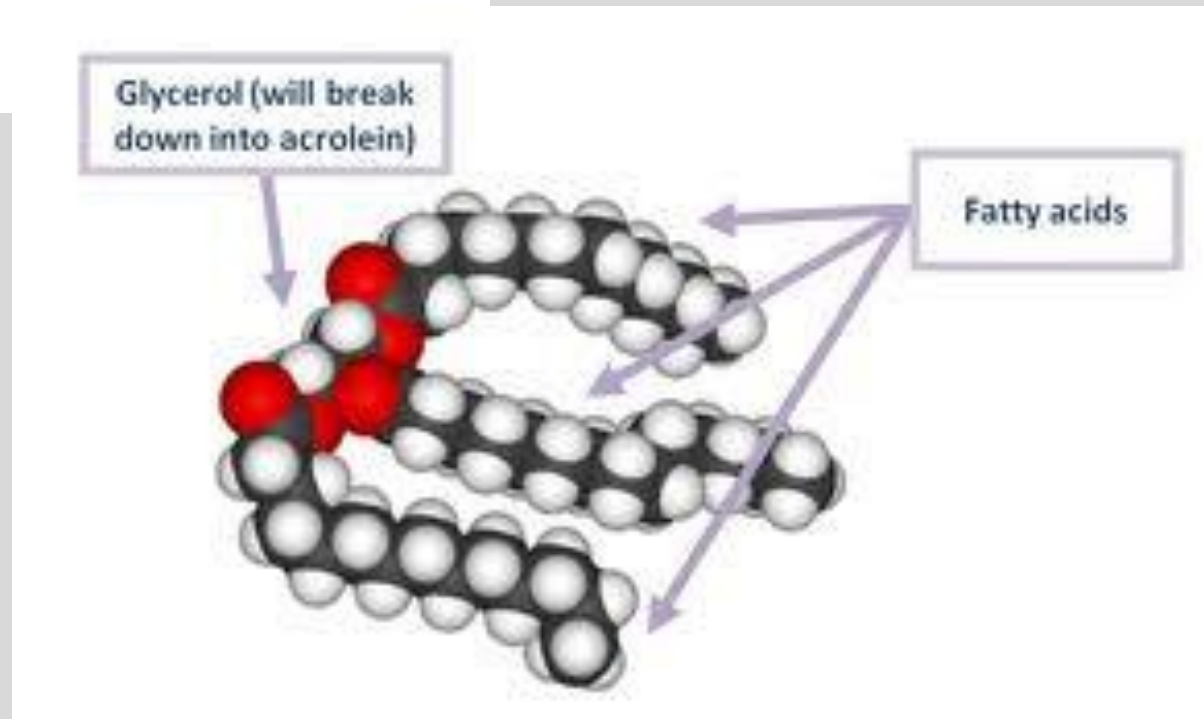
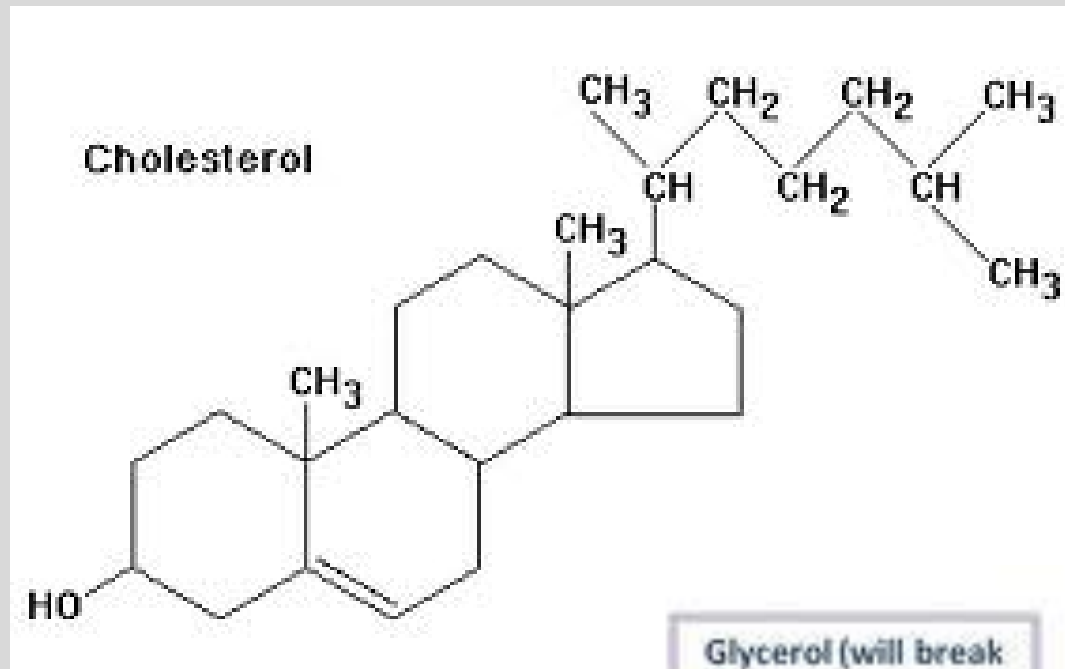
