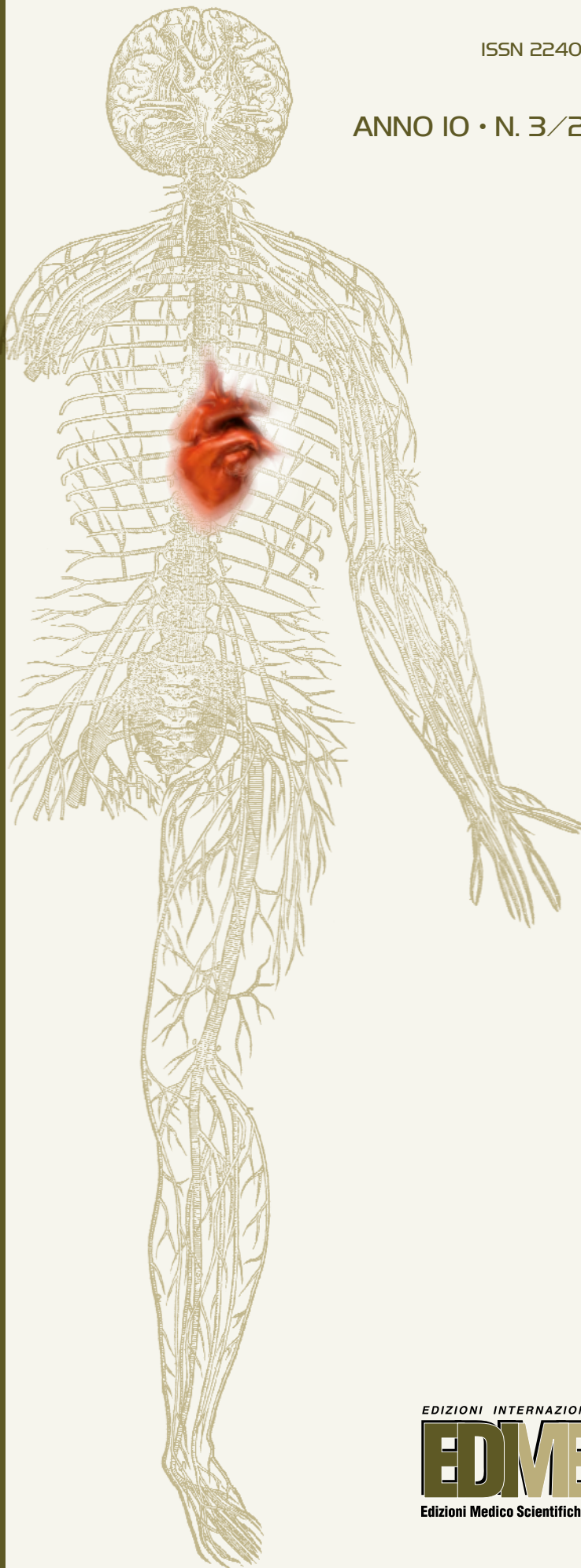


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI

ISSN 2240-4821

ANNO 10 • N. 3/2019



EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

A. Ventura
G.F. Salvioli
G. Crepaldi
E. Mannarino
R. Fellin
A. Mezzetti

Direttore scientifico

E. Manzato (Padova)

Editore

L. Cattin (Trieste)

Vice Editore

F. Angelico (Roma)

Responsabili di area

Review e Linee Guida – D. Sommariva (Milano)
Ricerca e Farmacologia – G.D. Norata (Milano)
Studi Clinici – M. Pirro (Perugia)
Epidemiologia – Salvatore Panico (Napoli)

Comitato di Redazione

A. Baragetti (Milano)
C.M. Barbagallo (Palermo)
A. Belfiore (Bari)
F. Bonacina (Milano)
M. Casula (Milano)
M. Del Ben (Roma)
O. Guardamagna (Torino)
M.R. Mannarino (Perugia)
T. Montalcini (Catanzaro)
L. Pisciotto (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale

V. Flores d'Arcais
E. Loggia
R. Zecca

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

Anno 10 • N. 3 • 2019

SOMMARIO

■ MECCANISMI DI MALATTIA

L'aterosclerosi è (anche) una malattia epigenetica 5
Atherosclerosis is (also) an epigenetic disease
Maurizio Romano, Francisco Ernesto Baralle

■ LINEE GUIDA

**La gestione del paziente iperteso nella pratica clinica
alla luce delle più recenti linee guida americane
sul trattamento dell'ipertensione arteriosa in confronto
con le linee guida europee 15**
**The management of the hypertensive patient in clinical practice
in the light of the most recent American guidelines on the treatment
of high blood pressure in comparison with European guidelines**
*Allegra Battistoni, Alberto Michielon, Gaetano Marino, Armando Ferrera,
Raffaele Falco, Carmine Savoia*

■ TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

**Il ruolo della terapia di associazione per il controllo lipidico
in prevenzione secondaria 31**
**The role of combination therapy in lipid control for secondary
cardiovascular prevention**
Chiara Dalla Valle, Claudio Bilato

■ NUOVI FARMACI

Acido bempedoico: dalla farmacologia alla clinica 40
Bempedoic acid: from pharmacology to clinic
Angela Pirillo, Alberico L. Catapano, Giuseppe D. Norata

■ MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

Il segreto di Lisa. Storia di un'iperlipoproteinemia annunciata 50
Lisa's Secret. History of an announced hyperlipoproteinemia
Marco Prastaro

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

EAS 2019 54

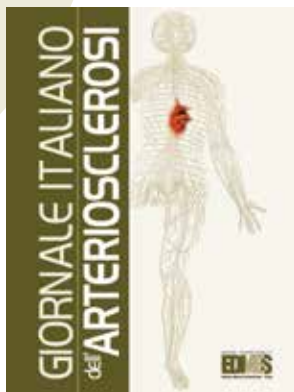
EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA
Via Riviera 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it



Consiglio Direttivo SISA

Enzo Manzato - *Presidente*
Anna Belfiore
Giulia Chiesa
Francesco Cipollone
Gennaro Marotta
Antonino Saitta
Anna Solini
Patrizia Tarugi
Gaetano Vaudo
Maurizio Averna - *Past President*
Marcello Arca - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Arcangelo Iannuzzi (Campania)
Angelina Passaro (Emilia-Romagna)
Maria Del Ben (Lazio)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)
Antonio Baule (Sardegna)
Tiziana Montalcini (Siculo-Calabria)
Tiziana Sampietro (Toscana)
Nadia Citroni (Triveneto)
Giovanni Ciuffetti (Umbria)

Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

Redazione GIA
Via Balzaretto, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. Am J Epidemiol 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbert CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ Focus

L'aterosclerosi è (anche) una malattia epigenetica

Un numero crescente di ricerche suffraga l'ipotesi che i processi epigenetici siano coinvolti nell'inizio e nella progressione dell'aterosclerosi. I processi epigenetici che modificano il DNA hanno specifici "writers" ("scrittori", che introducono segni epigenetici) ed "erasers" ("gomme per cancellare", che rimuovono i segni epigenetici) che modulano l'espressione genica. Poiché i processi epigenetici sono dinamici e reversibili, rappresentano una nuova frontiera di bersagli terapeutici per il trattamento anche dell'aterosclerosi.

■ Linee guida

La gestione del paziente iperteso nella pratica clinica

Nel 2017 l'American Heart Association in collaborazione con l'American College of Cardiology ha presentato la nuova edizione delle linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa. La rassegna si propone di presentare gli aspetti innovativi delle più recenti linee guida americane in confronto con quelle europee per fornire al clinico elementi utili per un controllo sempre più efficace della pressione arteriosa al fine di ridurre il rischio cardiovascolare globale.

■ Terapia di associazione

Il ruolo della terapia di associazione per il controllo lipidico in prevenzione secondaria

La recente disponibilità di associazioni ezetimibe/statine ad alta intensità fornisce nuove opportunità terapeutiche nel trattamento della sindrome coronarica anche nella fase acuta. Aggiungere ezetimibe in associazione precostituita risulta più efficace dell'aumento della dose di statina, con minore probabilità di effetti collaterali e maggiore aderenza alla terapia.

■ Nuovi farmaci

Acido bempedoico: dalla farmacologia agli studi clinici

L'acido bempedoico, il primo di una nuova classe di composti che, inibendo l'attività dell'ATP citrato liasi, riduce la sintesi cellulare del colesterolo e aumenta l'espressione del recettore LDL. Studi di fase 2 e 3 hanno confermato che il farmaco migliora il profilo lipidico nei pazienti con ipercolesterolemia. Studi di *outcome*, tuttora in corso, potranno chiarire se tali effetti si possano tradurre anche in un beneficio clinico, fornendo un'ulteriore opportunità terapeutica per raggiungere il *target* terapeutico nei casi di intolleranza alle statine.

■ Medicina, Scienza e Società

Il segreto di Lisa

Il ritratto della Gioconda nasconde forse il segreto della sua breve esistenza?

MECCANISMI DI MALATTIA

L'ATEROSCLEROSI È (ANCHE) UNA MALATTIA EPIGENETICA

Atherosclerosis is (also) an epigenetic disease

MAURIZIO ROMANO¹, FRANCISCO ERNESTO BARALLE²¹Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Trieste;²Fondazione Italiana Fegato-Onlus, Bldg. Q, AREA Science Park, Trieste

SUMMARY

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease that leads to acute cardiovascular events. Despite the efforts to characterize the underlying mechanisms, understanding its complex pathogenesis remains a crucial point for the prevention of cardiovascular diseases (CVDs), still leading cause of mortality worldwide. The crucial role of epigenetic changes in controlling gene expression has been demonstrated in several diseases, such as cancer and inflammatory disorders. Over the last decade, overwhelming evidence support the implication of epigenetic processes (such as DNA methylation, histone modifications and non-coding RNAs) in the development, progression and vulnerability of plaque. Altogether these studies highlight the potential application of epigenetic drugs for the treatment of atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, inflammation, epigenetics, DNA methylation, histone modification, epigenetic drugs.

Introduzione

Lo sviluppo e la rottura delle placche intimali (ateromi) nelle arterie di medio e grosso calibro sono correlati con l'insorgenza delle patologie coronarica e cerebrovascolare e rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità in tutto il mondo (43, 44, 54). È ormai assodato che l'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica (32, 45). L'alterazione della

permeabilità endoteliale favorisce l'accumulo di lipidi ossidati nella tonaca intima che richiama in quella sede macrofagi ed altre cellule che attivano una risposta infiammatoria cronica che influenza la crescita e l'evoluzione delle placche (52). La comprensione dei meccanismi che regolano comparsa ed evoluzione dell'ateroma è cruciale per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche (33). In questo ambito, è interessante notare come un numero crescente di studi stia dimostrando il coinvolgimento di meccanismi epigenetici nella patogenesi dell'aterosclerosi (28, 38, 56, 62).

L'epigenetica è una branca della biologia molecolare che studia le modificazio-

Indirizzo per la corrispondenza

Francisco E. Baralle, MD, PhD
E-mail: baralle@fegato.it

Maurizio Romano, Ph.D.
E-mail: mromano@units.it

ni dell'espressione genica dipendenti da eventi che non modificano il patrimonio genomico individuale in maniera permanente. Essa è coinvolta nella regolazione di molti processi cellulari come l'inattivazione del cromosoma X nei mammiferi euteriani e nei marsupiali, nel differenziamento cellulare e nel silenziamento dei transposoni (11, 16). I meccanismi epigenetici responsabili della regolazione dell'espressione genica sono la metilazione del DNA, la metilazione ed acetilazione degli istoni, e gli RNA non codificanti. Nell'uomo, sono stati identificati un centinaio di geni sottoposti ad *imprinting genomico* (5). Questo viene prima cancellato nelle cellule germinali, e poi ristabilito principalmente in base al sesso dell'individuo (5). È interessante notare come i fenomeni epigenetici possano essere attivati in risposta a stimoli ambientali, nutrizionali o cronologici, come ritmo circadiano ed invecchiamento. Infine, i meccanismi epigenetici possono causare anche l'insorgenza di malattie genetiche come la Sindrome di Prader-Willi oppure la Sindrome di Angelman (19, 27). Quindi, l'epigenetica permette di adattare la risposta cellulare agli eventi fisiologici in maniere dinamica e reversibile, aprendo la possibilità di identificare farmaci o trattamenti per modificarli. Un numero crescente di ricerche suffraga l'ipotesi che questi processi epigenetici siano coinvolti nell'inizio e nella progressione dell'aterosclerosi. Inoltre, i processi epigenetici, in particolare la modificazione del DNA e degli istoni, hanno specifici "writers" ("scrittori", che introducono segni epigenetici), ed "erasers" ("gomme per cancellare", che rimuovono i segni epigenetici) che modulano l'espressione genica. Poiché i processi epigenetici sono dinamici e reversibili, rappresentano una nuova frontiera di bersagli terapeutici anche per il trattamento dell'aterosclerosi (*Figura 1*).

Meccanismi epigenetici nell'aterosclerosi

Il complesso DNA ed istoni (H2A, H2B, H2B, H3 e H4) forma la cromatina, che è l'unità di base critica per la trascrizione/silenziamento genico, la trasduzione del segnale, la riparazione del DNA, la replicazione del DNA (30). La cromatina può subire un processo di rimodellamento passando da uno stato di condensazione molto compatto (eterocromatina) ad uno stato di conformazione aperta (eucromatina), permettendo ai fattori di trascrizione nucleare oppure alle proteine di accedere al DNA e quindi di alterare l'espressione genica (30). Le modificazioni della cromatina, come la metilazione del DNA e la modificazione degli istoni, sono comuni nelle cellule dei mammiferi. La metilazione del DNA è un evento epigenetico che trasferisce covalentemente un gruppo metilico alle citosine, principalmente sul sito del dinucleotide CpG, causando la repressione trascrizionale. Al contrario, l'ipometilazione del DNA è comunemente osservata nei corpi genici e nelle regioni potenziatrici dei geni con trascrizione attiva (28). La modificazione istonica è un altro meccanismo importante di modificazione dello stato della cromatina che regola l'espressione genica a seconda degli effetti equilibrati di "scrittori" e "gomme" epigenetici (28). Studi recenti suggeriscono che la metilazione del DNA e le modificazioni istoniche (in particolare, metilazione ed acetilazione) giocano un ruolo importante nello sviluppo di varie forme di malattie cardiovascolari (18).

È ormai stato associato che stimoli patologici e fattori di rischio multipli contribuiscono alla complessità dell'aterosclerosi (*Figura 1*). Questi fattori includono i classici fattori di rischio cardiovascolare (iperlipidemia, iperglicemia, iperomoci-

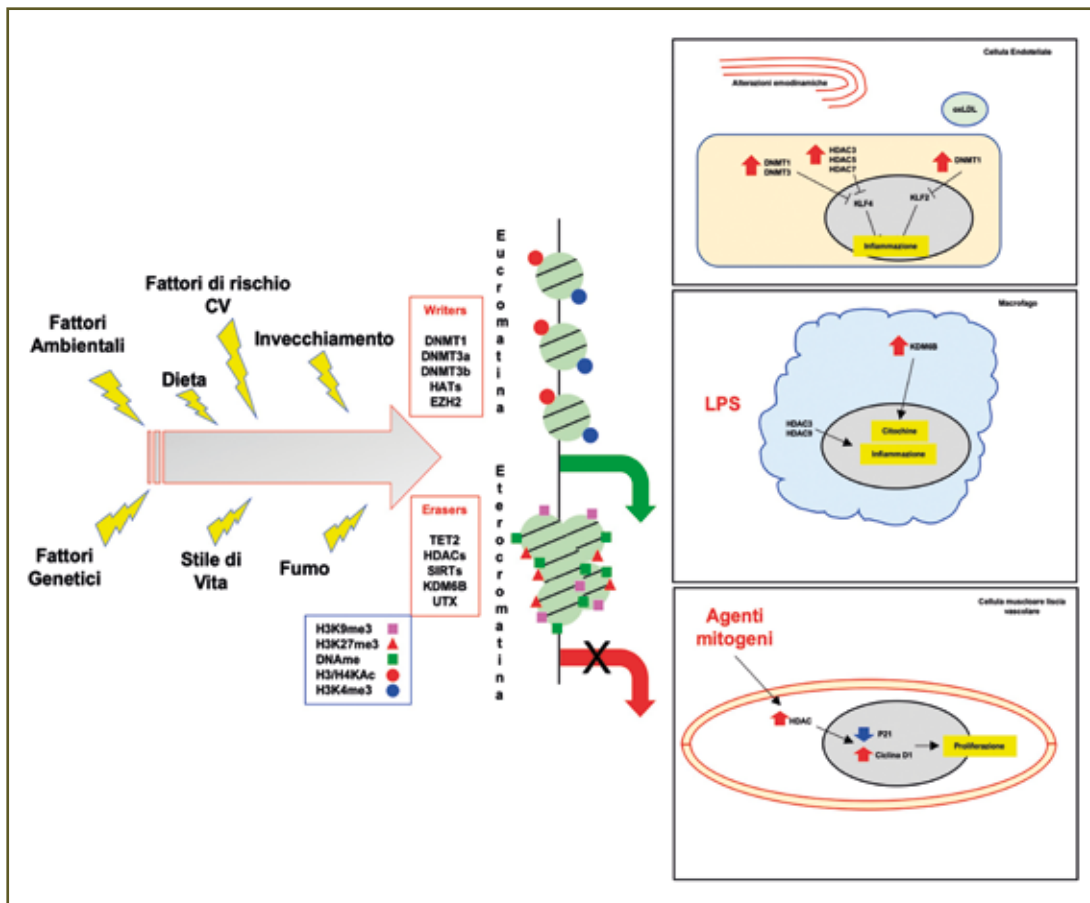


Figura I - Meccanismi e bersagli epigenetici nell'aterosclerosi. I meccanismi epigenetici, come la metilazione del DNA, la metilazione degli istoni e l'acetilazione degli istoni, sono coinvolti nello sviluppo dell'aterosclerosi. Altre forme di modificazioni degli istoni, come fosforilazione, SUMOilazione, ubiquitinazione, e ADP-ribosilazione, così come RNA non codificanti non sono descritti in questa figura. Molteplici stimoli fisiologici, patologici e fattori di rischio (alterazione delle forze emodinamiche, i fattori di rischio cardiovascolare, fumo di sigaretta, fattori alimentari, ambientali, e l'invecchiamento) sono noti regolatori epigenetici che contribuiscono allo sviluppo dell'aterosclerosi. Le modificazioni del DNA e degli istoni vengono esercitate attraverso gli effetti combinati di specifici "writers" (scrittori) ed "erasers" (gomme) dei marcatori epigenetici. Azioni combinate dei writers ed erasers epigenetici determinano lo stato di "apertura" (eucromatina) o "chiusura" (eterocromatina) della cromatina ed il risultato finale dell'espressione genica.

Nelle cellule endoteliali vascolari, l'alterazione del flusso sanguigno laminare e le lipoproteine ossidate a bassa densità (oxLDL) regolano le metiltransferasi del DNA (DNMTs) e le deacetilasi dell'istone (HDACs), che poi reprimono l'espressione dei fattori trascrizionali KLF4 e KLF2.

Il Lipopolisaccaride (LPS) induce nei macrofagi l'espressione del gene KDM6B, che poi stimola la produzione di diverse citochine. Inoltre, le HDAC hanno molteplici ruoli nel controllo dell'infiammazione macrofagica. La regolazione della proliferazione vascolare delle cellule muscolari lisce è controllata dalle HDACs. In seguito all'esposizione ad agenti mitogeni, i livelli di HDAC si elevano e stimolano la proliferazione aumentando i livelli di Cyclin D1 e diminuendo i livelli di P21.

Abbreviazioni: CV, cardiovascolare; DNAm, metilazione del DNA; DNMT, metiltransferasi del DNA; EZH2, Enhancer of zeste homolog 2; H3K4me3, istone 3 lisina 4 trimetilazione; H3K9me3, istone 3 lisina 9 trimetilazione; H3K27me3, istone 3 lisina 27 trimetilazione; HATs, istone acetiltransferasi; HDAC, istone deacetilasi; H3/H4KAc, istone 3 e istone 4 lisina acetilazione; KDM6B, Lysine Demetilasi 6B; Me3, trimetilazione; SIRT, sirtuin; TET2, Ten-Eleven Translocation 2.

steinemia e stress psicologico), alterazioni emodinamiche, e poi fattori ambientali tra cui spiccano il fumo di sigaretta, alimentazione e microbiota intestinale (13, 26, 53). Tra questi, ad esempio, il fumo ha un forte effetto sulla metilazione del DNA su scala genomica, anche dopo l'eventuale cessazione del fumo (7, 15, 40). La metilazione del DNA è catalizzata dalla metiltransferasi del DNA 1 (DNMT1), 3a (DNMT3a) e 3b (DNMT3b), ed è contrastata dalle diossigenasi della metil-citosina appartenenti alla famiglia TET (Ten-Eleven-Translocation, TET1, 2 e 3). Il ruolo della metilazione del DNA nell'aterosclerosi mediato dalle DNMT1 e DNMT3a è stato confermato a più riprese (1, 17, 23). Studi in vitro suggeriscono che la metilazione del DNA è regolata da vie di segnalazione attivate dall'infiammazione (*Figura 1*). Ad esempio, l'esposizione delle cellule endoteliali HUVEC a stimoli proinfiammatori, come le LDL ossidate (oxLDL), causa un aumento dei livelli della proteina DNMT1 ed è associato alla metilazione del promotore del gene Krüppel-like factor 2 (KLF2) (31, 41, 60). Questo gene appartiene ad una famiglia di fattori trascrizionali antinfiammatori, e la sua repressione favorisce l'infiammazione endoteliale pro-aterogena (31, 60). L'effetto delle oxLDL sulla metilazione del gene KLF2 potrebbe essere invertito trattando le cellule endoteliali con 5-azacitidina (5-AZA), un analogo chimico della citosina che blocca l'attività delle DNA-metiltransferasi. Inoltre, è stato dimostrato che l'alterazione del flusso laminare può modificare la metilazione del DNA sortendo un possibile effetto pro-aterogeno. Infatti, riproducendo le alterazioni del flusso laminare su cellule endoteliali in coltura, si è osservato un incremento dei livelli di DNMT1 e DNMT3A e, di conseguenza, ipermetilazione del loro genoma (25, 65). In particolare, la sovraespressio-

ne di DNMT3A è stata associata all'ipermetilazione del promotore del gene KLF4 ed a un aumento dell'infiammazione vascolare (25) (*Figura 1*). Inoltre, è stata osservata ipermetilazione globale del DNA nei linfociti periferici dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari ed è stata associata alla promozione dell'attività infiammatoria delle cellule immunitarie innate (48, 49).

È stato osservato che iniezioni intraperitoneali di 5-AZA hanno ridotto il carico di lesioni aterosclerotiche in modelli murini knockout per il recettore delle LDL (Ldlr^{-/-}) (6). Pertanto, il targeting delle vie di metilazione del DNA può rappresentare una strada promettente per la terapia dell'aterosclerosi, similmente a quanto si sta verificando per il trattamento di alcune forme di leucemia con agenti ipometilanti (2, 47) (*Tabella 1*). Tuttavia, sono necessari ulteriori lavori per caratterizzare meglio le alterazioni della metilazione del DNA potenzialmente correlate con la patogenesi dell'aterosclerosi e per capire se il trattamento con gli inibitori della DNMT abbia effetti diversi in fasi distinte della malattia. D'altra parte, ci sono studi che suffragano l'ipotesi che l'enzima TET2 abbia un ruolo protettivo verso lo sviluppo di aterosclerosi, contrastando l'infiammazione attraverso la repressione dell'espressione delle citochine proinfiammatorie (14, 22). È interessante notare come il blocco dell'espressione nella linea ematopoietica o mieloide-specifica della proteina TET2 sia associato con un aggravamento dell'insufficienza cardiaca, attraverso l'attivazione della via di trasduzione del segnale dipendente da NLRP3 (46). Inoltre, uno studio recente su un modello di topi carenti di apolipoproteina E (ApoE^{-/-}) ha confermato che la sovraespressione di TET2 contrasta lo sviluppo dell'aterosclerosi (mentre il suo silenziamento la favorisce), attraverso la modulazione dell'autofagocitosi

Beclin1-dipendente (42). Questi risultati hanno suggerito che anche TET2 possa rappresentare un obiettivo per il trattamento dell'aterosclerosi. Tuttavia, è anche interessante notare come studi recenti non abbiano trovato prove di associazione tra l'emopoiesi clonale indotta da TET2/DNMT3A con malattie cardiovascolari. Va però considerato che sia l'emopoiesi clonale che le malattie cardiovascolari sono condizioni che si associano in maniera importante con l'esposizione al fumo (non sempre considerata negli studi finora pub-

blicati) e sono fortemente correlate all'età (21, 66). Il processo di invecchiamento di un individuo non rispecchia unicamente gli anni trascorsi: anche la dieta, lo stile di vita, l'ambiente e la genetica giocano ruoli importanti. Sulla base di queste considerazioni, questi risultati devono essere interpretati con la dovuta cautela in quanto il numero di individui esaminati era esiguo.

