

SOCIETA ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ARTERIOSCLEROSI (SISA)

## Convegno Annuale Sisa della Sezione Piemonte, Liguria, Valle D'Aosta

**NUOVE FRONTIERE NEL MANAGEMENT DEL RISCHIO  
CARDIOMETABOLICO E NELLA PREVENZIONE DELL'ATEROSCLEROSI**

Genova, 2 dicembre 2017

*Il Convegno Regionale SISA Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta a titolo "Nuove frontiere nel management del rischio cardiometabolico nella prevenzione dell'aterosclerosi", con la presenza come relatori di docenti di livello internazionale e nazionale, si è proposto di esplorare le nuove prospettive terapeutiche nel campo delle dislipidemie e della prevenzione dell'aterosclerosi, con particolare attenzione al management del rischio cardiometabolico, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità.*

*Accanto all'appropriatezza clinica, assume sempre maggiore significato, per garantire innovazione terapeutica e sostenibilità, l'appropriatezza organizzativa; per tale ragione il percorso formativo del Convegno ha previsto nella prima sessione una focalizzazione sulla gestione del paziente a "rischio basso e moderato", valorizzando l'intervento sullo stile di vita quale prioritaria risorsa terapeutica, l'appropriato utilizzo dei Nutraceutici, secondo le linee guida Societarie e la piena valorizzazione degli attuali presidi terapeutici farmacologici e polifarmacologici, mentre nella seconda sessione l'attenzione è stata posta sulla gestione del paziente a "rischio alto e molto alto", declinando la prospettiva della massimizzazione dell'efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti, secondo criteri di efficacia e sicurezza e dell'innovazione terapeutica rappresentata dall'introduzione degli anticorpi monoclonali inibitori della proteina PCSK9, secondo criteri di accurata selezione dei pazienti, efficacia, sicurezza e sostenibilità.*

*Nel corso del convegno regionale SISA dopo la Lettura Magistrale dedicata alla "Precision Medicine nell'era dei big-data", è stata approfondita la dimensione rappresentata dall'innovazione terapeutica nella cura del diabete mellito tipo 2, nella prospettiva del loro impatto sul rischio cardiometabolico.*

*Infine, significativo spazio è stato riservato alla riflessione sul presente e sul futuro Societario, con una Sessione dedicata al Gruppo Giovani Ricercatori SISA e all'Assemblea dei Soci.*

*È quindi con grande piacere che, cogliendo la squisita disponibilità del Presidente Prof. Enzo Manzato, del Segretario Prof. Marcello Arca, del Consiglio Direttivo Nazionale e dell'Editor del Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi, Prof. Luigi Cattin, che ringrazio Tutti per la preziosa opportunità, pubblichiamo i sei contributi scientifici selezionati e presentati nello "Spazio" Il Gruppo Giovani Ricercatori SISA, da giovani Lipidologi Liguri e Piemontesi, ai quali rivolgo vivissime congratulazioni per gli apprezzati contributi scientifici e per la disponibilità a costruire insieme il Futuro Societario SISA.*

Luigi Gentile

Presidente Sezione SISA Piemonte Liguria Valle d'Aosta,  
a nome del Consiglio Direttivo Regionale 2016-2019

## COMUNICAZIONI ORALI

### L'IPERCOLESTEROLEMIA RIDUCE L'AZIONE DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 SULLA REATTIVITÀ PIASTRINICA: EFFETTI DEL TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE CON STATINA

C. Barale<sup>1</sup>, C. Frascaroli<sup>2</sup>, P. Cataldi<sup>2</sup>, K. Bonomo<sup>2</sup>,  
F. Cavalot<sup>2</sup>, I. Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche,  
Università di Torino

<sup>2</sup>SSD Malattie del Metabolismo e Diabetologia,  
AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino.

