

UPDATE SULLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE: DALLE EVIDENZE ALLE LINEE GUIDA

EDITORIALE

ALBERICO L. CATAPANO¹, ANDREA MEZZETTI²¹Università degli Studi di Milano²Università degli Studi di Chieti

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità in tutto il mondo, con un contributo rilevante da parte delle aree in via di sviluppo. Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato la correlazione esistente tra alti livelli di colesterolo plasmatico (LDL-C) e patologie cardiovascolari, evidenziando l'efficacia clinica della terapia con statine in pazienti ad alto rischio e l'importanza di una marcata riduzione del LDL-C per minimizzare il rischio di eventi coronarici.

L'obiettivo terapeutico primario è, pertanto, la riduzione del livello di LDL-C al di sotto di 100 mg/dL nei pazienti ad alto rischio e di 70 mg/dL (opzionale) nei pazienti ad altissimo rischio, come raccomandato dalle Linee Guida EAS-ESC.

La attuale monoterapia con statine, che agiscono inibendo la biosintesi di colesterolo, porta ad un'efficace diminuzione del livello di colesterolo plasmatici; tuttavia per una significativa percentuale di pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio gli attua-

li schemi di trattamento non risultano efficaci per raggiungere il target di LDL-C. Tra i pazienti ad alto rischio un'importanza particolare è riservata ai pazienti con danno renale ed a quelli diabetici, la cui mortalità per eventi cardiovascolari è maggiore che nella popolazione generale; per tale motivo essi sono assimilati, dal punto di vista del controllo lipidico, ai pazienti con un pregresso evento cardiovascolare.

I più recenti dati della letteratura dimostrano che l'associazione di statine con inibitori dell'assorbimento del colesterolo intestinale, come ezetimibe, permetta di ottenere un più marcato effetto sulla riduzione della colesterolemia attraverso il meccanismo della doppia inibizione.

In questo volumetto sono raccolti i sommari delle presentazioni di un corso organizzato da SISA sulle ultime novità in questa area.

Buona lettura

I coordinatori del Corso
A. Mezzetti, A.L. Catapano

SINTESI E ASSORBIMENTO DEL COLESTEROLO: UN BILANCIO FISIOLOGICAMENTE RILEVANTE

ALBERTO CORSINI

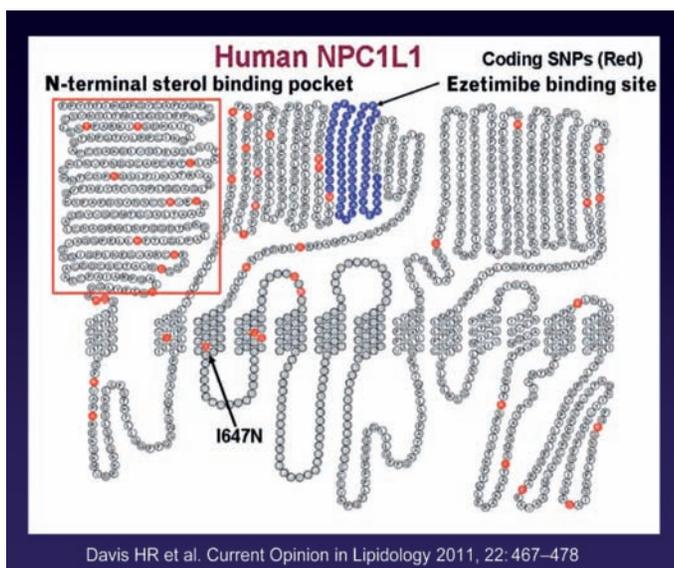
Università degli Studi di Milano

I processi di sintesi e assorbimento del colesterolo sono fondamentali in termini fisiologici, per il ruolo che il colesterolo riveste a livello strutturale e metabolico nel corpo; in termini patologici, per le conseguenze degli squilibri che possono innescare l'aterogenesi; e in termini farmacologici, in quanto la conoscenza e la comprensione di questi processi sono requisiti fondamentali per la scelta dell'approccio terapeutico ottimale.

Il colesterolo nell'organismo è distinguibile in tre pool: un pool miscibile, più mobile, presente nel plasma e a livello di fegato e intestino; un secondo pool, viscerale e periferico, che si equilibra col primo; un pool

più stabile, caratterizzato da un lento ricambio, a livello del tessuto adiposo, connettivo e muscolare e delle pareti dei vasi. Quando si parla di sintesi e assorbimento, ci si riferisce perciò solo a una parte del colesterolo corporeo: è la parte responsabile dell'aumento del rischio cardiovascolare, quindi il target degli interventi farmacologici.