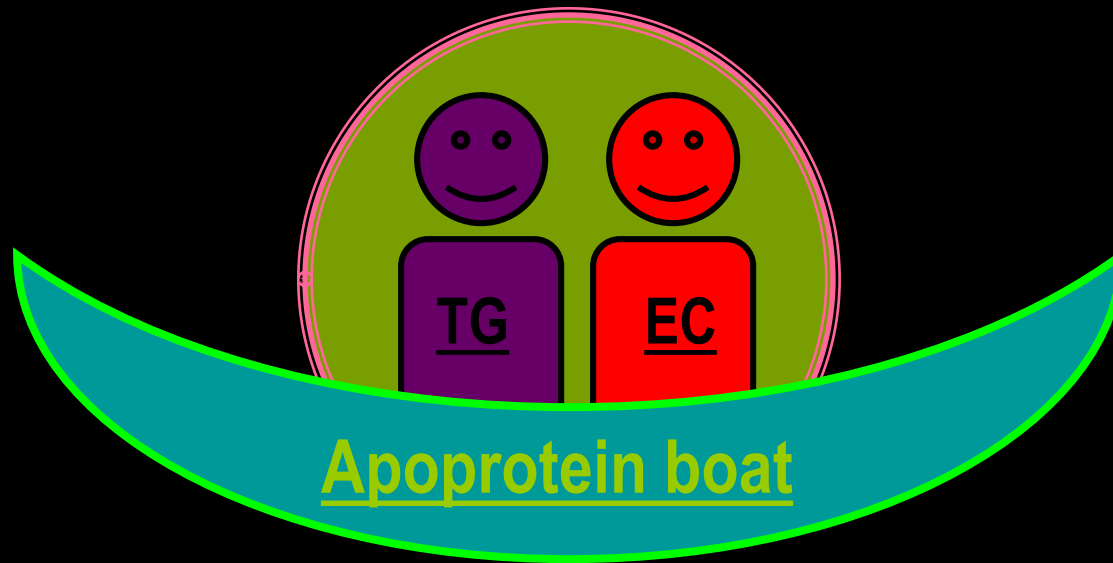