Un secondo importante meccanismo epigenetico è rappresentato dalle modificazioni istoniche (metilazione e acetilazione), che risentono, tra l'altro, del tipo

Tabella I - Farmaci epigenetici ed applicazioni cliniche attuali.

Classe		Composto	Malattia e Fase <i>Clinical Trial</i>
Inibitori DNA metiltransferasi (DNMT)			
	Analoghi Nucleosidici	Azacitidine	AML ^f , MDS ^f , CMML ^f , Tumori solidi ⁱ
		Decitabine	AML ^f , MDS ^f , CMML ^f , Tumori solidi ⁱ
		Guadecitabine (SGI-110)	AML ^f , MDS ^f
		Thio-2'-deoxycytidine (TdCyd)	Tumori solidi ⁱ
	Analoghi Non-Nucleosidici	Hydralazine	Ipertensione ^f , Tumori polmonari ⁱ , Rene policistico ⁱ
		MG98	Tumori solidi ⁱ
Inibitori Istone Deacetilasi (HDACi)		Vorinostat (SAHA)	CTCL ^f
			Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) ⁱⁱ
			Neimann-Pick disease ^{iv}
		Valproate	Toxoplasmosi ^{iv} , schizofrenia ^{iv} , Glycogen storage disease tipo V ⁱⁱ , CLL ^{i/ii} , Metastasi cerebrali ⁱ
		Romidepsin	CTCL ^f , Tumori solidi ^f , Linfomi ⁱⁱ
Inibitori Metilazione Istonica		EPZ-5676	Leucemia ⁱ
			AML ^f , ALL ^f
Inibitori del Bromodominio (BET)		JQ1	Tumori: polmone, seno, prostata, colon, fegato
		RVX208	Diabete ⁱⁱ , Aterosclerosi ⁱⁱ , Coronaropatie ⁱⁱ , Dislipedime ^{iv} , Malattie cardiovascolari ^{iv}

Abbreviazioni: f, FDA approved; I, Fase I; II, Fase II; III, Fase III; IV, Fase IV, AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; CTCL, cutaneous T cell lymphoma; CLL, chronic lymphocytic leukemia; MLL, mixed lineage leukemia.

cellulare (24). La di-metilazione dell'istone H3 sulla lisina 9 (H3K9me2) e la tri-metilazione sulla lisina 27 (H3K27me3) sono segni epigenetici di silenziamento, causando la formazione di eterocromatina. Al contrario, l'acetilazione dell'istone H4 sulla Lisina 16 (H4K16ac) e la trimetilazione dell'istone H3 sulla Lisina 4 (H3K4me3) favoriscono la formazione dell'eucromatina, ed attivano la trascrizione genica (50, 51, 63). Il ruolo delle acetiltransferasi e delle deacetilasi istoniche (HDAC, comprese le sirtuine) nell'aterosclerosi è stato oggetto di studi recenti (64). Sembra che il gene EZH2, coinvolto nella patogenesi delle mielodisplasie, giochi un ruolo importante anche nell'aterosclerosi. Infatti, la sovraespressione di questo gene in topi ApoE-/- favorisce lo sviluppo dell'aterosclerosi. Il meccanismo è associato alla promozione della metilazione del gene trasportatore ATP-binding cassette A1 (ABCA1) DNMT1-dipendente, che favorisce l'accumulo di colesterolo nei macrofagi, promuovendo la formazione di cellule schiumose (35, 57).

Pertanto, considerando la disponibilità di diversi inibitori specifici dell'EZH2 in studi clinici per potenziali terapie antitumorali (29), sarà interessante verificare se questi inibitori dell'EZH2 possano conferire protezione nei confronti dell'aterosclerosi nei modelli animali disponibili.

Infine, miRNA e RNA lunghi non codificanti (lncRNA) stanno emergendo come importanti regolatori epigenetici alla base delle malattie cardiovascolari. I miRNA sono coinvolti sia nella metilazione del DNA che in diverse modificazioni degli istoni (37). Diversi studi hanno dimostrato che gli lncRNA coordinano molti processi regolatori epigenetici che includono modificazioni della cromatina, la metilazione del DNA, la stabilità dell'mRNA e di altri RNA non codificanti (3, 4, 34, 55, 58), po-

tenzialmente associati con la patogenesi dell'aterosclerosi (12). Va sempre tenuto in considerazione che i meccanismi epigenetici non sono indipendenti, ma si influenzano reciprocamente e regolano cooperativamente l'espressione genica nelle cellule vascolari (9, 36).

Potenziale terapeutico cardiovascolare dei farmaci epigenetici

Il coinvolgimento dei meccanismi epigenetici dell'aterosclerosi suggerisce la possibilità di impiegare i farmaci epigenetici attualmente disponibili (o svilupparne di nuovi) per il trattamento dei vari stadi dell'aterosclerosi. Alcuni di questi farmaci epigenetici sono già ampiamente utilizzati nella terapia del cancro o in studi clinici correlati al cancro, come gli inibitori HDAC, i composti che attivano la sirtuina (come il resveratrolo), gli inibitori della metilazione del DNA (come l'azacitidina ed i suoi analoghi nucleosidici), e gli inibitori della metilazione degli istoni (come gli inibitori dell'EZH2) (*Tabella 1*). Tra questi farmaci epigenetici, gli inibito-

Tabella 2 - Farmaci epigenetici che contrastano l'aterosclerosi.

Farmaco	Categoria Epigenetica
Vitamina C	Attivatore TET2
Azacitidina	Inibitore DNMT
Statine	Inibitore EZH2
SAHA	Inibitore HDAC
Quercetina	Inibitore DNMT
Curcumina	Modulatore ad ampio spettro
EGCG	Inibitore DNMT
Resveratrolo	Attivatore SIRT1

Abbreviazioni: DNMT, DNA methyltransferase; EGCG, epigallocatechin gallate; EZH2, enhancer of zeste homolog 2; HDAC, histone deacetylase; SAHA, suberoylanilide hydroxamic acid; SIRT1, sirtuin 1; TET2, Tet-methylcytosine dioxygenase 2.

ri HDAC (come l'acido idrossimico suberoililide), la decitabina, ed altri hanno già dimostrato la loro efficacia preclinica nell'attenuare l'aterosclerosi sperimentale (10,39,59). Tuttavia, bisogna tenere conto che alcuni di questi farmaci (come l'azacitidina) possono avere effetti tossici sul lungo termine, per cui andrà valutata la posologia per il trattamento di una malattia cronica come l'aterosclerosi.

Alcuni integratori nutrizionali/fitochimici antiaterosclerotici (come il resveratrolo, la curcumina e l'epigallocatechina gallato) si sono dimostrati promettenti nella modulazione degli enzimi epigenetici nelle cellule vascolari e nell'aterosclerosi (8). È stato dimostrato che le statine riducono l'espressione di EZH2 nelle cellule tumorali (20). Inoltre, è stato segnalato che la vitamina C promuove la demetilazione del DNA mediata da TET (61) (*Tabella 2*).

In conclusione, bisogna ricordare che i diversi tipi di cellule vascolari esprimono in modo diverso le varie isoforme di enzimi "writers" ed "erasers" e che la funzione dell'isoforma specifica può variare a seconda del tipo di cellule. Quindi, l'eventuale trattamento dell'aterosclerosi con farmaci epigenetici dovrà tener conto anche dell'isoforma dell'enzima specifico, nel tipo specifico di cellula endoteliale.

Conclusioni

Considerando che la metilazione del DNA appare frequentemente in sinergia con la modificazione degli istoni, e che le modifiche epigenetiche sono dipendenti da eventi ambientali, nutrizionali e sono legate anche all'invecchiamento, la caratterizzazione del ruolo dell'epigenetica nella patogenesi della aterosclerosi è ancora un processo difficile da realizzare. Fortunatamente, i progressi tecnici negli approcci di biologia dei sistemi come il sequenziamento totale dell'RNA (RNA-seq), RNA-seq a cellule singole, ChIP-seq ed il profilo di metilazione del DNA permetteranno di accumulare ulteriori informazioni e strumenti preziosi per comprendere meglio le alterazioni epigenetiche nell'aterosclerosi.

Alla luce del coinvolgimento dei meccanismi epigenetici in tutte gli stadi dell'aterosclerosi, possiamo prevedere che l'era della terapia epigenetica per questa malattia non è troppo lontana. Sarà possibile identificare terapie per l'aterosclerosi alternative o complementari a quelle esistenti. Pertanto, possiamo prevedere che, nei prossimi anni, un numero crescente di farmaci epigenetici sarà riproposto o sviluppato per il trattamento dell'aterosclerosi.

RIASSUNTO

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica che porta ad eventi cardiovascolari acuti. Nonostante gli sforzi per caratterizzare i meccanismi coinvolti, la comprensione della sua complessa patogenesi rimane alla base della prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD), che restano la principale causa di mortalità a livello mondiale. Il ruolo critico dei cambiamenti epigenetici nel controllo dell'espressione genica è stato dimostrato in diverse patologie, come cancro e malattie infiammatorie. Nell'ultimo decennio, si stanno accumulando numerose evidenze relative al coinvolgimento di processi epigenetici come la metilazione del DNA, le modifiche istoniche e gli RNA non codificanti nello sviluppo, progressione e vulnerabilità della placca, evidenziando la possibilità di sviluppare e impiegare farmaci epigenetici per le terapie cardiovascolari.

Parole chiave: Aterosclerosi, infiammazione, epigenetica, metilazione del DNA, modifica degli istoni, farmaci epigenetici.

Bibliografia

1. Aavik E, Babu M, Ylä-Herttuala S. DNA methylation processes in atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*. 2019; 281: 168-179.
2. Agrawal K, Das V, Vyas P, Hajdúch M. Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs - A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacol Ther*. 2018; 188: 45-79.
3. Andreou I, Sun X, Stone PH, Edelman ER, Feinberg MW. miRNAs in atherosclerotic plaque initiation, progression, and rupture. *Trends Mol Med*. 2015; 21: 307-318.
4. Aryal B, Rotllan N, Fernández-Hernando C. Noncoding RNAs and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16: 407.
5. Bajrami E, Spiroski M. Genomic Imprinting. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016; 4: 181.
6. Cao Q, Wang X, Jia L, Mondal AK, Diallo A, Hawkins GA, et al. Inhibiting DNA Methylation by 5-Aza-2'-deoxycytidine Ameliorates Atherosclerosis Through Suppressing Macrophage Inflammation. *Endocrinology*. 2014; 155: 4925-4938.
7. de Carvalho LSF. Smoking-epigenetics interaction: What do microRNAs tell us about susceptibility to atherosclerotic disease in smokers? *Atherosclerosis*. 2017; 263: 309-310.
8. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Treatment of cardiovascular pathology with epigenetically active agents: Focus on natural and synthetic inhibitors of {DNA} methylation and histone deacetylation. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 66-82.
9. Dunn J, Simmons R, Thabet S, Jo H. The role of epigenetics in the endothelial cell shear stress response and atherosclerosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 67: 167-176.
10. Dunn J, Thabet S, Jo H. Flow-Dependent Epigenetic {DNA} Methylation in Endothelial Gene Expression and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35: 1562-1569.
11. Evsikov A V, Marín de Evsikova C. Friend or Foe: Epigenetic Regulation of Retrotransposons in Mammalian Oogenesis and Early Development. *Yale J Biol Med*. 2016; 89: 487-497.
12. Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA Regulation of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118: 703-720.
13. Forkosh E, Ilan Y. The heart-gut axis: new target for atherosclerosis and congestive heart failure therapy. *Open Hear*. 2019; 6 e000993.
14. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science (80)*. 2017; 355: 842-847.
15. Gao X, Jia M, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H. DNA methylation changes of whole blood cells in response to active smoking exposure in adults: a systematic review of DNA methylation studies. *Clin Epigenetics*. 2015; 7: 113.
16. Gendrel A-V, Heard E. Noncoding RNAs and Epigenetic Mechanisms During X-Chromosome Inactivation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014; 30: 561-580.
17. Greißel A, Culmes M, Napieralski R, Wagner E, Gebhard H, Schmitt M, et al. Alternation of histone and DNA methylation in human atherosclerotic carotid plaques. *Thromb Haemost*. 2015; 114: 390-402.
18. van der Harst P, de Windt LJ, Chambers JC. Translational Perspective on Epigenetics in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 590-606.
19. Iglesias-Platas I, Monk D. Nongenomic regulation of gene expression. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28: 521-528.
20. Ishikawa S, Hayashi H, Kinoshita K, Abe M, Kuroki H, Tokunaga R, et al. Statins inhibit tumor progression via an enhancer of zeste homolog 2-mediated epigenetic alteration in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2014; 135: 2528-2536.
21. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2488-2498.
22. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 111-121.
23. Jiang D, Sun M, You L, Lu K, Gao L, Hu C, Wu S, et al. DNA methylation and hydroxymethylation are associated with the degree of coronary atherosclerosis in elderly patients with coronary heart disease. *Life Sci*. 2019; 224: 241-248.
24. Jiang W, Agrawal D, Boosani C. Cell specific histone modifications in atherosclerosis (Review). *Mol Med Rep*. 2018.
25. Jiang YZ, Jiménez JM, Ou K, McCormick ME, Zhang L Di, Davies PF. Hemodynamic disturbed flow induces differential DNA methylation of endothelial Kruppel-like factor 4 promoter in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2014; 115: 32-43.
26. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 79-87.
27. Kalish JM, Jiang C, Bartolomei MS. Epigenetics and imprinting in human disease. *Int J Dev Biol*. 2014; 58: 291-298.
28. Khyzha N, Alizada A, Wilson MD, Fish JE. Epigenetics of Atherosclerosis: Emerging Mechanisms.

- nisms and Methods. *Trends Mol Med*. 2017; 23: 332-347.
29. Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med*. 2016; 22: 128-134.
30. Kouzarides T. Chromatin Modifications and Their Function. *Cell*. 2007; 128: 693-705.
31. Kumar A, Kumar S, Vikram A, Hoffman TA, Naqvi A, Lewarchik CM, et al. Histone and DNA methylation-mediated epigenetic downregulation of endothelial Kruppel-like factor 2 by low-density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 1936-1942.
32. Leoni M, Gorini A. [Atherosclerosis, chronic inflammation and oxidative stress in CKD]. *G Ital Nefrol*. 2017; 34 (Suppl 69): 142-149.
33. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its Resolution as Determinants of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*. 2014; 114: 1867-1879.
34. Liu Y, Zheng L, Wang Q, Hu Y-W. Emerging roles and mechanisms of long noncoding RNAs in atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2017; 228: 570-582.
35. Lv Y-C, Tang Y-Y, Zhang P, Wan W, Yao F, He P-P, et al. Histone Methyltransferase Enhancer of Zeste Homolog 2-Mediated ABCA1 Promoter DNA Methylation Contributes to the Progression of Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016; 11 e0157265.
36. Man H-SJ, Yan MS, Lee JJ, Marsden PA. Epigenetic determinants of cardiovascular gene expression: vascular endothelium. *Epigenomics*. 2016; 8: 959-979.
37. Morales S, Monzo M, Navarro A. Epigenetic regulation mechanisms of microRNA expression. *Biomol Concepts*. 2017; 8: 203-212.
38. Neele AE, Van den Bossche J, Hoeksema MA, de Winther MPJ. Epigenetic pathways in macrophages emerge as novel targets in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2015; 763: 79-89.
39. Nicorescu I, Dallinga GM, de Winther MPJ, Stroes ESG, Bahjat M. Potential epigenetic therapeutics for atherosclerosis treatment. *Atherosclerosis*. 2019; 281: 189-197.
40. Nielsen CH, Larsen A, Nielsen AL. DNA methylation alterations in response to prenatal exposure of maternal cigarette smoking: A persistent epigenetic impact on health from maternal life-style? *Arch Toxicol*. 2016; 90: 231-245.
41. Patel R, Varghese JF, Singh RP, Yadav UCS. Induction of endothelial dysfunction by oxidized low-density lipoproteins via downregulation of Erk-5/Mef2c/KLF2 signaling: Amelioration by fisetin. *Biochimie*. 2019; 163: 152-162.
42. Peng J, Yang Q, Li A-F, Li R-Q, Wang Z, Liu L-S, et al. Tet methylcytosine dioxygenase 2 inhibits atherosclerosis via upregulation of autophagy in ApoE-/- mice. *Oncotarget*. 2016; 7: 76423-76436.
43. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*. 2008; 451(7181):904-913.
44. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014; 5: 927-946.
45. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018; 276: 98-108.
46. Sano S, Oshima K, Wang Y, MacLauchlan S, Katanasaka Y, Sano M, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 875-886.
47. Sato T, Issa J-PJ, Kropf P. DNA Hypomethylating Drugs in Cancer Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7: a026948.
48. Sharma P, Garg G, Kumar A, Mohammad F, Kumar SR, Tanwar VS, et al. Genome wide DNA methylation profiling for epigenetic alteration in coronary artery disease patients. *Gene*. 2014; 541: 31-40.
49. Sharma P, Kumar J, Garg G, Kumar A, Patowary A, Karthikeyan G, et al. Detection of Altered Global DNA Methylation in Coronary Artery Disease Patients. *DNA Cell Biol*. 2008; 27: 357-365.
50. Smith E, Shilatifard A. The Chromatin Signaling Pathway: Diverse Mechanisms of Recruitment of Histone-Modifying Enzymes and Varied Biological Outcomes. *Mol Cell*. 2010; 40: 689-701.
51. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000; 403: 41-45.
52. Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015; 209: 13-22.
53. Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology*. 2015; 148: 1107-1119.
54. Townsend N. Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease [Internet]. In R. Vasan & DS, editor. *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. Elsevier. 248-257.
55. Wang Y, Song X, Li Z, Liu B. Long non-coding RNAs in coronary atherosclerosis. *Life Sci*. 2018; 211: 189-197.
56. Wierda RJ, Geutskens SB, Jukema JW, Quax PHA, van den Elsen PJ. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation. *J Cell Mol Med*. 2010; 14: 1225-1240.

57. Xiaoling Y, Li Z, ShuQiang L, Shengchao M, Anning Y, Ning D, et al. Hyperhomocysteinemia in ApoE^{-/-} Mice Leads to Overexpression of Enhancer of Zeste Homolog 2 via miR-92a Regulation. *PLoS One*. 2016; 11: e0167744.
58. Xu S, Kamato D, Little PJ, Nakagawa S, Pelisek J, Jin ZG. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2019; 196: 15-43.
59. Xu Y, Xu S, Liu P, Koroleva M, Zhang S, Si S, Jin ZG. Suberanilohydroxamic Acid as a Pharmacological Kruppel-Like Factor 2 Activator That Represses Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
60. Yan Z, Deng Y, Jiao F, Guo J, Ou H. Lipopolysaccharide Downregulates Kruppel-Like Factor 2 (KLF2) via Inducing DNMT1-Mediated Hypermethylation in Endothelial Cells. *Inflammation*. 2017; 40: 1589-1598.
61. Yin R, Mao S-Q, Zhao B, Chong Z, Yang Y, Zhao C, et al. Ascorbic Acid Enhances Tet-Mediated 5-Methylcytosine Oxidation and Promotes {DNA} Demethylation in Mammals. *J Am Chem Soc*. 2013; 135: 10396-10403.
62. Zhang B-K, Lai X, Jia S-J. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective. *Discov Med*. 2015; 19: 73-80.
63. Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev*. 2001; 15: 2343-2360.
64. Zheng X, Zhou T, Wang X-A, Tong X, Ding J. Histone deacetylases and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015; 240: 355-366.
65. Zhou J, Li Y-S, Wang K-C, Chien S. Epigenetic Mechanism in Regulation of Endothelial Function by Disturbed Flow: Induction of DNA Hypermethylation by DNMT1. *Cell Mol Bioeng*. 2014; 7: 218-224.
66. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017; 130: 742-752.

LINEE GUIDA

LA GESTIONE DEL PAZIENTE IPERTESO NELLA PRATICA CLINICA ALLA LUCE DELLE PIÙ RECENTI LINEE GUIDA AMERICANE SUL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA EUROPEE

**The management of the hypertensive patient
in clinical practice in the light of the most
recent American guidelines on the treatment
of high blood pressure in comparison
with European guidelines**

**ALLEGRA BATTISTONI, ALBERTO MICHIELON, GAETANO MARINO,
ARMANDO FERRERA, RAFFAELE FALCO, CARMINE SAVOIA**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma*

SUMMARY

In 2017, the American Heart Association, in collaboration with the American College of Cardiology, published the new edition of the guidelines on the management of patients suffering from high blood pressure. Compared to previous editions, this document proposes updates on recommendations based on classes and levels of evidence and derived from the most recent evidence provided by important randomized trials and observational studies. Some of the propositions and recommendations provided by this edition differ profoundly from the most recent European guidelines of 2018.

Indirizzo per la corrispondenza

Carmine Savoia,
E-mail: carmine.savoia@uniroma1.it

In particular, the American guidelines define arterial pressure values as normal $<120/80$ mmHg, while the threshold for the diagnosis of arterial hypertension is now indicated for arterial pressure values $\geq 130/80$ mmHg. Furthermore, incorporating data from the Systolic Intervention Blood Pressure Trial, the guidelines recommend a new more “aggressive” pressure target ($<130/80$ mmHg) to be achieved with anti-hypertensive treatment in most patients, regardless of age. The European guidelines instead confirm the definition of hypertension for values $\geq 140/90$ mmHg, with differentiated targets in relation to the type and age of the patients, suggesting however to reach values not lower than $120/70$ mmHg. This review aims to address the most innovative aspects of the guidelines proposed by the American Heart Association in collaboration with the American College of Cardiology, also in order to provide meaningful comparative data with those issued in 2018 by the European Hypertension Society in collaboration with the European Society of Cardiology.

Keywords: *Arterial hypertension, cardiovascular risk, blood pressure target, combination therapy.*

Introduzione

Nel 2010 l'ipertensione arteriosa è stata riconosciuta come la principale causa di morte e di disabilità in tutto il mondo (1). In particolare, fattori di rischio cardiovascolare (CV), l'ipertensione è responsabile del maggior numero di decessi per cause CV negli Stati Uniti, più di qualsiasi altro fattore di rischio CV modificabile ed è risultata seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio modificabile per mortalità per qualsiasi causa (2). Nella popolazione globale, è significativamente elevato il rischio attribuibile all'ipertensione arteriosa di incorrere in complicanze CV quali la cardiopatia ischemica, l'ictus cerebrale e l'insufficienza renale cronica. Dati dello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), condotto sulla popolazione generale, indicano che il 25% degli eventi CV (inclusi la cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, ictus o insufficienza cardiaca) è attribuibile all'ipertensione arteriosa. Pertanto, il Global Burden of Disease (GBD) ha recentemente ribadito che l'ipertensione arteriosa è verosimilmente il più importante fattore di rischio per morbidità e mortalità a livello globale (3). Le complicanze dell'ipertensione arteriosa incidono pertanto in maniera rilevan-

te sulla spesa sanitaria nei paesi occidentali (4). Infatti, il costo diretto e indiretto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e delle complicanze ad essa correlate è stato calcolato pari a circa 51,2 miliardi di dollari per il biennio 2012-2013 e si stima che il costo diretto totale possa aumentare a 200 miliardi di dollari entro il 2030. Nonostante le strategie di prevenzione e sensibilizzazione condotte a livello mondiale e i piani strategici nazionali, inclusi gli interventi mirati su specifici sottogruppi di individui ad alto rischio, la prevalenza di questa malattia a livello mondiale è ancora elevata, stimata superiore a 1,13 miliardi di persone affette (2), e il tasso di controllo della pressione arteriosa (PA), inteso come valori $<140/90$ mmHg, è generalmente non ottimale, pur tenendo conto della differenza per singoli Paesi (5). In Italia, grazie all'ambizioso impegno delle società scientifiche e degli esperti nel settore, i dati più recentemente disponibili attestano come il controllo pressorio dei pazienti con diagnosi di ipertensione sia aumentato dal 25% ad oltre il 60% in soli 4 anni (6).