Il colesterolo assunto con la dieta viene assorbito dall'intestino. Essendo una molecola lipofila, si è sempre ritenuto che il passaggio avvenisse per diffusione passiva; in realtà, dati recenti hanno fatto ipotizzare la presenza di un trasportatore attivo che veicola la molecola dal lume intestinale all'enterocita, trasportatore identificato nella proteina NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1 protein*). Un'altra importante proteina il cui ruolo è stato recentemente consolidato è ABCG5/G8 (*ATP-binding cassette heterodimeric transporters G5 and G8*), con funzione di escrezione della molecola lipidica nel lume intestinale. L'assorbimento intestinale netto è quindi il risultato di due contributi opposti, rappresentati dalla cattura degli steroli e dalla loro ri-escrezione; ciò consente un controllo della quantità di colesterolo effettivamente assorbito, allo scopo del mantenimento dell'omeostasi. NPC1L1 è una proteina transmembrana, con una serie di domini altamente lipofili all'interno della cellula, un sito per il riconoscimento della molecola di colesterolo e un loop extracellulare che costituisce il



target del farmaco ezetimibe. Quando non vi è necessità di assorbire colesterolo, la proteina è localizzata a livello del reticolo endoplasmatico; quando si rende necessario l'assorbimento, viene trasferita dal citoplasma dell'enterocita alla membrana. Il legame con il colesterolo comporta una variazione conformazionale che permette l'internalizzazione della molecola lipidica. Questo trasportatore è altamente espresso a livello intestinale, ma è stato riscontrato anche nei canalicoli biliari, dove permette una ricaptazione del colesterolo presente nella bile. Il colesterolo che entra nell'enterocita e non viene escreto mediante ABCG5/G8 viene incorporato nei chilomicroni per il trasporto al fegato.

Le evidenze sperimentali mostrano una stretta associazione tra assorbimento e sintesi di colesterolo; d'altra parte, è stato osservato che la resistenza insulinica, condizione tipica del paziente diabetico o dismetabolico, è associata ad un aumento della sintesi e a una riduzione dell'assorbimento, a confermare i sistemi di interconnessione tra questi due processi.

Queste osservazioni supportano la logica di un intervento farmacologico che sia indirizzato sia alla fase di sintesi che a quella di assorbimento. Oltre a ciò, la risposta al trattamento con statine (inibitori della sintesi) mostra un'elevata variabilità interindividuale e alcuni studi hanno trovato che la scarsa risposta alla statina è associata a ridotta sintesi di colesterolo e a marcato assorbimento.

Inoltre, come è logico attendersi, in risposta a meccanismi di omeostasi, la riduzione farmacologicamente ottenuta della sintesi di colesterolo porta a una riduzione dei livelli plasmatici della molecola ma, parallelamente, a un aumento dell'assorbimento di colesterolo esogeno. Da ciò il duplice approccio della terapia farmacologica ipolipemizzante, attraverso la combinazione di un farmaco inibitore della sintesi e di

un inibitore dell'assorbimento, come scelta d'elezione per ottimizzare il controllo lipidico.

Ezetimibe è un farmaco in grado di ridurre l'assorbimento di colesterolo in modo dose-dipendente, legandosi alla proteina NPC1L1 in un sito diverso da quello del colesterolo e impedendo la variazione conformazionale necessaria per la formazione del complesso di internalizzazione. La riduzione di assorbimento ottenibile è pari al 50-60%, sia in monoterapia che in associazione. L'associazione con statine bilancia gli effetti secondari e giustifica un beneficio addizionale sulla riduzione del colesterolo LDL (15-20% di ulteriore riduzione).

La minore disponibilità lipidica postprandiale risulta in un minor numero di chilomicroni e con minore contenuto di colesterolo e trigliceridi. Tutto ciò porta a VLDL ridotte in numero e depauperate di lipidi.

Altre evidenze hanno rivelato che l'ipercolesterolemia favorisce l'accumulo di trigliceridi. Il colesterolo libero, essenzialmente di origine intestinale, stimola alcuni recettori nucleari (come LXR, *Liver X Receptors*): questo stimolo è un potente induttore della lipogenesi. La riduzione dell'assorbimento endogeno di colesterolo ha conseguenze anche su questa via.

Queste considerazioni chiariscono come ezetimibe possa controllare l'accumulo di grassi a livello epatico, con conseguenti effetti benefici su sviluppo e progressione della steatosi epatica.

La possibilità di intervenire farmacologicamente su entrambi i meccanismi di sintesi e controllo del colesterolo può incrementare la capacità di raggiungimento dei target lipidici; inoltre, le prospettive future di miglioramento della conoscenza di questi processi e delle proteine che li regolano potranno fornire nuovi obiettivi terapeutici, allo scopo ultimo di ridurre il rischio cardiovascolare dei pazienti.