**Introduzione.** Il Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) è un ormone incretinico che, oltre a svolgere un ruolo cruciale nella omeostasi del glucosio, esercita effetti sul sistema cardiovascolare. L'emivita del GLP-1 è molto breve: la sua forma biologicamente attiva, GLP-1 (7-36), è rapidamente degradata a GLP-1 (9-36), peptide considerato a lungo privo di funzioni biologiche. In studi precedenti abbiamo dimostrato che GLP-1 (7-36), GLP-1 (9-36) e Liraglutide, analogo del GLP-1 impiegato nella terapia del Diabete di Tipo 2, influenzano, nei soggetti sani, la funzionalità delle piastrine aumentando gli effetti inibitori della via ossido nitrico (NO)/cGMP/PKG/VASP, riducendo l'attivazione delle vie proaggreganti PI3K e MAPK e lo stress ossidativo. Non è noto il ruolo della ipercolesterolemia sugli effetti piastrinici del GLP-1. **Scopo dello studio.** Verificare in soggetti affetti da ipercolesterolemia, sia prima che dopo un trattamento ipolipemizzante con statina, gli effetti del GLP-1 sulla risposta piastrinica.

**Soggetti e Metodi.** In piastrine di 45 soggetti ipercolesterolemici (M/F 26/19; età 50±2 anni, BMI 25±1 kg/m<sup>2</sup>, CT 273±7 mg/dl, HDL 62±3 mg/dl, TG 173±16 mg/dl, LDL 183±6 mg/dl) e 20 soggetti sani di controllo (M/F 12/8; età 51±2 anni, BMI 24±0.3 kg/m<sup>2</sup>) è stata valutata la capacità di GLP-1 (7-36), GLP-1 (9-36) o Liraglutide (100 nmol/l) di influenzare in vitro: i) gli effetti antiaggreganti dell'NO in risposta a ADP, Collagene, acido arachidonico

(AA) (metodo di Born); ii) l'attivazione della via inibente NO/PKG mediante i livelli di fosforilazione di VASP-ser239; iii) l'attivazione delle vie PI-3K e MAPK, rispettivamente, mediante i livelli di fosforilazione di Akt e Erk-1/2; iv) la sintesi di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Nei soggetti ipercolesterolemici, gli effetti piastrinici del GLP-1 sono stati rivalutati dopo 3 mesi di trattamento con Simvastatina 40 mg/die (n=18) o sola terapia dietetica (n=22).

**Risultati.** A differenza di quanto osservato nei soggetti sani, la preincubazione con GLP-1 (7-36), GLP-1 (9-36) o Liraglutide non ha significativamente modificato: i) l'effetto antiaggregante dell'NO in presenza di ADP (52% vs 51% con GLP-1 (7-36), 54% con GLP-1 (9-36), 52% con Liraglutide), Collagene (31% vs 36% con GLP-1 (7-36), 34% con GLP-1 (9-36), 31% con Liraglutide), AA (42% vs 44% con GLP-1 (7-36), 46% con GLP-1 (9-36), 42% con Liraglutide), ii) i livelli NO-indotti di pVASP (aumento del 3% con GLP-1 (7-36), 5% con GLP-1 (9-36) e 6% con Liraglutide); iii) i livelli di pAKT (decremento del 3% con GLP-1 (7-36), 2% con GLP-1 (9-36), 2% con Liraglutide in risposta al Collagene; decremento del 7% con GLP-1 (7-36), 5% con GLP-1 (9-36), 7% con Liraglutide in risposta a AA) e pERK-2 (decremento del 2% con GLP-1 (7-36), 2% con GLP-1 (9-36), 4% con Liraglutide in risposta al Collagene; decremento del 7% con GLP-1 (7-36), 6% con GLP-1 (9-36), 3% con Liraglutide in risposta a AA); iii) la sintesi delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) stimolata da AA. Il trattamento con Simvastatina ha ridotto significativamente i livelli circolanti di CT (da 288±12 a 206±9 mg/dl, p<0.0001) e LDL (da 198±10 a 120±9 mg/dl, p<0.0001) e, a livello piastrinico: ha migliorato la sensibilità all'asse inibitorio NO/PKG/VASP [l'effetto antiaggregante dell'NO è passato dal 51% al 67% con ADP (p<0.05), dal 35% al 55% con Collagene (p<0.001), da 41% a 49% con AA (p<0.05), i livelli di pVASP stimolati da NO sono aumentati del 30% (p<0.001)], ha ridotto la produzione di ROS sia assenza (p<0.05) sia in presenza di AA (p<0.05) ma non ha migliorato la capacità di GLP-1 (7-36), GLP-1 (9-36) o Liraglutide di interferire sulla via antiaggregante NO/PKG/VASP e di ridurre lo stress ossidativo. Nei soggetti in sola terapia dietetica non si sono osservate modificazioni né dei parametri lipidici né di quelli piastrinici. **Conclusioni.** L'ipercolesterolemia, in assenza di alterazioni del metabolismo glicidico, è caratterizzata da resistenza agli effetti piastrinici del GLP-1. Il trattamento con Simvastatina migliora il profilo lipidico e la sensibilità piastrinica agli effetti inibitori della via NO/PKG/VASP ma non è in grado di ripristinare le risposte piastriniche a GLP-1 (7-36), GLP-1 (9-36) o Liraglutide.