# DISLIPIDEMIE

- Lipidi:



# Lipid Transport



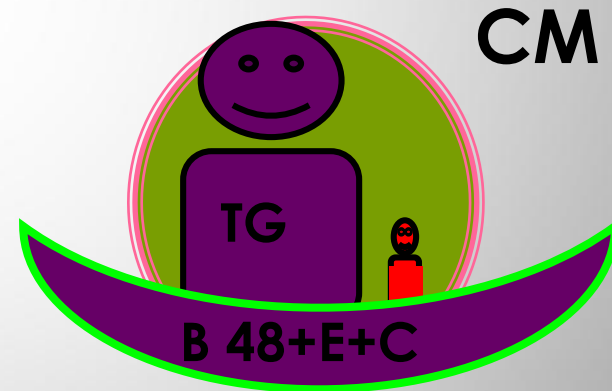
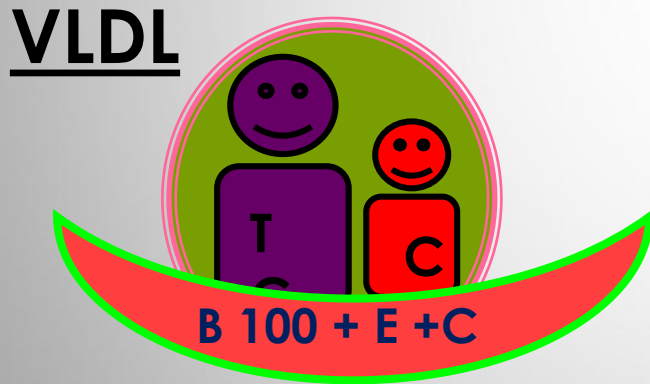
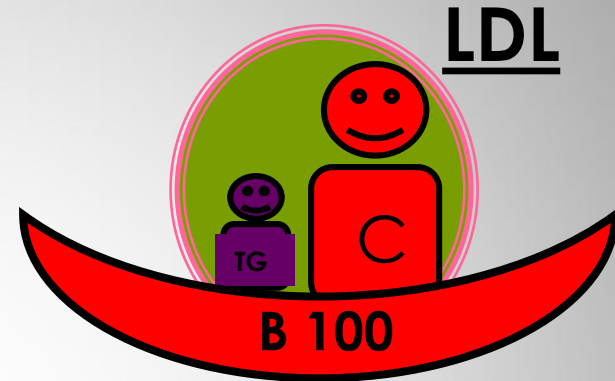
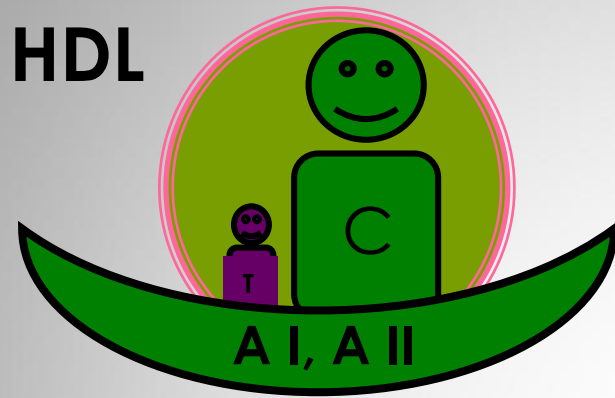
Apo A I and A II for HDL

Apo B100+C+E – VLDL, IDL

Apo B100 for LDL, Lp(a)

Apo B48+C+A+E – Chylomicrons

# Lipoproteins



Chylomicrons

Very Low-Density Lipoproteins (VLDL)