LO STUDIO SHARP: APPROFONDIMENTI SULLA RILEVANZA CLINICA

ROBERTO PONTREMOLI

Università degli Studi di Genova

La prevalenza e l'incidenza di malattia renale cronica sono in forte aumento, specie nei Paesi occidentali e principalmente nei soggetti anziani. Gli studi osservazionali stimano che circa l'8-10% della popolazione sperimenti una qualche forma di danno renale, percentuale che aumenta al 20-30% in sottogruppi di soggetti particolarmente a rischio; per alcuni di questi pazienti si tratta semplicemente di riduzione del filtrato glomerulare (GFR), di un aumento dell'escrezione urinaria di albumina o di proteinuria, condizioni asintomatiche e misconosciute.

È una condizione che comporta un aumento del rischio cardiovascolare, anche in caso di danno renale lieve. Questo è ancora più evidente nelle fasce d'età più giovani, prima che l'età diventi il determinante di rischio preponderante. Una recente meta-analisi ha confermato su larga scala il valore prognostico sfavorevole per mortalità generale e cardiovascolare di un aumento anche modesto dell'albuminuria o di una riduzione di GFR. La valutazione di questi parametri e l'identificazione dei pazienti con malattia renale cronica consente di modulare la terapia a favore di un approccio più aggressivo volto a controllare i fattori di rischio cardiovascolare. Questo anche alla luce dell'evidenza epidemiologica che i pazienti con insufficienza renale cronica, anche nelle fasi iniziali, hanno una probabilità di morire per cause cardiovascolari assai più elevata rispetto a quella di raggiungere lo stadio di insufficienza renale terminale.

La dislipidemia nel paziente nefropati-

co è spesso poco eclatante: lieve aumento delle LDL (ma con aumento della frazione di quella sottopopolazione di LDL maggiormente aterogena), lieve aumento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL. Per ridurre l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti, i medici hanno pochi strumenti a disposizione: perciò è importante ottimizzare gli approcci esistenti. In questi soggetti, infatti, anche un modesto miglioramento del profilo lipidico comporta notevoli vantaggi in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il paziente nefropatico sembrerebbe perciò il destinatario ideale dell'approccio ipolipemizzante intensivo. Tuttavia i dati di trial condotti su pazienti diabetici in dialisi (4D e AURORA) non hanno mostrato un'associazione significativa tra la riduzione massiva della colesterolemia con la terapia statinica e un effetto significativo sugli eventi cardiovascolari. Questi studi sembravano affermare che il rischio di questa tipologia di pazienti fosse talmente elevato da rendere inefficace anche un approccio ipolipemizzante intensivo.

In realtà, i dati epidemiologici mostrano che sebbene le malattie cardiovascolari siano la prima causa di morte dei pazienti dializzati, la patologia aterosclerotica è responsabile solo di una parte di questi decessi. Un end point definito come "eventi cardiovascolari" comprende sia eventi sui quali si evidenzia il beneficio della terapia ipolipemizzante (eventi di natura aterosclerotica), sia eventi meno influenzati dalle mo-

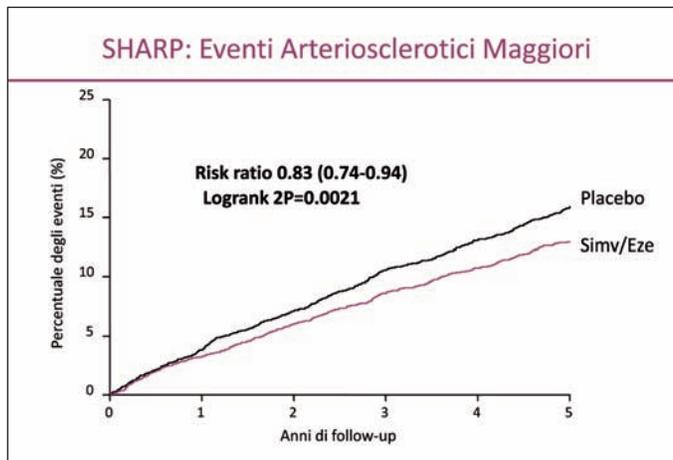
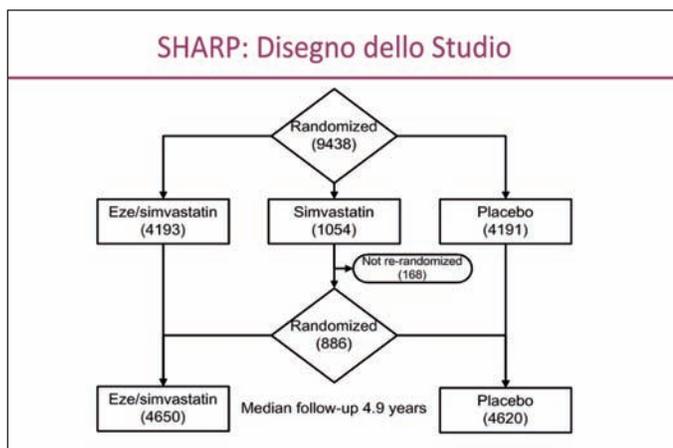
dificazioni dei livelli lipidici (eventi di natura elettrica).