Nonostante la dimensione del problema, la gestione clinica dei pazienti ipertesi può differire in relazione ai singoli Paesi. Pertanto, le società scientifiche internazionali aggiornano periodicamente le rac-

comandazioni sulla gestione dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa al fine di fornire indicazioni basate sulle evidenze scientifiche di trial clinici e/o consensus di esperti, quale strumento che ogni medico possa utilizzare nella pratica clinica quotidiana. Dopo più di 10 anni dalla pubblicazione delle precedenti linee guida, nel 2017 l'American Heart Association (AHA) in associazione con L'American College of Cardiology (ACC) hanno pubblicato l'ultima versione delle linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa (2) che aggiornano le precedenti raccomandazioni e colmano anche alcune aree di incertezza delle precedenti raccomandazioni sulla gestione del paziente iperteso, inclusa l'ultima edizione del Joint National Committee (JNC 7) (7) del 2004 ed il controverso rapporto del panel JNC 8 del 2014 (8). Le raccomandazioni delle linee guida ACC/AHA 2017 si basano su un'ampia varietà di dati derivati da trial randomizzati, studi epidemiologici, meta-analisi e, in casi selezionati, dal parere di esperti. In particolare, le raccomandazioni delle linee guida americane hanno incorporato i risultati dei trial ACCORD (9) e SPRINT (10) soprattutto per quanto riguarda i suggerimenti sulla misurazione della PA e i nuovi *target* pressori. Questa edizione delle linee guida americane utilizza classi di raccomandazioni e livelli di evidenza in base alla tipologia e solidità delle fonti (studi clinici randomizzati e di dimensioni più o meno ampie o consensus di esperti), in maniera del tutto simile alle linee guida europee della Società Europea di Ipertensione (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2018 (11). Le principali innovazioni rispetto alle edizioni precedenti includono la ridefinizione della soglia dell'ipertensione arteriosa intesa come $PA \geq 130/80$ mmHg (precedentemente considerata $\geq 140/90$ mmHg), la riduzione del *target* pressorio

a $PA < 130/80$ mmHg per diverse tipologie di pazienti, incluso il paziente anziano con l'individuazione di *target* non meno ambiziosi per questa categoria di pazienti (2). Inoltre, le linee guida ACC/AHA 2017 pongono più enfasi su diverse tematiche tra cui: l'introduzione della stima del rischio CV al fine di decidere l'iter terapeutico, per cui è suggerito che soggetti a più alto rischio CV debbano ricevere un trattamento più aggressivo; gli interventi sullo stile di vita come strategia chiave per la gestione del paziente iperteso; l'implementazione di soluzioni a problemi pratici inerenti ai pazienti, medici e sistemi sanitari. Inoltre in questa edizione delle linee guida è stato posto l'accento sulla necessità di una corretta misurazione della PA nella pratica clinica e sull'impiego sempre più diffuso delle misurazioni della PA di tipo "out-of-office" incluse l'automisurazione domiciliare e il monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore.

La presente rassegna si focalizzerà sulle principali novità introdotte dalle ultime

Elenco degli argomenti trattati

- Definizione dei principali elementi di novità introdotti nelle nuove linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa dell'ACC/AHA e confronto con le linee guida ESC/ESH.
- Definizione dei nuovi valori soglia per la diagnosi di ipertensione arteriosa delle linee-guida americane e confronto con quelle europee.
- Analisi dell'introduzione della stima del rischio cardiovascolare a 10 anni come parametro per la gestione terapeutica dei pazienti ipertesi.
- Descrizione delle soglie di trattamento e dei *target* pressori a confronto tra le linee-guida americane ed europee.
- Confronto degli interventi terapeutici per il controllo della pressione arteriosa nei diversi contesti clinici.
- Analisi del follow-up proposto dalle linee-guida americane per i pazienti ipertesi a confronto con quello proposto dalle linee guida europee.
- Definizione delle possibili applicazioni cliniche e limitazioni delle linee-guida americane.

linee guida americane in confronto con le più recenti linee guida europee. L'articolo pertanto non vuole essere esaustivo sui singoli aspetti della gestione del paziente affetto da ipertensione arteriosa, per i quali si rimanda alla lettura integrale delle linee guida.

Classificazione dell'ipertensione arteriosa

Definizione di ipertensione arteriosa

La maggiore novità introdotta dalle linee guida dell'ACC/AHA del 2017 riguarda la soglia per la definizione di ipertensione arteriosa. Questa è stata ridotta a valori pressori $\geq 130/80$ mmHg. Secondo questa nuova definizione di ipertensione, il numero di adulti che richiederebbero di essere valutati e forse posti in trattamento farmacologico aumenterebbe di molti milioni nei soli Stati Uniti. Inoltre, questo nuovo valore sembra profondamente diverso dal valore suggerito dalle linee guida ESC/ESH del 2018 (11), in cui la soglia per definire l'ipertensione arteriosa rimane confermata per

valori $\geq 140/90$ mmHg (*Tabella 1*) e con le classi diagnostiche indicate dalle linee guida canadesi. Peraltro, secondo le ultime linee guida americane, livelli di PA $<120/80$ mmHg dovrebbero considerarsi normali mentre livelli di PA sistolica nel *range* 120-129 mmHg sarebbero elevati, in considerazione del fatto che la PA in quanto variabile continua si associa ad un aumento del rischio CV all'aumentare dei valori pressori. Pertanto, rimane controversa la questione relativa all'adozione di una soglia più alta o più bassa per la definizione di ipertensione arteriosa, anche perché vi sono elementi a supporto sia dell'una che dell'altra opzione. Le ragioni che favoriscono l'adozione di un valore soglia più elevato, come quello suggerito dalle linee-guida europee, includono le seguenti evidenze:

- 1) il beneficio del trattamento è maggiore per valori più alti di PA - se si considerano livelli di PA basale più bassi, l'evidenza del beneficio derivante dal trattamento si dimostra meno efficace;
- 2) nel trattamento di valori di PA più alti, eventuali effetti secondari della terapia

Tabella 1 - Classificazione dei valori pressori secondo le linee-guida ACC/AHA 2017 ed ESH/ESC 2018.

Classificazione	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
<i>ACC/AHA 2017</i>		
Normale	<120	<80
Elevata	120-129	≥ 80
- Ipertensione Stadio 1	130-139	80-89
- Ipertensione Stadio 2	≥ 140	≥ 90
<i>ESC/ESH 2018</i>		
Ottimale	<120	<80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
- Ipertensione grado I	140-159	90-99
- Ipertensione grado II	160-179	100-109
- Ipertensione grado III	≥ 180	≥ 110
- ipertensione sistolica isolata	≥ 140	<90

sarebbero facilmente compensati dai benefici.

D'altra parte, le ragioni che sembrano favorire l'adozione di un valore soglia inferiore per definire l'ipertensione arteriosa, come suggerito dalle linee guida americane includono le seguenti evidenze:

- 1) l'innalzamento dei valori di PA, anche per livelli considerati "normali", si associa ad un aumento del rischio di eventi avversi;
- 2) valori soglia più bassi aumentano la prevalenza della diagnosi di ipertensione, favorendo potenzialmente gli approcci non farmacologici, incluse le modifiche dello stile di vita;
- 3) l'evidenza proveniente da alcuni studi che una riduzione più ambiziosa della PA si traduca in maggiori benefici rispetto ad una riduzione moderata (13).

Misurazione della pressione arteriosa

Le linee-guida di ACC/AHA del 2017 sottolineano la necessità di ottenere letture della PA di qualità per evitare errori nella misurazione clinica, come ribadito anche dalle linee guida europee. In particolare, sottolineano l'importanza del riposo per il paziente prima della misurazione, l'uso di bracciali adeguati alla circonferenza del braccio e di apparecchi per la misurazione della PA validati e calibrati periodicamente e suggeriscono la ripetizione di almeno due determinazioni in separate occasioni (2). Le nuove linee guida americane forniscono anche raccomandazioni più esplicite per l'utilizzo della misurazione della PA "out-of-office". A differenza delle precedenti raccomandazioni e in maniera del tutto simile a quanto suggerito dalle linee guida europee, viene sottolineata la necessità di ricorrere al monitoraggio pressorio delle 24 ore o al diario pressorio domicilia-

re particolarmente per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa, per titolare la terapia anti-ipertensiva e per far diagnosi di ipertensione da camice bianco o di ipertensione mascherata (2).

Un aspetto controverso nella presente edizione delle linee guida ACC/AHA 2017 è quello relativo alle raccomandazioni in merito alla misurazione automatizzata della PA (MAPA). La MAPA è ottenuta con apparecchi automatici in assenza di osservatore ("unattended") nella stanza ed è stata adottata in alcuni studi come lo SPRINT, dove peraltro è stata utilizzata largamente, ma non in tutti i pazienti arruolati (10). Tuttavia in altre linee guida, come quelle canadesi più recenti, la MAPA è chiaramente raccomandata come tecnica preferenziale per la misurazione della PA clinica (12). Bisogna tuttavia precisare che nella pratica clinica quotidiana risulta spesso difficile applicare il metodo "unattended" principalmente per motivi logistici o organizzativi, pertanto rimane tuttora dibattuta la questione relativa a quale tipologia di misurazione della PA si debba adottare. Inoltre, va sottolineato che risulta anche difficile comparare i dati delle misurazioni ottenute negli studi clinici con questa tipologia di misurazione rispetto al metodo "attended" più diffusamente adottato nella pratica clinica, dal momento che i valori misurati con il primo metodo risultano mediamente più bassi rispetto a quelli comunemente utilizzati nella pratica clinica ambulatoriale.

Stima del rischio cardiovascolare globale

La recente edizione delle linee guida americane raccomanda la stima del rischio CV nell'inquadramento del paziente iperteso secondo il sistema delle equazioni ACC/AHA (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>), che fornisce la stima del

rischio a 10 anni di malattia CV aterosclerotica (ASCVD), definito come rischio di mortalità per cardiopatia ischemica, infarto non fatale e ictus fatale o non fatale (14) ed inserisce il valore soglia di rischio del 10% per definire un rischio CV elevato (2). Analogamente a quanto suggerito anche dalle linee guida per la gestione di altre malattie e altri fattori di rischio CV, come le linee guida per il trattamento delle dislipidemie (15), la stima del rischio CV globale è di rilevante importanza nel processo decisionale per il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti ipertesi.

La definizione di rischio CV elevato include, oltre alla malattia renale cronica e al diabete mellito, anche l'insufficienza cardiaca, la malattia coronarica e l'ischemica cerebrovascolare. Secondo dati recenti, quasi la metà di tutti i pazienti con ipertensione (circa il 46,5%) dovrebbe raggiungere un obiettivo terapeutico più ambizioso in quanto a rischio CV più elevato sulla base della presenza di fattori di rischio CV o di danno d'organo o malattie correlate all'ipertensione (2, 16).

La valutazione del rischio CV è stato confermato anche nelle linee guida europee tramite l'uso del calcolatore SCORE per la stima del rischio a 10 anni di eventi CV fatali in relazione all'età, sesso, abitudine tabagica, colesterolo totale e PA sistolica (11). Tuttavia, a differenza delle linee guida europee del 2018, le linee guida americane del 2017 attribuiscono poca attenzione alla ricerca del danno d'organo subclinico indotto dall'ipertensione arteriosa, come l'ipertrofia ventricolare sinistra o la microalbuminuria che, se presenti, possono ulteriormente modificare la stima del rischio e/o indirizzare verso un trattamento farmacologico specifico (2, 11).

La strategia delle linee guida ACC/AHA 2017, relativamente al trattamento individualizzato in pazienti caratterizzati non

solo dal profilo di PA ma anche dal livello di rischio CV globale, è un importante aspetto che accomuna queste linee guida alle linee guida europee. I dati epidemiologici dimostrano infatti come il controllo del rischio CV globale contribuisca al beneficio assoluto derivante dalla riduzione della PA.

Valori pressori soglia e target

Come già ricordato, secondo le nuove linee guida americane la PA normale è definita per valori pressori <120/80 mmHg e l'ipertensione arteriosa viene definita da valori di PA ≥130/80 mmHg. La riduzione della soglia aumenta di fatto il numero di pazienti affetti da ipertensione, nei soli Stati Uniti da 72 milioni (considerando una soglia di PA ≥140/90 mmHg) a 103 milioni ovvero il 46% degli adulti (considerando una soglia di PA ≥130/80 mmHg) (16).

Le nuove linee guida americane raccomandano come obiettivo terapeutico generale valori pressori <130/80 mmHg, indipendentemente dall'età e dalla classe di rischio CV (2) (*Tabella 2*). Le raccomandazioni relativamente ai livelli *target* di PA nelle linee guida americane derivano principalmente dai risultati dello studio SPRINT, che ha dimostrato una riduzione del 27% nell'*endpoint* primario composito di malattia CV nel gruppo di pazienti sottoposto a trattamento intensivo (obiettivo di PA sistolica <120 mmHg) rispetto al trattamento standard (obiettivo di PA sistolica <140 mmHg) (10). I pazienti arruolati nello studio SPRINT erano ad alto rischio, presentavano malattia CV pre-esistente o un rischio Framingham a 10 anni superiore al 15%. Pertanto, i risultati dello studio SPRINT hanno verosimilmente influenzato gli autori delle linee guida americane nell'individuare i livelli *target* della PA particolarmente per i pazienti a più alto rischio CV. Tuttavia, le linee guida non raccomandano un o-

biettivo di trattamento così intensivo come quello raggiunto nello studio SPRINT (PA <120/80 mmHg) probabilmente per le difficoltà a trasferire pienamente nella pratica clinica le evidenze dello studio (2). Infatti, le misurazioni della pressione arteriosa

nello studio SPRINT sono state ottenute con MAPA per la maggior parte dei pazienti e pertanto sono da ritenersi mediamente inferiori rispetto alle misurazioni comunemente ottenute nella pratica clinica ambulatoriale (10), quindi le linee guida racco-

Tabella 2

	Valori soglia (mmHg)	Target (mmHg)
<i>ACC/AHA 2017</i>		
PA sistolica elevata	≥120 [†]	
Definizione di Ipertensione arteriosa	≥130/80	
Se non malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare a 10 anni <10%	≥130/80 [†] ≥140/90 [‡]	<130/80
Se malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare a 10 anni ≥10%	≥130/80	<130/80
Anziani (≥65 anni)	≥130/80	<130/80
Se prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale	≥140/90	<130/80
Se altre comorbidità*	≥130/80	<130/80
<i>2018 ESC/ESH</i>		
Pressione arteriosa normale-alta	130-139/85-89 ^{†#}	
Definizione di Ipertensione arteriosa	≥140/90	
18-65 anni (± diabete; ± cardiopatia ischemica; ± ictus/TIA)	≥140/90	130/70-79 o inferiori se tollerata (NON <120/70)
- con insufficienza renale cronica	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
65-79 anni	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
≥80 anni (fit)	≥160/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con diabete	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con insufficienza renale cronica	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con cardiopatia ischemica	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con ictus/TIA	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata

*includono: diabete, insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, arteriopatia periferica, prevenzione secondaria di ictus lacunare.

[†]Soglia per iniziare terapia farmacologica.

[‡]Soglia per iniziare modificazione dello stile di vita.

[#]Soglia per iniziare modificazione dello stile di vita e terapia farmacologica se ad alto rischio cardiovascolare.

mandano ragionevolmente un obiettivo di pressione sistolica <130 mmHg e non <120 mmHg come nello studio SPRINT. Inoltre gli autori delle linee guida hanno esteso l'obiettivo di PA $<130/80$ mmHg a tutti gli adulti ad alto rischio CV, indipendentemente dalla presenza di diabete. Si ricordi che nello studio SPRINT erano inclusi pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ma non diabetici. Bisogna sottolineare altresì che la selezione di una soglia di rischio ASCVD $>10\%$ proposta dalle linee guida non rispecchia appieno quella dello studio SPRINT, dove si è adottata una soglia di rischio Framingham superiore al 15% (10) e il rischio CV a 10 anni adottato dalle linee guida sembra in gran parte influenzato dall'età, essendo superiore alla soglia utilizzata per classificare il rischio elevato in altre linee guida come quelle sui lipidi ($7,5\%$) (15). Pertanto le nuove linee guida americane raccomandano un trattamento farmacologico più "aggressivo" anche nelle classi di età più anziane (*Tabella 2*). Al contrario, le linee guida europee raccomandano che l'obiettivo del trattamento farmacologico, particolarmente nei pazienti di età >65 anni, debba prevedere la riduzione della PA a valori $<130/80$ mmHg se ben tollerati e comunque non inferiori a $120/70$ mmHg (11), indipendentemente dalle comorbidità incluso diabete e malattia cardiovascolare e cerebrovascolare (*Tabella 2*). Particolare attenzione va riservata ai pazienti con malattia renale cronica e agli anziani con o senza comorbidità per i quali i target pressori suggeriti sono per la PA sistolica $130-139$ mmHg e per la diastolica $70-79$ mmHg (11) (*Tabella 2*).

Tuttavia, indipendentemente dalle differenze sulla definizione di ipertensione e i target terapeutici, entrambe le linee guida concordano che sia necessario un controllo pressorio più attento particolarmente per le classi di rischio più elevate (2, 11).

Interventi sullo stile di vita

L'edizione delle linee guida ACC/AHA 2017 sottolinea il valore terapeutico della correzione dello stile di vita come trattamento chiave non farmacologico da utilizzare in combinazione con le terapie farmacologiche in relazione ai livelli di PA e al rischio CV (*Figura 1*). Oltre all'attività fisica aerobica, alla riduzione dell'assunzione del sodio nella dieta e più in generale all'adozione di una dieta ispirata ai principi della dieta DASH (Approccio Dietetico per Fermare l'Ipertensione: basso contenuto di sale, riduzione dei grassi saturi e prodotti derivati dal latte, ridurre carni rosse e preferire pesce, preferire frutta, vegetali e semi), all'assunzione minima di alcol e al raggiungimento del proprio peso ideale, le nuove linee guida aggiungono l'indicazione al miglioramento dell'assunzione di potassio nella dieta (2). Molti di questi obiettivi dovrebbero essere sostenuti da campagne di salute pubblica con investimenti dedicati. Particolarmente per i pazienti affetti da pressione normale-alta (PA nel range compreso tra $130/85$ mmHg e $139/89$ mmHg), le linee guida ESC/ESH 2018 raccomandano interventi conservativi con modifica dello stile di vita e dieta e suggeriscono in associazione la terapia farmacologica solo in caso di rischio CV elevato (presenza di più fattori di rischio CV) o presenza di danno d'organo e/o malattie CV (cardiopatia ischemica) o renale (*Figura 1*) (11).

Terapia farmacologica

Le linee guida europee del 2018 pongono grande enfasi sull'inizio della terapia farmacologica con schemi di associazione con farmaci a meccanismo di azione complementare, preferibilmente in combinazioni fisse, poiché garantirebbero una gestione più facile sia per il paziente sia

per il medico, rispettivamente aumentando l'aderenza e riducendo l'inerzia. Questo, esiterebbe in un miglior controllo dei valori pressori e in un minor numero di eventi CV a lungo termine. In altre parole, per le linee guida europee il trattamento della PA negli adulti ad alto rischio CV globale dovrebbe essere verosimilmente più incisivo, ove tollerato (11). Solo per i pazienti molto anziani (età superiore a 80 anni) o per soggetti con PA sistolica vicina a 140 mmHg si raccomanda di iniziare con monoterapia ed eventualmente aggiungere altri farmaci in caso di controllo non adeguato.

Le cinque classi principali di farmaci anti-ipertensivi (antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, ACE inibitori, beta-bloccanti, calcio antagonisti e diuretici) sono ugualmente raccomandati, sebbene l'utilizzo dei beta-bloccanti sia circoscritto a pazienti con specifiche comorbidità come la cardiopatia ischemica (11).

Nelle linee guida americane gli approcci terapeutici differiscono in relazione alle classi di rischio CV (*Figura 1*). L'inizio della terapia farmacologica nei pazienti a basso rischio CV a 10 anni è raccomandato solo in caso di valori di PA >140/90 mmHg (2). Nei pazienti ipertesi in stadio I (>130/80 mmHg) ma ad alto rischio viene raccomandato l'inizio con monoterapia (2). L'uso di combinazioni di farmaci è riservato ai casi di ipertensione arteriosa di grado 2 quando i livelli di PA sistolica o diastolica sono più elevati di almeno 20/10 mmHg rispetto all'obiettivo da raggiungere. In pratica, questa raccomandazione si traduce nell'inizio del trattamento combinato con due o più principi attivi per i pazienti con valori di PA >160/100 mmHg e con un target <130/80 mmHg. Tra le classi farmacologiche a disposizione, i beta bloccanti non vengono annoverati tra i farmaci di prima linea a meno che non coesistano

particolari comorbidità come la cardiopatia ischemica (2).

Trattamento dei pazienti anziani

A differenza delle linee guida americane del 2014, nella versione del 2017 non vi è alcuna indicazione a perseguire obiettivi meno intensivi nel trattamento anti-ipertensivo dei pazienti più anziani. Le linee guida ACC/AHA 2017 infatti raccomandano un target di PA <130/80 mmHg anche nei pazienti anziani (*Tabella 2*). Sebbene questo suggerimento derivi da alcune evidenze principalmente derivate dallo studio SPRINT, bisogna tuttavia sottolineare che un approccio non individualizzato in questa particolare popolazione può esporre a rischi legati ai potenziali danni derivanti da una riduzione eccessiva della PA. Al contrario, le linee guida dell'American College of Physicians e dell'American Academy of Family Physicians raccomandano di considerare attentamente i benefici e i danni potenzialmente derivanti dal trattamento anti-ipertensivo, poiché questi ultimi possono essere particolarmente rilevanti e frequenti negli anziani (17). Infatti, sebbene un trattamento più intensivo (target di PA sistolica <120 mmHg) nei trial clinici non abbia dimostrato di aumentare il rischio di declino cognitivo, fratture o cadute, potrebbe tuttavia aumentare l'ipotensione sintomatica e il rischio di sincope. Inoltre le linee guida americane non prendono in considerazione i casi di ipertensione sistolica isolata, che sono frequenti nei pazienti con età superiore ai 70 anni (2).

Le linee guida ESH/ESC 2018 suggeriscono di iniziare la terapia anti-ipertensiva negli anziani (età >80 anni) per valori di PA sistolica >160 mmHg indipendentemente dalla comorbidità associate, raccomandando un target di PA sistolica di 130-139 mmHg se tollerato. Per i pazienti con età

superiore a 65 anni, ma di età inferiore a 80 anni, il trattamento anti-ipertensivo può essere tuttavia preso in considerazione per valori di PA sistolica >140 mmHg, con l'obiettivo di raggiungere valori di PA sistolica <140 mmHg. L'obiettivo ideale di PA diastolica negli anziani non è ancora ben definito per la mancanza di chiare evidenze in merito, tuttavia viene raccomandato un target <80 mmHg ma mai <70 mmHg (Tabella 2). A differenza delle linee guida americane, che non adottano una sostanziale distinzione di obiettivi terapeutici per i pazienti con età superiore a 60 anni, nelle linee guida europee molta attenzione è rivolta alla valutazione del rapporto tra il beneficio del trattamento e i potenziali danni da questo derivati, in relazione allo stato complessivo di salute del paziente anziano, inclusa la sua capacità di autonomia funzionale (definita secondo score che suddividono i pazienti anziani in "fit" o "fragili") e in relazione alla capacità del paziente di tollerare la terapia. Pertanto, il trattamento anti-ipertensivo andrebbe considerato con target più incisivi negli anziani "fit". Al contrario, i pazienti anziani "fragili" dovrebbero essere trattati con cautela, considerando attentamente le comorbidità. Complessivamente, i pazienti anziani in terapia anti-ipertensiva devono essere sottoposti ad attento monitoraggio. In particolare, nei pazienti anziani "fragili" e in quelli di età superiore a 80 anni andrebbe proposto un regime terapeutico in monoterapia al fine di minimizzare i potenziali effetti avversi (11).

Follow up del paziente in terapia

In accordo con le linee guida ACC/AHA del 2017, i pazienti con PA elevata che hanno intrapreso le modifiche dello stile di vita dovrebbero sottoporsi nuovamente ad una valutazione in 3-6 mesi. Gli adulti

con ipertensione di stadio 1 che hanno un rischio ASCVD inferiore al 10% a 10 anni dovrebbero essere gestiti inizialmente con una terapia non farmacologica per poi ripetere la valutazione della PA entro 3-6 mesi. Al contrario, gli adulti con ipertensione di stadio 1 che hanno un rischio di ASCVD a 10 anni stimato del 10% o superiore devono essere gestiti fin dall'inizio con una combinazione di terapia anti-ipertensiva farmacologica e non farmacologica e sottoposti ad una valutazione dopo un 1 mese. Gli adulti con ipertensione di stadio 2 devono essere valutati da uno specialista entro 1 mese dalla diagnosi iniziale e ricevere una combinazione di terapia non farmacologica e farmacologica (con 2 agenti di classi diverse) per poi ripetere la valutazione della PA in 1 mese (Figura 1), differentemente dalle linee guida europee che raccomandano una rivalutazione dopo 3-6 mesi di trattamento farmacologico (Figura 2) (2, 11). Inoltre, anche una volta raggiunto il goal terapeutico, le linee-guida americane raccomandano visite di controllo ogni 3-6 mesi (2).