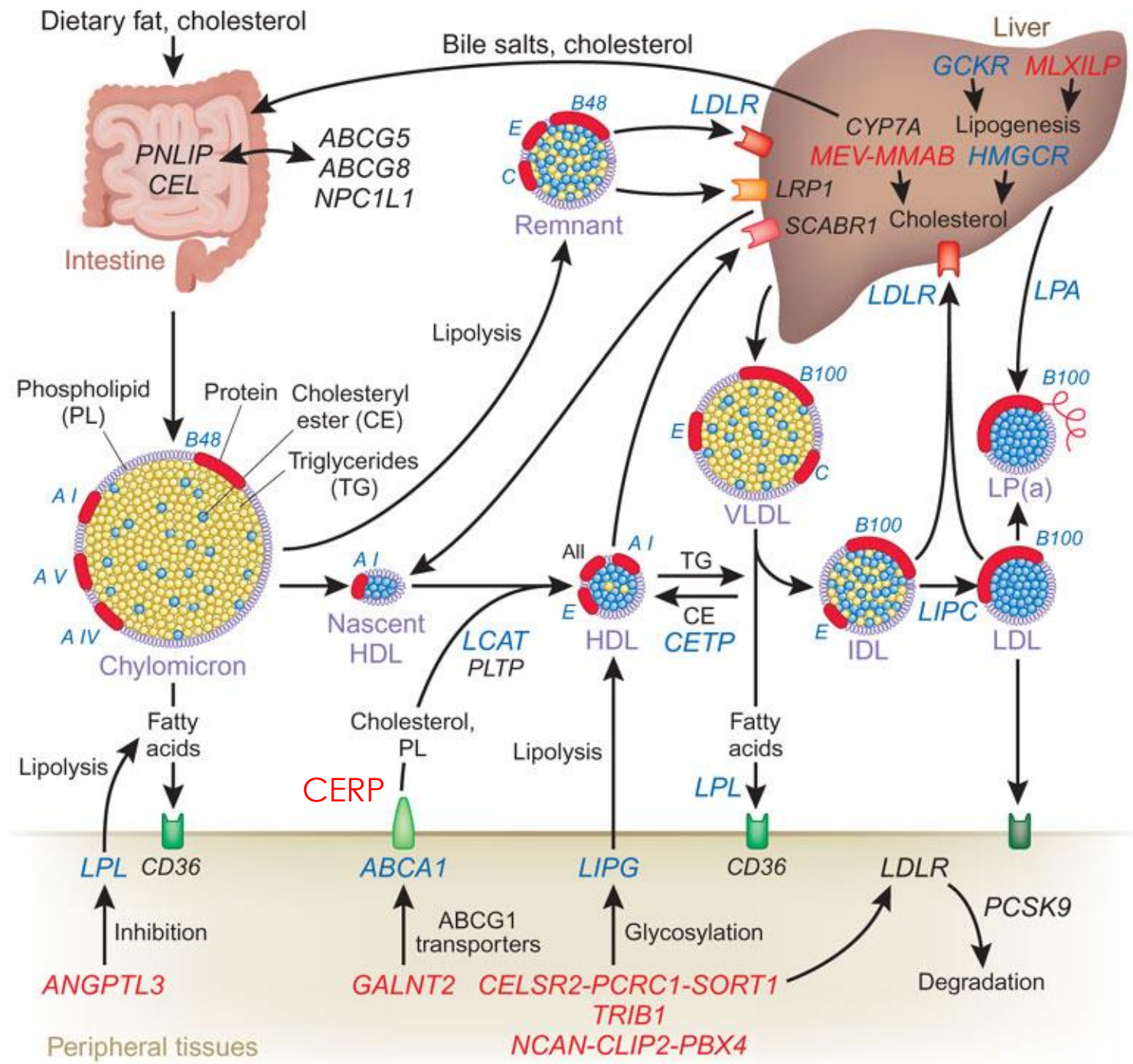
Low-Density Lipoproteins (LDL)

High Density Lipoproteins (HDL)