In questo contesto si è sviluppato lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), uno studio che ha arruolato oltre 9000 pazienti con malattia renale cronica a diversi stadi (in trattamento dialitico o in trattamento conservativo), senza storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione miocardica e senza indicazione precisa al trattamento ipolipemizzante. L'end point primario era la riduzione degli eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, infarto miocardico, ictus non emorragico o rivascolarizzazione); tra gli end point secondari vi erano alcuni eventi vascolari e la progressione del danno renale.

Dopo una media di osservazione di 5 anni, i pazienti randomizzati a ricevere l'associazione fissa presentavano una riduzione di circa il 17% dell'incidenza di eventi aterosclerotici maggiori rispetto al gruppo placebo, valore in linea con le altre evidenze dai trial in letteratura. L'effetto era più evidente nei pazienti con valori di LDL più elevati al basale e in pazienti non in dialisi, ma la non eterogeneità tra i due gruppi e lo spostamento dei pazienti dal trattamento conservativo a quello sostitutivo nei 5 anni di follow-up portano a confermare la presenza di un beneficio indipendentemente dallo stadio di nefropatia. Ciò significa che trattando per 5 anni 1.000 pazienti con la terapia di associazione si risparmierebbero 30 eventi tra i pazienti non in dialisi e 40 eventi tra pazienti in dialisi. Non sono stati osservati problemi di safety, né in termini di miopatie o epatiti, né in termini di tumori, pur trattandosi di pazienti immunodepressi, cioè esposti ad un rischio aumentato di neoplasie. Nessuna differenza fra i due gruppi è stata notata nel rallentamento della progressione verso gli stadi terminali della *end-stage renal disease*.

Questo studio supporta la decisione di introdurre la terapia ipolipemizzante nel trattamento dei pazienti nefropatici. I limiti dei trial 4D e AURORA erano principalmente la

bassa numerosità dei soggetti arruolati e la definizione inappropriata dell'end point primario. L'esito cardiovascolare nel paziente nefropatico è dovuto all'interazione a lungo termine di fattori di rischio diversi e diversamente rilevanti e il peso di ciascuno cambia col passare del tempo e col progredire della malattia. Il margine di intervento, il gap tra rischio attuale e rischio residuo, è maggiore nelle fasi precoci della nefropatia e si riduce progressivamente per il moltiplicarsi dei fattori di rischio. Queste evidenze supportano la necessità di terapie costo-efficaci mirate al controllo di specifici fattori di rischio nelle fasi della patologia in cui questi sono maggiormente determinanti per lo stato di salute e il quadro di rischio complessivo del paziente.



IL PAZIENTE IDEALE PER L'ASSOCIAZIONE TRA FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

ENZO MANZATO

Università degli Studi di Padova

La valutazione del rischio cardiovascolare del paziente deve iniziare dalla anamnesi familiare; studi recenti hanno mostrato che la storia familiare di eventi cardiovascolari comporta un consistente aumento del rischio indipendentemente da altri fattori di rischio. La rilevazione dei soffi carotidei e la misurazione dei livelli di colesterolo LDL completano un quadro che consente l'individuazione dei soggetti da destinare alla terapia ipolipemizzante. Inoltre, la presenza di un evento cardiovascolare pregresso o di patologia diabetica caratterizzano un paziente a rischio elevato, che necessita di una ingente riduzione delle LDL.

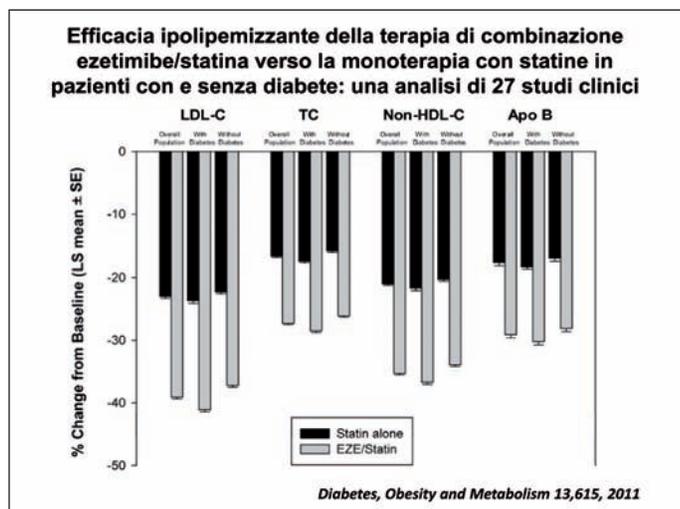
I dati degli studi osservazionali ci mostrano un subottimale raggiungimento dei target lipidici nella popolazione, con un quadro ancora meno incoraggiante nei soggetti ad alto rischio. La scelta appro-

priata della terapia è un punto critico. Le evidenze accumulate supportano una selezione del farmaco basata sulla riduzione percentuale del colesterolo LDL necessaria per raggiungere un determinato livello; in base a ciò, è importante individuare la giusta statina al giusto dosaggio, ed eventualmente valutare il ricorso all'associazione di statine ed ezetimibe, un intervento rivolto contestualmente all'inibizione della sintesi di colesterolo ma anche all'inibizione dell'assorbimento del colesterolo esogeno. L'aggiunta di ezetimibe a una statina, infatti, comporta un'ulteriore riduzione delle LDL di circa il 24%.