Da sottolineare inoltre che in caso di pazienti normotesi, le linee-guida ESC/ESH 2018 raccomandano lo screening ogni 5 anni, mentre le linee guida americane raccomandano la determinazione annuale della PA (2, 11).

Gestione del percorso diagnostico terapeutico

Le linee guida ACC/AHA 2017 (2) focalizzano l'attenzione su problematiche che sono frequenti ostacoli nella pratica clinica per coloro che si trovano a gestire i pazienti affetti da ipertensione arteriosa (18). Viene infatti ricordato che la migliore gestione clinica coinvolge un team di assistenza multidisciplinare, compresi educatori sanitari, nutrizionisti, infermieri, farmacisti, operatori sanitari della comunità,

che possono essere importanti in quanto risulta difficile affidare la gestione del paziente solo al controllo ambulatoriale. Inoltre, le linee guida americane raccomandano un migliore coinvolgimento dei pazienti nella definizione degli obiettivi terapeutici

e nell'autogestione della terapia che dovrebbe migliorare i tassi di aderenza, così come andrebbe incentivato l'utilizzo della misurazione "out-of-office" della PA seguita dalla trasmissione elettronica in remoto dei risultati al medico (2).

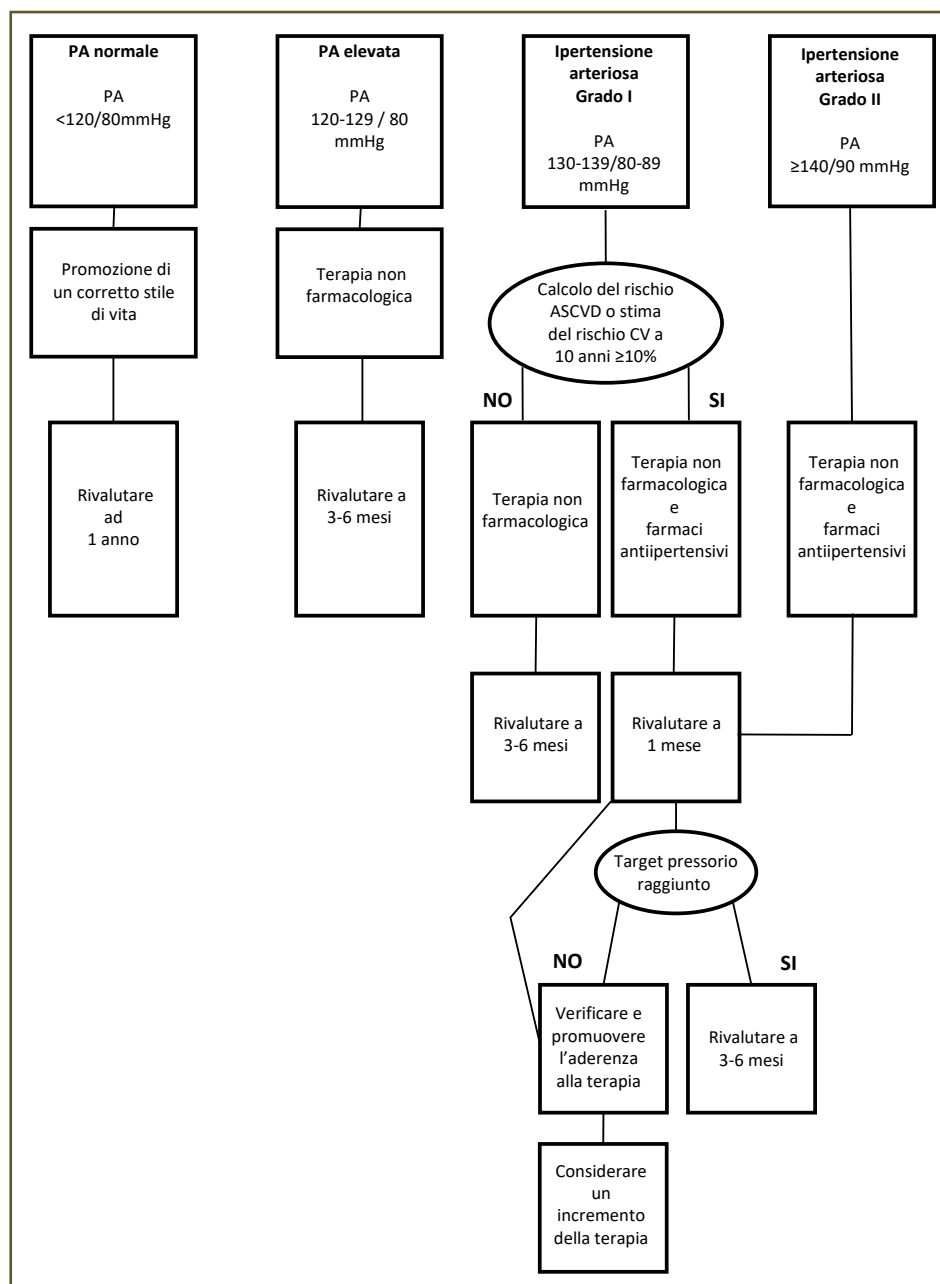


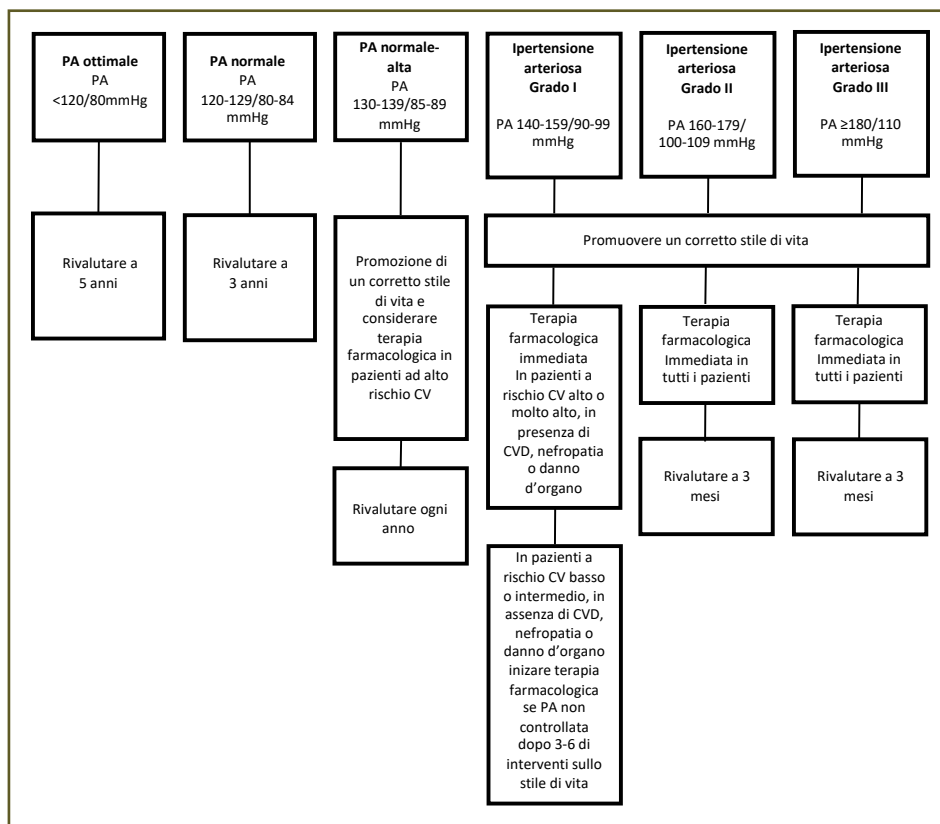
Figura I - Algoritmo per il follow-up del paziente iperteso secondo le linee guida ACC/AHA del 2017. PA: pressione arteriosa; CV: cardiovascolare; ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

Modificata dalla referenza 2

Figura 2 - Algoritmo per il follow-up del paziente iperteso secondo le linee guida ESH/ESC del 2018.

PA: pressione arteriosa; CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; PA: pressione arteriosa.

Modificata dalla referenza 11



Applicazioni cliniche delle nuove linee-guida e gap nelle evidenze

Alla luce di quanto precedentemente trattato su alcuni degli aspetti suggeriti dalla linee guida americane, sono necessarie alcune ulteriori considerazioni. Nelle linee guida ACC/AHA del 2017 (2) la diagnosi di ipertensione è definita per livelli di PA $\geq 130/80$ mmHg e l'obiettivo del trattamento è stato modificato a PA $< 130/80$ mmHg. Nessuna modificazione di tali obiettivi è prevista per i pazienti > 65 anni di età. Secondo questa nuova definizione di ipertensione, molti milioni di adulti richiedono di essere tenuti sotto controllo o di sottoporsi a misure terapeutiche. Le nuove linee guida rappresentano quindi una sfida significativa per i pazienti, i medici ed i sistemi sanitari

considerato che, anche i meno ambiziosi obiettivi di controllo della PA precedentemente raccomandanti sono spesso difficili da raggiungere nella pratica clinica (19, 20). Con obiettivi di trattamento più intensivi, il divario qualitativo tra la pratica clinica e le raccomandazioni teoriche potrebbe aumentare. Nella sua forma attuale, il sistema sanitario americano non sembra avere la capacità di implementare con successo gli obiettivi di trattamento più ambiziosi. Sussistono inoltre alcune preoccupazioni concernenti le possibili ricadute cliniche della nuova definizione di ipertensione secondo le linee guida americane. Appare infatti non trascurabile il pericolo che un livello soglia così basso per la diagnosi di ipertensione arteriosa possa far etichettare impropriamente un ampio numero di persone come “malate”,

inducendo ansia (21), oltre al rischio di un eccessivo trattamento anti-ipertensivo nei giovani a basso rischio (specialmente le donne) che finirebbero nel novero degli ipertesi secondo le nuove linee guida e per le quali non esisterebbero ancora chiare evidenze a supporto dei benefici al trattamento (22). Inoltre, altre perplessità sono generate dagli ambiziosi target pressori proposti dalle linee guida. Ricordiamo che i benefici di una particolare strategia terapeutica possono essere sovrastimati e i danni sottostimati quando i risultati di uno studio clinico, come lo studio SPRINT vengono applicati a diverse ed ampie popolazioni. Infatti, nei *trial* vengono arruolati pazienti ipertesi selezionati, già sottoposti a periodi di “run-in” al fine di non includere coloro che non tollerano o non sono aderenti o che presentano gli effetti collaterali delle terapie anti-ipertensive. Inoltre, l'ipotesi che i

risultati derivanti da studi condotti su pazienti affetti da ipertensione accertata si applichino a pazienti di nuova diagnosi è incerta. Infatti, un recente studio che ha coinvolto principalmente persone non trattate con PA *bordeline* non ha riscontrato alcuna riduzione degli eventi CV durante il trattamento (23). D'altra parte, le linee guida americane non tengono adeguatamente conto che il beneficio derivante dal raggiungimento di un target pressorio più basso potrebbe essere inferiore o assente in diversi sottogruppi di pazienti, compresi gli anziani e, al contrario, potrebbe tradursi in un marcato aumento degli effetti collaterali gravi, che sono una delle principali cause di interruzione del trattamento, con conseguente aumento del rischio CV.

Sarebbe quindi auspicabile un atteggiamento più conservativo almeno nei pazienti più anziani nei quali gli effetti colla-

Tabella 3 - Principali elementi di confronto tra le linee guida ACC/AHA 2017 ed ESH/ESC 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa.

	ACC/AHA 2017	ESH/ESC 2018
Similitudini	- Importanza del monitoraggio pressorio “out of office” nel definire la diagnosi. - Attenzione alla corretta modalità della misurazione ambulatoriale della PA - Attenzione alla scarsa aderenza alla terapia - Terapia di combinazione per raggiungere l'obiettivo pressorio - Combinazione fissa (“Single-pill”) come terapia iniziale (ESH/ESC 2018) o in pazienti con PA >20/10 mmHg al di sopra del target (ACC/AHA 2017) - Specifiche indicazioni per l'uso dei beta-bloccanti	
Differenze	- Valutazione del rischio CV secondo ASCVD, con un approccio terapeutico più intensivo per pazienti con rischio >10% a 10 anni - Nuova definizione di ipertensione arteriosa per PA >130/80 mmHg; con target terapeutici uguali per tutte le categorie di pazienti indipendentemente dall'età. - Nessuna menzione della ipertensione sistolica isolata - Limitata attenzione al danno d'organo - Simili obiettivi pressori per tutti i pazienti indipendentemente dal rischio CV e dall'età	- Valutazione del rischio CV secondo SCORE combinata con la valutazione del danno d'organo legato all'ipertensione. approccio terapeutico più intensivo per pazienti con rischio >10% a 10 anni. - Definizione di ipertensione arteriosa (come definito dalle precedenti Linee Guida) per PA >140/90 mmHg suggerimento a ridurre la PA a valori <130/80 mmHg (<140/90 mmHg per soggetti più anziani) - Limiti per la riduzione della PA NON <120/70 mmHg) - Discussione dettagliata sull'ipertensione sistolica isolata - Importanza del danno d'organo - Definizione individualizzata dell'obiettivo pressorio secondo età, comorbidità e rischio CV

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Diseases; CV: cardiovascolare; PA: pressione arteriosa.

Glossario

AHA: American Heart Association
ACC: American College of Cardiology
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
CV: cardiovascolare
COR: classe di raccomandazione
LOE: livello di evidenza
ESC: European Society of Cardiology
ESH: European Society of Hypertension
GBD: Global Burden of Disease
HC: Hypertension Canada
JNC7: Joint National Committee
MAPA: misurazione automatizzata della PA
out-of-office: si intendono le determinazioni della PA rilevate tramite monitoraggio delle 24 ore o tramite raccolta del diario pressorio domiciliare
PA: pressione arteriosa
SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

terali associati alla terapia anti-ipertensiva sono più comuni. Per quanto riguarda il confronto con le linee guida europee,

nonostante la differenza nella definizione di ipertensione, le somiglianze nelle raccomandazioni dell'ACC/AHA 2017 e dell'ESC/ESH 2018 sembrano superare le differenze (24) (*Tabella 3*). Infatti, entrambe le linee guida raccomandano la stima del rischio CV in ogni paziente, l'utilità delle metodiche di misurazione "out of office" nella definizione del profilo pressorio, gli obiettivi pressori più ambiziosi nei pazienti ad alto rischio CV, l'adozione fondamentale di misure terapeutiche non farmacologiche, l'utilizzo di terapia di associazione al fine di ottenere un miglior controllo pressorio, con l'utilizzo dei farmaci beta-bloccanti solo in pazienti selezionati.

In conclusione per quanto analizzato, l'obiettivo della cura del paziente iperteso nella pratica clinica quotidiana non sembra essere stravolto dalle apparenti divergenze tra linee guida americane ed europee, che anzi concordano su un più efficace controllo pressorio al fine di ridurre il rischio cardiovascolare globale.

RIASSUNTO

Nel 2017 l'American Heart Association in collaborazione con l'American College of Cardiology ha divulgato la nuova edizione delle linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Rispetto alle precedenti edizioni, questo documento propone aggiornamenti sulle raccomandazioni basate su classi e livelli di evidenza e derivate dalle più recenti evidenze fornite da importanti *trial* randomizzati e studi osservazionali. Alcune delle proposizioni e raccomandazioni fornite da questa edizione differiscono profondamente dalle più recenti linee guida europee del 2018. In particolare, le linee guida americane definiscono normali i valori di pressione arteriosa <120/80 mmHg, mentre la soglia per la diagnosi di ipertensione arteriosa è ora indicata per valori di pressione arteriosa ≥130/80 mmHg. Inoltre, recependo i dati del Systolic Intervention Blood Pressure Trial, le linee guida raccomandano un nuovo target pressorio più "aggressivo" (<130/80 mmHg) da raggiungere con il trattamento anti-ipertensivo nella maggior parte dei pazienti, indipendentemente dall'età. Le linee guida europee confermano invece la definizione di ipertensione per valori ≥140/90 mmHg, con target differenziati in relazione alla tipologia e all'età dei pazienti, suggerendo comunque di raggiungere valori non inferiori a 120/70 mmHg.

La presente rassegna si propone di affrontare gli aspetti più innovativi delle linee guida proposte dall'American Heart Association in collaborazione con l'American College of Cardiology, anche al fine di fornire dati significativi di confronto con quelle emanate nel 2018 dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa in collaborazione con la Società Europea di Cardiologia.

Parole chiave: *Ipertensione arteriosa, rischio cardiovascolare, target pressorio, terapia di combinazione.*

Bibliografia

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Chamberlain AM, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e146-e603.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12: 579. e1-579. e73
3. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1345-1422.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RISC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37-55.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310: 959-968.
6. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. *J Hum Hypertens*. 2017; 31: 258-262.
7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004.
8. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 784-793.
9. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-1585.
10. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103-2116.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
12. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. 2017; 33: 557-576.
13. Travieso-Gonzalez A, Núñez-Gil IJ, Riha H, Donaire JAG, Ramakrishna H. Management of Arterial Hypertension: 2018 ACC/AHA Versus ESC Guidelines and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 [Epub ahead of print].
14. ACC/AHA Pooled Cohort Equations (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>).
15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, C. Noel Bairey Merz, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25 pt B): 2889-2934.
16. Munter P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 109-118.
17. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 430-437.
18. Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, McKee M, et al.

- Patient and healthcare provider barriers to hypertension awareness, treatment and follow up: a systematic review and meta-analysis of qualitative and quantitative studies. *PLoS One*. 2014; 9: e84238.
19. Shah SJ, Stafford RS. Current trends of hypertension treatment in the United States. *Am J Hypertens*. 2017; 30: 1008-1014.
 20. Shah SJ, Stafford RS. Patterns of systolic blood pressure control in the United States, 2016. *J Gen Intern Med*. In press. Online April 20, 2018.
 21. Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimaki M. Hypertension awareness and psychological distress. *Hypertension*. 2010; 56: 547-550
 22. Tsioufis C, Thomopoulos C, Kreutz R. Treatment thresholds and targets in hypertension: different readings of the same evidence? *Hypertension*. 2018; 71: 966-968.
 23. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2009-2020.
 24. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 3018-3026.

TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

IL RUOLO DELLA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE PER IL CONTROLLO LIPIDICO IN PREVENZIONE SECONDARIA

The role of combination therapy in lipid control for secondary cardiovascular prevention

CHIARA DALLA VALLE, CLAUDIO BILATO*U.O.C. di Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica***SUMMARY**

The recent introduction in the market of ezetimibe/high intensity statin combinations provides new opportunities in clinical practice, even in the immediate post-acute phase of coronary syndrome. Adding ezetimibe to the statin, indeed, produces a significant further reduction of LDL-cholesterol in patients who are already at target, with a significant clinical benefit in specific subgroups. Likewise, adding ezetimibe to the statin in patients who are not targeted, allows reaching the target with fewer or no adverse side effects. In fact, statins are burdened by a significant percentage of intolerance, true or presumed, especially if lipophilic and/or at high doses. The result is a reduction in therapeutic adherence with potential negative consequences on outcomes. Adding ezetimibe, instead of increasing the statin dose, results to be more effective in lowering LDL-C with a lower probability of side effects, especially myalgia. Furthermore, ezetimibe, by modulating the intestinal absorption of cholesterol, lowers the cholesterol content in the lipoprotein remnants, reducing the atherogenic profile of the circulating lipoproteins. Ezetimibe shows other "antiatherosclerotic" actions, at least in part independent from the hypocholesterolemic effect, by modulating the content of plant sterols and endothelial function. Finally, beyond these undoubted clinical advantages, adding ezetimibe to a fixed-dose statin in a single pharmaceutical preparation results in a significant improvement of therapeutic adherence, by reducing the daily "load" of pills.

Keywords: *combination therapy, statins, ezetimibe, lipid lowering drugs, acute coronary syndrome.*

Introduzione

Una terapia di combinazione è razionale quando le molecole che ne costituiscono l'associazione, oltre alla compatibilità farmacocinetica, hanno un'azione sinergica, così da renderla più efficace della

Indirizzo per la corrispondenza

Claudio Bilato

E-mail: claudio.bilato@aulss8.veneto.it

Elenco degli argomenti trattati

- Ezetimibe riduce significativamente la colesterolemia-LDL anche in pazienti già in terapia con statina;
- In specifici sottogruppi di pazienti con rischio cardiovascolare residuo elevato e LDL già a *target*, l'aggiunta di ezetimibe porta ad un ulteriore e significativo beneficio clinico;
- Ezetimibe associato alla statina in pazienti non a *target* permette di raggiungere l'obiettivo terapeutico con minori effetti collaterali;
- Ezetimibe presenta altre azioni "antiaterosclerotiche" modulando il contenuto degli steroli vegetali e correggendo la disfunzione endoteliale;
- L'aggiunta di ezetimibe a una statina in una singola preparazione farmaceutica migliora l'aderenza terapeutica.

somma del beneficio dei singoli composti. Questi ultimi, a loro volta, possono essere utilizzati anche a dosaggi ridotti con una conseguente maggiore tollerabilità e minor rischio di eventi avversi. Una tale strategia determina, in ultima analisi, oltre a potenziali vantaggi di natura economica, una maggiore aderenza e un miglioramento degli *outcome* (1).

La recente introduzione nel mercato italiano di associazioni precostituite di statine ad alta intensità ed ezetimibe apre la possibilità di nuovi scenari clinico-terapeutici in cardiologia preventiva e nel controllo dei livelli lipidici, a condizione che, anche in prevenzione cardiovascolare, siano soddisfatti i criteri sopracitati in termini di efficacia clinica, di migliore tollerabilità e, soprattutto, di maggiore aderenza terapeutica. Nelle pagine che seguono verranno riportati, sebbene succintamente, gli elementi e le osservazioni clinico-scientifiche a supporto della validità di questo "nuovo" atteggiamento

clinico-terapeutico che utilizza la terapia di associazione nel controllo dei livelli lipidici in pazienti dopo una sindrome coronarica acuta.

Aggiungere ezetimibe alla statina in pazienti che sono già a target determina un miglioramento dell'outcome in sottogruppi specifici

Nello studio IMPROVE-IT (2), che ha arruolato circa 18 mila pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), sia i soggetti in trattamento con l'associazione ezetimibe/simvastatina che con la sola simvastatina raggiungevano il valore target di colesterolo-LDL (C-LDL) inferiore ai 70 mg/dL. Relativamente all'analisi "on treatment", infatti, i livelli medi di C-LDL erano di 52,5 mg/dL nel primo gruppo e di 69,5 mg/dL in coloro trattati con sola simvastatina. Tale differenza di 17 mg/dL si traduceva in una riduzione significativa dell'end-point primario (combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, necessità di nuova rivascolarizzazione coronarica e stroke) con un hazard ratio (HR) pari a 0,924 (95% CI 0,868-0,983; $p=0,012$). Il beneficio, dunque, c'era ed era significativo; tuttavia, era quantitativamente piccolo, con una riduzione del rischio relativo di solo il 7,6% e la necessità di trattare 38 pazienti post SCA per oltre 6 anni al fine di evitare un singolo evento.

