



Approcci terapeutici alla **terapia** **ipolipemizzante:** presente e futuro

Secundo i dati recentemente pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità le malattie cardiovascolari, ed in particolare l'ischemia del miocardio, rappresentano la causa principale di morbidità in tutto il mondo, con un contributo rilevante da parte delle aree in via di sviluppo.

Nel corso degli ultimi decenni è stato meglio definito il ruolo causale dell'ipercolesterolemia nella patogenesi delle lesioni aterosclerotiche e delle loro manifestazioni cliniche, in particolare la cardiopatia ischemica. Questi substrati fisiopatologici hanno reso possibile lo sviluppo di numerosi studi clinici mirati a verificare l'ipotesi che la riduzione della colesterolemia potesse condurre ad una riduzione della morbidità e della mortalità per cause cardiovascolari. La maggioranza di tali studi ha, infatti, dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari consensuali alla riduzione dei valori di colesterolo plasmatico, anche se i meccanismi che sottendono i benefici evidenziati non sono del tutto chiari.

La correlazione tra livelli plasmatici di colesterolo LDL e rischio cardiovascolare è stata dimostrata in modo inequivocabile sia da studi osservazionali che da studi di intervento. Questi ultimi, documentando l'esistenza di un rapporto dose-risposta tra riduzione della colesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare, hanno permesso di identificare la colesterolemia LDL come fattore causale dell'aterosclerosi.

Gli inibitori dell'enzima idrossimetil-glutaril-coenzimaA-reduttasi, comunemente chiamati statine, rappresentano al giorno d'oggi i mezzi farmacologici più efficaci per ridurre selettivamente la colesterolemia LDL, permettendo di ottenere una significativa riduzione degli eventi. Si sono recentemente aggiunti gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo. Tali farmaci inducono, inoltre, un miglioramento generale del profilo lipidico riducendo i trigliceridi ed aumentando, con vari livelli d'efficacia, il colesterolo legato alle HDL. Fatte queste premesse appare evidente che, nonostante l'indubbia efficacia delle statine attualmente in uso, lo sviluppo di nuove molecole, più attive nel ridurre la colesterolemia e con un profilo di sicurezza sovrapponibile o migliore, possa ampliare il ventaglio di strumenti farmacologici a disposizione del medico per la prevenzione e il trattamento dell'aterosclerosi.

I principali studi epidemiologici

Lo *Studio di Framingham*, condotto nell'omonima cittadina statunitense, vicino a Boston, iniziò, negli anni '50, con la raccolta di informazioni sullo stile di vita, le caratteristiche antropometriche ed alcuni parametri di biochimica plasmatica (tra cui appunto la colesterolemia totale) in un vasto campione della popolazione (5.000 soggetti su un totale di 20.000) della cittadina. L'obiettivo, tipico di uno studio prospettico di coorte, era di rilevare nel tempo l'incidenza (e cioè i nuovi casi) di eventi coronarici o più in generale cardiovascolari, e di correlare tale dato con le caratteristiche già note ai ricercatori dei soggetti colpiti o non colpiti da tali eventi. Lo *Studio dei Sette Paesi* (“*Seven Countries Study*”) cercò invece di identificare una correlazione tra il consumo di alcune componenti dell'alimentazione delle popolazioni delle nazioni considerate (tra cui l'Italia, rappresentata da tre comunità, e cioè Montegiorgio, Crevalcore, ed una coorte di ferrovieri) e l'incidenza di eventi coronarici nelle stesse popolazioni.

Sia lo *Studio di Framingham* che il *Seven Countries Study* hanno modificato grandemente la nostra conoscenza della relazione tra colesterolemia e malattia coronarica.

Lo *Studio di Framingham*, infatti, mostrò chiaramente che i soggetti con valori i basali della colesterolemia totale superiori a 220-240 mg/dL sviluppavano, nel tempo, eventi cardiovascolari sia fatali che non fatali con frequenza maggiore rispetto a soggetti con analoghe caratteristiche ma con valori basali più bassi di colesterolemia.

Esso indicò anche che i soggetti portatori, oltre all'ipercolesterolemia, di altre “condizioni”, quali fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa e diabete mellito, incorrevano in eventi clinici legati alla malattia coronarica stessa con frequenza superiore a quella che si osservava nei soggetti solamente ipercolesterolemici.

Queste osservazioni condussero alla formulazione ed alla strutturazione del concetto di “fattore di rischio” coronarico, ed all'osservazione che i fattori di rischio stessi, quando coesistono in un soggetto, potenziano progressivamente e reciprocamente il proprio potere di predire le manifestazioni cliniche della malattia coronarica.

Il *Seven Countries Study* perfezionò il concetto, desunto dallo *Studio di Framingham*, della relazione tra colesterolemia e malattia coronarica, documentando anche l'esistenza di una serie di correlazioni tra l'alimentazione ed il valore della colesterolemia plasmatica.

Tra gli studi osservazionali condotti nei paesi anglosassoni va ancora menzionato il cosiddetto *MRFIT*, che verso la metà degli anni '80 mostrò come, in una coorte di proporzioni molto ampia (circa 360.000 soggetti), sussistesse una correlazione continua e crescente, praticamente senza “livello soglia”, tra il valore della colesterolemia totale ed il rischio di malattia coronarica. Questa osservazione generò il concetto, tuttora accettabile a livello di popolazione, del “tanto più basso, tanto meglio”, a proposito della colesterolemia e del corrispondente rischio coronarico. Lo *Studio MRFIT* consentì, peraltro, come già il Framingham, di documentare quantitativamente l'importanza della multifattorialità della malattia coronarica. A parità di valori della cole-

sterolemia, infatti, si osservò ancora una volta come la presenza concomitante di altri fattori di rischio coronarico quali il fumo o l'ipertensione, aumentasse grandemente le probabilità di sviluppare malattia coronarica nel tempo. Altro studio osservazionali di grande importanza è il *Munster Heart Study (PROCAM)*, che ha valutato la prevalenza di patologia cardiovascolare in circa 25.000 soggetti in relazione ad età, valori di pressione arteriosa, indice di massa corporea, fumo di sigaretta, presenza di diabete mellito, familiarità per cardiopatia ischemica e più di 20 parametri laboratoristici, (Col. totale, Col. HDL, trigliceridemia, Col. LDL, rapporto Col.LDL/Col.HDL, Lp (a), fibrinogeno ecc.), permettendo di elaborare una "carta del rischio" che prendesse in considerazione tutte le suddette variabili, per ogni decade di età.

Principali studi epidemiologici

<p>Framingham Circa 5.000 soggetti</p>	<p>Soggetti con colesterolemia basale >220-240 mg/dL sviluppavano, nel tempo, eventi cardiovascolari più frequentemente rispetto a coloro che avevano livelli di colesterolo più bassi, a parità di altre condizioni. La presenza di altre "condizioni" (fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, diabete mellito) aumentava ulteriormente il rischio.</p>
<p>Seven Countries Circa 13.000 soggetti</p>	<p>svengono confermati i risultati dello <i>Studio di Framingham</i>; si puntualizza il concetto di "fattore di rischio cardiovascolare". Si mettono in relazione colesterolemia e abitudini alimentari (la cosiddetta dieta mediterranea sembra essere un fattore di protezione nei confronti delle malattie cardiovascolari).</p>
<p>MRFIT Circa 360.000 soggetti</p>	<p>Viene evidenziata una correlazione continua fra colesterolemia plasmatica e rischio di malattia cardiovascolare, cioè l'assenza di un valore soglia di colesterolo sotto cui il rischio non si riduce ulteriormente.</p>
<p>PROCAM Circa 25.000 soggetti</p>	<p>Ha permesso la formulazione di una "carta del rischio", basata su di un ampio numero di fattori → L'aterosclerosi è una malattia multifattoriale; ogni fattore contribuisce al Rischio Cardiovascolare Globale.</p>

Le statine

Meccanismo d'azione

Le statine sono il risultato finale di una ricerca microbiologica sugli inibitori della sintesi del colesterolo iniziata nel 1971 da Kuroda ed Endo. Lo screening di oltre 6.000 ceppi portò alla scoperta dell'antibiotico citrin, un inibitore irreversibile dell'HMGCoA reductasi, l'enzima che converte l'HMGCoA a mevalonato, tappa limitante nella biosintesi del colesterolo. Più tardi il componente attivo venne identificato nella molecola della mevastatina, che fu oggetto di studi in vitro e nell'animale. Un suo derivato, la mevinolina venne utilizzata col nome di lovastatina (tuttora utilizzata, ma non disponibile in Italia). Questa presentava un effetto inibitore comparabile al composto originario, ma minori effetti collaterali e migliori caratteristiche di tollerabilità. Le statine di prima

generazione (lovastatina, simvastatina e pravastatina), sono state quindi ottenute per fermentazione, mentre la fluvastatina, definita di seconda generazione è un prodotto di sintesi di cui viene utilizzato il racemo. La atorvastatina e la cerivastatina sono invece statine di terza generazione, sempre ottenute mediante sintesi, ma ne viene utilizzato l'enantiomero destrogiro.

Al momento attuale le statine disponibili in Italia sono cinque: Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Pravastatina e Rosuvastatina. Tutte presentano una capacità di inibire la sintesi del colesterolo simile. In genere entro 4 settimane dall'inizio della terapia, in rapporto al dosaggio, si osservano riduzioni nell'ordine del 25-55% del C-LDL, del 10-20% dei trigliceridi e piccoli incrementi del C-HDL.