## ANALISI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI EVOLOCUMAB ED ALIROCUMAB IN PAZIENTI FH E NON FH IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

A.L. Cremonini<sup>1</sup>, A. Pasta<sup>2</sup>, F. Dallegri<sup>2,3</sup>, S. Bertolini<sup>2</sup>, L. Pisciotta<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>Università di Parma; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova; <sup>3</sup>Ospedale Policlinico San Martino

**Introduzione.** È ormai noto il ruolo della proteina PCSK-9 nella regolazione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) e dell'efficacia e della sicurezza nei trials clinici dei due anticorpi monoclonali anti-PCSK9 approvati per il trattamento dell'ipercolesterolemia. In Liguria, da maggio 2017 Evolocumab ed Alirocumab sono prescrivibili in regime di rimborsabilità SSN (classe A) in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote (HeFH) o non familiare) o dislipidemia mista in associazione a statine e/o altre terapie ipolipemizzanti o in monoterapia in soggetti intolleranti alle statine, qualora non sia raggiunto il target di LDL-C desiderato.

**Pazienti e metodi.** Presso il Centro Dislipidemie dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova sono attualmente in trattamento 27 soggetti affetti da HeFH in prevenzione primaria o secondaria (16 pazienti con Evolocumab e 11 con Alirocumab) e 5 soggetti con ipercolesterolemia non familiare in prevenzione secondaria (2 con Evolocumab e 3 con Alirocumab). Abbiamo analizzato i parametri lipidici dei pazienti di cui abbiamo eseguito il primo follow-up a 3 mesi valutando quanti pazienti hanno raggiunto il target terapeutico raccomandato e abbiamo analizzato i risultati sul colesterolo LDL di 21 dei 27 soggetti con HeFH prima e dopo 3 mesi dall'inizio della somministrazione dell'anticorpo monoclonale, tenendo conto della terapia ipolipemizzante di base per valutare eventuali differenze nella risposta terapeutica in pazienti in terapia "on top" (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg ed ezetimibe 10 mg) rispetto a pazienti in terapia non massimale perché intolleranti parziali o totali alle statine.