Quando, tuttavia, si stratificano i pazienti IMPROVE-IT sulla base del loro rischio residuo (al di là, cioè, del fatto di aver presentato una SCA) i dati diventano maggiormente convincenti. Il TIMI risk score per la prevenzione secondaria (TRS 2P) è il prodotto di più variabili (scompenso di cuore, ipertensione, età >74 anni, diabete, ictus pregresso, by-pass aorto-coronarico, arteriopatia obliterante peri-

ferica, eGFR <60 mL/min/1.73 m², fumo) ed è capace di identificare tra i soggetti con malattia coronarica aterotrombotica nota, quelli a rischio più elevato per nuovi eventi cardiovascolari (3). Ugualmente il TRS 2P è risultato utile per identificare anche tra i pazienti post SCA, coloro che sono a maggior rischio per ricorrenze cardiovascolare e conseguente possono beneficiare maggiormente del controllo più “aggressivo” dei livelli di C-LDL (4). Quando il gruppo simvastatina + placebo dello studio IMPROVE-IT viene stratificato sulla base del TRS 2P, si osserva che l'incidenza cumulativa a 7 anni di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke è pari al 8,6% se il TRS 2P è 0, ma sale progressivamente fino al 68,4% per punteggi superiori a 5 (Figura 1A). Se poi si confrontano gli effetti dell'associazione simvastatina + ezetimibe rispetto a simvastatina + placebo emerge che la strategia ipolipemizzante aggressiva che garantisce un livello medio di C-LDL attorno ai 50 mg/dL ha un effetto nullo rispetto alla terapia con sola simvastatina (e livelli di C-LDL di circa 70 mg/dL) nei soggetti che hanno un TRS 2P di 0-1 (HR =1,05, 95% IC 0,92-1,19), di limitato beneficio in quelli con TRS 2P di 2 (HR =0,89, 95% IC 0,78-1,01), ma di indubitabile vantaggio se il TRS 2P è >3. In questi pazienti, infatti, simvastatina + ezetimibe determina una riduzione del rischio relativo del 29% (HR =0,81, 95% IC 0,73-0,90), che si traduce in una riduzione del rischio assoluto del 6,3% ed un NNT a 7 anni di 16, ben più convincente del 38 osservato nella popolazione generale (Figura 1B). Analoghe conclusioni possono essere tratte se si stratifica la popolazione IMPROVE-IT sulla base della presenza o assenza di diabete: abbassare il C-LDL a valori di circa 50 mg/dL rispetto ai 70 mg/dL suggeriti dalle linee guida correnti non è di alcun

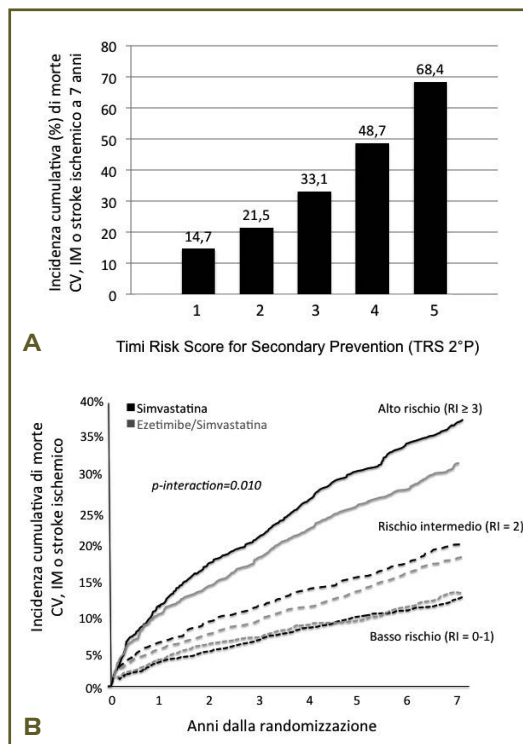


Figura 1 - (A) Stratificazione del rischio in pazienti post sindrome coronarica acuta utilizzando il TIMI Risk Score per la prevenzione secondaria.

(B) Effetto dell'aggiunta di ezetimibe nei pazienti dello studio IMPROVE-IT stratificati secondo il TIMI risk score per la prevenzione secondaria.

Legenda: CV: cardiovascolare, IM: infarto miocardico, RI: indicatori di rischio di TIMI Risk Score per la prevenzione secondaria. Adattata da Bohula et al. (4).

vantaggio nei pazienti post SCA non diabetici (HR =0,98, 95% IC 0,91-1,04), ma determina un significativo beneficio in presenza di diabete con una riduzione del rischio relativo del 14% (HR =0,86, 95% IC 0,78-0,94) ed un NNT di 18 (5).

Queste osservazioni dimostrano che in specifici sottogruppi di pazienti con rischio cardiovascolare residuo elevato l'abbassamento dei livelli di C-LDL ben al di sotto dei valori indicati dalle linee guida correnti sono di indubbio beneficio in termini di riduzione delle ricorrenze cardiovascolari.

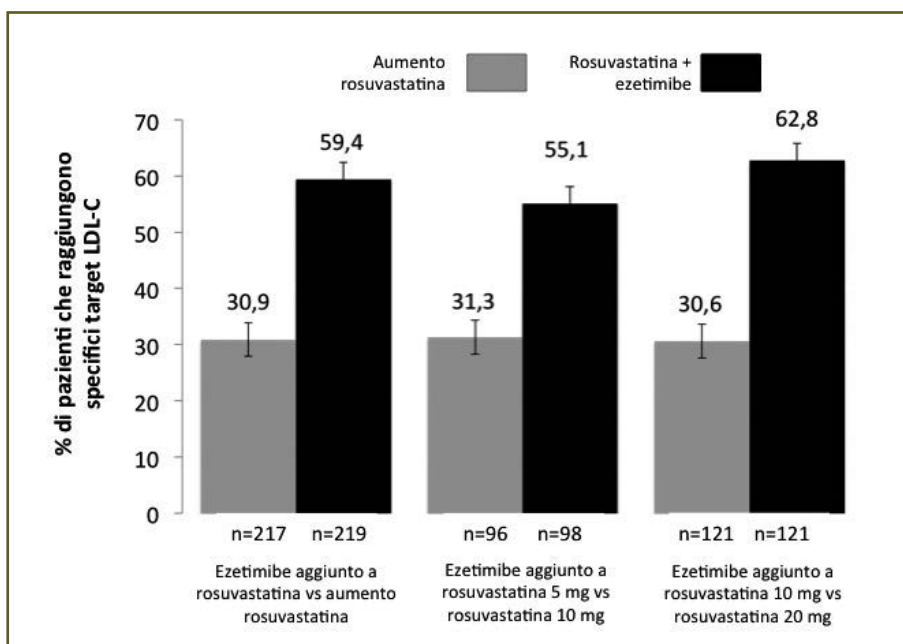
Aggiungere ezetimibe alla statina in pazienti che non sono a target permette il raggiungimento del target con minori o assenti effetti collaterali avversi

Il ruolo delle statine nel controllo dei livelli di C-LDL è ormai consolidato da numerose ed incontrovertibili evidenze scientifiche (6). Il trattamento con statine, tuttavia, è gravato da una non infrequente intolleranza (vera o presunta) e in particolare dalla sintomatologia muscolare, che appare associata all'utilizzo di statine ad alte dosi e ad alta intensità, specialmente se lipofile (7). Il risultato netto è che la terapia con statine ad alta intensità è sottoutilizzata anche in coloro che sono stati ospedalizzati per malattia coronarica (8) con un conseguente aumento delle ricorrenze di infarto miocardico e di nuovi eventi coronarici (9).

Una possibile soluzione per ovviare a tale problematica potrebbe essere quella di aggiungere ezetimibe "tout-court"

a dosi più basse di statina invece di aumentarne la dose. Una siffatta strategia, per altro, sembra essere più efficace nel raggiungimento del target. Così, ad esempio, nello studio ACTE (9) aggiungere 10 mg di ezetimibe a 5 o a 10 mg di rosuvastatina in pazienti ipercolesterolemici rispetto che aumentare la dose a 10 o a 20 mg rispettivamente, determinava un netto e significativo incremento della percentuale di soggetti che raggiungevano il proprio specifico target di C-LDL: nel primo gruppo la terapia di combinazione 10 mg di ezetimibe +5 mg di rosuvastatina determinava il raggiungimento del target nel 55% dei soggetti (n=98) rispetto al 31% (n=96) osservato nel raddoppio della dose di rosuvastatina da 5 a 10 mg; nel secondo gruppo aggiungere 10 mg di ezetimibe a 10 mg di rosuvastatina garantiva il target nel 63% della popolazione (n=121) rispetto al 31% di coloro che raddoppiavano la dose di rosuvastatina a 20 mg (n=21) (Figura 2). Tale risultato peraltro non appare sorprendente: è noto, infatti, che l'aggiun-

Figura 2 - Efficacia (numero dei pazienti che raggiungono il target consigliato) dell'aggiunta di ezetimibe in pazienti in trattamento con Rosuvastatina confrontata con l'aumento della dose di Rosuvastatina in pazienti con ipercolesterolemia (dati dall'ACTE Study).
Adattata da Bays HE et al. (9).



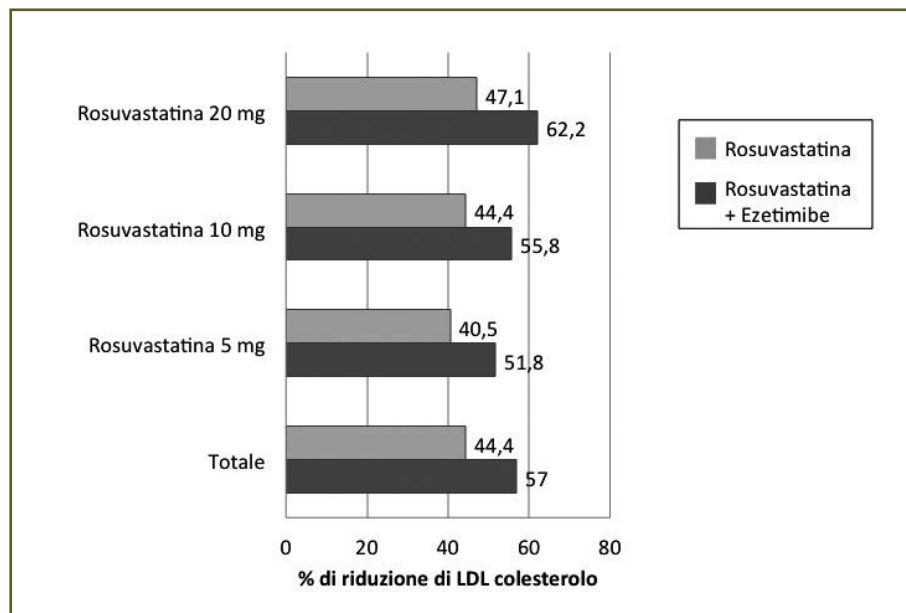


Figura 3 - Efficacia (riduzione del C-LDL) dell'aggiunta di ezetimibe alla terapia con Rosuvastatina rispetto a Rosuvastatina in monoterapia in pazienti con ipercolesterolemia (dati dall' I-ROSETTE Trial).

Adattata da Hong SJ et al. (10).

ta di ezetimibe determina un aumento dell'efficacia ipocolesterolemizzante che è almeno del 10-15% indipendentemente dalla dose di rosuvastatina utilizzata, rispetto all'incremento del 6-8% conseguente al raddoppio della dose. Tuttavia, il dato più interessante osservato, ad esempio, nello studio I-ROSETTE (10), è che aggiungere 10 mg di ezetimibe a 5 mg di rosuvastatina risulta essere più efficace che utilizzare rosuvastatina 20 mg con una riduzione percentuale del C-LDL dopo 8 settimane di trattamento del 52% rispetto al 47% della monoterapia ad alte dosi (*Figura 3*). All'utilizzo di dosi più basse di rosuvastatina consegue, peraltro, una minor probabilità di eventi avversi secondari all'utilizzo della statina: in 125 pazienti con SCA NSTEMI, ad esempio, randomizzati a rosuvastatina 10 mg (n=42) o 20 mg (n=41) o, in alternativa, all'associazione rosuvastatina/ezetimibe 10/10 (n=42) si è osservato, dopo 12 settimane di trattamento, una riduzione del C-LDL del 44%, 53% e 67% rispettivamente, con, cosa più importante, un netto "risparmio" di eventi avversi. Nel gruppo

rosuvastatina 20, infatti venivano riportati eventi avversi correlati al farmaco (dolori muscolari, rash cutaneo, disturbi gastrointestinali ed aumento del CPK >5 volte il limite superiore) nel 17% dei pazienti, contro il 4,8% dell'associazione ezetimibe/rosuvastatina ed il 2,4% della rosuvastatina 10 mg ($p<0,05$) (11).

L'aggiunta di ezetimibe a rosuvastatina non solo permette il raggiungimento del target a minor "costo" di eventi avversi, ma, garantendo mediamente livelli di C-LDL più bassi, modifica favorevolmente la progressione della malattia aterosclerotica. 106 pazienti con coronaropatia nota sono stati trattati con l'associazione ezetimibe/rosuvastatina 10/10 o rosuvastatina 10 mg per 12 mesi. Nel primo gruppo i livelli di LDL-C si sono ridotti da 140+46 mg/dL a 53+32 mg/dL, nel secondo da 134+47 mg/dL a 71+31 mg/dL. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione coronarografica con IVUS al baseline e dopo i 12 mesi di trattamento: un beneficio significativo in termini di riduzione del burden aterosclerotico è stato osservato in entrambi i

Tabella I - Effetto della combinazione di ezetimibe e rosuvastatina sulla placca coronarica in pazienti con coronaropatia. Legenda: * $p < 0,05$, vs pre-trattamento nello stesso gruppo; # $p < 0,05$, vs gruppo rosuvastatina. EEM: area membrana elastica extravascolare; MLA: minima area luminale.

Adattata da Wang X et al. (12).

	Ezetimibe + rosuvastatina		Rosuvastatina	
	Basale	Post	Basale	Post
n	50	50	48	48
EEM (mm ²)	12,3±3,2	11,9±3,5	12,2±2,5	11,3±3,3
MLA (mm ²)	3,1±1,2	4,0±0,7*#	3,2±1,3	3,6±0,6
Burden di placca (%)	73,4±19,8	62,1±7,2*#	73,1±19,1	68,2±8,3*
Area trasversa della placca (mm ²)	9,6±3,7	5,2±1,4*#	9,8±3,8	7,3±1,6*
Percentuale di composizione necrotica della placca (%)	48±10	26±5*#	46±8	31±7*

gruppi, risultando, tuttavia, significativamente più evidente nei pazienti trattati con l'associazione rispetto a quelli con statina in monoterapia, specialmente per quanto riguarda l'area di placca e la percentuale di area necrotica contenuta nella placca stessa (Tabella 1) (12).

Aggiungere ezetimibe alla statina conferisce benefici in parte indipendenti dall' effetto ipocolesterolemizzante

Ezetimibe riduce la colesterolemia inibendo l'assorbimento del colesterolo mediato dalla proteina trasportatrice NPC1L1 a livello intestinale (13). Il risultato di tale inibizione non è solo l'up regulation della sintesi di recettori delle LDL epatici con aumentata clearance di colesterolo dal plasma, secondaria alla minore "disponibilità" di colesterolo assorbito, ma anche:

- la riduzione del contenuto lipidico dei chilomicroni, in particolare di colesterolo, a digiuno e post-prandiale, con produzione di chilomicroni a basso contenuto di colesterolo;
- la riduzione del numero circolante di chilomicroni con bassi livelli dell'apolipoproteina B48 post-prandiali;
- la riduzione del contenuto di coleste-

rolo nelle VLDL e la minor formazione di remnant sia derivati da chilomicroni che dalla produzione epatica.

Il risultato finale è un profilo delle lipoproteine circolanti meno aterogeno, come dimostrato in uno studio di cross-over a doppio cieco in 15 soggetti ipercolesterolemici e diabetici sottoposti a carico con pasto grasso dopo trattamento di 6 settimane con statina +/- ezetimibe (14).

Ezetimibe influenza anche i livelli plasmatici di altre molecole come il campesterolo e il sitosterolo che potrebbe giocare un ruolo nella fase acuta della SCA. Nei pazienti post SCA trattati con ezetimibe e atorvastatina per 12 mesi arruolati nel PRECISE-IVUS trial (15), si è osservato una regressione del volume di placca ben superiore di quella attesa sulla base della riduzione del C-LDL e correlata significativamente alla riduzione del rapporto campesterolo/colesterolo, suggerendo che, almeno nel setting della SCA, gli steroli vegetali siano in qualche modo implicati nella progressione della malattia coronarica e che il beneficio di ezetimibe sia, almeno in parte, indipendente dall'abbassamento dei livelli di C-LDL.

Del resto, nel CuVIC trial (16) è stato osservato come ezetimibe sia più efficace nel correggere la disfunzione endoteliale a parità di livelli di C-LDL. In questo stu-

dio, 260 pazienti sottoposti a procedura di rivascularizzazione coronarica percutanea sono stati randomizzati a trattamento con statina o statina + ezetimibe. La terapia di associazione comportava una maggiore riduzione del C-LDL (67 ± 23 mg/dL versus 83 ± 23 mg/dL; $P < 0,0001$), con un calo significativo delle LDL a e degli steroli ossidati: l'effetto benefico, quindi, sulla funzione endoteliale nei soggetti trattati con l'associazione non è inaspettato. Quando però si vanno a valutare nei due gruppi coloro i quali avevano livelli di C-LDL sovrapponibili (62 soggetti per gruppo con livelli di C-LDL medio di 74 ± 3 mg/dL), è interessante notare come la "target vessel dysfunction" (rivascularizzazione ischemia-guidata del vaso target + infarto miocardico o morte cardiaca correlata al vaso target + disfunzione endoteliale valutata con somministrazione intracoronarica di acetilcolina) interessava il 58% dei pazienti in monoterapia con statina e il 37% di coloro che assumevano statina + ezetimibe ($p = 0,019$). Ugualmente, se si considerano solo i pazienti con disfunzione endoteliale isolata in assenza di eventi avversi (50 soggetti per ogni gruppo), il 48% dei pazienti in monoterapia con statina e il 28% di coloro che assumono statina + ezetimibe ($p = 0,033$) presentavano un'alterata risposta all'acetilcolina, suggerendo, ancora una volta, che il beneficio dell'ezetimibe sia in parte indipendentemente dal suo effetto ipocolesterolemizzante diretto.

Aggiungere ezetimibe ad una statina a dose fissa in una singola pillola aumenta l'aderenza terapeutica

Come detto, la vera o presunta intolleranze e le non infrequenti riferite mialgie

nei pazienti in terapia con statine, specialmente se lipofile e ad alte dosi, influenzano grandemente l'aderenza terapeutica con conseguenze anche gravi sulla prognosi. Gli effetti collaterali, tuttavia, non sono gli unici responsabili della mancata aderenza, che trae origine anche da ragioni non prettamente cliniche come ad esempio l'assunzione giornaliera di troppe medicine (17).

L'aderenza terapeutica risulta essere, probabilmente, la sfida più moderna e difficile per il cardiologo e un primo passo concreto potrebbe essere quello di "semplificare" il più possibile la prescrizione terapeutica, utilizzando le combinazioni farmacologiche (18).

L'osservazione non è di poca importanza ed è noto che tra i predittori più potenti della scarsa o assente aderenza terapeutica, vi è il numero di farmaci assunti quotidianamente: in un'analisi retrospettiva di oltre 8.000 pazienti in terapia antipertensiva e/o ipolipidemizzante, ad esempio, l'aderenza terapeutica diminuisce gradualmente con l'aumento del numero dei medicinali prescritti da assumere quotidianamente, dimezzandosi quando la quantità diventa maggiore di 5/die (19).

In conclusione, tali osservazioni suggeriscono che la terapia di associazione a dosi fisse e in una singola pillola determini non solo un più efficiente controllo dei livelli di C-LDL ed un possibile miglioramento degli *outcome* con una significativa riduzione degli effetti collaterali, ma soprattutto un rilevante aumento dell'aderenza terapeutica, rinforzando sempre più in maniera convincente il potenziale ruolo della terapia di combinazione anche nella fase immediatamente post-acuta della SCA.

RIASSUNTO

La recente introduzione nel mercato di associazioni ezetimibe/statine ad alta intensità fornisce nuove opportunità, promuovendone l'utilizzo anche nella fase immediatamente post-acuta della sindrome coronarica. Aggiungere ezetimibe alla statina, infatti, determina una significativa ulteriore riduzione della colesterolemia-LDL anche in pazienti già a target con un conseguente significativo beneficio clinico in particolari sottogruppi. Ugualmente, aggiungere ezetimibe alla statina in pazienti non a target, ne permette il raggiungimento con maggior frequenza e, soprattutto, con minori o assenti effetti collaterali. Le statine, infatti, sono gravate da una percentuale significativa di intolleranza, vera o presunta, soprattutto se lipofile e/o ad elevati dosaggi. Ne consegue una riduzione dell'aderenza terapeutica e ripercussioni negative sugli outcome. Aggiungere ezetimibe, invece di aumentare la dose di statina, risulta essere più efficace nell'abbassamento del C-LDL con una minor probabilità di comparsa di effetti collaterali, specialmente mialgie. Ezetimibe, inoltre, modulando l'assorbimento intestinale del colesterolo, ne riduce il contenuto nei remnanti e favorisce un profilo delle lipoproteine circolanti meno aterogeno. Ezetimibe presenterebbe altre azioni "antiaterosclerotiche", almeno in parte indipendenti dagli effetti ipocolesterolemizzanti, modulando il contenuto degli steroli vegetali e la funzione endoteliale. Infine, al di là di questi indubitabili vantaggi clinici, va considerato il beneficio in termini di aderenza terapeutica nell'aggiungere ezetimibe ad una statina in una singola preparazione farmaceutica, riducendo il "carico" quotidiano di pillole assunte.

Parole chiave: *terapia di combinazione, statine, ezetimibe, farmaci ipolipidemizzanti, sindrome coronarica acuta.*

Bibliografia

1. Rationalizing combination therapies. Nat Med. 2017; 23: 1113.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015; 372: 2387-2397.
3. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. Circulation. 2016; 134: 304-313.
4. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. J Am Coll Cardiol. 2017; 69: 911-921.
5. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. 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. 2018; 137: 1571-1582.
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015; 385: 1397-1405.
7. Strokes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015; 36: 1012-1022.
8. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 270-277.
9. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol. 2011; 108: 523-530.
10. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther. 2018; 40: 226-241.
11. Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive li-

- pid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol.* 2017; 235: 49-55.
12. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 459-465.
 13. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 8132-8137.
 14. Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, et al. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2011; 217: 142-148.
 15. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 495-507.
 16. Takase S, Matoba T, Nakashiro S, et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37: 350-358.
 17. Colivicchi F, Tubaro M, Mocini D, Macchiusi A, Pandozi A, Santini M. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after non-ST-elevation acute coronary syndrome [abstract]. In: European Society of Cardiology (ESC) Congress Abstracts. Munich. 2008: 68.
 18. Ambrosetti M, Elisabetta Angelino, Pompilio Faggiano, et al. L'aderenza globale al trattamento nel continuum della prevenzione cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2018; 19 (Suppl. 3): 41S-56S.
 19. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1147-1152.

NUOVI FARMACI

ACIDO BEMPEDOICO: DALLA FARMACOLOGIA ALLA CLINICA

Bempedoic acid: from pharmacology to clinic

ANGELA PIRILLO^{1,2}, ALBERICO L. CATAPANO^{2,3}, GIUSEPPE D. NORATA^{1,3}

¹Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano;

²IRCCS MultiMedica, Milano;

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

SUMMARY

Elevated plasma LDL-cholesterol (LDL-C) levels are associated with an increased cardiovascular risk; the main pharmacological approach in the treatment of hypercholesterolemia is represented by statins, which, by inhibiting the endogenous synthesis of cholesterol, determine an increase in the expression of hepatic LDL receptor (LDLR) and a consequent reduction in the circulating levels of LDL-C. In addition to statins, several additional cholesterol-lowering drugs have been developed; among these, bempedoic acid is a new non-statin hypocholesterolemic drug that inhibits endogenous cholesterol synthesis by inhibiting the activity of the ATP citrate lyase (ACLY) enzyme; as a consequence, the hepatic expression of LDLR increases and plasma LDL-C levels decrease. Genetic studies showing that variants on the *ACLY* gene determining reduced *ACLY* activity are associated with lower LDL-C levels and lower cardiovascular risk further supported the activity of bempedoic acid.

Bempedoic acid is a prodrug which needs to be converted to its active form by the enzyme ACSVL1 (very-long-chain acyl-CoA synthetase-1); this enzyme is expressed in the liver, but not in adipose tissue, intestine or skeletal muscle, which should reduce the likelihood of adverse muscular events that may occur during treatment with statins.

Several clinical studies have shown the cholesterol-lowering efficacy of bempedoic acid in different groups of patients, including statin-intolerant patients. An ongoing phase 3 study is currently evaluating the effect of longer-term (3.5 years) treatment with bempedoic acid on the incidence of cardiovascular events.