Il meccanismo d'azione, comune a tutta la classe di questi farmaci, è legato all'inibizione competitiva dell'enzima HMGCoA reduttasi, regolatore della sintesi di colesterolo nelle cellule. Le statine inibiscono il passaggio irreversibile nella biosintesi del colesterolo riducendo la disponibilità di precursore del colesterolo: l'acido mevalonico. Esse possono ridurre anche la disponibilità di altri precursori, in particolare del farnesolo e del geraniolo, entrambi coinvolti nel modulare la duplicazione cellulare da cui potrebbe derivare lo sviluppo della placca aterosclerotica.

L'inibizione della sintesi endogena del colesterolo indotta da questi farmaci ha come conseguenza una maggiore espressione dei recettori cellulari per le LDL e quindi una accelerata internalizzazione delle LDL stesse soprattutto a livello epatico. Questi farmaci sono perciò indicati in quelle forme di ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote provocate dalla carenza di recettori per le LDL. Nelle forme omozigoti, in cui il recettore è assente le statine non sono evidentemente attive.

Gli inibitori dell' HMGCoA reduttasi oltre ad inibire la sintesi epatica del colesterolo e stimolare l'attività del recettore epatico per le LDL, possono anche stimolare la rimozione delle VLDL remnants, delle IDL e delle LDL. La riduzione del colesterolo LDL è più marcata di quella dell'ApoB, suggerendo un effetto più marcato sulla riduzione delle IDL e sulle LDL grandi e più leggere che presentano un maggiore contenuto in colesterolo e minore in Apo B rispetto alle LDL piccole e più dense.

Gli studi con statine

Negli anni '90 si è assistito ad un'esplosione di studi clinici sul ruolo dell'ipercolesterolemia nella gestione di pazienti affetti da cardiopatia ischemica o ad elevato rischio di svilupparla.

Fra questi bisogna senza dubbio ricordare lo *Studio 4S* (Fig. 1 e 2), il cui obiettivo è stato quello di valutare il beneficio di interventi farmacologici atti a ridurre i valori di colesterolemia in pazienti affetti da cardiopatia ischemica con elevati valori di colesterolo plasmatico; 4.444 pazienti con angina o storia di pregresso infarto del miocardio sono stati assegnati ad assumere una statina (simvastatina) o placebo, con un follow-up medio di 5,4 anni.

Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad una riduzione del

25% del colesterolo totale e del 35% del colesterolo LDL; il trattamento con simvastatina ha, inoltre, ridotto gli eventi coronarici (morte per cause coronariche, infarto del miocardio; RR=0,66), la morte per cause coronariche (RR=0,58) e la mortalità totale (RR=0,70). Inoltre la terapia ha ridotto la necessità di interventi di rivascolarizzazione coronarica mediante by-pass o angioplastica coronarica (RR=0,63).

Questo studio ha chiaramente stabilito l'importanza della terapia ipolipemizzante in pazienti affetti da cardiopatia ischemica ed elevati valori di colesterolemia nel ridurre morbilità e mortalità risultando, inoltre, sicura, a fronte di una pari mortalità per cause non cardiovascolari nei pazienti trattati ed in quelli non trattati.

Lo studio successivo dal punto di vista cronologico è stato lo *Studio WOSCOPS* (Fig. 3 e 4), che ha indagato il ruolo della terapia ipolipemizzante in soggetti ipercolesterolemici senza storia clinica di malattia cardiovascolare (circa 600 soggetti, tuttavia, risultavano affetti da angina pectoris); sono stati arruolati 6.595 soggetti di età compresa fra 45 e 64 anni e casualmente assegnati ad assumere pravastatina (40 mg/die) o placebo, con un follow-up medio di 4,9 anni. Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad una riduzione del 20% del colesterolo totale e del 26% del colesterolo LDL.

Sebbene sia stato uno studio di "prevenzione primaria" (ovvero atto a prevenire un primo evento cardiovascolare), i soggetti arruolati presentavano un rischio elevato di eventi cardiovascolari, con colesterolemia totale media di 270 mg/dL, indice di massa corporea elevato ($26 \pm 3,1$ kg/m²) e più di un terzo fumava.

La terapia con pravastatina ha ridotto gli eventi coronarici del 31%, le procedure di rivascolarizzazione del 37% e la mortalità per cause cardiovascolari del 32%; non si è assistito a modificazioni significative della mortalità per cause non cardiovascolari e la riduzione della mortalità totale (22%) si è posizionata ai limiti della significatività statistica. I dati dello studio, ed in particolare l'importante riduzione degli eventi avversi cardiovascolari, indicano che pazienti ipercolesterolemici ad elevato rischio cardiovascolare e senza una storia clinica di cardiopatia ischemica possono trarre grandi benefici dalla terapia ipolipemizzante.

Il follow-up dello *Studio WOSCOPS* documenta il permanere del beneficio per i soggetti originariamente nel gruppo trattato con pravastatina anche a 10 anni dall'inizio dello studio e dopo la sua chiusura a 5 anni. Il dato è consistente con il follow up dello *Studio 4S* che ha mostrato un andamento del tutto analogo (Fig. 5 e 6).

Nel corso dell'anno successivo è stato pubblicato lo *Studio CARE* (*Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators*) (Fig. 7 e 8), condotto su 4.159 soggetti con storia di infarto del miocardio (quindi in "prevenzione secondaria") e livelli medi di colesterolemia totale di 200 mg/dL ca., assegnati a trattamento con pravastatina o placebo. Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad una riduzione del 20% della colesterolemia totale e del 28% del colesterolo LDL; inoltre la terapia con pravastatina ha ridotto l'end point primario (morte coronarica e infarto del miocardio non fatale) del 24%.

In questo studio non è stata riscontrata una differenza significativa fra mor-

talità totale, mortalità cardiovascolare e mortalità non cardiovascolare fra i soggetti trattati e quelli non trattati; al contrario il numero di infarti del miocardio non fatali è stato grandemente ridotto dalla terapia farmacologica, così come le manovre di rivascolarizzazione ed i casi di ischemica cerebrale.

I dati raccolti sembrano indicare, quindi, che i pazienti in prevenzione secondaria beneficiano della terapia con statina anche in presenza di valori 'border-line' di colesterolemia, probabilmente perché non esiste un 'valore soglia' di colesterolemia nella determinazione del rischio cardiovascolare. Tuttavia la mancata diminuzione di mortalità coronarica nel gruppo trattato e la riduzione, percentualmente minore nello *Studio CARE* rispetto al *4S*, della mortalità coronarica suggeriscono che sono i soggetti ad elevato rischio e con valori 'elevati' di colesterolo a trarre maggior beneficio dalla terapia.

L'impatto storico di questi tre ultimi studi è stato considerevole, soprattutto se essi vengono paragonati alla letteratura scientifica in materia delle due decenni precedenti, nel corso delle quali con i farmaci ipolipemizzanti disponibili la riduzione media della colesterolemia si assestava intorno al 10%, contro il 20-30% di quanto ottenibile con le statine. Non bisogna dimenticare, però, l'importanza della terapia dietetica e dello stile di vita, entrambi passo iniziale e inevitabile nella gestione del paziente ad elevato rischio cardiovascolare con fattori di rischio multipli, sia in prevenzione primaria che secondaria; tuttavia modificazioni delle abitudini alimentari e dello stile di vita sono difficili da introdurre e mantenere già nel singolo individuo, maggiormente nell'ambito di intere popolazioni, tanto da indurre le ultime linee guida per la gestione del paziente ad elevato rischio ad enfatizzare maggiormente la terapia farmacologica (esistono grandi quantità di dati sulla sicurezza delle statine) rispetto a quella dietetica.

Nei tardi anni '90 lo *Studio LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)* (Fig. 9 e 10) ha enfatizzato l'importanza della terapia ipolipemizzante nella prevenzione secondaria; 9.014 pazienti con storia di infarto del miocardio e angina instabile, con colesterolemia totale al base-line compresa fra 154 mg/dL e 270 mg/dL, sono stati assegnati ad assumere pravastatina o placebo, e seguiti per un tempo medio di 6,1 anni.

La mortalità coronarica è risultata ridotta del 24% nel gruppo in terapia con farmaco attivo; la mortalità totale è risultata ridotta del 22%; si è inoltre assistito ad una significativa riduzione degli eventi coronarici maggiori (morte coronarica ed infarto non fatale) del 24%, interventi di rivascolarizzazione del 20% ed eventi ischemici cerebrali del 19%.

Nello stesso anno sono stati pubblicati i risultati dello *Studio AFCAPS/TexCAPS (Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels)* (Fig. 11 e 12), in cui sono stati valutati gli effetti di una terapia ipolipemizzante con lovastatina su una popolazione con rischio cardiovascolare medio e colesterolemia media di 220 mg/dL. 5.608 uomini e 997 donne sono stati randomizzati all'assunzione del farmaco attivo o del placebo; dopo un periodo di osservazione medio di 5,2 anni gli eventi coronarici maggiori (infarto del miocardio, angina instabile, morte improvvisa) sono risultati significativamente ridotti nel gruppo trattato (RR=0,63).

Sebbene non siano stati registrati effetti avversi nel gruppo trattato con statina, la mortalità totale nei due gruppi è risultata sovrapponibile, e più dei 2/3 delle morti totali è stato imputato a cause non cardiovascolari. Tutti questi dati supportano l'evidenza che la selezione di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria può condurre a migliori risultati e contribuire al contenimento dei costi. Numerosi altri studi di intervento hanno dimostrato una chiara riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti trattati con statine.

Il *Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)* (Fig. 13 e 14), condotto con fluvastatina 80 mg/die in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari del 22%. Lo *Studio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)* (Fig. 15 e 16) ha evidenziato una riduzione del 24% della mortalità per coronaropatia in soggetti anziani trattati con pravastatina, rispetto al placebo.