# Cholesterols and Apoproteins

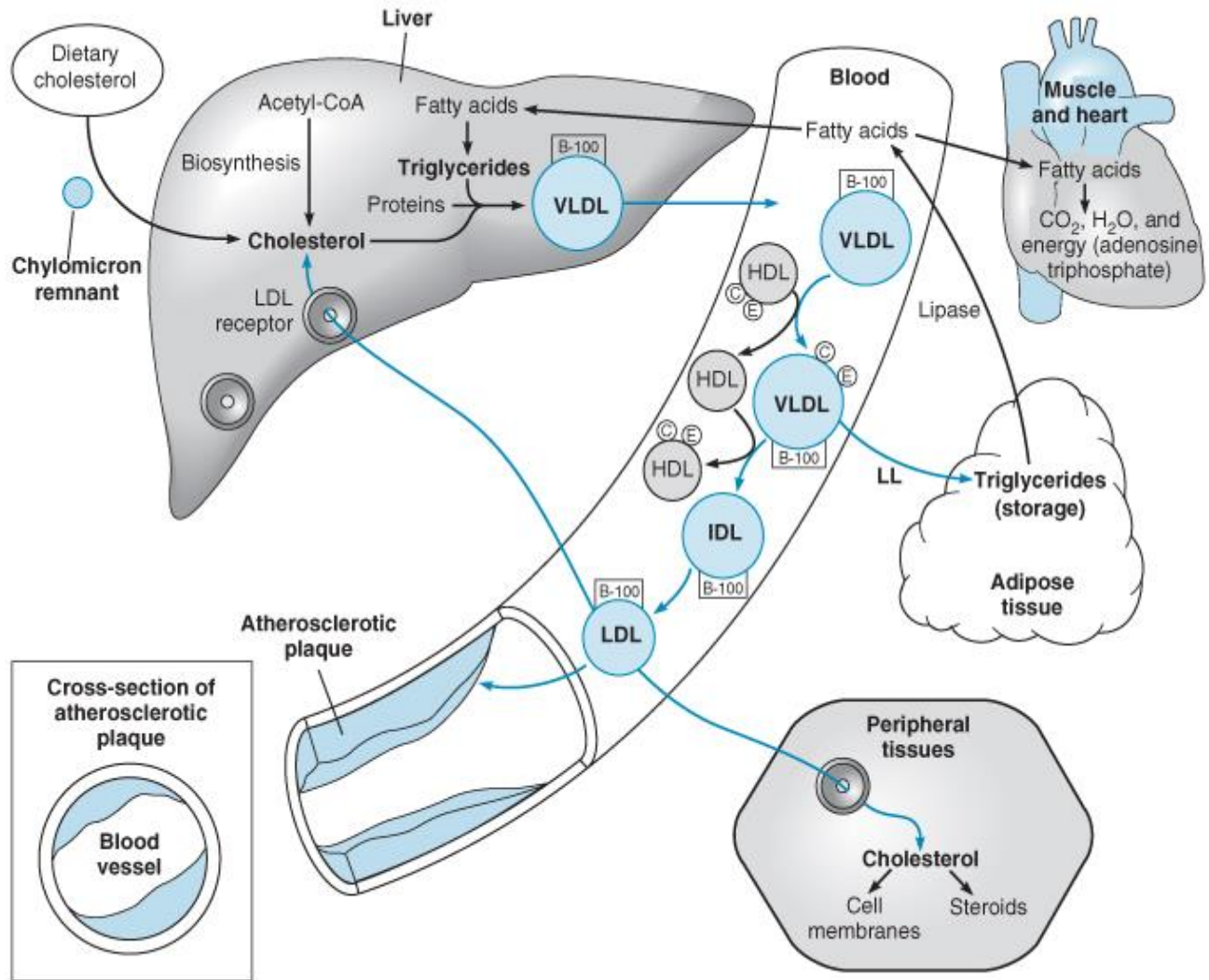
- Total Cholesterol < 200 Apoprotein
- 'Bad' Cholesterols Apo B type
  - LDL<sub>c</sub>, IDL<sub>c</sub> < 100 B100 or B100 +E
  - VLDL<sub>c</sub>, VLDL<sub>r</sub> < 30 B100 + E + C
  - Lp(a), small LDL < 20 B100 + (a)
- 'Good' Cholesterols Apo A type
  - HDL 1, HDL 2, HDL 3 > 50 A I and A II