Alcuni studi in letteratura hanno dimostrato la maggior efficacia dell'associazione farmacologica nella riduzione del colesterolo LDL, nel raggiungimento del target lipidico e nella riduzione della mortalità cardiovascolare. I benefici dell'associazione sono stati osservati anche in termini di raggiungimento di altri obiettivi terapeutici, come colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e apoB.

I dati sinora raccolti suggeriscono che le caratteristiche dei pazienti hanno un'influenza limitata sulla risposta alla terapia ipolipemizzante, dimostrando che il vantaggio dell'associazione tra statina ed ezetimibe rispetto alla monoterapia è coerente in diverse tipologie di popolazioni di pazienti.

Infine, le valutazioni di safety non hanno mostrato un peggioramento del profilo di sicurezza dell'associazione rispetto alla monoterapia con statine.



ADERENZA E PERSISTENZA ALLA TERAPIA: QUALI APPROCCI

ANDREA MEZZETTI

Università degli Studi di Chieti

Il raggiungimento del target terapeutico è fondamentale per l'ottenimento dei benefici della terapia ipolipemizzante in termini di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria. È però altrettanto importante mantenere i livelli lipidici ottimali nel tempo, e trattandosi di una terapia cronica diventa determinante l'atteggiamento del paziente nel seguire correttamente le indicazioni del prescrittore e nel continuare ad assumere il farmaco. Sebbene sia noto il ruolo dell'ipercolesterolemia come fattore di rischio cardiovascolare e che la riduzione dei valori di colesterolo LDL ottenuto mediante una terapia ipolipemizzante determini una netta riduzione nell'incidenza di eventi cardiovascolari, il controllo della colesterolemia, sebbene migliorato nel tempo, si rivela ancora insufficiente. Tra i principali determinanti di questa evidenza vi è certamente una scarsa aderenza alla terapia.

Gli studi mostrano che le conseguenze di una scarsa compliance includono scarsi risultati nel raggiungimento dei target terapeutici, con incremento dei costi, aumento dell'ospedalizzazione, maggior mortalità. Dati americani rilevano che di tutti i ricoveri in ospedale, una percentuale variabile dal 33 al 69% a seconda degli studi è dovuta a una scarsa aderenza alle terapie farmacologiche, con un conseguente costo pari approssimativamente a 100 miliardi di dollari all'anno.

Si definiscono come "compliant" i pazienti che hanno accettato il consiglio del loro medico di iniziare la terapia farmacologica e che assumono almeno l'80% delle dosi prescritte. La compliance riveste un ruolo importante nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico e spesso le terapie si rivela-

no inefficaci perché i pazienti assumono il farmaco in maniera irregolare e incostante. Un altro importante determinante è la persistenza in terapia: in prevenzione secondaria la sospensione del trattamento può determinare una riduzione della sopravvivenza addirittura maggiore rispetto a quella osservata in soggetti non utilizzatori.

Per migliorare la compliance al trattamento si può intervenire sulla terapia, scegliendo il trattamento con il profilo rischio/beneficio più favorevole, semplificando i regimi posologici e limitando le modifiche terapeutiche. La massimizzazione dell'efficacia del trattamento dipende fortemente da una scelta corretta del farmaco. Le alternative a disposizione del medico per intervenire quando la riduzione percentuale di LDL è elevata sono la titolazione o la combinazione. Mentre il primo approccio richiede passaggi successivi ed è quindi un processo più lungo e complesso, nel secondo caso, in un unico passaggio, si raggiunge prima il target, con miglioramento della compliance del paziente. Inoltre l'approccio con dosaggi via via più elevati di statine porta a una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto a terapie con statine meno potenti o a dosaggi inferiori, ma evidenzia, contemporaneamente, un aumentato rischio di miopatie ed epatopatie.

Altre strategie di miglioramento della compliance possono essere rivolte al paziente, attraverso un'informazione completa e approfondita che spieghi l'importanza della terapia e descriva la possibilità di effetti collaterali e, quando possibile, l'utilizzo di reminder per il rinnovo della prescrizione. In tutti questi approcci, il ruolo del medico diventa fondamentale.