Lo *Studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)* (Fig. 17 e 18) è stato sospeso prima del termine prefissato a causa degli evidenti benefici, in termini di eventi cardiovascolari, riportati nel gruppo in trattamento con atorvastatina 10 mg. In questo studio è di rilevanza per i nostri scopi osservare che si trattavano soggetti ipertesi con un rischio cardiovascolare medio moderato (pur se portatori di altri 3 fattori di rischio). La riduzione del rischio è stata del 36% circa per un rischio assoluto a tre anni della popolazione che non assumeva la statina di circa il 3,7%.

Ad oggi lo studio di intervento con statine che possa vantare la maggiore numerosità di soggetti trattati è il *MRC/BHF Heart Protection Study (HPS)* (Fig. 19 e 20); questo studio ha arruolato un ampio numero di pazienti ad alto rischio cardiovascolare (circa 21.000) che sono stati randomizzati a placebo o simvastatina 40 mg da questo studio è risultato evidente che tutti i gruppi di pazienti, compresi quelli con livelli di colesterolo LDL ritenuti normali o bassi, hanno tratto beneficio dal trattamento con simvastatina in termini di diminuzione della mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause. Di grande rilevanza inoltre la dimostrazione che il beneficio ottenuto era del tutto proporzionale alla riduzione del colesterolo LDL ottenuta durante lo studio.

Lo *Studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)* (Fig. 21 e 22) è stato condotto su circa 3.000 soggetti diabetici con moderata dislipidemia e almeno un secondo fattore di rischio. Lo studio prevedeva il trattamento con atorvastatina 10 mg ed ha avuto un follow up medio di 3,9 anni. Al termine del periodo di osservazione si è evidenziata una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non di circa il 37% per una incidenza globale nel gruppo controllo del 9% circa.

Più di recente è stato pubblicato lo *Studio TNT (Treating to New Target)* (Fig. 23, 24 e 25) uno studio in doppio cieco randomizzato di prevenzione secondaria che comparava in 10.000 soggetti circa la efficacia di atorvastatina 10 mg die vs atorvastatin a 80 mg die in soggetto con un LDL colesterolo inferiore a 130 mg/dl per un follow-up i circa 5 anni. A fronte di una maggiore riduzione del colesterolo LDL del 22% circa si è osservata una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori del 21%.

Per quanto riguarda questo studio sono state svolte delle analisi si sottogruppo e/o di altri eventi incidenti e si è osservato invariabilmente un migliore outcome negli eventi cardiovascolari per il gruppo trattato con 80 mg vs 10 mg. Questo è risultato valido per i soggetti diabetici od affetti da sindrome metabolica e per i ricoveri per scompenso (Fig. 26, 27, 28, 29 e 30).

Lo Studio *PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy TIMI 22)* (Fig. 31 e 32) è uno studio di comparazione tra Pravastatina 40 mg die ed Atorvastatina 80 mg die disegnato per dimostrare la non inferiorità di Pravastatina per la possibile presenza di effetti pleiotropici. Lo studio ha arruolato circa 4.200 pazienti per un follow up di 24 mesi. Nel corso dello studio atorvastatina ha ridotto in modo significativamente superiore i livelli di colesterolo LDL, cui è corrisposta una altrettanto significativa riduzione dell'end point primario. A dimostrazione del ruolo della riduzione della colesterolemia LDL nel guidare gli outcome degli studi.

Lo Studio *A to Z* (Fig. 33 e 34) ha comparato, con un disegno piuttosto complesso, in prevenzione secondaria il trattamento con simvastatina 20 mg die verso simvastatina 80 mg die in circa 4.500 soggetti in prevenzione secondaria. La differenza nella riduzione della colesterolemia LDL non è risultata molto marcata nei due bracci dello studio circa 18%, cui è corrisposta una riduzione non significativa dell'end point primario di circa il 12%.

Recentissimamente è stato pubblicato lo Studio *IDEAL* nel quale si è comparata in circa 8.900 pazienti con infarto del miocardio la efficacia di un trattamento con simvastatina 20 mg die verso Atorvastatina 80 mg die. A fronte di una riduzione media superiore di circa il 20% si è osservata una riduzione del 12% circa dell'end point primario, del 13% degli eventi cardiovascolari maggiori e del 16% di tutti gli eventi classificabili come CHD (Fig. 38, 39 e 40).

Lo Studio *CORONA* è stato svolto in soggetti con scompenso cardiaco mediamente stato III NYHA, e di età superiore ai 70 anni paragonando la efficacia di rosuvastatina 10 mg vs placebo.

I risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati ed hanno sostanzialmente documentato un lieve e non significativo beneficio per l'end point primario, così come per quelli secondari. La necessità di ospedalizzazione per scompenso, tuttavia, era significativamente ridotta nei soggetti trattati con rosuvastatina, in accordo con i dati ricavati dallo Studio *TNT* (Fig. 38 e 39).

Una recente *analisi prospettica* dei 14 principali trials coinvolgenti le statine su circa 90.000 soggetti ha dimostrato una riduzione del 23% nella incidenza degli eventi coronarici maggiori e del 21% degli eventi cardiovascolari maggiori ad ogni riduzione del colesterolo LDL di 1 mmol/litro (circa 39 mg/dL). Il che corrisponde ad una riduzione del 5% circa ad ogni riduzione del colesterolo LDL di 10 mg/dL, un risultato indipendente dal livello di partenza del colesterolo LDL, come confermato da una recente sottoanalisi del *PROVE IT* che dimostra una costanza del beneficio sino a livelli di partenza del colesterolo LDL di 60 mg/dL.

Lo Studio *MEGA* dal disegno randomizzato open label ha arruolato circa 7.600 pazienti in prevenzione primaria a rischio relativamente basso trattata con dieta o con pravastatina (10-20 mg). Si è ottenuta una riduzione del colesterolo

LDL di circa il 18% anche in questa particolare fascia di rischio con una riduzione significativa di eventi cardiaci (-33%) ed una diminuzione al limite della significatività per la mortalità totale (Fig. 40).

Nel loro insieme quindi questi studi confermano il concetto di the lower the better per quanto riguarda la riduzione della colesterolemia (Fig. 41 e 42).

Infine una metanalisi di tutti i trial di lipid lowering (indipendenti quindi del tipo di intervento) dimostra risultati del tutto analoghi suggerendo quindi un'effetto collegato alla riduzione della colesterolemia LDL e non al tipo di farmaco e/o intervento utilizzato (Fig. 43).

Principali studi di intervento con statine

4S	Prevenzione secondaria. 4.444 soggetti con storia di cardiopatia ischemica	Simvastatina vs placebo	Riduzione del 25% del Col. totale e del 35% del Col. LDL; riduzione di eventi coronarici (morte per cause coronariche, infarto del miocardio; RR=0,66), morte per cause coronariche (RR=0,58) e mortalità totale (RR=0,70). Riduzione della necessità di interventi di rivascolarizzazione coronarica (RR=0,63)
WO-SCOPS	Prevenzione primaria. 6.595 soggetti ad elevato rischio cardiovascolare	Pravastatina vs placebo	Riduzione del 20% del Col. totale e del 26% del Col. LDL. Riduzione degli eventi coronarici del 31%, delle procedure di rivascolarizzazione del 37% e della mortalità per cause cardiovascolari del 32%
CARE	Prevenzione secondaria. 4.159 soggetti	Pravastatina vs placebo	Riduzione del 20% del Col. totale e del 28% del Col. LDL. Riduzione dell'end point primario (morte coronarica e infarto del miocardio non fatale) del 24%
LIPID	Prevenzione secondaria. 9.014 pazienti	Pravastatina vs placebo	Riduzione della mortalità coronarica del 24%. Riduzione della mortalità totale del 22%. Riduzione degli eventi coronarici maggiori (morte coronarica ed infarto non fatale) del 24%, degli interventi di rivascolarizzazione del 20% ed degli eventi ischemici cerebrali del 19%
AFCAPS/ TexCAPS	Prevenzione primaria. Circa 6.500 soggetti	Lovastatina vs placebo	Riduzione significativa (RR=0,63) degli eventi coronarici maggiori (infarto del miocardio, angina instabile, morte improvvisa)

→

LIPS	Prevenzione secondaria. 1.667 soggetti	Fluvastatina vs placebo	riduzione degli eventi cardiovascolari del 22%
PROSPER	Misto. 5.804 soggetti di età compresa fra 70 ed 82 anni	Pravastatina vs placebo	Riduzione del 24% della mortalità per eventi coronarici.
ASCOT	Prevenzione primaria. 10.305 soggetti ipertesi con almeno altri 3 fattori di rischio	Atorvastatina vs placebo	Lo studio è stato interrotto dopo 3,3 anni a causa della elevata riduzione di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato
HPS	Misto. 20.563 soggetti con storia di arteriopatia o ad elevato rischio cardiovascolare	Simvastatina vs placebo	Riduzione del 13% ($p=0,0003$) della mortalità per tutte le cause, riduzione del 24% degli eventi vascolari maggiori, riduzione delle morti coronariche del 18%, riduzione degli ictus fatali o non fatali del 25% e riduzione degli interventi di rivascolarizzazione del 24%. Relazione fra Col. LDL e rischio cardiovascolare fino a valori di 70 mg/dL (si è assistito ad una riduzione del RR fino a tali valori di Col. LDL).
CARDS	Prevenzione primaria. 2.838 soggetti diabetici	Atorvastatina 10 mg vs placebo	Riduzione del 37% ($p=0,001$) degli eventi cardiovascolari maggiori (sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica e ictus).
TNT	Prevenzione secondaria. 10.001 soggetti con storia di cardiopatia ischemica stabile	Atorvastatina 10 mg vs Atorvastatina 80 mg	Riduzione del RR di recidiva di eventi cardiovascolari maggiori (morte coronarica, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco, ictus fatale e non fatale) del 22% ($p<0,001$) nel gruppo trattato con Atorvastatina 80 mg/die.
PROVE-IT	Prevenzione secondaria 4.162 soggetti con IM, angina o sca	Pravastatina 40 mg vs atorvastatina 80 mg	Riduzione significativa end point primario ($p < 0,05$) del gruppo trattato con atorvastatina 80 mg. Riduzione del colesterolo LDL più marcata nel gruppo in atorvastatina.