HDL 1 and HDL 2 are protective



**Chylomicrons-**  
 transport dietary lipids from the gut to the adipose tissue and liver

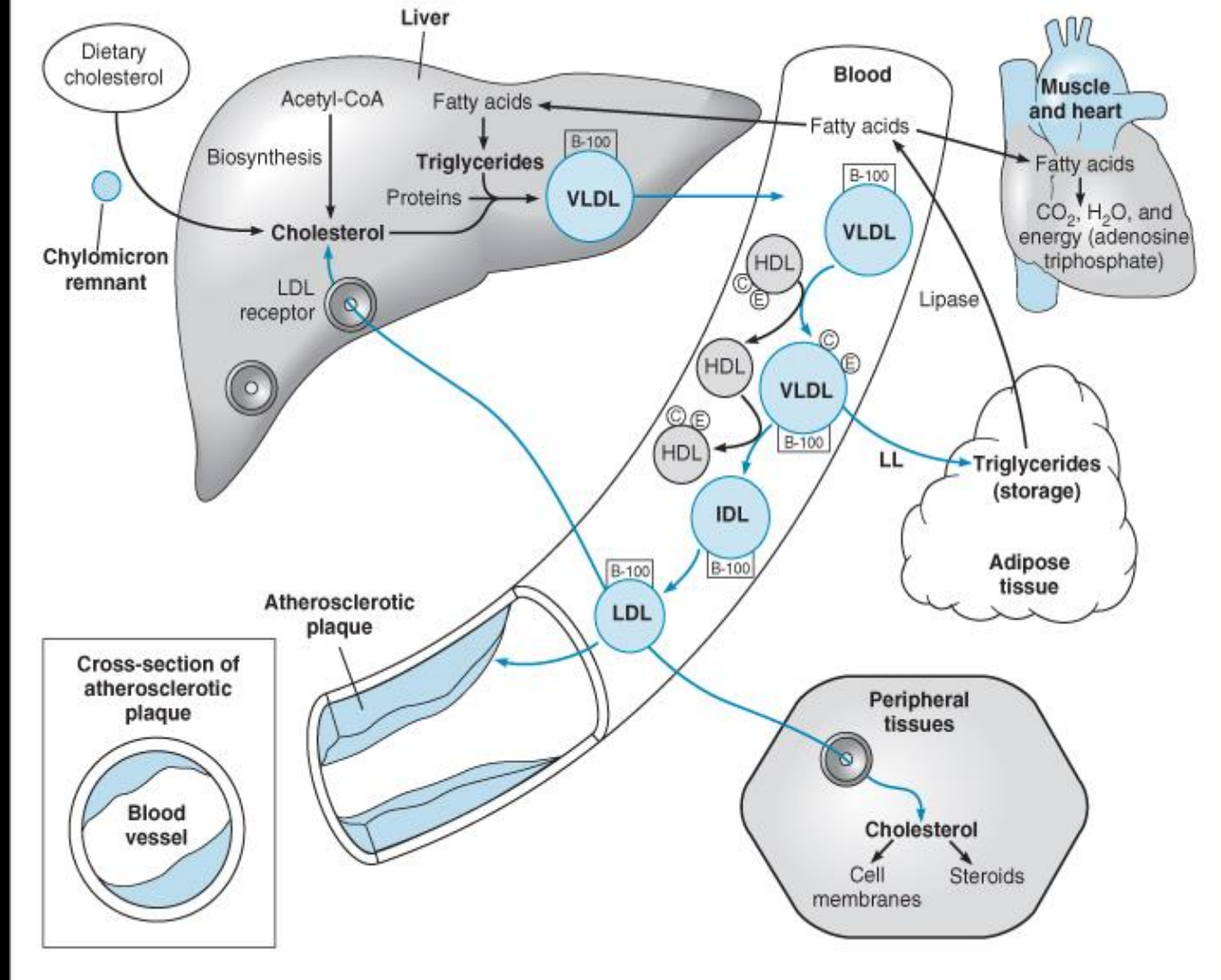
**Chylomicron remnants-** produced from Chylomicrons by lipoprotein lipases in endothelial cells and transport cholesterol to the liver





**VLDL**-made in the liver and secreted in to plasma deliver triglycerides to adipose tissue in the process get converted to IDL and LDL

**LDL**- (bad cholesterol) delivers cholesterol to peripheral tissues via receptors and is phagocytosed by macrophages thus delivering cholesterol to the plaques (atheromas)



HDL- (good cholesterol) produced in gut and liver cells, HDL transports cholesterol from atheromas to the liver (**reverse cholesterol transport**)





# Classification of Lipid Levels

Total cholesterol mg/dl		LDL cholesterol mg/dl	
< 200	Desirable	< 100	Optimal
200-239	Border line high	100-129	Near optima/Above optimal
≥ 240	High	130-159	Borderline high
		160-189	High
		≥ 190	Very high