Keywords: *bempedoic acid; ATP citrate lyase, cholesterol, LDL-cholesterol.*

Introduzione

Elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C) sono associati ad aumento di rischio cardiovascolare; numerosi studi

clinici hanno mostrato che la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C si traduce in una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, e che, maggiore è la riduzione dei livelli di LDL-C, maggiore è il beneficio cardiovascolare che si ottiene (1, 2). Il principale approccio per il trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato

Indirizzo per la corrispondenza

Giuseppe D. Norata

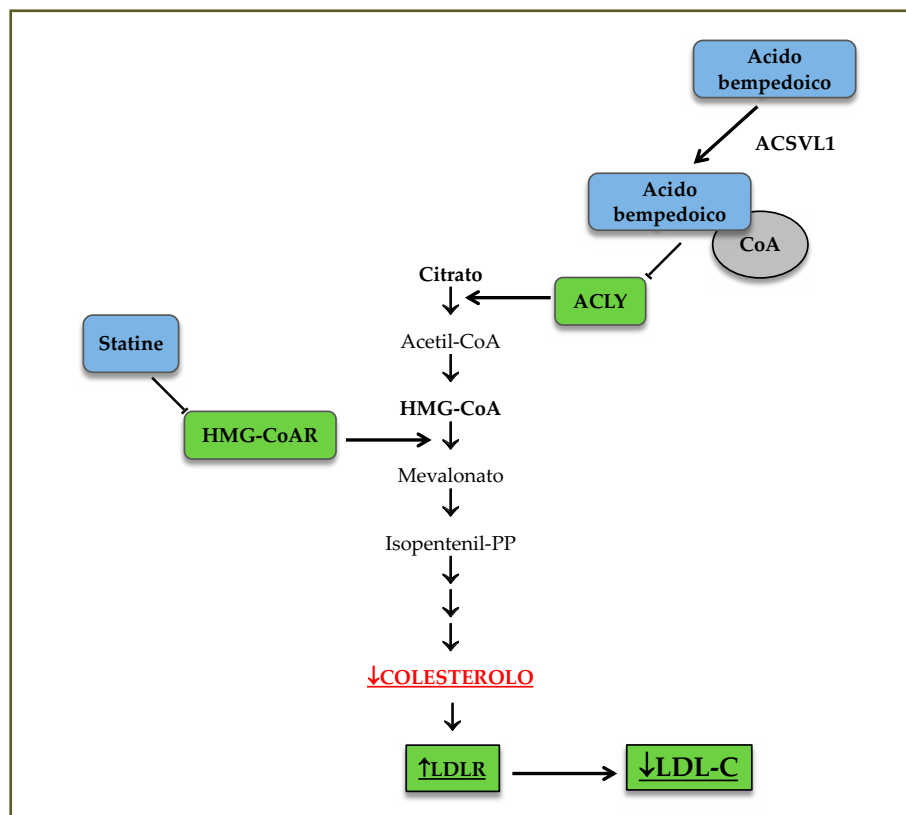
E-mail: danilo.norata@unimi.it

dalle statine, farmaci che, inibendo l'attività dell'enzima idrossimetilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoAR), riducono la sintesi endogena di colesterolo e, come conseguenza, aumentano l'espressione del recettore per le LDL (LDLR) nel fegato; questo favorisce l'aumento della captazione delle LDL circolanti e la riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. Tali effetti si traducono in una riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare (1-8). Nonostante la provata efficacia delle statine, molti pazienti non riescono tuttavia a raggiungere i livelli di LDL-C raccomandati dalle attuali linee guida in base al rischio cardiovascolare nonostante la terapia con statine (9); inoltre, le statine, proprio per il loro meccanismo d'azione, possono indurre eventi avversi di tipo muscolare che riducono notevolmente l'aderenza dei

pazienti alla terapia, risultando così in un aumento del loro rischio cardiovascolare (10). Per questi pazienti è necessario un approccio con combinazione di farmaci ipolipemizzanti con meccanismi d'azione complementari. Questo ha portato allo sviluppo di nuovi farmaci non-statinici che hanno permesso di ridurre ulteriormente l'incidenza di eventi cardiovascolari.

L'acido bempedoico è un nuovo farmaco che inibisce la sintesi del colesterolo inibendo l'attività dell'ATP citrato liasi (ACLY), enzima che catalizza la trasformazione dell'acido citrico in ossalacetato e acetil-CoA (Figura 1). L'inibizione di ACLY determina un aumento dell'espressione epatica del recettore LDL (11) e una conseguente riduzione dei livelli circolanti di LDL-C. Inoltre, l'acido bempedoico attiva la protein-chinasi attivata da adenosina

Figura 1 - Meccanismo d'azione dell'acido bempedoico. L'acido bempedoico inibisce l'attività dell'enzima ATP citrato liasi (ACLY), un enzima a monte dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi, che è invece il target delle statine. Un enzima specifico, ACSVL1 (*very-long-chain acyl-CoA synthetase-1*), espresso nel fegato ma non in altri tessuti periferici, converte l'acido bempedoico nella forma attiva.



monofosfato (AMPK) (12) e quindi potrebbe avere effetti positivi anche su glicemia e insulino-resistenza.

L'acido bempedoico è un pro-farmaco, che viene convertito nella forma attiva ad opera dell'enzima ACSVL1 (*very-long-chain acyl-CoA synthetase-1*). Questo enzima è presente nel fegato, ma non nel tessuto adiposo né nel muscolo scheletrico (11); di conseguenza, la forma attiva del farmaco è prodotta esclusivamente negli epatociti, con conseguente riduzione del rischio potenziale di eventi avversi di tipo muscolare, associati invece alla terapia con statine.

Farmacologia dell'acido bempedoico e studi preclinici

L'acido bempedoico è stato selezionato all'interno di uno screening di composti in grado di inibire la sintesi degli acidi grassi *in vitro* ed *in vivo*. Si tratta di un pro-farmaco che una volta convertito nel derivato coniugato con il coenzima A (CoA) è in grado di sopprimere la sintesi lipidica e stimolare la beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi.

Studi *in vitro* ed *in vivo* hanno mostrato come il complesso acido bempedoico-CoA competa con il citrato per l'enzima ACLY e questo si associa ad una riduzione dei livelli di malonil-CoA e idrossi-3-metil-glutaril-CoA (i prodotti della conversione del citrato ad opera di ACLY) (Figura 1). L'acido bempedoico ha mostrato anche la capacità di attivare AMPK (12), una chinasi coinvolta nel controllo della sintesi di acidi grassi e del colesterolo attraverso la fosforilazione (associata ad inibizione) degli enzimi acetil-CoA carbossilasi e HMG-CoA reduttasi. L'attivazione sembra essere specifica per l'isoforma AMPK $\beta 1$ (11).

Di conseguenza, l'acido bempedoico può esercitare i suoi effetti attraverso un

doppio meccanismo d'azione, da un lato l'inibizione di ACLY e dall'altro l'attivazione di AMPK. Più di recente è diventato chiaro che AMPK $\beta 1$ è l'isoforma più importante nel fegato murino mentre AMPK $\beta 2$ prevale nel fegato umano. Questi dati limitano la rilevanza dell'attivazione di AMPK nell'uomo nello spiegare gli effetti dell'acido bempedoico. Quando l'acido bempedoico è stato somministrato a roditori privi contemporaneamente di apolipoproteina E (modelli sperimentali che sviluppano aterosclerosi) e di AMPK $\beta 1$, l'effetto di riduzione dei livelli di LDL-C e dell'aterosclerosi veniva mantenuto, suggerendo che il beneficio osservato con il farmaco fosse essenzialmente il risultato dell'inibizione di ACLY (11).

E' importante ricordare che la conversione di acido bempedoico da profarmaco a molecola attiva necessita dell'azione dell'enzima ACSVL1 (sintasi di acil-CoA a catena molto lunga) che è espresso nel fegato mentre è assente nel tessuto adiposo, nell'intestino o nel muscolo scheletrico (11). L'implicazione di questa osservazione è la possibilità che l'acido bempedoico non venga convertito a farmaco attivo a livello muscolare, di fatto non andando ad interferire con la sintesi di colesterolo, come invece avviene con le statine che bloccano l'azione di HMG-CoA reduttasi anche in quel tessuto. Ed infatti, quando miotubi muscolari umani in coltura sono stati incubati con acido bempedoico, non si è osservata inibizione della sintesi del colesterolo né segni di citotossicità, effetti al contrario osservati con le statine (11).

L'implicazione clinica di questa osservazione è che nonostante l'acido bempedoico inibisca la stessa via metabolica delle statine (sintesi endogena del colesterolo), esso possa rappresentare un importante approccio nei pazienti intolleranti alle statine, non essendo attivo a livello musco-

lare; gli studi di fase II e III al momento confermano questa osservazione.

A livello molecolare, la riduzione dei livelli circolanti di LDL-C indotta dal complesso acido bempedoico-acetil CoA è il risultato del blocco della sintesi endogena di colesterolo, che viene avvertito da un fattore di trascrizione specifico (SREBP2) a livello della cellula epatica che promuove la trascrizione del gene per il recettore LDL (11). In questo modo aumenta la captazione di LDL dal circolo che si associa alla riduzione dei livelli di LDL-C. Tuttavia è interessante notare come la somministrazione di acido bempedoico a modelli sperimentali privi di LDLR risulti comunque in una riduzione dei livelli di LDL-C e della lesione aterosclerotica (13,14), suggerendo che esistano altri meccanismi indipendenti dall'aumento di LDLR in grado di spiegare l'effetto del farmaco. Tra le ipotesi allo studio, si valuta la possibilità che l'acido bempedoico riduca anche la produzione di VLDL (già osservata in altre condizioni in cui ci sia inibizione della sintesi di colesterolo); tuttavia ad oggi non esistono studi di cinetica *in vivo* che confermino questa ipotesi. Un'altra possibilità è che l'acido bempedoico legandosi ad acetil-CoA nell'epatocita lo renda meno disponibile per altri enzimi associati alla funzionalità mitocondriale, di fatto influenzando il metabolismo cellulare. Anche se interessanti, sono necessari studi accurati per approfondire i potenziali effetti dell'acido bempedoico indipendenti dalla modulazione del recettore LDL.

Impatto delle varianti geniche di *acly* su profilo lipidico e rischio cardiovascolare

Lo studio dell'impatto di varianti nel gene *ACLY* su profilo lipidico e rischio cardiovascolare permette di valutare indiret-

tamente sulla popolazione gli effetti dell'inibizione dell'enzima da parte dell'acido bempedoico.

Partendo dai dati di un'amplessima popolazione (>600.000 soggetti), è stato disegnato uno score genetico tenendo conto di tutte le varianti presenti su *ACLY* e nelle 500 kilobasi prima o dopo il gene associate in modo significativo con i livelli di LDL-C e non in *linkage disequilibrium* tra loro (15). Per ciascuna variante, l'esposizione è stata definita come presenza dell'allele associato ai livelli più bassi di LDL-C a cui è stato assegnato il punteggio di 1 (nell'altro caso è stato assegnato il valore 0). Sono state valutate 9 differenti varianti di *ACLY* nello score e, anche se ciascuna variante singolarmente ha mostrato un effetto minimo, lo score è risultato associato in modo robusto con i livelli di LDL-C, mostrando che per ogni aumento di 1 unità di score si osserva una riduzione di 1,21 mg/dL di plasma LDL-C e di 1 mg/dL di apolipoproteina B (15). Questa osservazione conferma che l'inibizione di *ACLY* rappresenta un target genetico associato alla riduzione dei livelli di LDL-C. Un'osservazione interessante è che il profilo lipidomico associato allo score di *ACLY* è simile a quello osservato con lo score genetico di un altro enzima (HMG-CoA reduttasi, il target delle statine), a sostegno del fatto che la via metabolica interessata sia la stessa.

Un'osservazione ancora più interessante è legata al fatto che lo score genetico di *ACLY* è associato anche con la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (riduzione del 17,7% di eventi CV e 19,4% del rischio di infarto) (15); questo rafforza ulteriormente l'ipotesi che *ACLY* rappresenti un target terapeutico per ridurre i livelli di LDL-C ed il rischio cardiovascolare.

La stessa analisi ha permesso anche di rispondere ad una domanda scientifica ancora più interessante: è possibile predire

l'effetto della combinazione acido bempedoico/ezetimibe su profilo dei lipidi plasmatici e *outcome* cardiovascolare? La combinazione dello score per *ACLY* con quello per *NPC1L1* ha un effetto additivo sulla riduzione dei livelli di LDL-C e del rischio cardiovascolare (15).

Gli studi di genetica quindi hanno contribuito in modo determinante a chiarire i possibili effetti dell'inibizione di *ACLY* su profilo lipidico e rischio cardiovascolare.

Queste osservazioni supportano direttamente sicurezza ed efficacia dell'acido bempedoico? Prima di traslare queste osservazioni, è importante discutere alcuni limiti dell'analisi genetica; innanzitutto i soggetti con ridotta funzionalità di *ACLY* presentano già questo difetto alla nascita, e quindi è possibile che avvenga un adattamento a livello genico che va a compensare gli effetti; inoltre, è plausibile che l'effetto dell'esposizione per tutta la vita a ridotta funzionalità di *ACLY* abbia un impatto diverso sulla malattia rispetto all'inibizione farmacologica che generalmente inizierebbe più avanti nel corso della vita. Secondo, anche se lo score genetico di *ACLY* non ha mostrato alcuna associazione con aumento del rischio di altre patologie, non è detto che il farmaco possieda effetti slegati dal meccanismo d'azione principale ma propri della molecola che possano influenzare altri parametri biologici. Quest'ultimo aspetto può essere indagato negli studi clinici con acido bempedoico.

Studi clinici

Gli studi di fase 1 condotti in volontari sani hanno dimostrato l'effetto ipocolesterolemizzante dell'acido bempedoico, con una riduzione dei livelli di LDL-C del 36% alla dose di 220 mg dopo 2 settimane, a fronte di un aumento del 4% osservato

con placebo (16) (*Tabella 1*). In questi studi non si sono osservati effetti indesiderati.

I successivi studi di fase 2 (*Tabella 1*) hanno valutato l'effetto dell'acido bempedoico in monoterapia, o in aggiunta a terapia con statine, o in combinazione con ezetimibe. Nel primo studio di fase 2, soggetti con ipercolesterolemia (LDL-C 130-220 mg/dL) sono stati trattati per 12 settimane con acido bempedoico a diverse dosi (40-120 mg) o placebo: i livelli di LDL-C sono risultati ridotti in modo significativo e dose-dipendente (da -17,9% a -26,6%) (17). Il trattamento riduce in modo significativo anche i livelli di apoB e non-HDL-C e il numero particelle LDL, mentre altri parametri lipidici (HDL-C e TG) non sembrano essere influenzati (17). Riduzioni più marcate sono state osservate in pazienti ipercolesterolemici con diabete di tipo 2, in cui dopo 4 settimane di trattamento si è osservata una riduzione dei livelli di LDL-C pari al 42,9%, rispetto alla riduzione del 4% osservata con placebo (18), con parallele riduzioni dei livelli di colesterolo totale e non-HDL-C. I livelli di tg HDL-C e acidi grassi liberi sono rimasti invariati (18). È interessante notare una significativa riduzione dei livelli di hs-CRP in seguito a trattamento con acido bempedoico (41% vs 11% con placebo) (18). Non si è osservato un peggioramento del controllo glicemico, con eventi avversi simili tra i gruppi di trattamento (18).

L'acido bempedoico è stato valutato in due studi in pazienti ipercolesterolemici con una storia di intolleranza alle statine. In uno di questi, studi l'acido bempedoico è stato somministrato a dosi crescenti (60, 120, 180 e 240 mg, 2 settimane per ogni dose): dopo 8 settimane di trattamento si è osservata una riduzione media del 32% nei livelli di LDL-C, con il 62% dei pazienti trattati con acido bempedoico in grado di

Tabella I - Studi clinici con acido bempedoico.

	Soggetti trattati N. totale (N. in acido bempedoico)	Dose (mg)	Durata trattamento	% riduzione LDL-C	Eventi avversi muscolari (acido bempedoico vs placebo)
Fase 1 Soggetti sani (16)	N=24 (18)	140, 180, 220 mg	2 settimane	Fino a -36% (placebo: 4%)	
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici (17)	N=177 (133)	40 mg 80 mg 120 mg	12 settimane	-17,9% -25,0% -26,6% (placebo: -2,1%)	5,3% vs 0%
Fase 2 Pazienti con ipercolesterolemia e diabete (18)	N=60 (30)	80 mg, 120 mg	4 settimane	-42,9% (placebo: -4,0%)	0% vs 0%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici e statino-intolleranti (19)	N= 56 (37)	60, 120, 180, 240 mg	8 settimane	-32% (placebo: -3,3%)	27% vs 32%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici (20)	N=349 (249)	120 mg 180 mg eze 120 mg±eze 180 mg±eze	12 settimane	-27,5% -30,1% -21,2% -43,1% -47,7%	2,8% vs 1%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici in trattamento con statine (21)	N=133 (44)	120 mg 180 mg	12 settimane	-17,3% -24,3% (placebo: -4,2%)	3,4% vs 13%
Fase 2 Pazienti ipercolesterolemici in terapia con atorvastatina 80 mg (22)	N=64 (41)	180 mg	4 settimane	-13,0% (placebo: +9,2%)	4,4% vs 0
Fase 3 CLEAR Harmony (23)	N=2,230 (1,488)	180 mg	52 settimane	-16,5% (placebo: +1,6%)	13,1% vs 10,1%
Fase 3 CLEAR Wisdom (24)	N=779 (522)		12 settimane	-15,1% (placebo: +2,4%)	(dato non disponibile)
Fase 3 CLEAR Serenity (25)	N=345 (234)	180 mg	24 settimane	-23,6% (placebo: -1,3%)	12,8% vs 16,2%
Fase 3 CLEAR Tranquillity (26)	N=269 (181)	180 mg	12 settimane	-23,5% (placebo: +5,0%)	1,7% vs 2,3%

raggiungere il target (19). I livelli di non-HDL-C, colesterolo totale, apoB e hs-CRP sono risultati significativamente ridotti (19). L'incidenza di eventi avversi di tipo muscolare è risultata simile nei due gruppi (19). Nell'altro studio, l'acido bempedoico è stato comparato con ezetimibe o in associazione a ezetimibe in pazienti con o

senza intolleranza alle statine (20). In monoterapia, l'acido bempedoico induce una riduzione dei livelli di LDL-C fino al 30% (vs 21,2% di riduzione osservata con ezetimibe in monoterapia), mentre in combinazione con ezetimibe si è osservata una riduzione fino al 48% (20). Anche altri parametri lipidici sono risultati significativamente ri-

dotti con acido bempedoico e ancora di più quando somministrato in combinazione con ezetimibe (tabella) (20). Tutte queste variazioni sono risultate del tutto comparabili in pazienti con o senza intolleranza alle statine, e l'incidenza di eventi avversi muscolari è risultata comparabile tra i vari gruppi di trattamento, anche se maggiore nel gruppo di pazienti intolleranti alle statine (20).

L'acido bempedoico è anche stato testato in pazienti già in terapia statinica. Uno studio ha valutato l'effetto di due dosi (120 o 180 mg) di acido bempedoico in pazienti che assumevano atorvastatina (10 o 20 mg), simvastatina (5, 10 o 20 mg), rosuvastatina (5 o 10 mg) o pravastatina (10, 20 o 40 mg) da almeno 3 mesi e con livelli di LDL-C 115-220 mg/dL (21). Dopo 3 mesi di trattamento, l'acido bempedoico ha indotto una significativa riduzione dei livelli di LDL-C (17% con 120 mg e 24% con 180 mg) rispetto al placebo (4%), inducendo un miglioramento generale del profilo lipidico, con una buona tollerabilità (21). Risultati simili sono stati ottenuti quando l'acido bempedoico 180 mg è stato aggiunto alla terapia in corso con atorvastatina 80 mg in pazienti ipercolesterolemici: dopo 4 settimane di trattamento, si è osservata una ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C pari al 22%, e una concomitante riduzione di altri parametri quali colesterolo totale, apoB, non-HDL-C e hs-CRP (tabella) (22). Sono stati riportati 2 casi (4%) di mialgia nel gruppo trattato con acido bempedoico+atorvastatina, che però non hanno portato a sospensione del trattamento (22). Va sottolineato che l'aggiunta di acido bempedoico ha portato, in questo studio, a una maggiore esposizione (<30%) ad atorvastatina e al suo principale metabolita attivo (22), suggerendo una debole interazione tra i due farmaci, il cui meccanismo non è ancora stato chiarito; tuttavia,

l'aumento della concentrazione plasmatica di atorvastatina non sembra avere una rilevanza clinica. In generale, questi studi sembrano indicare che l'acido bempedoico potrebbe rappresentare un efficace farmaco da utilizzare in combinazione con le statine in quei pazienti che non riescono a raggiungere il target determinato per la loro categoria di rischio solo con la terapia statinica.

Il programma di fase 3 CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) include 5 studi, 4 dei quali sono stati completati (Tabella 1). Lo studio CLEAR Harmony (2230 pazienti con malattia cardiovascolare e/o ipercolesterolemia familiare) ha valutato efficacia e sicurezza del trattamento con acido bempedoico per 1 anno in pazienti con LDL-C >70 mg/dL ($103,2 \pm 29,4$ mg/dL) già in terapia con la massima dose tollerata di statina con o senza altri farmaci ipolipemizzanti (23). Dopo 52 settimane, l'effetto di riduzione dei livelli di LDL-C è ancora evidente e significativo, anche se attenuato rispetto alla settimana 12 (-12,6% vs -16,5%) (23); l'effetto di riduzione permane anche per gli altri parametri lipidici (colesterolo totale, non-HDL-C, apoB) e per hs-CRP (23). Non è stata osservata un'incidenza maggiore di eventi avversi rispetto al gruppo trattato con placebo (23). Lo studio CLEAR Wisdom, condotto in 779 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e livelli di LDL-C >100 mg/dL nonostante in terapia con dosi medio-alte di statine, ha mostrato una riduzione pari al 17,4% rispetto al placebo, e eventi avversi comparabili tra i due gruppi di trattamento (24) (Tabella 1). Lo studio CLEAR Serenity ha valutato l'effetto dell'acido bempedoico 180 mg (o placebo) in un gruppo di pazienti ipercolesterolemici con una storia di intolleranza ad almeno due statine, mostrando una

significativa riduzione dei livelli di LDL-C (-23,6% *vs* -1,3% con placebo) e degli altri parametri lipidici (25), con un'incidenza di eventi avversi simile nei gruppi di trattamento (Tabella 1). Allo stesso modo, il CLEAR Tranquillity ha dimostrato che l'acido bempedoico in combinazione con ezetimibe in pazienti in grado di tollerare solo la dose più bassa disponibile della statina e con LDL-C >100 mg/dL induce una riduzione del 28,5% (*vs* ezetimibe da sola) dopo 12 settimane e riduce anche gli altri parametri lipidici e hs-CRP, con un profilo di tollerabilità paragonabile a quella del placebo (26), confermando l'efficacia e la sicurezza dell'acido bempedoico anche in pazienti che non possono utilizzare statine (Tabella 1).

È attualmente in corso uno studio (CLEAR Outcomes) per valutare l'effetto del trattamento con acido bempedoico (durata del trattamento: ~3,5 anni) sugli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare con intolleranza

alle statine, con l'obiettivo di arruolare 12.600 pazienti in tutto il mondo. I risultati di questo studio sono attesi per il 2022.

Conclusioni

L'acido bempedoico è un nuovo inibitore di ACLY e necessita di una attivazione epato-specifica per generare il derivato coniugato con acetil-CoA. Gli studi di randomizzazione Mendeliana hanno confermato in popolazioni molto ampie che ACLY rappresenta un target per ridurre i livelli di LDL-C e il rischio cardiovascolare. Gli studi pre-clinici hanno mostrato che l'acido bempedoico migliora il profilo lipidico e la progressione della placca aterosclerotica in modelli sperimentali. Studi di fase 2 e fase 3 hanno confermato che il farmaco migliora il profilo lipidico in pazienti con ipercolesterolemia; rimane fondamentale aspettare i risultati dello studio di *outcome* per capire se questo si possa tradurre anche in un beneficio clinico.

RIASSUNTO

Elevati livelli plasmatici di colesterolo-LDL (LDL-C) sono associati ad aumentato rischio cardiovascolare; il principale approccio farmacologico nel trattamento dell'ipercolesterolemia è rappresentato dalle statine, farmaci che, inibendo la sintesi endogena di colesterolo, determinano aumento dell'espressione del recettore per le LDL (LDLR) nel fegato e conseguente riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. Oltre alle statine, esistono numerosi altri farmaci ipocolesterolemizzanti; tra questi, l'acido bempedoico è un nuovo farmaco che inibisce la sintesi del colesterolo inibendo l'attività dell'enzima ATP citrato liasi (ACLY); ne consegue un aumento dell'espressione epatica di LDLR e riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. A sostegno dell'attività di questo nuovo farmaco, studi genetici hanno mostrato che varianti sul gene *ACLY* associate a una ridotta attività dell'enzima ACLY si associano a livelli ridotti di LDL-C e a un ridotto rischio cardiovascolare.

Un possibile vantaggio dell'acido bempedoico è che necessita di essere convertito da pro-farmaco a molecola attiva ad opera dell'enzima ACSVL1 (*very-long-chain acyl-CoA synthetase-1*), espresso nel fegato ma non nel tessuto adiposo, nell'intestino o nel muscolo scheletrico; questo dovrebbe ridurre la probabilità di eventi avversi di tipo muscolare che invece si possono presentare durante il trattamento farmacologico con statine.

Diversi studi clinici hanno mostrato l'efficacia ipocolesterolemizzante dell'acido bempedoico in diversi gruppi di pazienti, inclusi i pazienti intolleranti alle statine. Attualmente è in corso uno studio di fase 3 che sta valutando l'effetto del trattamento con acido bempedoico a più lungo termine (3,5 anni) sull'incidenza degli eventi cardiovascolari.

Parole chiave: acido bempedoico, ATP citrato liasi, colesterolo, colesterolo-LDL.