→

IDEAL	Prevenzione secondaria 8.888 soggetti con storia di infarto del miocardio	Atorvastatina 80 mg vs simvastatina 20 mg	Riduzione ai limiti della significatività statistica ($p=0,07$) del rischio di eventi coronarici maggiori (morte coronarica, infarto non fatale ed arresto cardiaco) nel gruppo trattato con Atorvastatina 80 mg; riduzione significativa ($p=0,02$) di infarto del miocardio non fatale, eventi cardiovascolari maggiori ($p=0,02$) ed ogni evento coronarico ($p<0,001$). Non sono state evidenziate differenze per quanto riguarda la mortalità per ogni causa fra i 2 gruppi ($p=0,81$).
CORONA	Prevenzione secondaria in pazienti con HF	Rosuvastatina 10 vs placebo	Riduzione non significativa di morte cardiovascolare+MI non fatale+ictus non fatale, e di morte per tutte le cause, o di qualunque evento coronarico riduzione significativa delle ospedalizzazioni pe R HF.
MEGA	Prevenzione primaria in soggetti con ipercolesterolemia	Prevastatina 10-20 vs sola dieta	Riduzione significativa ($p<0,01$) eventi coronarici, nessun aumento morte per altre cause.

Fibrati

Altra importante classe di farmaci ipolipemizzanti è quella dei fibrati (di cui i principali sono fenofibrato e genfibroxil).

Sono tutti derivati dell'acido fenossico e risultano particolarmente efficaci nel ridurre i livelli di trigliceridi, mentre l'azione sul colesterolo è molto meno marcata. Durante terapia con fibrati si osserva quasi sempre un aumento del colesterolo HDL.

I fibrati vengono eliminati prevalentemente sottoforma di derivati glicuronidati; una quota variabile dal 60 al 90% della dose orale viene eliminata per via renale, ed una piccola percentuale per via fecale.

Il meccanismo d'azione dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine, decodificato recentemente a livello molecolare, coinvolge l'attivazione dei PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), recettori ormonali nucleari (fattori trascrizionali) epatici attivati da ac. grassi e loro derivati.

Sono state identificate tre isoforme (α , β e γ), ognuna caratteristica di un tessuto diverso. Mentre i PPAR α sono coinvolti nel controllo del metabolismo lipidico e lipoproteico, i PPAR γ modulano la differenziazione cellulare, controllano l'adipogenesi e l'azione dell'insulina. Rispetto le statine, i fibrati hanno un impatto superiore sui livelli di TG e HDL e solo un basso impatto sui livelli di

LDL: riducono i livelli delle VLDL del 40%, delle LDL dello 0-10% e aumentano i livelli di HDL di circa il 10%.

Le VLDL di diametro più elevato si riducono di più del 50% rispetto alle VLDL piccole che lo fanno solo del 30%. L'ApoB viene ridotta dello 0-13%, mentre l'ApoA1 aumenta di solo il 2-4%. I fibrati possono essere associati con le statine. In questo modo i TG possono essere ridotti del 50% e le HDL possono aumentare del 19-24%. L'attivazione dei PPAR α da parte dei fibrati porta ad una modulazione della trascrizione di numerosi geni:

Apolipoproteina A-I e apolipoproteina AII

I fibrati aumentano i livelli di apolipoproteina A-I (Apo A-I) del 13-20% e di apolipoproteina AII (Apo A-II) del 30%. Il trattamento con fibrati aumenta sia i livelli di m-RNA sia la secrezione di Apo A-I nel fegato portando ad un aumento dei livelli plasmatici di Apo A-I e di HDL. I fibrati modulano anche l'espressione dell'Apo A-II, l'altra apolipoproteina fondamentale delle HDL.

Sia in epatociti umani che in una linea di epatoblastoma umano i fibrati attivano PPAR- α che si lega al PPRE, situato nel promotore dell'Apo A-II, modulando positivamente la trascrizione del gene dell'Apo A-II.

Lipoproteina lipasi

L'attivazione di PPAR α induce l'espressione della lipoproteina lipasi (LPL) nel fegato, portando ad un aumento della lipolisi. PPRE è presente nel promotore della LPL sia nell'uomo che nel topo. Un aumento della lipolisi porta da un aumento delle pre- β -HDL, coinvolte nei processi di trasporto inverso di colesterolo dalle cellule periferiche al fegato.

Recettore scavenger classe B tipo 1

Recettore scavenger classe B tipo 1 (SR-B1) e il suo omologo umano CLA-1 sono recettori presenti sulla superficie cellulare in grado di legare le HDL con elevata affinità e di mediare l'uptake di esteri del colesterolo dalle HDL nel fegato e nei tessuti steroidogenici. Numerosi studi hanno dimostrato che l'efflusso di colesterolo mediato dalle HDL è correlato con i livelli di espressione di SR-B1 suggerendo che SR-B1 potrebbe promuovere la rimozione di colesterolo dalle cellule periferiche compresi i macrofagi.

Questo recettore gioca quindi un ruolo fondamentale nei processi di trasporto inverso di colesterolo. Il trattamento di macrofagi umani con attivatori dei PPARs porta ad un induzione dell'espressione di CLA-1; inoltre SR-B1 può essere indotto nelle aorte di topi privi del gene dell'apolipoproteina E (un modello animale di aterosclerosi) in seguito a trattamento con fibrati.

ATP-binding cassette transporter 1

L'ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA-1) svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo delle HDL, favorendo l'efflusso di colesterolo non esterificato e fosfolipidi dalle cellule.

Recentemente è stato dimostrato che l'attivazione di PPAR α da parte del

fenofibrato induce l'espressione dell'mRNA di ABCA-1 e della proteina nei macrofagi umani.

I fibrati attraverso la modulazione di questi 5 geni influenzano il metabolismo delle HDL. Aumentano la sintesi delle HDL inducendo l'espressione dell'Apo A-I, dell'APO A-II e della lipoproteina lipasi. Inoltre aumentando l'espressione dei recettori delle HDL, l'ABCA-1 e SR-B1/CLA-1 influenzano i processi di trasporto inverso di colesterolo favorendo i processi di efflusso dalle cellule periferiche e l'uptake nel fegato. Gli effetti dei fibrati sul profilo lipidico attraverso l'attivazione dei PPARs aumenta l'effetto protettivo delle HDL e porta ad un aumento dei benefici clinici.

L'attivazione di PPAR α con i fibrati aumenta inoltre l'uptake e il catabolismo di acidi grassi (FA) portando ad una diminuzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e VLDL. I livelli intracellulari di FA sono controllati dalla regolazione dell'uptake cellulare; i fibrati aumentano l'espressione della proteina trasportatrice degli acidi grassi 1 (FATP1) e della traslocasi dei FA (FAT/CD36).

L'induzione della acil CoA sintetasi (ACS) catalizza l'esterificazione degli acidi grassi favorendo la ritenzione cellulare.

Anche le proteine mitocondriali coinvolte nell'uptake e metabolismo degli acidi grassi vengono regolate dai fibrati come la carnitina palmitoiltrasferasi I e II, e diversi enzimi coinvolti nella beta ossidazione. La lipolisi intravascolare è regolata dalla LPL.

I fibrati controllano l'attività della LPL sia inducendone l'espressione, sia inibendo l'espressione di ApoCIII, proteina che inibisce l'attività della LPL, con conseguente aumento della clearance delle VLDL e delle lipoproteine remnants.

Numerosi altri geni coinvolti nei processi aterogeni a livello della parete vasale e nei meccanismi di coagulazione e fibrinolisi sono modulati dai fibrati.

In particolare la terapia con fibrati porta a:

- riduzione dell'attività della CETP (proteina di trasporto degli esteri del colesterolo) e una variazione della composizione delle LDL; infatti la CETP facilita lo scambio di lipidi neutri tra le lipoproteine circolanti. La riduzione dell'attività della CETP determina un aumento delle HDL ed una diminuzione delle LDL piccole e dense, probabilmente dovuto all'aumento del loro catabolismo. L'attività della CETP diminuisce in seguito a trattamento con fenofibrato e bezafibrato, probabilmente come conseguenza della diminuzione delle lipoproteine plasmatiche ricche in TG;
- diminuzione della suscettibilità delle LDL, delle VLDL e dei remnants all'ossidazione. Questo effetto correla sia con la riduzione del substrato lipidico disponibile per l'ossidazione sia con modificazioni della composizione in ac. grassi delle particelle lipoproteiche che le rendono più resistenti allo stress ossidativo. Gli effetti sui livelli di Lp (a) sono generalmente insignificanti;
- riduzione dei livelli plasmatici di fibrinogeno del 12-25%, (il gemfibrozil provoca un lieve aumento). Le variazioni del fibrinogeno plasmatico non

sembrano correlare con i cambiamenti dei lipidi plasmatici e della PCR (proteina C reattiva);

- effetti diretti sulle lesioni aterosclerotiche. I fibrati, attivando i PPARs espressi nell'endotelio, nelle cellule muscolari lisce e nei macrofagi, sono in grado di modulare in senso anti-infiammatorio le risposte a livello della parete vasale. Nelle cellule muscolari lisce i ligandi dei PPARs, gemfibrozil e fenofibrato, abbassano la produzione di IL-6, IL-1, citochine immunomodulatorie coinvolte nella risposta infiammatoria proliferativa e di 6-chetoPGF1 α . In vitro, la produzione di NO-sintasi sembra inibita nei macrofagi da un agonista sintetico dei PPAR α . Anche i ligandi dei PPAR γ hanno un effetto antiinfiammatorio nell'aterogenesi con ripristino della funzione endoteliale. I ligandi dei PPARs come i fibrati hanno probabilmente una serie di effetti che non sono solo legati alla efficacia ipolipemizzante.