NOTA 13: TRA LINEE GUIDA E COSTI

ANDREA POLI

Università degli Studi di Milano

La scelta di avviare un trattamento ipolipemizzante deriva da due esigenze differenti e difficilmente conciliabili: la volontà di ridurre il più possibile i livelli lipidici allo scopo di ottenere il massimo beneficio in termini di prevenzione cardiovascolare e l'impossibilità di trattare in modo indiscriminato, specie in un contesto di limitatezza delle risorse.

La riduzione del rischio ottenuto con la terapia farmacologica, a parità di riduzione delle LDL, è diverso per sottopopolazioni di pazienti. Una svolta nell'approccio al trattamento della ipercolesterolemia è la definizione del target, conseguente al cambio di paradigma: dal perseguimento di una determinata concentrazione lipidica al perseguimento di un determinato livello di rischio, il che implica differenti concentrazioni lipidiche in modo dipendente dal quadro di rischio cardiovascolare basale del paziente. Questo è l'approccio adottato dalle ultime linee guida.

L'utilizzo concomitante di tutti i fattori disponibili per la stratificazione del rischio consente di assegnare un determinato paziente a un'opportuna classe di rischio, di definire un target di colesterolo LDL appropriato e di ottimizzare l'approccio terapeutico in base alla distanza del paziente dal proprio obiettivo. La vasta disponibilità di alternative terapeutiche con diversa potenza rende così personalizzabile la scelta del farmaco.

L'arrivo sul mercato dei prodotti generici di alcune statine consente inoltre di in-

tervenire efficacemente e a bassi costi su una rilevante percentuale di soggetti ipercolesterolemici (indicativamente i soggetti che richiedono una riduzione delle LDL fino al 43%).

Studi osservazionali in Italia ci dicono che 1.750.000 soggetti necessitano di farmaci in grado di ridurre le LDL di oltre il 45% e che 1.350.000 soggetti necessitano di farmaci in grado di ridurre le LDL di oltre il 50%. Questo dato è però difficilmente compatibile con le raccomandazioni di massimizzare l'uso delle statine generiche nella popolazione italiana.

Tra i punti di forza della Nota 13 vi è sicuramente il concetto di target, con obiettivi di colesterolo LDL diversificati in funzione del quadro di rischio del paziente. La distinzione tra statine di primo e di secondo livello è forse un elemento limitante ad una scelta della molecola che dipenda dalla riduzione percentuale di LDL necessaria, ma può essere un approccio compatibile con l'attuale ristrettezza di risorse. Importante è l'indicazione dell'aggiunta di ezetimibe alle statine nei casi in cui la monoterapia si riveli insufficiente e/o non sia tollerabile l'aumento del dosaggio di statina. Il passaggio dalle vecchie alle nuove indicazioni della Nota 13 comporta che per circa il 4,5% della popolazione non sia più rimborsabile il trattamento ipolipemizzante. Questi sono principalmente pazienti in prevenzione primaria con un livello di colesterolo LDL tra 100 e 130 mg/dL.

Tra i pazienti trattabili con la nuova

Nota, circa la metà dista dal target LDL meno del 20%, e potrebbero verosimilmente raggiungere l'obiettivo terapeutico senza l'intervento farmacologico (importante area di risparmio); un terzo dista tra il 20% e il 40%, un decimo dista tra il 40% e il 50% e un ultimo decimo dista dal target oltre il 50%. Il raggiungimento di un adeguato target della colesterolemia LDL è il migliore criterio di appropriatezza attualmente disponibile per l'uso degli ipolipemizzanti. In un modello basato sull'ATP-III, il raggiungimento dei target previsti da parte della popolazione italiana adulta implica un ampio uso di farmaci ad alta efficacia. Similmente, tra i soggetti che hanno diritto al rimborso delle statine secondo la nuova Nota 13, circa 2,3 milioni di soggetti devono ridurre la loro colesterolemia di oltre il 40%, 1,7 milioni di oltre il 45% e 1,1 milioni di oltre 50%.

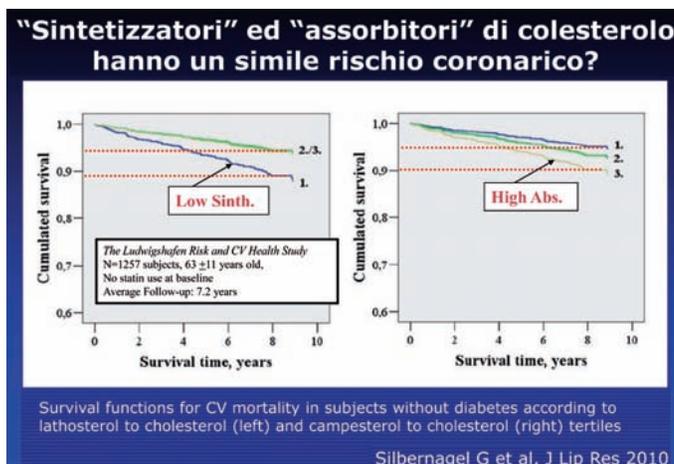
Recentemente, sono emersi elementi nuovi che possono facilitare il raggiungimento del target, aiutando ad identificare i pazienti meritevoli di specifici trattamenti. Nei pazienti con ipercolesterolemia di tipo poligenico si osserva un netto calo di lato-sterolo (marker di sintesi) con il trattamento con statine, senza modifiche rilevanti dei marker di assorbimento. Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare combinata i marker di assorbimento crescono in maniera consistente, suggerendo che questi pazienti rispondano meno bene al trattamento con statine perché l'inibizione della sintesi comporta un potenziamento delle vie dell'assorbimento.