Bibliografia

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J., Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. C. Cholesterol Treatment Trialists, Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-1278.
3. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE, Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20: 641-657.
4. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011; 104: 109-124.
5. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Hureaux D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ*. 2011; 183: E1189-1202.
6. Mills EJ, O'Regan C., Eyawo O., Wu P., Mills F, Berwanger O., Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1409-1415.
7. Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124: 188-195.
8. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: CD004816.
9. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2999-3058.
10. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016; 225: 184-196.
11. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 2016; 7: 13457.
12. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*. 2013; 54: 134-151.
13. Samssoondar JP, Burke AC, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, et al. Prevention of Diet-Induced Metabolic Dysregulation, Inflammation, and Atherosclerosis in *Ldlr*(-/-) Mice by Treatment With the ATP-Citrate Lyase Inhibitor Bempedoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37: 647-656.
14. Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Sawyez CG, Barrett PHR, et al. Bempedoic Acid Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Attenuates Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (*LDLR*(+/-) and *LDLR*(-/-) Yucatan Miniature Pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38: 1178-1190.
15. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian Randomization Study of *ACLY* and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1033-1042.
16. ClinicalTrials.gov. A multiple ascending dose study of ETC-1002 in healthy subjects. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485146>. Accessed 20 January 2016.
17. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, Bays HE, Dicarlo LA, Rosenberg NL, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1154-1162.
18. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, Hanselman JC, Margulies JR, Strange P, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 676-683.

19. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, MacDougall DE, McBride SJ, Margulies JR, Newton RS. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2015; 9: 295-304.
20. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 556-567.
21. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC, Lalwani ND. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 1928-1933.
22. Lalwani ND, Hanselman JC, MacDougall DE, Sterling LR, Cramer CT. Complementary low-density lipoprotein-cholesterol lowering and pharmacokinetics of adding bempedoic acid (ETC-1002) to high-dose atorvastatin background therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2019.
23. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1022-1032.
24. https://www.esperion.com/wp-content/themes/esperion/assets/pdfs/2019_Goldberg_Efficacy-and-Safety-of-Bempedoic-Acid-Added-to-Maximally-Tolerated-Statins-in-Patients-with-Hypercholesterolemia-and-High-Cardiovascular-Risk_The-CLEAR-Wisdom-Trial_ACC-19.pdf.
25. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 e011662.
26. https://www.esperion.com/wp-content/themes/esperion/assets/pdfs/2018_Ballantyne_1002-048_ISA_SLIDE_PRESENTATION_Final_Presented_12June20.pdf.

MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ

IL SEGRETO DI LISA STORIA DI UN'IPERLIPOPROTEIDEMIA ANNUNCIATA

Lisa's Secret**History of an announced hyperlipoproteinemia****MARCO PRASTARO**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, U.O.C. di Nutrizione Clinica (Prof. A. Pujia)
A.O.U. Mater Domini, Catanzaro*

*...né mai co l'animo suo si quietava,
ma sempre con l'ingegno fabricava cose nuove.*

Anonimo Gaddiano, 1542

Quando si disquisisce di pittura, il pensiero, pressoché con inesorabile slancio, ratto si volge verso quel volto muliebre, il cui ritegno, imperscrutabile, interpreta indubitabilmente il più autorevole paradigma circa la storia universale dell'arte: tale è la veemenza comunicativa che s'irradia dallo sguardo di Monna Lisa.

Numerosi sono stati gli studiosi che, nel corso degli anni, hanno tentato di carpirne i più riposti segreti; sovente, invano.

Perfino i medici, non senza scomodare l'imprescindibile utilità della semeiotica, hanno avvertito forte il bisogno di esprimersi circa le eventuali condizioni nosologiche della "Gioconda" all'epoca del suo



Indirizzo per la corrispondenza

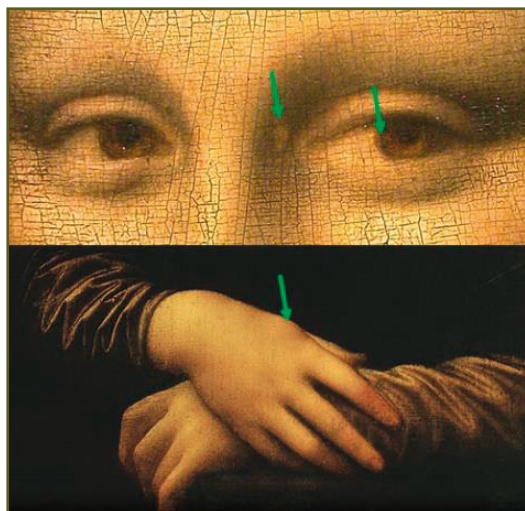
Marco Prastaro

E-mail: marco.prastaro@gmail.com

ritratto: l'iconodiagnostica toccava probabilmente allora la sua acme. Molteplici sono stati i segni esperiti, afferenti alle più disparate malattie, di cui la signora dall'ineffabile ghigno pareva soffrire: c'è chi intravede un'ipotetica alterazione colestatica nelle sfumature cromatiche della cute; chi una paralisi di Bell, fautrice di quel sorriso, unico, che le valse imperitura fama; chi, ancora, una tireopatia gozzigena, colpevole della lene intumescenza lungo la regione anteromediana del collo; chi, infine, un'alterazione del profilo lipidico, come talune stimate semeiologiche lascerebbero presagire.

In Medicina, come in qualsiasi altra disciplina in cui lo scibile umano mirabilmente può dirsi articolato, vale la regola aurea compendiata nella massima: "*plurality non est ponenda sine necessitate*". Piuttosto che alimentare oltre il già cospicuo elenco delle patologie che, in via presuntiva, si ritiene la Gioconda avesse contratto al tempo del suo dipinto, sarebbe uopo porsi un interrogativo altro: può un'unica entità nosologica giustificare un corteo così eterogeneo di manifestazioni semeiologiche? Escluso l'ipotiroidismo, evenienza peraltro non peregrina, se consideriamo le abitudini alimentari, e non solo, del periodo umanistico-rinascimentale, una sindrome potrebbe effettivamente risultare conforme con il quadro di Lisa Gherardini.

Gli occhi di una donna sono gli avamposti della sua mistica; e di questi penetranti Leonardo era designato custode; vero è che, incise sulla lente cristallina di Lisa, magistralmente occultate, albergano, indelebili, le iniziali dell'Autore. È dunque dallo sguardo che conviene principiare la nostra disamina. In prossimità della regione mediale della palpebra superiore sinistra, affiora una tenue eruzione cutanea. Sempre negli occhi di Lisa, ad un'attenta osservazione, ai limiti periferici della



cornea, è possibile scorgere un cerchio concentrico. Le sclere, poi, presentano quella tipica colorazione che rasenta l'ocra pallido; prossima al giallognolo è pure l'epidermide faciale. Le labbra, protese in un'avvenente smorfia di compiacimento, accennano ad una fievole contraddizione con l'espressione visiva, velatamente melanconica. La mano destra, da presso alla tabacchiera anatomica, esterna una neoformazione circoscritta.

Davvero Leonardo, epigono insigne della dottrina aristotelica, misurava l'altezza del suo ingegno, inattingibile, ispirandosi all'armonia della natura, tale per come si disvela! Non disdegnando, tuttavia, l'opportunità di imprimere metessi a ciò che, con ardimento insueto, ambiva imitare non soltanto icasticamente. Eppure, malgrado la rigorosa metodologia che guidava il suo operato, ancora una volta non dissimile dalla *forma mentis* propria dello Stagirita, c'è a chi piacque effigiarlo, non senza ironia, con il sembiante di Platone (o viceversa, se vogliamo).

Passiamo, dunque, al vaglio quanto dianzi illustrato, traducendolo con il linguaggio della scienza: potrà apparire quasi surreale apprendere che, in medicina,

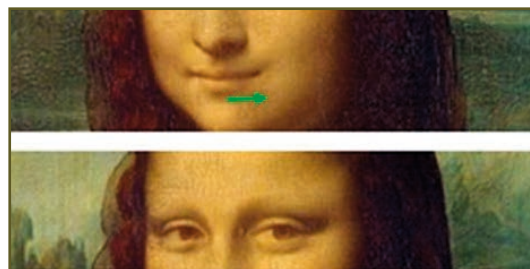
tali reperti iconografici hanno un preciso corrispettivo anatomo-clinico: distinguiamo così ora uno xantelasma, ora un *gerontoxon*, ora un subittero, ora una facies itterica, ora, infine, uno xantoma. Quale il denominatore comune che vincola tale messe semeiologica?

Xantelasma, xantoma e *gerontoxon* sono notoriamente segni riconducibili a disordini del metabolismo lipidico. Invero, la letteratura non è esente di elaborati che argomentano, talora appassionatamente, intorno alla presunta dislipidemia di Lisa Gherardini, arrivando finanche a postulare una FH.

Il vero quesito è quindi da ricercare altrove: esiste un nesso causale fra alterazioni dell'assetto lipidico ed epatopatia, di cui l'ittero, non di rado, è eloquente epifenomeno? L'identificazione del gene LIPA, localizzato sul cromosoma 10q23.2, reca in sé la risposta a tale domanda.

Il deficit di lipasi acida lisosomiale (LALD) è un disordine raro, geneticamente trasmesso con modalità autosomica recessiva, caratterizzato da assente ovvero ridotta idrolisi degli esteri del colesterolo e dei trigliceridi a livello lisosomiale. Lo spettro fenotipico della LALD è mutevole: dalla forma infantile a prognosi infausta (sindrome di Wolman), a varianti più tardive e benigne, complessivamente note come "malattia da accumulo degli esteri del colesterolo" (CESD). La diagnosi può essere posta tramite un test specifico su *dried blood spots* (DBS) in pazienti con storia clinica positiva per NASH associata ad un assetto lipidico alterato, in cui concentrazioni rilevanti di LDLc e trigliceridi si embricano con una riduzione significativa di HDLc.

Esaminiamo, infine, il tratto maggiormente emblematico dell'opera: il sorriso. Ad esso è attribuito un fascino ammaliatore, che pone nel suo enigma irrisolto il suggello della sua stessa leggenda. Scriveva il Vasari al riguardo: *"Et in questo di*



Leonardo vi era un ghigno tanto piacevole che era cosa più divina che umana a vederlo, Et era tenuta cosa maravigliosa, per non essere il vivo altrimenti".

Ma davvero è un ghigno quello scolpito sul volto di Monna Lisa?

Analizziamo, ancora una volta, la *facies* di Lisa.

Le pupille, isocoriche, isocicliche, non mostrano anomalie manifeste: questo dato è suggestivo, poiché evidenzia, in modo inconfutabile, due aspetti cruciali: da un lato, l'assenza di fenomeni luminosi estrinseci, che potrebbero oppugnare l'ipotesi del colorito itterico; dall'altro, l'assenza di un fremito emozionale coerente con l'espressione faciale tutta. In questa plausibile incongruenza, forse, la chiave di volta per comprendere l'incognita sottesa al sorriso più equivoco della storia.

La deviazione della rima orale verso sinistra, appena percettibile, potrebbe invero costituire la vestigia di un'ischemia cerebrale parcellare, forse colà dove le arterie perforanti di calibro inferiore, scevre di circoli collaterali di compenso, perfondono le aree cerebrali più interne (i cosiddetti "ultimi prati", secondo un'immagine pittorresca cara alla Neurologia). Giacché inclusa nella famiglia delle iperlipoproteidemie, la CESD ha chiaramente in sé un potenziale aterogeno spiccato. Essa potrebbe quindi giustificare l'eventuale formazione di microateromi in sedi neurali strategiche: in clinica, ciò trova concreta corrispondenza nelle sindromi

lacunari. A ben vedere, dunque, ciò che il tempo e la storia hanno vidimato come il sorriso per antonomasia, potrebbe individuare l'esito di una paralisi centrale del VII nervo cranico, a verosimile impronta vasculopatica.

In realtà, partorire un'analisi univoca sull'obiettività clinica di Lisa del Giocondo, peraltro limitandosi ad osservare il suo dipinto, è cosa ostica, quando non addirittura

incline a velleità di pretensione. D'altronde, a poco giova essere edotti circa le verità che quella maschera, così elusiva, abilmente cela; infatti, è nella potenza che sprigiona l'enigmaticità insolubile del suo essere il vero incantesimo che, a distanza di secoli, continua a sedurre chiunque abbia ad incontrare quegli occhi; donde traluce un contegno così arcano, da impietrire più della Gorgone rediviva.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

EAS 2019

Nel mese di maggio 2019 si è tenuto a Maastricht il meeting annuale dell'European Atherosclerosis Society (EAS). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, le più recenti evidenze sui meccanismi molecolari alla base dell'aterosclerosi e i nuovi approcci ipolipemizzanti.

**Nuovi approfondimenti
sulla disfunzione metabolica
nelle malattie cardiovascolari**

La prima sessione plenaria si è concentrata sulla disfunzione metabolica, con la discussione dei potenziali obiettivi per un intervento terapeutico.

È stato suggerito un ruolo dei recettori olfattivi nella mediazione dell'aterosclerosi. I recettori olfattivi sono sette recettori accoppiati con proteine G transmembrana che rilevano ligandi volatili (odori). Originariamente identificati nell'epitelio olfattivo, esistono anche in altri tessuti, inclusi macrofagi di topo e umani nei tessuti vascolari. La diversità dei recettori olfattivi - e delle molecole che li attivano - suggerisce che questi possano innescare diverse vie di *signalling* attraverso il coinvolgimento di specifici cofattori. Nuovi dati sperimentali mostrano che la stimolazione del recettore Olfr2 da parte dell'ottanale, un'aldeide grassa contenuta negli oli di agrumi, in combinazione con lipopolisaccaridi, favorisce il flusso di calcio, aumenta la produzione di mediatori infiamma-

tori come l'interleuchina-1 β , il fattore di necrosi tumorale (TNF) e le chemochine CCL2 e CCL4, nonché l'ossido nitrico sintasi (iNOS), con conseguente accelerazione dell'aterosclerosi in un modello Apoe knockout. Al contrario, citranal, un antagonista di olfr2, riduce l'aterosclerosi. Una risposta simile è stata ottenuta nei macrofagi derivati da monociti umani, che coinvolgono il recettore OR6A2, espresso in placche carotidee umane. Dato che il microbioma intestinale produce metaboliti come l'ottanale che agiscono sui macrofagi per promuovere l'aterosclerosi, questi risultati suggeriscono nuove possibilità per combattere l'infiammazione coinvolgendo l'interazione tra microbioma, macrofagi e tessuti vascolari.

Successivamente, è stata discussa l'angiogenesi, in particolare il ruolo del metabolismo endoteliale. Il metabolismo delle cellule endoteliali è essenziale nella produzione di energia e nel mantenimento dell'omeostasi redox, e la perturbazione di questo metabolismo influisce sulla vascolarizzazione. Un approccio omico può aiutare a comprendere ulteriormente il ruolo

del metabolismo endoteliale nell'angiogenesi, identificare nuovi fenotipi di cellule endoteliali e suggerire obiettivi angiogenici e strategie terapeutiche in diversi tessuti. Ad esempio, studi metabolici hanno dimostrato che una ridotta ossidazione del glucosio limita la proliferazione e riduce la sintesi di collagene, mentre un aumento del flusso di glutammina aumenta l'idrossilazione di prolina e lisina sul collagene. Le analisi di trascrittomica e proteomica hanno rivelato che questa modifica disregolata del collagene può contribuire alle malattie che coinvolgono la matrice extracellulare come il cancro e la fibrosi.

L'attenzione si è poi spostata sulla disfunzione mitocondriale, in particolare nel contesto dell'invecchiamento. La disfunzione endoteliale e l'aumento della rigidità arteriosa sono meccanismi chiave implicati nella disfunzione vascolare correlata all'età, in cui sia l'infiammazione che lo stress ossidativo svolgono un ruolo chiave. Questi risultati hanno un significato importante dato che, con l'invecchiamento della popolazione, si prevede che la morbilità cardiovascolare aumenterà in modo esponenziale. Inoltre, la disfunzione vascolare associata all'invecchiamento si estende oltre il sistema cardiovascolare, includendo effetti su funzione cognitiva, malattie renali e disturbi metabolici. Lo stress ossidativo derivato dai mitocondri svolge un ruolo chiave nell'invecchiamento cardiovascolare. Studi preclinici, dimostrando che gli antiossidanti mirati ai mitocondri possono migliorare la disfunzione endoteliale arteriosa correlata all'età, hanno fornito supporto per l'indagine traslazionale nell'uomo. I dati di uno studio pilota condotto su soggetti anziani sani (età media 68 anni) mostrano che l'integrazione con mitoQ riduce i *marker* di stress ossidativo e annulla gli effetti della soppressione della funzione endoteliale

mediata dallo stress ossidativo, e che questi cambiamenti sono associati al miglioramento della rigidità aortica.

Ipercolesterolemia familiare: una mancata diagnosi precoce aumenta l'incidenza degli eventi cardiovascolari

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia lipidica ereditaria comune, che si ritiene colpisca circa una persona su 200-250 in Europa. Non trattata, la FH conferisce un elevato rischio di malattia cardiovascolare prematura a causa dell'esposizione cumulativa ad alti livelli di colesterolo LDL (LDL-C). Tuttavia, con l'identificazione precoce, idealmente nei bambini, le persone con FH possono essere trattate efficacemente, gestendo l'aumento del rischio: ciò rende indispensabile lo screening precoce. I risultati di un'analisi di oltre 1,7 milioni di pazienti dalla banca dati di medicina generale nel Regno Unito mostrano che i soggetti che sono probabilmente affetti da FH in base al colesterolo e ai criteri di storia familiare, ma non sono diagnosticati come FH, hanno il doppio delle probabilità di morte prematura rispetto alle persone che hanno una diagnosi di FH. Nello studio, i pazienti con una diagnosi di FH definita o potenziale (0,4% e 0,8% rispettivamente) avevano livelli di LDL-C basali più elevati rispetto ai non FH (185 mg/dL e 216 mg/dL rispetto a 115 mg/dL, rispettivamente). È interessante notare che la prescrizione di statine nei pazienti con una potenziale diagnosi di FH era doppia rispetto a quelli con FH definita o improbabile (67,5% contro 33,3% e 23,9%, rispettivamente). Nonostante i limiti di un disegno retrospettivo, i risultati forniscono prove convincenti per lo screening precoce, per identificare e trattare precocemente le persone con FH e quindi migliorare

lo stato di salute a lungo termine. Tuttavia, la realtà clinica, come dimostra lo stesso studio, è che solo pochi individui con FH sono riconosciuti. Il progetto *EAS FH Studies Collaboration* (FHSC) è stato avviato per colmare questa lacuna, con l'obiettivo di garantire che lo screening per questa malattia sia riconosciuto come parte del programma di gestione delle malattie non trasmissibili dell'OMS. Per facilitare il raggiungimento dell'obiettivo, l'EAS FHSC ha recentemente annunciato una collaborazione con la rete delle associazioni dei pazienti, FH Europe.

Comprendere la genetica dei lipidi offre informazioni aggiuntive a quelle fornite dallo screening lipidico di routine e può aiutare a migliorare la previsione e il trattamento del rischio. In un'indagine genetica su profili lipidomici dettagliati, i ricercatori hanno integrato informazioni provenienti da genomica, lipidomica e fenomica in 511.700 individui per 35 varianti genetiche principali e 37 outcome di malattia, mettendo in evidenza alcuni risultati chiave. Tra questi, le specie lipidiche sono ereditarie, con la più alta ereditabilità nei lipidi contenenti acidi grassi polinsaturi. Dieci delle varianti studiate (nei geni *APOA5*, *ABCG5/8*, *BLK*, *LPL*, *FADS2*, *COL5A1*, *GALNT16*, *GLTPD2*, *MBOAT7* e *SPTLC3*) erano associate a malattie cardiovascolari. Inoltre, le varianti geniche di *BLK*, *GALNT16* e *LPL* erano associate al diabete di tipo 2. Lo studio ha anche fornito indizi sui meccanismi sottostanti l'associazione tra loci lipidici ben noti e il rischio di malattie cardiovascolari. In particolare, la riduzione del rischio cardiovascolare con la variante rs11570891 nell'introne del gene che codifica per la lipoproteina lipasi (LpL) potrebbe essere mediata dall'aumentata attività di LpL. In un altro report, dati del *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study* hanno mostrato che

una variante su *NLRP3* (rs10754555) era associata a infiammazione più elevata ma non ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, suggerendo la necessità di ulteriori indagini sul suo potenziale ruolo di target terapeutico.

Ipercolesterolemia familiare, PCSK9 e acido bempedoico

Durante una *late breaking session* sono stati discussi i nuovi approcci terapeutici incentrati sulla riduzione del LDL-C. Tra gli studi riportati c'erano lo studio ORION-2 su inclisiran nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), il nuovo agente anti-PCSK9 LIB003 e una combinazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. Inoltre, ci sono stati importanti spunti da una nuova analisi dello *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S).

Poiché attualmente non è possibile quantificare i benefici del trattamento con statine nei pazienti in prevenzione secondaria e probabile FH utilizzando una sperimentazione clinica randomizzata, l'analisi nel database del 4S ha offerto un'opportunità unica. I ricercatori hanno stratificato i dati dei 4444 pazienti con malattia coronarica accertata (CAD) in base al livello di LDL-C (inferiore o superiore a 190 mg/dL) e alla presenza di malattia coronarica prematura nel paziente e/o nei fratelli, e la combinazione di questi due elementi è stata considerata suggestiva di un "fenotipo FH". A un anno, l'abbassamento dei livelli di LDL-C nelle persone con livelli di LDL-C basali di almeno 190 mg/dL ha comportato una riduzione di circa un terzo del rischio di eventi CAD gravi, nonché una riduzione di un terzo del rischio di morte per tutte le cause. Il beneficio nei soggetti con probabile FH era maggiore, con una riduzione di oltre l'80% del rischio di morte per tutte le cause e una riduzione

di oltre il 50% negli eventi CAD. Questi risultati confermano l'importanza di trattare un LDL-C elevato in questi soggetti ad alto rischio con probabile FH.

Nello studio ORION-2 è stato testato inclisiran, uno *small interfering RNA* per PCSK9 in quattro pazienti con HoFH sul gene per il recettore LDL. Inclisiran agisce silenziando il gene che codifica per PCSK9, bloccando in tal modo la sintesi di PCSK9 e abbassando i livelli di LDL-C. L'entità dell'effetto permette di somministrare il trattamento meno frequentemente rispetto al regime di dosaggio per gli anticorpi monoclonali antiPCSK9. Il farmaco 300 mg è stato somministrato per via sottocutanea il giorno 1 e il giorno 90. Inclisiran è risultato efficace in tre di questi pazienti, con riduzione del LDL-C in media del 30%, simile ai risultati osservati nello studio TESLA con evolocumab. Il paziente che non ha risposto a inclisiran è risultato *non responder* anche a evolocumab o alirocumab. Sulla base di questi risultati, inclisiran è ora in fase di studio in un disegno randomizzato che coinvolge circa 50 pazienti con HoFH (ORION-5). Da notare, gli studi su farmaci diretti contro PCSK9 hanno mostrato che una piccola percentuale di pazienti non risponde all'inibizione di PCSK9; le stime della prevalenza sono difficili da accertare, sebbene i dati suggeriscano che può interessare dall'1% a circa il 10% dei pazienti.

Sono stati poi presentati i risultati dello studio di fase 2 per un nuovo intervento terapeutico mirato su PCSK9, LIB003. In questo agente, una molecola di adnectina (circa 11 KD) con elevata potenza nel legare PCSK9 viene fusa con albumina (66 KD). La formulazione risultante ha un'emivita prolungata di 12-15 giorni e una maggiore solubilità rispetto ai precedenti anticorpi monoclonali, consentendo di somministrare il trattamento in un vo-

lume più piccolo. Lo studio ha incluso 81 pazienti randomizzati al trattamento sottocutaneo con LIB003 150 mg, 300 mg, 350 mg o placebo ogni 4 settimane per 12 settimane. La riduzione media più consistente di LDL-C a 12 settimane (rispetto al placebo) è stata del 77,3% con LIB003 300 mg, senza ulteriori abbassamenti alla dose più alta. Il trattamento con LIB003 sembra essere ben tollerato e nessun paziente ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Questi risultati supportano la prosecuzione dello sviluppo di questo agente nei trial di fase 3.

Dai risultati di un'analisi di metabolomica, in cui è stato confrontato il profilo metabolico di pazienti da un ampio studio randomizzato sulle statine (PROSPER) rispetto a pazienti con l'inibizione genetica di PCSK9 da uno studio di randomizzazione mendeliana, è emerso che per un abbassamento equivalente di LDL-C, gli effetti dell'inibizione genetica di PCSK9 su 228 marcatori metabolici erano generalmente coerenti con quelli della terapia con statine. Tuttavia, per le lipoproteine a bassissima densità (VLDL), l'inibizione genetica di PCSK9 aveva effetti più deboli rispetto alla terapia con statine. I risultati rafforzano l'opinione secondo cui gli inibitori di PCSK9 sono prevalentemente LDL-lipolipemizzanti e che, a differenza delle statine, hanno un impatto limitato sulle rimanenti lipoproteine.