I fibrati si possono utilizzare come terapia di scelta nelle ipertrigliceridemie primarie oppure nella iperlipidemia mista e in combinazione con le statine nelle forme di ipercolesterolemia familiare.

Le dislipidemie secondarie nelle quali i fibrati possono avere indicazioni particolari sono: diabete, sindrome metabolica di insulino-resistenza, obesità, insufficienza renale (pazienti con macroproteinuria, nefropatici, emodializzati post trapianto), l'uso di inibitori delle proteasi in pazienti positivi per HIV.

I fibrati sono generalmente ben tollerati ma occasionalmente si possono riscontrare alcuni effetti collaterali indesiderabili, sia clinici che di laboratorio.

Per esempio, in corso di terapia con clofibrato, sono stati riportati episodi di nausea, diarrea, rash cutanei, astenia, impotenza con diminuzione della libido.

Con una certa frequenza è stata anche notata la comparsa di dolori muscolari accompagnati da una elevazione dell'attività creatinfosfochinasi.

Inoltre la somministrazione di clofibrato tende ad aumentare la litogenicità della bile ed è stata associata ad un'aumentata incidenza di colelitiasi e colecistite.

Effetti a livello muscolare (mialgia, aumento di CPK) si osservano raramente in monoterapia con fibrati mentre in pazienti con associazione fibrato + statina la presenza degli effetti tossici si osserva nel 2% dei casi ed è generalmente reversibile.

I trials con fibrati

L'*Helsinki Heart Study* (Fig. 44 e 45) è stato uno dei primi e più numerosi studi di intervento con fibrati, disegnato al fine di dimostrare l'efficacia di tale classe di farmaci sulla riduzione degli eventi coronarici.

Sono stati arruolati 4.081 soggetti di sesso maschile, con età compresa fra i 40 ed i 55 anni, affetti da dislipidemia (colesterolo non-HDL pari o superiore a 200 mg/dL), senza storia di cardiopatia ischemica o arteriopatia periferica, e randomizzati all'assunzione di gemfibrozil 600 mg x 2/die o placebo.

Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad un significativo incremento dei livelli di colesterolo HDL, ad una significativa riduzione dei livelli di colesterolemia totale, colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, trigliceridi e ad una significativa riduzione degli eventi coronarici ($p < 0,02$) rispetto al gruppo randomizzato all'assunzione di placebo.

Gli effetti della terapia si sono resi evidenziabili a partire dal secondo anno di follow-up; non sono state evidenziate differenze significative fra i 2 gruppi per quanto riguarda la mortalità totale, l'incidenza di neoplasie e gli effetti collaterali.

Più recentemente lo *Studio VA-HIT (Veterans Affaire High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)* (Fig. 46 e 47) ha valutato l'efficacia di gemfibrozil, somministrato al dosaggio di 1.200 mg/die, vs placebo, in 2.531 uomini coronaropatici, con livelli di colesterolo HDL inferiori a 40 mg/dL e colesterolo LDL inferiore a 140 mg/dL.

Ad un anno dall'inizio dello studio è stata osservata un significativo incremento dei valori di colesterolo HDL ed una significativa riduzione dei trigliceridi nei soggetti trattati con farmaco attivo, mentre la colesterolemia LDL non ha evidenziato modificazioni sostanziali.

Dopo 5 anni di follow-up 12 stata osservata una riduzione del 22% del rischio relativo dell'end-point primario (incidenza combinata di infarto non fatale e morte coronarica) ($p = 0,006$) e del 24% ($p < 0,001$) di morte coronarica, infarto non fatale ed ictus. La mortalità per ogni causa e l'incidenza di neoplasie sono risultate sovrapponibile fra i 2 gruppi.

È stato, inoltre, da poco pubblicato lo *Studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowemg in Diabetes)* (Fig. 48 e 49), disegnato al fine di valutare l'efficacia della terapia con fenofibrato in una vasta coorte di soggetti diabetici, gran parte dei quali senza storia di patologia cardiovascolare.

A tal fine sono stati arruolati 9795 soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, di cui 7664 senza storia di patologia cardiovascolare, di età compresa fra 50 e 75 anni, senza una chiara indicazione alla terapia ipolipemizzante (colesterolemia totale compresa fra 115 e 250 mg/dL; rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL ≥ 4 ; trigliceridi plasmatici > 90 mg/dL), e sono stati randomizzati all'assunzione di fenofibrato 200 mg/die o placebo.

Dopo 5 anni di osservazione la terapia con farmaco attivo ha ridotto in modo significativo l'incidenza di IMA non fatale ($p = 0,01$) ma non degli altri end point primari (eventi coronarici e morte coronarica); fra gli end point secondari si è assistito ad una riduzione significativa delle rivascolarizzazioni coronariche ($p = 0,003$) e degli eventi cerebro-vascolari ($p = 0,035$). Probabilmente i risultati dello studio risultano "mascherati" dalla superiore prescrizione post randomizzazione di terapia ipolipemizzante (statine) nel gruppo placebo (17%) rispetto al gruppo randomizzato a farmaco attivo (8%); infatti, dopo aggiustamento per l'utilizzo di statine, si osserva una riduzione del 19% dell'end point primario ($p = 0,01$) nel gruppo assegnato a fibrato rispetto al gruppo placebo.

Ultimo dato di particolare interesse e che, per la prima volta, un trattamento ipolipemizzante ha permesso di ridurre la progressione dell'albuminuria e della necessita di trattamento laser per retinopatia in modo significativo.

Principali studi di intervento con statine

<p>HELSINKI HEART STUDY</p>	<p>Prevenzione primaria. 4.081 uomini con colesterolo non- HDL >200 mg/dL</p>	<p>Gemfibrozil 600 mg x 2/die vs placebo</p>	<p>Significativo incremento dei livelli di colesterolo HDL e significativa riduzione dei livelli di colesterolemia totale, colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, trigliceridi nel gruppo trattato. Riduzione degli eventi coronarici ($p<0,02$) nel gruppo randomizzato al farmaco attivo.</p>
<p>VA-HIT</p>	<p>Prevenzione secondaria, 2.531 uomini coronaropatici, con HDL 40 mg/dL ed LDL 140 mg/dL.</p>	<p>Gemfibrozil 1.200 mg/die vs placebo</p>	<p>Significativo incremento dei valori di colesterolo HDL e riduzione dei trigliceridi nei soggetti trattati con farmaco attivo. Dopo 5 anni di follow-up è stata osservata una riduzione del 22% del rischio relativo dell'end-point primario (incidenza combinata di infarto non fatale e morte coronarica) ($p=0,006$) e del 24% ($p<0,001$) di morte coronarica, infarto non fatale ed ictus nel gruppo trattato.</p>
<p>FIELD</p>	<p>Misto. 9.795 soggetti affetti da DM tipo 2, senza chiara indicazione al trattamento ipolipemizzante</p>	<p>Fenofibrato 200 mg/die vs placebo</p>	<p>Riduzione significativa dell'incidenza di IMA non fatale ($p=0,01$) ma non degli altri end point primari (eventi coronarici e morte coronarica); fra gli end point secondari riduzione significativa delle rivascolarizzazioni coronariche ($p=0,003$) e degli eventi cerebrovascolari ($p=0,035$). Superiore prescrizione post randomizzazione di statine nel gruppo placebo (17%) rispetto al gruppo randomizzato a farmaco attivo (8%). Dopo aggiustamento per l'utilizzo di statine, si osserva una riduzione del 19% dell'end point primario ($p=0,01$) nel gruppo assegnato a fibrato rispetto al gruppo placebo. Riduzione della progressione dell'albuminuria e della necessità di trattamento laser per retinopatia.</p>

Farmaci che interferiscono con l'assorbimento dei lipidi

Il contributo giornaliero della dieta al pool di colesterolo intestinale è in media di 300 mg. Questa quantità può variare tra i vari individui o popolazioni a seconda delle differenti abitudini alimentari. Nel lume intestinale il colesterolo di origine dietetica si aggiunge ai circa 1.000 mg di colesterolo che è contenuto nella bile.

Mediamente il 50% della quantità totale di colesterolo presente nell'intestino (1.300 mg) viene assorbito, mentre il resto viene eliminato con le feci. Si tratta, comunque, di un sistema dinamico: nell'ambito di una notevole variabilità interindividuale nell'assorbimento del colesterolo, si passa da un modesto 20% al 75% ed oltre. Inoltre, dati sperimentali nell'animale e nell'uomo dimostrano come sia possibile modulare la capacità percentuale di assorbimento intestinale del colesterolo in funzione del colesterolo resosi disponibile per l'assorbimento: maggiore è la quantità assoluta presente nell'intestino minore sarà la percentuale assorbita. Per converso, in condizioni di deficit di colesterolo, l'organismo risponde incrementandone l'assorbimento intestinale; inoltre il colesterolo alimentare non viene immediatamente assorbito a dimostrazione che mentre l'uptake intestinale è rapido il rilascio ai chilomicroni circolanti è un processo più lento. L'insieme di questi dati suggerisce come a livello intestinale siano presenti dei fini meccanismi di regolazione.