Queste evidenze suggeriscono un contesto in cui l'uso di un farmaco inibitore dell'assorbimento ha un razionale metabolico specifico, al di là dei vantaggi in termini di efficacia incrementale nella riduzione del colesterolo LDL. In uno studio caso-controllo della coorte di Framingham, soggetti infartuati mostravano livelli di marker di assorbimenti più elevati, a suggerire che la maggior attivazione delle vie di assorbi-



mento si associasse ad un maggior rischio di malattia cardiovascolare. Un altro studio pubblicato nello stesso periodo ha osservato che i soggetti con minor sintesi avevano tassi di mortalità più elevata.

Tutti questi elementi fanno supporre che forse l'inibizione dell'assorbimento e della sintesi del colesterolo non sono del tutto equivalenti in termini di riduzione del rischio; in attesa di sviluppi futuri nella comprensione di questi meccanismi, è possibile ipotizzare l'ottenimento di un vantaggio dall'identificazione dei pazienti "assorbitori", o dei pazienti che risponderanno ad una statina con un aumento dell'assorbimento intestinale di colesterolo.



IL PROGETTO LIPIGEN: UN AGGIORNAMENTO

MAURIZIO AVERNA

Università degli Studi di Palermo

Oggetto del Progetto LIPIGEN (*Lipid TransPort Disorders italian Genetic Network*) sono le ipercolesterolemie familiari. E' importante ricordare che la prevalenza di queste forme è spesso sottovalutata. La ipercolesterolemia familiare riguarda all'incirca 230.000 soggetti (eterozigoti) nel nostro Paese, mentre sono 600.000-1.200.000 i soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare combinata. Queste forme hanno un potenziale aterogeno particolarmente elevato, anche perché l'esposizione ad alti livelli lipidici inizia alla nascita o in giovane età. Le ipertrigliceridemie severe (sindromi iperchilomicronemiche) sono più rare (circa 200 soggetti in Italia); non ci sono dati epidemiologici sulle ipertrigliceridemie

familiari, né sulle anomalie genetiche che influenzano le HDL.

Da un punto di vista clinico, l'identificazione dei soggetti affetti inizia con l'esclusione delle forme secondarie, dipendenti dalla presenza di un'altra malattia primitiva che ha come conseguenza un'alterazione del metabolismo lipidico (come l'ipotiroidismo) o dall'utilizzo di farmaci o altre sostanze esogene che possono interferire sulle medesime vie metaboliche.

L'ipercolesterolemia familiare (oggi ipercolesterolemia autosomica dominante, ADH) è una malattia ereditaria trasmessa come carattere autosomico dominante, con una frequenza di 1 a 500 (in eterozigosi), con un range di colesterolo tra 300 e 500 mg/dL, e di 1 a 1.000.000 (in omozigosi), con un range di colesterolo tra 600 e 1000 mg/dL. Le principali caratteristiche cliniche sono la storia familiare, la presenza di xantomi tendinei e cardiopatia ischemica precoce. I dati epidemiologici di prevalenza stanno cambiando: uno studio di popolazione condotto in Danimarca suggerisce che la frequenza della forma eterozigote possa essere di 1 a 137, di cui solo il 50% risulterebbe trattato con statina e il rischio di cardiopatia tra i non trattati sarebbe pari a 10-13 volte quello dei soggetti in trattamento ipolipemizzante.

Le conoscenze attuali individuano tre geni responsabili di un medesimo fenotipo: il gene più comunemente mutato è il gene del recettore delle LDL; il gene codificante per apoB ha mutazioni a diversa frequenza in Paesi diversi (rare in Italia e più diffuse