**Risultati.** 14 pazienti su 21 hanno raggiunto il target di LDL-C raccomandato dalle linee guida; da notare che tutti i pazienti in terapia "on top" (9 pazienti) hanno raggiunto l'obiettivo prefissato. Nei pazienti He-FH la media di LDL-C in assenza di qualsiasi terapia è risultata 323±68 mg/dl, con ezetimibe in monoterapia o in associazione alla massima dose tollerata si statina, si ottiene una riduzione del LDL-C del 38% (LDL-C 200±85 mg/dl); con l'introduzione dell'anticorpo monoclonale, LDL-C si riduce ulteriormente del 48%. Complessivamente, la riduzione del LDL-C risulta essere del 68% rispetto al basale. Suddividendo i pazienti in tre gruppi (intolleranti totali, intolleranti parziali alle statine e soggetti in terapia con statine ad alta intensità+ezetimibe) si nota come l'anticorpo monoclonale anti-PCSK9 sia meno efficace nei pazienti intolleranti totali o parziali alle statine e abbia invece un effetto ipocolesterolemizzante più spiccato nei soggetti in terapia "on-top": la riduzione percentuale media complessiva del LDL-C è infatti del 33%, 47% e 75% rispettivamente. Ad oggi non abbiamo registrato effetti avversi correlabili all'uso di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 anche in casi complessi (paziente sottoposta a trapianto renale in terapia immunosoppressiva, paziente con epatite autoimmune, paziente in terapia con Warfarin).

**Conclusioni.** Questi risultati, oltre a confermare l'efficacia e la sicurezza di questa nuova classe di farmaci, lasciano supporre un beneficio maggiore in termini di riduzione percentuale di LDL-C in pazienti in terapia con statine ad alte dosi, verosimilmente per l'aumento di espressione di PCSK-9 in risposta alla stimolazione di SREBP-1 indotto dalle statine, anche se questa ipotesi andrà confermata con ulteriori studi. Indubbiamente questi nuovi farmaci biologici consentono il raggiungimento degli obiettivi raccomandati di LDL-C in associazione alle terapie orali tradizionali e ad oggi non possono essere considerati sostitutivi delle stesse.

## COMBINAZIONI DI NUTRACEUTICI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI A CONFRONTO: ESPERIENZA DELL'AMBULATORIO DISLIPIDEMIE DI GENOVA

E. Formisano<sup>1</sup>; G. Balleari<sup>2</sup>; T. Semino<sup>2</sup>; A. Pasta<sup>2</sup>; L. Pisciotta<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Università degli Studi di Milano, interfaccoltà di Scienze Agrarie e Alimentari; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

**Introduzione.** L'ipercolesterolemia rappresenta uno dei principali fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo della malattia cardiovascolare aterosclerotica. In particolare il colesterolo LDL (LDL-C) rappresenta il target terapeutico del trattamento della dislipidemia. Negli ultimi anni si è diffuso notevolmente l'utilizzo dei nutraceutici per il controllo dell'ipercolesterolemia. Principi attivi nutraceutici ipolipemizzanti differenti, che presentano diversi meccanismi di azione, possono essere associati tra loro per ottenere un effetto sinergico.

**Scopo dello studio.** Confrontare la tollerabilità e l'efficacia nella riduzione di LDL-C di integratori contenenti berberina e monocolina K a diverse concentrazioni con integratori contenenti estratto di riso rosso fermentato a diverse concentrazioni di monocolina K.

**Pazienti e metodi.** Sono stati selezionati pazienti afferenti all'Ambulatorio Dislipidemie (Clinica Medicina interna - Ospedale Policlinico San Martino di Genova) affetti da ipercolesterolemia primitiva poligenica, in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare basso-moderato (Risk Score <5%) che presentavano valori di LDL-C superiori al livello raccomandato. Il profilo lipidico completo ed i parametri di sicurezza (GOT, GPT e CPK) sono stati determinati prima e al termine del trattamento nutraceutico dopo 2 mesi. Sono stati testati in aperto su 30 pazienti Berberol®K, Armolipid Plus®, Normolip 5®, e su 40 pazienti Lipolysar Long Action®.