Infine, sono stati riportati i risultati di uno studio di fase 3 per una combinazione fissa di acido bempedoico ed ezetimibe. L'acido bempedoico è un agente non statinico, il primo di questa classe di composti, che inibisce l'ATP-citrato liasi, un enzima attivo in una fase precedente rispetto alla 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A riduttasi, l'enzima che è inibito dalle statine. Di conseguenza, l'acido bempedoico riduce la biosintesi del colesterolo e abbassa il colesterolo LDL regolando a monte il recet-

tore LDL. Dato che l'acido bempedoico e l'ezetimibe sono agenti somministrati per via orale con meccanismi d'azione complementari, è razionale la loro combinazione. Lo studio in doppio cieco ha arruolato 301 pazienti valutabili ad alto rischio di eventi cardiovascolari che non avevano raggiunto gli obiettivi di LDL-C raccomandati dalle linee guida nonostante la terapia con statine alla massima dose tollerata. Sono stati inclusi anche i pazienti che non erano in grado di tollerare una statina. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con acido bempedoico 180 mg, ezetimibe 10 mg, associazione fissa o placebo, una volta al giorno per 12 settimane. Complessivamente, il 65% dei pazienti era in terapia con statine. Alla fine delle 12 settimane, la combinazione fissa di acido bempedoico più ezetimibe ha ridotto il LDL-C del 36,2%, effetto significativamente maggiore rispetto a ezetimibe (23,2%) o al solo acido bempedoico (17,2%). Questi risultati offrono un nuovo trattamento orale per la gestione di pazienti ad alto rischio che non sono in grado di raggiungere l'obiettivo LDL-C, in particolare quelli che non sono in grado di tollerare le statine.

Prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari: a che punto siamo?

L'ampliamento delle conoscenze su una miriade di fattori di rischio, inclusi biomarcatori, genetica e imaging, insieme al riconoscimento dell'esistenza di risorse economiche limitate per i sistemi sanitari, apre a nuove riflessioni sulla prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari.

Durante la sessione, è stato proposto un nuovo approccio per riconsiderare il quadro dei biomarcatori in base alla loro utilità. I biomarcatori potrebbero essere classificati come:

- 1) causali, con LDL-C come punto di riferimento;
- 2) biomarcatori di sistemi, come proteina C-reattiva, fibrinogeno, apolipoproteina (apo) CIII, trigliceridi non a digiuno e insulino-resistenza, che forniscono informazioni sullo stato di un sistema, ma potrebbero non essere direttamente coinvolti nell'aterogenesi;
- 3) biomarcatori della progressione della malattia, come la troponina T e I ad alta sensibilità e il peptide natriuretico di tipo NT-proB, che informano sullo stato del miocardio e, se combinati con biomarcatori classici, migliorano la capacità di prevedere la malattia coronarica, l'insufficienza cardiaca e la malattia vascolare periferica.

In questo contesto, è stato suggerito un nuovo paradigma per la prevenzione delle malattie cardiovascolari simile a quello usato in altre discipline, come l'oncologia e le malattie infettive, che prevede un abbassamento intensivo iniziale del LDL-C plasmatico, mirando specificamente ai giovani adulti nella prevenzione primaria per abbassare i livelli fino alla risoluzione delle lesioni aterosclerotiche, seguito da una successiva "fase di mantenimento", in cui si considerano sufficienti obiettivi lipidici meno stringenti (LDL-C <100 mg/dL). Un simile approccio ha il potenziale di limitare successivi eventi clinici di malattie cardiovascolari aterosclerotiche e conferire benefici socioeconomici. Questo approccio eviterebbe anche la necessità di una terapia farmacologica ipolipemizzante permanente nella maggior parte degli individui e minimizzerebbe le problematiche di sicurezza.

Tuttavia, ci sono altri componenti del rischio cardiovascolare che devono essere considerati. Il rischio genetico può essere attribuito sia a varianti rare con effetti di grandi dimensioni che a varianti comuni di piccolo effetto. Queste ultime hanno un

profondo impatto sul rischio a livello di popolazione e pertanto le strategie di prevenzione dovrebbero mirare a neutralizzare gli effetti di questi alleli di rischio. È stata suggerita l'incorporazione di punteggi di rischio poligenici che identifichino quegli individui con rischio equivalente a quello conferito da mutazioni monogeniche. Le informazioni genetiche aiuteranno anche a chiarire i meccanismi causali implicati nell'aterosclerosi, tra cui quelli associati allo stile di vita, che è almeno in parte geneticamente determinato.

La domanda è come integrare le informazioni provenienti da biomarcatori e dalla genetica nella stima del rischio standardizzata. L'attuale approccio per la stima del rischio globale in Europa (SCORE) richiede una revisione. Questo perché si basa su coorti storiche che non sono rappresentative delle popolazioni attuali, non stima il rischio in modo affidabile nei soggetti più giovani e non tiene adeguatamente conto della complessa interazione biologica dei fattori di rischio. È in corso una revisione dell'algoritmo, che include l'estensione del limite di età superiore a 70 anni e l'impostazione dell'intervallo di colesterolo da 4 a 7 mmol/L (valori superiori indicherebbero un'ipercolesterolemia ereditaria e quindi un rischio di per sé elevato). Dovrebbero essere incorporati anche gli studi di randomizzazione mendeliana, nonché la durata dell'esposizione, il gradiente dell'aumento del fattore di rischio e i fattori ambientali. Inoltre, è necessario tarare il calcolo per le persone più giovani. È importante considerare l'incidenza delle malattie cardiovascolari per gli approcci basati sul rischio che prevedono il ricorso ai più recenti e costosi trattamenti ipolipemizzanti. Tali terapie dovrebbero essere indirizzate al meglio verso gruppi ad alto rischio, come quelli con malattie cardiovascolari aterosclerotiche preesistenti o

ipercolesterolemia familiare. Attualmente, la stima del rischio cardiovascolare in questi gruppi ad alto rischio necessita di ulteriori perfezionamenti e convalide. Infine, è stato sottolineato il ruolo del microbioma, particolarmente rilevante nel concetto che la suscettibilità a lungo termine alle malattie ha origine nella prima infanzia. È necessaria un'ulteriore comprensione dei meccanismi molecolari che guidano i collegamenti tra il microbioma e le malattie cardiovascolari, poiché i metaboliti del microbiota hanno un valore prognostico. Molte sfide rimangono per integrare le componenti del rischio - biomarcatori, genetica, ambiente e microbioma - e sviluppare un nuovo paradigma per la prevenzione del rischio di malattie cardiovascolari.

Sessione congiunta ESC/EAS: come possiamo migliorare le strategie di imaging per rilevare l'aterosclerosi?

Esperti dell'EAS e della *European Society of Cardiology* (ESC) hanno discusso insieme questa problematica, sottolineando che le strategie dovrebbero essere dirette alla prevenzione e in generale alla promozione della salute cardiovascolare, il che gioverebbe sia all'individuo sia alla società nel suo complesso. Dato che l'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica, gli approcci di imaging non invasivo volti a rilevare l'infiammazione arteriosa precoce hanno grande valore. In un recente rapporto dello studio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), la PET/MRI (*Positron Emission Tomography/ magnetic resonance imaging*) con 18F-fluorodeossiglucosio (18F-FDG) è stata in grado di rilevare l'infiammazione vascolare in soggetti con aterosclerosi subclinica, con assorbimento arterioso 18F-FDG aumentato con un numero crescente di fattori di

rischio cardiovascolare. È importante sottolineare che la maggior parte di questo assorbimento è stata rilevata in segmenti arteriosi senza placca. Inoltre, gli approcci integrativi che combinano l'imaging con lo screening genomico nella prima infanzia, nonché il rilevamento di mutazioni che predispongono all'ematopoiesi clonale e che sono state associate ad un aumentato rischio di malattia coronarica e calcificazione coronarica, forniranno senza dubbio un valore aggiunto per dirigere strategie mirate. Inoltre, la promozione della salute cardiovascolare favorisce anche la funzione cognitiva a lungo termine. In definitiva, una prevenzione precoce efficace deve iniziare nell'infanzia, attraverso un cambiamento culturale e di abitudini con strategie mirate alla salute del cuore. Un esempio di tale approccio è l'*Harlem Family Study*, che prevede l'imaging non invasivo e gli approcci genetici molecolari per valutare i benefici di una strategia preventiva precoce sulla salute vascolare a lungo termine. È stato inoltre discusso se i medici debbano usare l'imaging tomografico computerizzato o semplicemente trattare gli individui a rischio intermedio o elevato di malattia cardiovascolare. A sostegno, i risultati dello studio SCOT-HEART hanno dimostrato che l'angiografia tomografica computerizzata coronarica (CTA) ha migliorato la sicurezza diagnostica nella valutazione dei pazienti con dolore toracico stabile, sebbene ciò non si sia tradotto in una riduzione delle procedure invasive a 5 anni. Mentre il valore diagnostico può essere limitato dalla natura diffusa dell'aterosclerosi, in pazienti stabili con sospetta malattia coronarica il CTA coronarico ha dimostrato di essere un mezzo accurato per guidare le decisioni per l'angiografia coronarica invasiva. Nelle osservazioni conclusive, è stato citato l'uso dell'apprendimento automatico nella TC

cardiaca, un campo in evoluzione che mira a tenere conto della natura multidimensionale della malattia clinica nei pazienti. Le future applicazioni offrono il potenziale per una maggiore accuratezza e precisione nell'affrontare l'incertezza nell'uso di procedure invasive. Nella discussione del ruolo dell'imaging dell'infiammazione nella pratica clinica, dato il coinvolgimento infiammatorio multilivello nella malattia aterosclerotica, sono state presentate evidenze a sostegno della sua sostenibilità e del valore predittivo nei pazienti con malattia cardiovascolare, sebbene sia ancora necessaria la convalida in studi prospettici su larga scala. L'uso dell'imaging dell'infiammazione può anche offrire importanti spunti sull'attività infiammatoria residua. Attualmente, la medicina clinica non tiene conto del rischio infiammatorio residuo nei pazienti con malattie cardiovascolari, che contribuisce fino a un terzo del rischio cardiovascolare residuo totale nei pazienti ad alto rischio. Nell'era della medicina personalizzata, l'imaging dell'infiammazione offre un valore aggiunto, ma presenta una serie di incertezze irrisolte relative ai costi, alla discriminazione e alla standardizzazione, nonché alla futura validazione in studi su larga scala, che aiuteranno a definire dove questi nuovi approcci di imaging possono essere applicati al meglio.

Al termine della sessione, sono state discusse questioni relative all'imaging della placca vulnerabile. Esiste indubbiamente un chiaro razionale, non solo per comprendere meglio la biologia della malattia, ma anche per tradurre queste informazioni in un miglioramento della diagnosi, della previsione del rischio e della valutazione della risposta al trattamento. L'imaging molecolare offre molteplici tecniche per identificare le caratteristiche della placca vulnerabile, incorporando le informazioni chiave relative al carico della placca, alle

caratteristiche della placca ad alto rischio e all'attività della malattia. Tuttavia, permangono notevoli sfide tecniche. Gran parte dell'attenzione si è concentrata sulle placche a rischio di rottura, trascurando l'erosione della placca, che differisce in termini di contenuto di lipidi, proteoglicani, cellule infiammatorie e coinvolgimento secondario dei neutrofili. In definitiva, la domanda è se queste modalità di imaging hanno un ruolo nella valutazione del rischio residuo o se l'uso delle terapie attualmente disponibili abbia alzato il livello a tal punto che non è più possibile definire un beneficio incrementale.

Guardando al futuro: nuove strategie di trattamento

La sessione si è aperta con la discussione di ricerche che implicano il sistema immunitario nella rigenerazione e nella riparazione dei muscoli. I macrofagi svolgono un ruolo fondamentale in questo processo, inizialmente come mediatori dell'infiammazione, che aiutano a eliminare i detriti necrotici, e successivamente come macrofagi coinvolti nei processi di riparazione e rimodellamento dei tessuti. Approcci a livello sistemico, che coinvolgono una combinazione di epigenomica, trascrittomica e lipidomica, aiutano a definire effettori critici di questa plasticità dei macrofagi che si verifica in risposta a specifici segnali ambientali. Gli studi hanno identificato BACH1 e PPAR γ come fattori chiave di trascrizione coinvolti in questo *switch* fenotipico mediato tramite signalling lipidico che controlla l'espressione di effettori finali come HOX1 (via BACH1) e GFD3 (via PPAR γ). La lipidomica ha anche identificato la resolvina D2 come elemento critico nella promozione del processo di riparazione muscolare. Nel loro insieme, questi risultati implicano cellule immunitarie inna-

te con firme dei mediatori lipidici dinamici nel processo di riparazione muscolare. Gli effettori chiave di questa regolazione metabolica possono costituire un potenziale bersaglio terapeutico non solo nei disturbi della rigenerazione muscolare, ma anche nel diabete, quest'ultimo probabilmente attraverso il coinvolgimento di PPAR γ .

Oltre al ruolo del sistema immunitario innato nell'aterosclerosi, mediato dalle interazioni con le LDL nella parete del vaso, è sempre più riconosciuto che il sistema immunitario è anche coinvolto nello sviluppo, nella composizione e nella funzione cardiaca. I monociti/macrofagi svolgono un ruolo nel periodo successivo all'infarto del miocardio (IM), controllando l'infiammazione e promuovendo la ricostituzione di cardiomiociti. Nel processo di riparazione, i progenitori ematopoietici vengono mobilitati dal midollo osseo alla milza, determinando lo sviluppo di monociti e neutrofili, che vengono quindi rapidamente trasportati nel sito colpito. Le evidenze più recenti mostrano che i macrofagi cardiaci possono modulare i monociti nel cuore e facilitare la conduzione nel nodo atrioventricolare. Al contrario, i macrofagi privi di connexina 43, una proteina di giunzione gap, promuovono il blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado. Inoltre, dati non pubblicati suggeriscono che i macrofagi cardiaci possono avere effetti extracardiaci, con studi che dimostrano un effetto protettivo nel polmone, che potrebbe coinvolgere il tessuto o i macrofagi alveolari residenti. Pertanto, i macrofagi possono avere un ruolo centrale nell'omeostasi cardiaca e nel mantenimento del ritmo sinusale. Comprendere il crosstalk tra i diversi mediatori di queste risposte può offrire nuove opportunità terapeutiche.

Con l'avvento degli inibitori di PCSK9, ora è possibile raggiungere livelli molto bassi di LDL-C, il che implica la necessità

di esplorare nuovi target terapeutici, tra cui le lipoproteine contenenti l'apolipoproteina-B. Gli studi di randomizzazione Mendeliana hanno validato tre potenziali target: apo-CIII per lipoproteine ricche in trigliceridi, apo(a) contenuta nella lipoproteina(a) e *angiopoietin like protein 3* (ANGPTL3). Dati recenti hanno dimostrato che il beneficio clinico derivante dalla riduzione delle lipoproteine contenenti apoB è direttamente correlato alla riduzione assoluta di apoB. Tuttavia, sembra esserci una discordanza tra l'entità della riduzione dei trigliceridi osservata negli studi clinici (che va dal 15% al 80%, a seconda del farmaco) e quella osservata per apoB (5-10%). Un'eccezione a ciò è rappresentata dai primi studi clinici mirati su ANGPTL3, in cui è stata osservata una riduzione comparabile ed estesa di apoB e trigliceridi con l'anticorpo monoclonale anti-ANGPTL3 evinacumab in uno studio pilota su pazienti con HoFH. Il meccanismo di questo effetto merita ulteriori indagini, ma sembra comportare un abbassamento sia dei trigliceridi che del colesterolo. In un contesto di risorse sanitarie limitate, diventerà sempre più importante indirizzare questi trattamenti costosi ai pazienti a più alto rischio cardiovascolare assoluto, che probabilmente trarranno maggiori benefici. Ai medici sarà richiesto di ottimizzare il processo decisionale clinico, integrando le informazioni provenienti da biomarcatori, genetica e imaging. In definitiva, l'implementazione richiederà la combinazione di omiche e apprendimento automatico, per indirizzare in modo conveniente l'uso di terapie altamente efficaci ma costose nella medicina cardiovascolare.

Inibizione dell'infiammazione e aterosclerosi

Il ruolo dell'infiammazione sistemica come marker o mediatore dell'aterotrom-

bosi ha suscitato molta discussione in passato. Lo studio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) ha gettato luce in questo dibattito. Nei pazienti gestiti con la migliore terapia *evidence-based*, e con livelli molto bassi di LDL-C al basale, il trattamento con canakinumab, un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina-1 β (IL-1 β) ha determinato una profonda riduzione dei livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (del 37 e del 41% con le due dosi più alte, 150 mg e 300 mg), e questo è stato associato a una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. È importante sottolineare che questo vantaggio era indipendente da qualsiasi cambiamento nei livelli plasmatici di LDL-C. Le analisi secondarie hanno mostrato che i pazienti che hanno raggiunto livelli più bassi di hs-CRP o IL-6 in seguito alla terapia con canakinumab hanno ottenuto un maggiore beneficio cardiovascolare, anche in termini di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause. CANTOS è stato davvero uno studio *proof-of-concept*, e ha cambiato irrevocabilmente il pensiero sul rischio infiammatorio. Ha costituito un punto di svolta nel definire il ruolo centrale dell'infiammazione nelle malattie cardiovascolari aterosclerotiche e nel promuovere un approccio di medicina di precisione alla terapia. Osservazioni precedenti avevano anche indicato che l'infiammazione cronica svolge un ruolo chiave nello sviluppo del cancro e delle metastasi. Anche qui, CANTOS ha fornito evidenze a supporto della possibilità di agire sull'infiammazione per ottenere benefici in ambito tumorale, riducendo il rischio di carcinoma polmonare totale del 67% e di carcinoma polmonare fatale del 77%. Più recentemente l'ematopoiesi clonale è stata proposta come un percorso condiviso a supporto dello sviluppo sia dell'aterosclerosi che del cancro. Studi preclinici hanno

indicato che anche i topi con una mutazione del gene che codifica per l'enzima modificatore epigenetico *TET2*, criticamente coinvolto nell'ematopoiesi clonale, mostrano un'aterosclerosi accelerata. Dal punto di vista clinico, i risultati di CANTOS si adattano al concetto di medicina personalizzata. La categorizzazione del rischio cardiovascolare residuo in base all'infiammazione o al colesterolo aiuterà a ottimizzare il trattamento. Il rischio infiammatorio residuo è comune, come mostrato dai dati dello studio IMPROVE-IT con ezetimibe e simvastatina e SPIRE 1 e 2 con bococizumab, in cui almeno un terzo dei pazienti presenta rischio residuo. Il riconoscimento dell'entità di questo problema sta portando a una serie di nuovi approcci rivolti al rischio infiammatorio residuo; tuttavia, una strategia più completa potrebbe essere quella di combinare un inibitore di PCSK9 con un agente antinfiammatorio.

Lipoproteina(a)

Come nel congresso dell'anno scorso a Lisbona, si è parlato dell'entità della riduzione della lipoproteina(a) [Lp(a)] richiesta per ridurre il rischio cardiovascolare negli studi clinici, in un contesto di buon controllo del LDL-C. Un'analisi della biobanca britannica, su 375.000 persone con Lp(a) misurata usando un singolo test insensibile alle isoforme, ha mostrato che una riduzione dei livelli di Lp(a) a 160-180 nmol/L, corrispondente a circa 86 mg/dL, fornirebbe lo stesso effetto sul rischio *lifetime* di eventi cardiovascolari maggiori della riduzione di 1 mmol/L dei livelli di LDL-C. È importante sottolineare che questa entità di riduzione era la stessa tra uomini e donne. Inoltre, Lp(a) non sembra avere un effetto protrombotico clinicamente significativo nella maggior parte delle persone, come mostrato in

soggetti con e senza una variante del gene che codifica per la subunità alfa 3-guanilato ciclasti solubile (*GUCY1A3*) e in quelli con e senza varianti genetiche nei geni del fattore II (protrombina) e del fattore 5. Sulla base di questi risultati, i ricercatori hanno concluso che la concomitante terapia antiplastrinica non dovrebbe avere alcun effetto sulla quantità di Lp(a) che deve essere ridotta per ottenere benefici clinicamente significativi.

Alcuni dati dagli studi di Copenhagen mostrano che un'elevata Lp(a) era associata al rischio di ictus ischemico sia da evidenze osservazionali che genetiche. Nelle prime, un livello di Lp(a) più alto di 50 mg/dL (105 nmol/L) era associato con un aumento di circa il 20% del rischio di ictus ischemico, di entità simile a quanto riportato nell'analisi sui dati genetici. Un altro studio che ha coinvolto 2813 bambini in un follow-up fino a 30 anni ha suggerito che i livelli di Lp(a) fluttuano in modo sostanziale nel tempo, e quindi potrebbe essere necessario misurare la Lp(a) più di una volta durante lo screening per la stima del rischio. Circa la questione se trattare o meno livelli elevati di Lp(a), nonostante siano stati sollevati problemi relativi all'inferenza statistica nelle analisi post hoc degli studi clinici, c'era un generale accordo sul fatto che la totalità delle prove supporta il ruolo di Lp(a) elevata come fattore di rischio cardiovascolare, sottolineando l'importanza dello screening. Con l'avvento di nuove terapie specificamente rivolte a Lp(a), è fondamentale la progettazione di studi volti a testare se abbassare i livelli di Lp(a) riduca gli eventi cardiovascolari. In particolare, è essenziale che questi studi arruolino pazienti con livelli di Lp(a) sufficientemente elevati da consentire una riduzione clinicamente significativa della lipoproteina.

Cari Colleghi, cari Soci,

Il **33° Congresso Nazionale** della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), **che si svolgerà dal 24 al 26 novembre a Roma**, affronterà diversi argomenti specifici che sono oggi di attualità nell'ambito delle patologie cardiovascolari aterosclerotiche.

Alcuni sono temi non nuovi mentre altri sono temi che si vanno affacciando ora all'orizzonte scientifico e che sono importanti per una corretta prevenzione e terapia del rischio cardiovascolare.

Verranno discussi i presupposti fondamentali della prevenzione cardiovascolare con dietetici e nutraceutici, con particolare riguardo ad implicazioni innovative per gli operatori medici ed anche per i non medici, in modo da indirizzare verso scelte appropriate con la conoscenza dei risultati che i diversi tipi di intervento permettono di ottenere nella pratica clinica quotidiana.

Saranno discusse le novità in tema di genetica e di terapia delle ipercolesterolemie e delle ipertrigliceridemie, che sono in costante evoluzione e che richiedono una adeguata conoscenza da parte dei medici circa la loro eziopatogenesi e diagnosi. Per tale motivo alcuni spazi del Congresso saranno dedicati ai meccanismi fisiopatologici che sono alla base di queste dislipidemie.

Il Congresso sarà l'occasione per un aggiornamento sulle terapie innovative in ambito cardiovascolare e sui nuovi goals lipidici resi possibili dalla evoluzione degli strumenti farmacologici disponibili.

Come ormai consueto per questa Società si farà il punto sui recenti risultati dei più importanti studi clinici condotti con farmaci innovativi per la terapia delle dislipidemie ad impatto aterogeno e per quelle dislipidemie che ancora non dispongono di terapie farmacologiche consolidate.

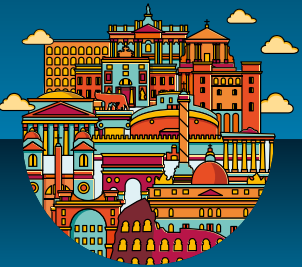
Fiducioso che il Congresso si confermerà anche quest'anno un appuntamento di grande rilevanza scientifica, mi auguro di incontrarvi numerosi a Roma!

Prof. Enzo Manzato
Presidente S.I.S.A.



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI

33° CONGRESSO NAZIONALE
S.I.S.A.
ROMA, 24/26 NOVEMBRE 2019



SEDE CONGRESSUALE
NH Vittorio Veneto
Corso d'Italia, 1 - 00198 Roma
Tel. 06 84951

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

V.le Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma
Tel 06 845431 - Fax 06 84543700
E-mail roma@aristea.com
Web www.aristea.com

SEGRETERIA S.I.S.A.

V.le Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma
Tel. 06 845431 - Fax 06 84543700
E-mail info@sisa.it - Web www.sisa.it

www.sisa.it



SEDE CONGRESSUALE
NH Vittorio Veneto
Corso d'Italia, 1 - 00198 Roma
Tel. 06 84951