The image shows a screenshot of the LIPIGEN website. At the top left is the SISA.it logo. Below it, the text reads "SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ARTERIOSCLEROSI" and "LIPIGEN - Network Italiano delle Dislipidemie Genetiche". The main content area features a map of Italy titled "Distribuzione sul territorio italiano dei centri" with various colored markers indicating the locations of research centers. To the right of the map is a sidebar with several sections: "PER I PAZIENTI" (with links for "Cosa sono le dislipidemie", "Dislipidemie genetiche", "Quali sono i centri", and "Come prenotare una visita"); "PER I MEDICI" (with links for "Dislipidemie genetiche", "LIPIGEN-FCHL", "LIPIGEN-FH", "LIPIGEN-FH_rec", "LIPIGEN-FHBL", "LIPIGEN-Iperalfa", "LIPIGEN-IperIp_Tipoll", "LIPIGEN-IperIp_severa", "LIPIGEN-Ipoalfa", "LIPIGEN-Ipocol_rec", "Il Protocollo", "Le Sperimentazioni", and "Invio di Campioni"); and "IL NETWORK" (with links for "Presentazione e scopi", "Quali sono i centri", and "Come prenotare una visita"). At the bottom of the screenshot, a caption reads: "La posizione dei centri è arbitraria e a scopo esemplificativo".

nel nord Europa); la mutazione meno frequente è quella che implica un guadagno di funzione di PCSK9. Le mutazioni attualmente note sono 1279. La creazione di un network di diagnostica genetica rappresenta l'opportunità per il nostro Paese di dotarsi di una rete di centri clinici e di laboratorio che attraverso l'adozione di protocolli diagnostici condivisi, possano migliorare la diagnosi e conseguentemente la gestione del paziente con dislipidemia genetica.

L'importanza della diagnosi genetica è data dalla sua possibilità di migliorare l'identificazione di pazienti affetti da una condizione attualmente sotto diagnosticata, facilitare la diagnosi precoce di questi soggetti, consentendo un intervento farmacologico prima che si verifichi un evento cardiovascolare, e stratificare i pazienti in base alla mutazione, poiché il rischio cardiovascolare è diverso a seconda del gene interessato.

Nella pratica quotidiana, la diagnosi clinica dei pazienti affetti da ADH si basa su tre criteri diagnostici: il MedPed Program (*Make early diagnosis, Prevent early dead*) americano, i criteri del *Simon Broome Register Group* nel Regno Unito e i criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* in Olanda. Il criterio MedPed è basato, sostanzialmente, sulla valutazione della colesterolemia in rapporto all'età del soggetto. Per un adulto, la presenza di livelli di colesterolo superiori a 290 mg/dL è con buona approssimazione un valido criterio diagnostico. Gli altri criteri utilizzano un sistema a punteggi basato sui livelli di colesterolo, sulla presenza di segni clinici (ad esempio, xantomi tendinei) e sulla anamnesi familiare. Sono tre criteri validi e facilmente applicabili nella pratica clinica, ma non raggiungono l'accuratezza diagnostica di un'indagine genetica. I criteri clinici comportano il 25% di falsi negativi nei parenti di primo grado di un probando, che diventa il 15% in età inferiori ai 15 anni e il 46% tra 45 e 54 anni.

Le Società Scientifiche raccomandano, quando possibile, la diagnosi genetica oltre

alla valutazione clinica e lo screening a cascata dei parenti di primo grado di un individuo con diagnosi di ADH.

In questo contesto è stato sviluppato il Progetto LIPIGEN. La struttura di LIPIGEN è fondata su una stretta interazione tra centri clinici, medici del territorio e associazioni di pazienti con gli obiettivi di creare un network strutturato per l'identificazione di pazienti con dislipidemie genetiche, facilitare la diagnosi genetica-molecolare di dislipidemia, contribuire ad aumentare la consapevolezza e la cultura dei medici e dei pazienti nell'ambito delle dislipidemie genetiche, creare un database nazionale e favorire la ricerca consorziata nel campo delle dislipidemie genetiche. Il network è composto da centri di comprovata esperienza nella gestione clinica delle dislipidemie genetiche, sparsi sul territorio nazionale. Le fasi operative prevedono l'identificazione del paziente mediante protocolli condivisi, la validazione del sospetto diagnostico (per evitare di sovraccaricare l'attività di laboratorio) e l'invio del campione al laboratorio specializzato per l'analisi genetica.

Attualmente, sono 38 i centri che hanno aderito al progetto. Ad oggi sono stati processati 295 campioni di DNA e sono stati identificati 92 soggetti positivi e sono state individuate 40 varianti differenti. Questi soggetti presentavano un quadro lipidico non particolarmente allarmante e un punteggio insufficiente per la diagnosi certa di ADH sulla base dei criteri clinici.

Le Cifre delle Forme eredo-familiari in Italia

• Le Ipercolesterolemie Familiari	450.000
• La Iperlipidemia Familiare Combinata	600.000-1.200.000
• La Iperlipoproteinemia Tipo III	10.000 (?)
• Le Ipertrigliceridemie severe	200 (?)
• La Ipobetalipoproteinemia familiare	20.000
• La Abetalipoproteinemia & CMRD	50-100
• Le Ipoalfalipoproteinemie familiari	?
• La Iperalfalipoproteinemie familiari	?