Nella dieta che consumiamo regolarmente, ed in particolare nei vegetali, sono contenute anche altre sostanze di natura sterolica. L'intestino umano è in grado di discriminare l'assorbimento di colesterolo da quello degli steroli vegetali o fitosteroli. Il contenuto di colesterolo e fitosteroli nella dieta è equivalente; tuttavia mentre il colesterolo, come detto, è assorbito per circa il 50%, la percentuale di fitosteroli assorbita è di norma inferiore al 2%.

Il processo di assorbimento del colesterolo contenuto nella dieta e nella bile e degli steroli contenuti nella dieta ha dunque inizio nel lume intestinale dove gli steroli vengono solubilizzati grazie alla azione dei componenti della bile (sali biliari e fosfolipidi) in micelle.

Il colesterolo alimentare (300-500 mg) e gli steroli vegetali (150-450 mg) nel lume intestinale subiscono l'azione della bile e degli enzimi pancreatici. Una piccola parte del colesterolo alimentare è in forma di estere e viene trasformato in colesterolo libero da parte delle colesterolo-esterasi pancreatiche. A questo punto il colesterolo libero viene emulsionato in micelle ad opera della bile che contiene fosfolipidi, acidi e sali biliari e monogliceridi. Il colesterolo micellare può quindi attraversare la fase acquosa che sta a contatto con le membrane cellulari degli enterociti. Il colesterolo compete con i fitosteroli per l'uptake da parte degli enterociti a documentare la esistenza di un meccanismo comune ma altamente specifico che solo recentemente è stato in parte chiarito.

Utilizzando metodologie proprie della genomica e della bioinformatica è stata identificata una proteina, la Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) che possiede le caratteristiche del trasportatore di colesterolo ed è espressa soprattutto nella mucosa digiunale di ratto. In un modello animale, un topo deficiente di tale proteina, si osserva una marcata riduzione della efficienza dell'assorbimento del colesterolo. La sequenza aminoacidica permette di proporre una struttura tipica

di proteine di membrana in grado quindi di legare il colesterolo e facilitarne il trasporto verso l'interno. Di interesse inoltre la osservazione che la espressione di questa proteina è particolarmente abbondante nell'intestino tenue, a riprova di un ruolo funzionale in questa sede.

Ad oggi non è del tutto chiarito se il colesterolo lega direttamente questa proteina o se la stessa partecipa come componente di un complesso macromolecolare che vede coinvolte altre proteine. Si tratta quindi di un primo target fisiologico interessante per il controllo del circolo entero-epatico del colesterolo.

Una volta attraversata la membrana dei villi intestinali il colesterolo viene esterificato ad opera dell'enzima acilcolesterolo-aciltransferasi o ACAT2. Il colesterolo estere viene quindi assemblato ad opera della Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) nei chilomicroni, che, attraverso il dotto toracico, raggiungono la circolazione sistemica e quindi il fegato. Tuttavia tale processo non è immediato ma si sviluppa nell'arco di 24 ore. Durante questo periodo una parte del colesterolo contenuto negli enterociti e la maggior parte dei fitosteroli vengono escreti nel lume intestinale ad opera di tre proteine trasportatrici di membrana: ATP-binding cassette A1 (ABCA1), ATP-binding cassette G5 e G8 (ABCG5 e 8), queste ultime note anche con il nome di steroline. Queste ultime sembrano giocare il ruolo maggiormente rilevante.

Una volta all'interno dell'enterocita il colesterolo può subire due differenti destini:

- a) essere riscretato nel lume intestinale ad opera di ABCG5/8 - le steroline - e di ABCA1;
- b) oppure essere esterificato da ACAT2 e prendere la via del reticolo endoplasmico dove insieme ai trigliceridi verrà assemblato sull'apolipoproteina B48 per dare origine ai chilomicroni nascenti. La esterificazione è specifica per il colesterolo e rende lo stesso non disponibile per la secrezione verso il lume intestinale. I fitosteroli non esterificati vengono invece attivamente escreti verso il lume intestinale stesso.

La beta sitosterolemia è una patologia legata ad un difetto del meccanismo di estrusione a livello intestinale dei fitosteroli, dovuto ad un deficit funzionale delle steroline che porta quindi ad un massiccio assorbimento dei fitosteroli. Ruolo essenziale nel processo di inserimento dei lipidi su apoB48 è svolto dalla Microsomal Triglyceride Transfer Protein - MTP. Mentre il ruolo di MTP è cruciale per la formazione dei chilomicroni, tale proteina non sembra essere determinante nel processo di assorbimento. Diverso è, come abbiamo visto, il ruolo di ACAT2 e delle steroline, che in condizioni di eccesso di colesterolo alimentare espletano una funzione regolatrice. ACAT2 è una delle due attività enzimatiche conosciute, responsabili della esterificazione del colesterolo all'interno delle cellule; è espressa sia negli epatociti che negli enterociti e rispetto ad ACAT1, presente in altri tessuti, sembra determinante nell'intestino per i processi di esterificazione del colesterolo libero assunto con la dieta. La localizzazione intracellulare di ACAT2 non è certa ma da studi in vitro potrebbe essere compartimentalizzata a vari livelli all'interno dell'enterocita, verosimilmente nel reticolo endoplasmico. ACAT2 esterifica il colesterolo e lo rende disponibile per l'assemblaggio all'interno dei chilomicroni.

Nel 1999 è stato definito il ruolo di ABCA1, quale proteina regolatrice dell'efflusso di colesterolo dalle cellule e determinante della formazione di HDL. Mutazioni genetiche in omozigosi che annullano la funzione di tale proteina di membrana sono responsabili di una rara patologia, la malattia di Tangier, caratterizzata da quasi totale assenza di HDL nel plasma e da accumulo di colesterolo cellulare.

L'osservazione che ABCA1 è presente anche sul polo biliare degli epatociti e sulla membrana degli enterociti ha fatto postulare un suo coinvolgimento nei processi che regolano l'assorbimento e la eliminazione del colesterolo. Il gene ABCA1 è fortemente regolato dal colesterolo e suoi derivati, gli ossisteroli, attraverso dei recettori, LXR (liver X receptor) e RXR (retinoic X receptor) che legandosi agli ossisteroli formano un eterodimero - LXR/RXR - che si lega al promotore del gene ABCA1 attivandone l'espressione. Gli studi in vitro su di un modello di cellule intestinali hanno dimostrato che i ligandi LXR/RXR aumentano sia l'espressione di ABCA1 che l'efflusso di colesterolo.

Tuttavia gli studi in vivo hanno prodotto risultati contrastanti. In alcuni modelli animali ABCA1 knock-out, questa proteina sembrerebbe importante per eliminare il colesterolo nel tratto epatobiliare e nell'intestino, riducendone l'assorbimento. Altri studi hanno dimostrato che ABCA1 non gioca un ruolo fisiologicamente importante, mentre altri trasportatori potrebbero essere coinvolti nella eliminazione biliare ed intestinale del colesterolo.

Fitosteroli

I fitosteroli sono molecole simili al colesterolo che si trovano principalmente nelle piante, in particolare negli oli vegetali. Vengono assorbiti in quantità minime, tuttavia inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo, compreso il colesterolo biliare, favorendo la sua eliminazione. Esistono due principali classi di fitosteroli, i 5-steroli e i 5-steroli ridotti (stanoli); complessivamente la loro assunzione giornaliera con la dieta è di circa 164-437 mg, sono poco solubili in acqua ma vi possono essere dispersi dopo essere stati emulsionati con fosfolipidi. Una dose di 2 g/die riduce la concentrazione delle LDL del 10% circa.

Resine a scambio ionico

Le resine a scambio ionico sono resine sequestranti gli acidi biliari che non vengono assorbite dal tubo gastroenterico. La colestiramina è il sale cloruro di una resina basica scambiatrice di anioni. Il colestipolo cloridrato è un copolimero della dietilpentamina e della epicloroidrina. Un'altra importante resina a scambio ionico, non in commercio in Italia è il covaleram.

Si tratta di sostanze idrofile ma insolubili nell'acqua. Non vengono attaccate dagli enzimi digestivi, rimangono immutate nel tratto gastroenterico e non vengono assorbite. L'utilizzo delle resine a scambio ionico è indicato in soggetti intolleranti all'uso delle statine o altri farmaci ipolipemizzanti o in associazione a statine nei soggetti in cui la monoterapia non permetta di raggiungere il goal terapeutico desiderato.

Le resine sequestranti gli acidi biliari riducono la concentrazione plasmatica del colesterolo grazie alla loro proprietà di ridurre il livello delle LDL.

La diminuzione della concentrazione di LDL si manifesta dopo 4-7 giorni e si avvicina al 90% del suo effetto massimo entro due settimane. L'intensità dell'effetto sulle LDL è proporzionale al dosaggio e comunque comporta solitamente una diminuzione intorno al 20%. Durante le prime settimane di terapia con una resina sequestrante gli acidi biliari si verifica, nella maggior parte dei pazienti un aumento del 5-20% della concentrazione plasmatica dei trigliceridi (VLDL); questo aumento scompare poi gradualmente e i livelli di VLDL spesso ritornano nei valori pre-terapeutici entro 4 settimane.

Si è reso disponibile recentemente un derivato colesvelam che presenta caratteristiche di tollerabilità ed una buona efficacia.

Farmaci che interferiscono con l'assorbimento del colesterolo

Ezetimibe

Ezetimibe (SCH 58235) è il primo di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo. È indicato come monoterapia o in associazione ad inibitori dell'HMG-CoA reduttasi nei pazienti ipercolesterolemici.