**Risultati.** I soggetti in terapia con Berberol®K (monocolina K+KA in rapporto 1:1 al 10%+ berberina 500 mg+Silimarina) mostrano una riduzione media percentuale di LDL-C pari a 31,3 ± 8,1% con un'ampia variabilità interindividuale di risposta. Con Armolipid Plus® (che differisce per la dose di Monocolina k titolata al 3%, l'assenza di Silimarina e la presenza di coenzima Q10, Astaxantina, Acido folico e Policosanoli) la percentuale di riduzione è stata 32% ±8,9%; con Normolip 5® (che differisce per l'assenza di Berberina e Silimarina, la presenza di Monocolina K al 10%, Policosanoli, Cromo, Coenzima Q10) la riduzione è stata del 27%±16,8%. La prima formulazione, che prevedeva una concentrazione di monocolina K al 3% e gamma-orizanolo, aveva permesso di ottenere una riduzione di LDL-C di circa il 18%. Con Lipolysar Long Action® che contiene esclusivamente una bassa concentrazione di monocolina K (2.16 mg) ed un'alta concentrazione di flavonoidi, la riduzione è stata del 14.5%. Non si sono verificati eventi avversi o alterazioni dei parametri di sicurezza con tutti i nutraceutici.

**Conclusioni.** L'estratto di riso rosso fermentato si dimostra efficace nella riduzione del colesterolo già a bassa concentrazione di monocolina K con un aumento di efficacia dose-dipendente. L'associazione con la berberina permette di incrementare l'effetto ipocolesterolemizzante. In questa ristretta casistica l'associazione della berberina con silimarina e monocolina K-KA 10% altamente purificata si dimostra efficace ma mediamente non più vantaggiosa della associazione di berberina con monocolina K 3% e policosanoli. In alcuni pazienti, tuttavia, si sono osservate riduzioni di colesterolemia LDL pari a quelle ottenute con le statine più efficaci (atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg). Tutti i prodotti si dimostrano ben tollerati sotto il profilo clinico e biochimico.

## EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA CON ANTI-PCSK9 IN UNA COORTE DI SOGGETTI DISLIPIDEMICI

F. Nota, M. Traversa, A. Altavilla, V. Bellino, P. Massucco, F. Cavalot, K. Bonomo  
 SSD Malattie Metaboliche e Diabetologia,  
 AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO).

**Introduzione.** Gli inibitori di PCSK9 sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Nonostante la documentata efficacia delle statine, numerosi pazienti non raggiungono valori ottimali di LDL-colesterolo (LDL-C) o non tollerano le statine e sono pertanto esposti ad un rischio maggiore di eventi cardiovascolari. Alirocumab ed Evolocumab sono i due anticorpi monoclonali "fully human" attualmente approvati dall'AIFA per l'uso clinico. La loro azione si basa sull'inibizione della PCSK9 circolante, una proteina espressa prevalentemente a livello epatico ed in grado di indurre l'internalizzazione e la degradazione del recettore delle LDL, limitando in tal modo la rimozione del colesterolo dal circolo. Studi di efficacia con gli inibitori di PCSK9 hanno dimostrato una riduzione dei livelli di LDL-C fino al 60%, sia in monoterapia sia in associazione con statine.

**Scopi.** Lo scopo del lavoro è valutare la riproducibilità nella real-life dei dati di efficacia, durability e sicurezza nel tempo della terapia con gli anticorpi anti-PCSK9.

**Popolazione e metodi.** È stato avviato il trattamento con Alirocumab (75-150 mg s.c. ogni 14 giorni) o Evolocumab (140 mg s.c. ogni 14 giorni) in 27 soggetti con livelli di LDL-C non a target secondo il profilo di rischio cardiovascolare (linee guida ESC/EAS 2016). FH eterozigote (Dutch Lipid Score >8) era presente in 15 soggetti (55%); di questi, 5 erano in prevenzione primaria, 7 in prevenzione secondaria e 3 intolleranti alle statine. I restanti 12 soggetti (45%) presentavano una forma di ipercolesterolemia poligenica ed erano a rischio CV molto alto o in prevenzione secondaria; tra questi 7 erano intolleranti alle statine. Tutti i soggetti assumevano ezetimibe 10 mg/die e 17 (63%) erano trattati con statine ad alta efficacia (atorvastatina o rosuvastatina alla massima dose tollerata). È stato eseguito il dosaggio dei livelli sierici di colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi prima e a 2 (n=27), 6 (n=19) e 12 (n=14) mesi dall'avvio del trattamento con anti-PCSK9. I dati sono espressi come  $m \pm SD$ . I dati sono stati analizzati con t di Student per dati semplici o per dati appaiati a seconda dei casi.

