainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. Endocrine 52: 187-93, 2016.
24. Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. Nat Rev Endocrinol 13: 731-9, 2017.
25. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. J Lipid Res 61: 1271-86, 2020.
26. Wu L, Soundarapandian MM, Castoreno AB, Millar JS, Rader DJ. LDL-cholesterol reduction by ANGPTL3 inhibition in mice is dependent on endothelial lipase. Circ Res 127: 1112-4, 2020.
27. Arca M, D'Erasmo L, Minicocci I. Familial combined hypolipidemia: angiopoietin-like protein-3 deficiency. Current Opinion in Lipidology 31: 41-48, 2020.
28. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. N Engl J Med 377: 211-21, 2017.
29. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, Khilla N, Hamlin R, Pordy R, Dong Y, Son V, Gaudet D. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. N Engl J Med. Dec 10; 383(24): 2307-2319, 2020.
30. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, Tai LJ, Fu W, Peralta R, Yu R, Hurh E, Paz E, McEvoy BW, Baker BF, Pham NC, Digenio A, Hughes SG, Geary RS, Witztum JL, Crooke RM, Tsimikas S. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. N Engl J Med. Jul 20; 377(3): 222-232.
31. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, Figueroa AL, Piscitelli P, Singleton W, Witztum JL, Geary RS, Tsimikas S, O'Dea LSL; Vupanorsen Study Investigators. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. Eur Heart J. Oct 21; 41(40): 3936-3945, 2020.