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo (inibizione esclusiva dell'assorbimento del colesterolo, ma non degli altri grassi), appartenente alla classe dei 2-azetidioni. La presenza di un atomo di fluoro aggiuntivo rispetto ad altri analoghi caratterizza la sua maggiore efficacia, il suo ridotto metabolismo da parte del citocromo P450 ed il profilo di interazione con altri farmaci. Ezetimibe subisce un processo di glucuronidazione che, tuttavia, ne mantiene le attività biologiche).

Studi effettuati su ratti con ezetimibe radio-marcato suggeriscono che il farmaco si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina trans-membrana; studi condotti su modelli animali hanno dimostrato un'inibizione dell'assorbimento di colesterolo pari al 75%. La proteina in oggetto è la NPC1L1, una proteina analoga ad altre intracellulari coinvolte nel trasporto del colesterolo. Si ritiene che ezetimibe interagisca con questa proteina e ne blocchi la capacità di trasporto del colesterolo.

Paragonato ad altri farmaci ipolipemizzanti che agiscono a livello enterico (es. le resine a scambio ionico) ezetimibe non interferisce con l'assorbimento degli acidi biliari dei trigliceridi e di composti liposolubili.

Ezetimibe ha dimostrato un'attività ipocolesterolemizzante selettiva e statisticamente significativa in topi, ratti, cani e scimmie nutrite con una dieta ricca in colesterolo; ad esempio la somministrazione di ezetimibe alla dose di 1 mg/kg ha inibito l'assorbimento di colesterolo del 92% in ratti nutriti con dieta ricca di colesterolo.

Tuttavia, in seguito alla riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo, dell'ezetimibe sembra promuovere la sintesi di colesterolo epatico come effetto compensatorio. Da queste osservazioni nasce il concetto della associazione tra ezetimibe e statine, farmaci che posseggono meccanismi d'azione

complementari tra loro portando ad un migliore controllo del ciclo endogeno del colesterolo e di conseguenza ad una migliore efficacia ipocolesterolemizzante. Questa associazione è stata anche identificata come “dual inhibition”.

La monoterapia con ezetimibe è stata valutata soprattutto in pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva, ed in generale si può concludere che la riduzione della colesterolemia LDL da parte di ezetimibe raggiunge un effetto ottimale a 10 mg die e che dosaggi superiori portano a modesti effetti incrementali della riduzione del colesterolo LDL che normalmente si assesta tra il 18 ed il 25%.

Utilizzando la concentrazione plasmatica di ezetimibe come surrogato della concentrazione del farmaco a livello del siti di azione Essez et al. hanno stabilito la relazione fra la concentrazione plasmatica di ezetimibe e gli effetti sulla riduzione del colesterolo LDL in soggetti adulti affetti da ipercolesterolemia primitiva; essi sono stati assegnati all'assunzione di ezetimibe al dosaggio di 0,25 mg, 1 mg, 5 mg o 10 mg per un periodo di 12 settimane. Dopo tale periodo si è assistito ad una riduzione dei valori basali di colesterolo LDL compresi fra il 15,8% per 0,25 mg e il 19,4% dei 10 mg, rispetto al placebo.

Studi ulteriori hanno dimostrato la efficacia di ezetimibe in una vasta serie di soggetti, compresi pazienti portatori di diabete, sindrome metabolica e varie forme di dislipidemia. La efficacia ipolipemizzante non risulta essere influenzata dalla condizione metabolica dei soggetti studiati

Poiché ezetimibe è caratterizzato da un meccanismo d'azione ipolipemizzante diverso rispetto a quello degli altri farmaci ipolipemizzanti oggi noti (statine, fibrati e niacina) è stato ampiamente valutato in letteratura il potenziale, in termini di modificazione dell'assetto lipidico, della terapia di associazione.

Tutti gli studi condotti con tutte le statine disponibili in commercio hanno dimostrato chiaramente che la associazione tra ezetimibe e statine porta ad una ulteriore riduzione del colesterolo LDL dal 17 al 24% rispetto a quanto ottenibile dalle statine alla dose utilizzata in associazione. Ricordando che per ogni raddoppio della dose di statina ci si attende una riduzione incrementale del colesterolo LDL del 5-7% la associazione ezetimibe statina porta a risultati ottenibili solo ottuplicando (almeno) il dosaggio della statine a fronte di nessun incremento significativo degli eventi avversi.

Per quanto riguarda l'associazione con fibrati ed acido nicotinico dati iniziali suggeriscono un buon potenziale e buona sicurezza d'uso.

Acido nicotinico e derivati

L'acido nicotinico a dosi farmacologiche riduce marcatamente i livelli di trigliceridi plasmatici ed incrementa quelli di HDL. In studi di intervento ha dimostrato efficacia nella riduzione del carico aterosclerotico alla angiografia e nella incidenza di eventi cardiovascolari.

La scarsa tollerabilità alle alte dosi richieste ha sempre limitato l'uso del farmaco. Si sono resi recentemente disponibili molecole in formulazione ritardo (Niaspan) che sembrano ridurre l'incidenza di eventi avversi e soprattutto è in fase di sviluppo un nuovo farmaco che associa all'acido nicotinico un bloccan-

te del recettore per la prostaglandina D2 responsabile degli effetti di flushing mediati dall'acido nicotinico. Il farmaco dovrebbe esser approvato negli USA il prossimo anno.

Nuovi farmaci

Inibitori dell'ACAT

L'Acil-coenzima A:colesterol-aciltransferasi (ACAT) è stato recentemente preso in considerazione come potenziale target terapeutico nella prevenzione della malattia aterosclerotica. Tale enzima si ritrova in numerosi tessuti nei quali sia prevista una forma di accumulo del colesterolo, compresi la parete intestinale, il parenchima epatico ed i macrofagi isolabili a carico delle pareti arteriose. Infatti l'accumulo di esteri del colesterolo a livello dei macrofagi necessita della presenza di ACAT, che, a tutti gli effetti, promuove la formazione delle cosiddette "foam cells"; l'enzima è inoltre coinvolto nella sintesi delle VLDL dal fegato.

Gli inibitori dell'ACAT hanno portato ad una riduzione degli esteri del colesterolo e di macrofagi a livello delle lesioni ateromasiche aortiche e femorali in numerosi studi preclinici. Studi in vitro su macrofagi umani hanno mostrato che l'inibizione della formazione delle cellule schiumose e la riduzione da parte del fegato della secrezione di lipoproteine contenenti ApoB.

In un primo studio su 130 uomini e donne con iperlipidemia e ipoalfalipoproteinemia, l'avasimibe (il principale esponente di tale categoria di farmaci) al dosaggio di 50-500 mg/die ha ridotto in misura significativa il colesterolo VLDL e i trigliceridi plasmatici. Tuttavia i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL si sono mantenuti sui valori iniziali.

Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio atto a valutare l'efficacia di avasimibe sulla progressione delle placche aterosclerotiche coronariche (valutate mediante ultrasonografia intravasale); la somministrazione del farmaco al dosaggio di 50 mg, 250 mg e 750 mg in soggetti ipercolesterolemici non ha condotto a sostanziali modificazioni del volume delle placche aterosclerotiche, se confrontato con placebo, in un periodo di 24 mesi.

Inibitori della CETP

Recenti studi condotti con inibitori della CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) hanno evidenziato un sostanziale aumento dei valori di colesterolo HDL (circa 40% nei soggetti in mono-terapia e circa 60% nei pazienti cui è stata co-somministrata atorvastatina 20 mg/die) e decremento dei valori di Col. LDL (17% nei soggetti in terapia di associazione). Inoltre tali farmaci hanno dimostrato, mediante analisi con spettrometria nucleare magnetica, una modificazione della distribuzione di colesterolo fra HDL e LDL (aumento volumetrico delle sottoclassi HDL e LDL).

Il potenziale ruolo pro-aterogenetico della CETP è stato per la prima volta intuito circa 10 anni or sono, ed in tale periodo è nata l'ipotesi di una sua inibizione come terapia "antiaterosclerotica".

L'aterogenicità di tale enzima deriva dalla sua azione fisiologica, cioè il trasferimento di esteri del colesterolo dalle HDL (considerate protettive) verso le VLDL ed LDL (considerate aterogeniche). Tuttavia è doveroso ricordare che la CETP può essere coinvolta anche nel trasporto inverso del colesterolo (dalle VLDL ed LDL alle HDL), anche se numerosi studi condotti su animali hanno evidenziato un effetto antiaterogenico derivato dalla sua inibizione.

CETP è una glicoproteina idrofoba, secreta prevalentemente a livello epatico, che si ritrova in circolo principalmente legata alle HDL; essa promuove lo scambio e la redistribuzione degli esteri del colesterolo, dei trigliceridi e dei fosfolipidi fra le lipoproteine plasmatiche.

L'effetto globale è quello di un trasferimento netto di esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine ricche in trigliceridi ed alle LDL e di trigliceridi dalle lipoproteine ricche in trigliceridi alle LDL ed alle HDL.

In condizioni normali il trasferimento di esteri del colesterolo CETP-mediato è relativamente rapido, rispetto al catabolismo delle HDL e delle LDL, da cui consegue che il pool di esteri del colesterolo in queste lipoproteine è in equilibrio.

Quando i livelli di VLDL plasmatiche sono normali, il trasferimento di esteri di colesterolo dalle HDL è indirizzato prevalentemente verso le LDL; al contrario nei pazienti ipertrigliceridemicici, in cui si osservano elevati valori plasmatici di VLDL (come ad esempio i soggetti diabetici), gli esteri del colesterolo vengono rediretti preferenzialmente verso queste ultime lipoproteine, che diventano ricche di colesterolo e, quindi, potenzialmente più dannose. Il trasferimento alle VLDL sembra essere maggiormente attivo in fase post-prandiale.