**Risultati.** Dopo due mesi di terapia i livelli di LDL-C si sono ridotti in media del 53,9% rispetto al basale (da  $195 \pm 78$  mg/dl pre-trattamento a  $87 \pm 58$  mg/dl,  $p < 0.005$ ), mentre non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i livelli di LDL-C a 2 mesi, 6 e 12 mesi (rispettivamente  $87,4 \pm 73$  e  $98 \pm 74$  mg/dl) ( $p = ns$ ). Risultati sovrapponibili si sono ottenuti per i livelli di colesterolo non-HDL:  $224 \pm 82$  mg/dl pre-trattamento vs  $107 \pm 71$  mg/dL a 2 mesi ( $p < 0,005$  vs basale) e  $113 \pm 73$  dopo 12 mesi ( $p < 0,005$  vs basale). È stata osservata una riduzione significativa della trigliceridemia a due mesi (basale,  $131 \pm 48$  mg/dL, 2 mesi  $99 \pm 25$  mg/dL  $p < 0,005$ ) e a 6 mesi ( $99,7 \pm 34$  mg/dL,  $p = 0,023$ ), mentre a 12 mesi ( $109 \pm 39$  mg/dL,  $p = ns$ ) la differenza non raggiungeva la significatività statistica.

Non si sono osservate variazioni significative dei livelli di HDL-C prima e dopo l'introduzione in terapia degli anti-PCSK9:  $48 \pm 10$  mg/dL al basale vs  $47 \pm 9$  mg/dL a 2 mesi ( $p = ns$ ),  $48,0 \pm 9,5$  mg/dL a 6 mesi ( $p = ns$ ) e  $51 \pm 8$  mg/dL a 12 mesi ( $p = ns$ ). Il rapporto colesterolo totale/HDL-C si è ridotto da  $5,9 \pm 1,9$  pre-trattamento a  $3,29 \pm 1,3$  a 2 mesi e  $3,23 \pm 1,3$  ad un anno ( $p < 0.000$  vs basale).

L'LDL-C basale nel gruppo di soggetti intolleranti alle statine (n=10) era di  $187,1 \pm 74$  mg/dL e  $199,8 \pm 81$  mg/dL nei soggetti in

terapia con statine (n=17) ( $p = ns$ ). Dopo 2 mesi di terapia i valori di LDL-C si sono ridotti a  $100,6 \pm 54$  mg/dL negli intolleranti (46,2%) e a  $79 \pm 60$  mg/dL (-60,4%) nei soggetti che assumevano statina,, riduzione statisticamente non differente tra i due gruppi ( $p = ns$ ). Infine, non si sono riscontrati effetti collaterali di rilievo in termini di reazioni locali né di reazioni sistemiche.

**Conclusioni.** I dati ottenuti in questa coorte confermano l'efficacia degli inibitori di PCSK9 sulla riduzione dei valori di colesterolo LDL e non-HDL. Si è osservata una riduzione di circa il 30% dei trigliceridi, anche se il dato va confermato su un maggior numero di soggetti seguiti per più tempo. La riduzione dei livelli di LDL-C con inibitori di PCSK9 è sovrapponibile sia nei soggetti in trattamento con statina ed ezetimibe sia nei soggetti intolleranti alle statine che assumono solo ezetimibe

L'effetto massimale viene raggiunto già dopo due mesi di terapia e rimane stabile nel tempo con un effetto plateau. Nella popolazione esaminata, 85% dei soggetti hanno ottenuto valori di LDL-C a target, risultato difficilmente raggiungibile fino a pochi mesi fa. Sono da sottolineare la stabilità dei valori di HDL-C nonostante la marcata riduzione dei valori di colesterolo totale e la conseguente e rilevante riduzione del rapporto colesterolo totale/HDL-C. L'assenza di effetti collaterali di rilievo depone a favore della sicurezza del trattamento con anticorpi anti-PCSK9.