CETP contribuisce allo sviluppo di un fenotipo lipidico aterogenico in vari modi, di cui i principali sembrano essere il trasferimento di esteri del colesterolo verso le VLDL, che diventano così aterogeniche, e la sua interazione con la lipasi dei trigliceridi che conduce alla formazione di LDL ed HDL piccole e dense.

Numerose specie animali, tra cui i topi ed i ratti, non possiedono geni codificanti per la CETP; l'introduzione di un gene umano codificante per tale proteina nel patrimonio genetico di uno dei precedenti animali conduce ad una riduzione dose dipendente dei valori di colesterolo HDL, ad un modico incremento del colesterolo VLDL ed LDL ed alla formazione precoce di "strie grasse".

In conigli alimentati con dieta ricca di colesterolo l'inibizione della CETP ha condotto ad una riduzione del colesterolo plasmatico totale, ad un aumento del colesterolo HDL ed una diminuzione del 70% circa delle lesioni ateromatiche a livello aortico.

Nell'uomo esistono condizioni di deficit congeniti di CETP, causati da numerose mutazioni a livello del gene predisposto alla sua sintesi.

Il deficit di CETP nell'uomo si associa generalmente ad un aumento dei valori di colesterolo HDL, e ad una riduzione dei valori plasmatici di ApoB (ridotta sintesi ed accelerato catabolismo, per un aumento di espressione del recettore per le LDL a livello epatico).

La correlazione fra i deficit congeniti di CETP e malattia aterosclerotica è complessa; ad esempio nell'Honolulu Heart Study molti pazienti sono risultati eterozigoti per la mutazione D442G del gene per la CETP; quelli in cui i valori

di colesterolemia HDL è risultata compresa fra i 40 ed i 60 mg/dL presentavano un rischio maggiore di CHD (anche se la numerosità del campione è risultata troppo bassa per risultare statisticamente significativa), al contrario di coloro con colesterolo HDL >60 mg/dL. Altri studi hanno dimostrato una sostanziale riduzione del rischio per CHD in soggetti con mutazione del gene per la CETP con colesterolo HDL >80 mg/dL.

A partire dal 2003 è entrato in sperimentazione (fase II) sull'uomo un nuovo inibitore della CETP, somministrato a soggetti sani moderatamente ipercolesterolemici; la somministrazione dell'inibitore ha condotto ad una riduzione del 37% dell'attività plasmatica della CETP, ad un incremento del 34% dei valori di colesterolo HDL ed una riduzione del 7% del colesterolo LDL.

Più recentemente è stato condotto uno studio con un nuovo inibitore della CETP (*torcetrapib 120 o 240 mg/die*) su 19 soggetti con ridotti valori di colesterolo HDL, 9 dei quali già in trattamento con atorvastatina 20 mg/die. Si è assistito ad un aumento dei valori di colesterolo HDL del 61% e 46% (rispettivamente nei soggetti non trattati con atorvastatina ed in quelli già in terapia) e ad una riduzione del 17% dei valori di colesterolo LDL nei soggetti già trattati con atorvastatina.

Per quanto riguarda gli inibitori della CETP sono stati pubblicati una serie di lavori riguardanti *torcetrapib* che dimostrano sostanzialmente la non efficacia della molecola, a fronte di un notevole incremento del colesterolo HDL, nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la progressione delle lesioni ataromatiche a fronte di un aumento della mortalità per tutte le cause nello *Studio ILLUMINATE* (Fig. 50 e 51).

Tuttavia tali risultati positivi dovranno essere confermati in futuro, mediante studi che prendano in considerazione l'efficacia sulla prevenzione degli eventi coronarici.

Stimolatori ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1)

L'ATP-binding cassette transporter A1 è una proteina transmembrana coinvolta nel "trasporto inverso del colesterolo" (tessuti periferici → fegato), promuovendo anche l'efflusso di esteri del colesterolo dalla parete arteriosa. Numerosi studi condotti su topi transgenici hanno messo in evidenza che la ridotta funzionalità di tale proteina conduce ad un drastico abbassamento del colesterolo HDL plasmatico (protettivo nei confronti della patologia aterosclerotica) ed allo sviluppo di aterosclerosi precoce; al contrario la sua promozione conduce ad un aumento dell'efflusso di colesterolo dai macrofagi a livello della parete arteriosa ad una ridotta formazione di lesioni aterosclerotiche. Tale proteina sembra essere, inoltre, coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo. Sono state fino ad oggi documentate numerose mutazioni del gene relativo, correlate ad alcuni fenotipi caratteristici, come l'ipo-alfalipoproteinemia familiare (FHA) e la malattia di Tangier, entrambe caratterizzate da livelli estremamente bassi di colesterolo HDL. Partendo da tali presupposti fisio-patologici, recentemente l'interesse è stato indirizzato nei confronti di farmaci potenzialmente in grado di promuovere l'espressione o la funzionalità dell'ABCA1.

Nel corso degli ultimi due anni sono stati pubblicati i dati relativi a studi

condotti su animali relativi all'uso di fibrati che, agendo a livello dei recettori PPAR α , sembrerebbero ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo nei ratti, indipendentemente dalla quantità di colesterolo assunta con la dieta; attualmente sono in corso di studio agonisti dei recettori PPAR α differenti dai fibrati. Ancora più recentemente sono stati pubblicati dati relativi all'effetto del probucolo e degli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi sull'espressione tissutale dell'ABCA1 e sulla sua funzionalità, sia in vivo che in vitro.

Entrambi i farmaci sembrano inibire l'espressione della proteina (le stime esclusivamente in vitro, il probucolo anche in vivo, portando ad un lieve riduzione della colesterolemia HDL nei soggetti trattati). Anche tale approccio terapeutico necessita di supporti forniti da futuri studi di intervento.

Conclusioni

La terapia ipolipemizzante ha compiuto negli ultimi anni notevoli progressi. Da una parte si sono andate accumulando le evidenze relative agli interventi terapeutici che hanno rafforzato il concetto che una terapia che voglia ridurre la colesterolemia deve puntare, in funzione del rischio cardiovascolare, ad obiettivi ambiziosi che sino ad alcuni anni orsono apparivano irraggiungibili. La disponibilità di farmaci sempre più efficaci permette ora di guardare con maggiore ottimismo a queste possibilità anche sfruttando il concetto della associazione tra farmaci con meccanismi d'azione complementari, un approccio non usuale nella terapia ipolipemizzante ma largamente utilizzato in altri campi per il controllo di fattori di rischio cardiovascolare, quali ad esempio l'ipertensione.

Infine nuove prospettive si stanno aprendo alla terapia ipolipemizzante con lo sviluppo di nuove molecole che interferiscono con meccanismi coinvolti nel metabolismo intra ed extracellulare del colesterolo.

Bibliografia

- Ballantyne C, Houri J, Notarbartolo A et al. Effects of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-2415.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22; 357(21): 2109-2122.
- Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771-1775.
- Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schechtman G, Wilt TJ, Wittes J, for the Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
- Bocan TM, Krause BR, Rosebury WS, Lu X, Dagle C, Bak Mueller S, Auerbach B, Sliskovic DR. The combined effect of inhibiting both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression. *Atherosclerosis*. 2001 Jul; 157(1): 97-105.
- Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8; 350(15): 1505-1515.

- Brousseau ME. ATP binding cassette transporter A1, fatty acids, and cholesterol absorption. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14 (1): 35-40.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fulier JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD; Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet.* 2006 Sep 9; 368(9539): 919-928.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279: 1615-1622.
- Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med.* 2007 Oct 11; 357(15): 1477-1486.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 360: 7-22.
- Hovingh GK, Van Wijland MJ, Brownlie A, Basisoendial RJ, Hayden M, Kastelein JJ, Groen AK. The role of ATP binding cassette transporter A1 and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia.
- Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, Wenger NK. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation.* 2007 Feb 6; 115(5): 576-583.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosí A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29; 357(22): 2248-2261.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999; 341: 498-511.
- Knopp RH, Gitter H; Truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new selective cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003; 24: 729-741.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Heiner Greten DP, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-651.
- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Sep 30; 368(9542): 1155-1163.
- Owen JS, Mulcahy JV. ATP binding cassette A1 protein and HDL homeostasis. *Atheroscler Suppl.* 2002 Dec; 3 (4): 13-22.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Lytken Larsen M, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose Atorvastatin vs

- Usual-dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. *JAMA*, 2005-294: 2437-2445.
- Rader DJ. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity: a new therapeutic approach to raising high-density lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2004 Sep; 6(5): 398-405.
- Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro J-MA, et al. (2000). Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*. 289: 1524-1529.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction? A Meta-Regression Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46, 10:1856-1862.
- Sacks FM, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006 Jun; 29(6): 1220-1226.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
- Srivastava N. ATP binding cassette transporter A1 key role in cellular lipid transport and atherosclerosis. *Mol.Cell.Biochem*. 2002 Aug; 237 (1-2): 155-164.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation*. 2002; 106: 1943-1948.
- Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Anderson TJ, Bertrand O, Reeves F, Title LM, Alfonso F, Schampart E, Hassan A, McLain R, Pressler ML, Ibrahim R, Lespérance J, Blue J, Heinenon T, Rodés-Cabau J, for the Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the Acyl Coenzyme A:Cholesterol Acyltransferase Inhibitor Avasimibe on Human Atherosclerotic Lesions. *Circulation*. 2004; 110: 3372-3377.
- The Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study). *The Lancet* November, 2005.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Van der Steeg W, Kuivenhoven J, Klerkx A, Boekholdt S, Hovingh G, Kastelein J. Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Dec; 15(6): 631-636.
- Van Heek M, France CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolite of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 157-163.