## INTOLLERANZA ALLE STATINE, I DATI DELLO STUDIO PROSISA: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DISLIPIDEMIE GENOVESE

C. Orlando<sup>1</sup>, G. Bruzzone<sup>1</sup>, A. Pasta<sup>1</sup>, A.L. Cremonini<sup>2</sup>, F. Dallegrì<sup>1</sup>, L. Pisciotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova-Ospedale Policlinico San Martino;

<sup>2</sup>Università degli Studi di Parma

**Background.** Nella pratica clinica, la terapia con statine presenta alcuni limiti tra cui la scarsa aderenza al trattamento. Una delle cause è l'intolleranza soggettiva, riferita prevalentemente a livello muscolo-scheletrico. Lo studio PROSISA (studio di coorte osservazionale, non interventistico, retrospettivo) ha l'obiettivo di stabilire la prevalenza di intolleranza muscolare alle statine in pazienti affetti da dislipidemia afferenti ai centri lipidologici SISA. Obiettivi secondari sono: caratterizzare il fenotipo biochimico del paziente intollerante, valutare i possibili fattori di rischio coinvolti nell'insorgenza della sintomatologia e creare un database nazionale di pazienti dislipidemici intolleranti alle statine. Si riporta l'esperienza del Centro Dislipidemie dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

**Pazienti e metodi.** I soggetti rispondenti ai criteri di inclusione (età > 18 anni, presenza di dislipidemia in terapia con almeno una statina) sono stati sottoposti a una valutazione dei dati demografici, anamnestici, biochimici: per coloro che tollerano la statina non sono previste altre valutazioni. I pazienti che lamentano sintomatologia muscolare o a cui vengono rilevate alterazioni del CPK vengono sottoposti a "dechallenge" e "rechallenge" con una seconda statina a diverso dosaggio, eventualmente associata a ezetimibe e/o nutraceutici e rivalutati dal punto di vista clinico e biochimico.

**Risultati.** Sono stati arruolati 455 pazienti di cui il 4,8% ha manifestato sintomatologia muscolare durante terapia ipolipemizzante di prima linea con statina. La maggior parte dei pazienti sintomatici lamentava mialgie, fatica o crampi, mentre non ci sono stati casi di miosite o rabdomiolisi. Nella maggioranza dei casi alla sospensione della terapia conseguiva la scomparsa dei sintomi muscolari. Al "rechallenge", la terapia di seconda linea non è stata seguita da ricomparsa della sintomatologia muscolare nel 77,3% dei casi e soltanto nel 22,7% dei pazienti si è riconfermata l'intolleranza muscolare. Pertanto l'intolleranza alle statine è stata confermata nell'1% dei pazienti. Dall'analisi del profilo lipidico si è osservato che la terapia di seconda linea proposta al "rechallenge" è risultata efficace quanto la terapia standard nel raggiungere il target lipidico.

**Conclusioni.** I nostri risultati, con i limiti della numerosità del campione ed il tempo di osservazione breve previsto dal protocollo, dimostrano che le statine sono farmaci sicuri ed efficaci e la diagnosi di intolleranza deve basarsi su un'attenta valutazione clinico-anamnestica e laboratoristica che non sempre è immediata. Sostituendo la terapia iniziale con una statina diversa o a diverso dosaggio eventualmente associata ad altri ipolipemizzanti, è possibile nella maggior parte dei casi proseguire il trattamento, consentendo una maggiore adesione alla terapia e mantenendo costante, di fatto, la percentuale di pazienti che raggiungono il target raccomandato di LDL-C.

## VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELLA PRESENZA DI VARIANTI GENETICHE COMUNI DEI GENI LPL, LIPA E GCKR SUL FENOTIPO BIOCHIMICO DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME METABOLICA IN TERAPIA DIETETICA

A. Pasta<sup>1</sup>, M.R. Ferrando<sup>1</sup>, C. Salve<sup>1</sup>, I. Pace<sup>1</sup>, R. Fresa<sup>1</sup>, N. Artom<sup>2</sup>, A. Pende<sup>1</sup>, L. Pisciotta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

<sup>2</sup>Ospedale San Paolo, ASL 2 savonese

**Introduzione ed obiettivi dello studio.** La sindrome metabolica, denominata anche "sindrome da insulino-resistenza", è una condizione clinica caratterizzata da diversi fattori di rischio (obesità centrale, dislipidemia aterogena, iperglicemia a digiuno, ipertensione arteriosa) che predispongono il paziente a sviluppare diabete mellito, aterosclerosi e cardiopatia ischemica, incrementando il rischio di mortalità cardiovascolare. Alcune varianti genetiche comuni di geni modulanti il metabolismo lipidico e glucidico (LPL, GCKR, LIPA) possono influenzare il fenotipo clinico e biochimico determinando dislipidemia o iperglicemia. Obiettivi dello studio sono: valutare gli effetti di una dieta mediterranea ipocalorica eseguita per 6 mesi in una coorte di pazienti affetti da sindrome metabolica in relazione alla presenza dell'allele raro dei seguenti polimorfismi genetici: c.46 A>C p.T16P del gene LIPA, che codifica per l'enzima Lipasi Acida Lisosomiale (LAL) responsabile dell'idrolisi degli esteri del colesterolo e dei trigliceridi a livello lisosomiale; c.1337 T>C p.P446L del gene GCKR che codifica per la glucocinasi regulatory protein (GKRP) inibente l'enzima glucochinasi responsabile della sintesi di glicogeno; c.953 A>G p.N291S del gene LPL che codifica per la lipoproteinlipasi che idrolizza i trigliceridi delle lipoproteine plasmatiche in acidi grassi liberi e glicerolo.

**Pazienti e metodi.** Sono stati selezionati 154 pazienti affetti da sindrome metabolica diagnosticata secondo i criteri ATP III (NECP-I). E' stata proposta a tutti i pazienti una dieta mediterranea ipocalorica (2100 Kcal per gli uomini e 1700 kcal per le donne) per 6 mesi. Al basale ed al follow-up sono stati valutati peso, circonferenza vita, pressione arteriosa, colesterolo totale, HDL-C, LDL-C, trigliceridemia, glicemia e HbA1c. I polimorfismi genetici sono stati studiati da DNA estratto da leucociti con metodica RFLP.

**Risultati.** La dieta mediterranea si è rivelata efficace nel migliorare tutti i parametri clinici (peso circonferenza vita, pressione arteriosa) e biochimici (profilo lipidico ed emoglobina glicata) dei pazienti. La presenza dell'allele raro (genotipo AC+CC) del polimorfismo del gene LIPA determina persistenza di livelli di trigliceridi significativamente più elevati dopo dieta. Il polimorfismo del gene GCKR (genotipo CC) determina un livello di HbA1c significativamente più elevato al basale che non migliora in risposta alla dieta. Infine il polimorfismo p. N291S del gene LPL (genotipo AG) dimostra di influire significativamente sull'incremento dei livelli di trigliceridi che, in risposta alla dieta, si riducono proporzionalmente di più nei portatori rispetto ai non portatori dell'allele G.

**Conclusioni.** Varianti genetiche comuni dei geni modulanti il profilo lipidico o il metabolismo glucidico influenzano il fenotipo biochimico e sono in grado di modulare la risposta clinica alla terapia dietetica.