# Classification of Lipid Levels

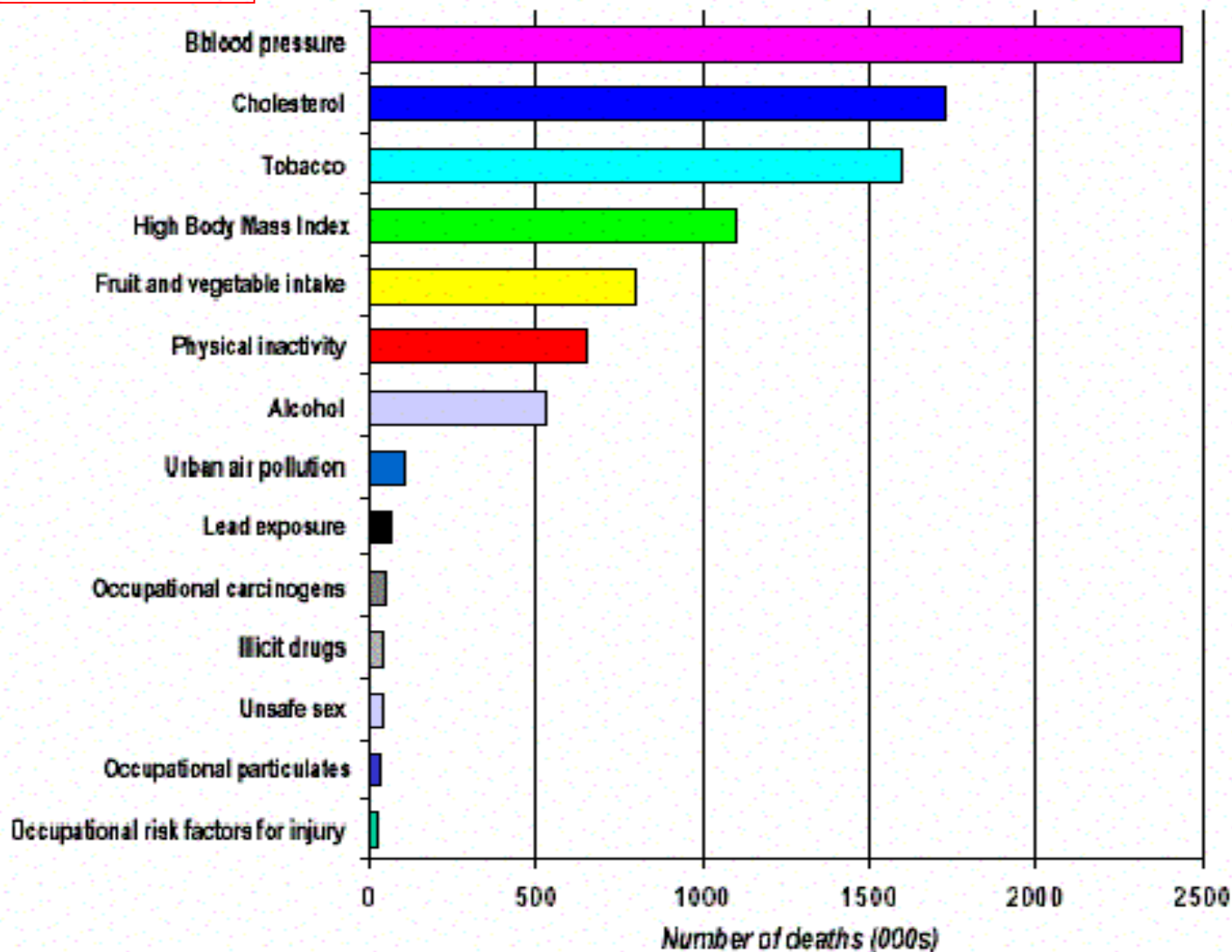
Triglycerides mg/dl		HDL cholesterol mg/dl	
< 150	Normal		
150-199	Border line high	< 40	Low
200-400	High		
≥ 500	Very high	≥ 60	High

# Iperlipidemia e Iperlipoproteinemica

- Ipercolesterolemia:
  - Aterosclerosi e malattie coronariche
- Ipertrigliceridemia:
  - Pancreatiti
  - Sviluppo di aterosclerosi e danni cardiaci

# Deaths in 2000 attributable to selected leading risk factors

## EUROPE

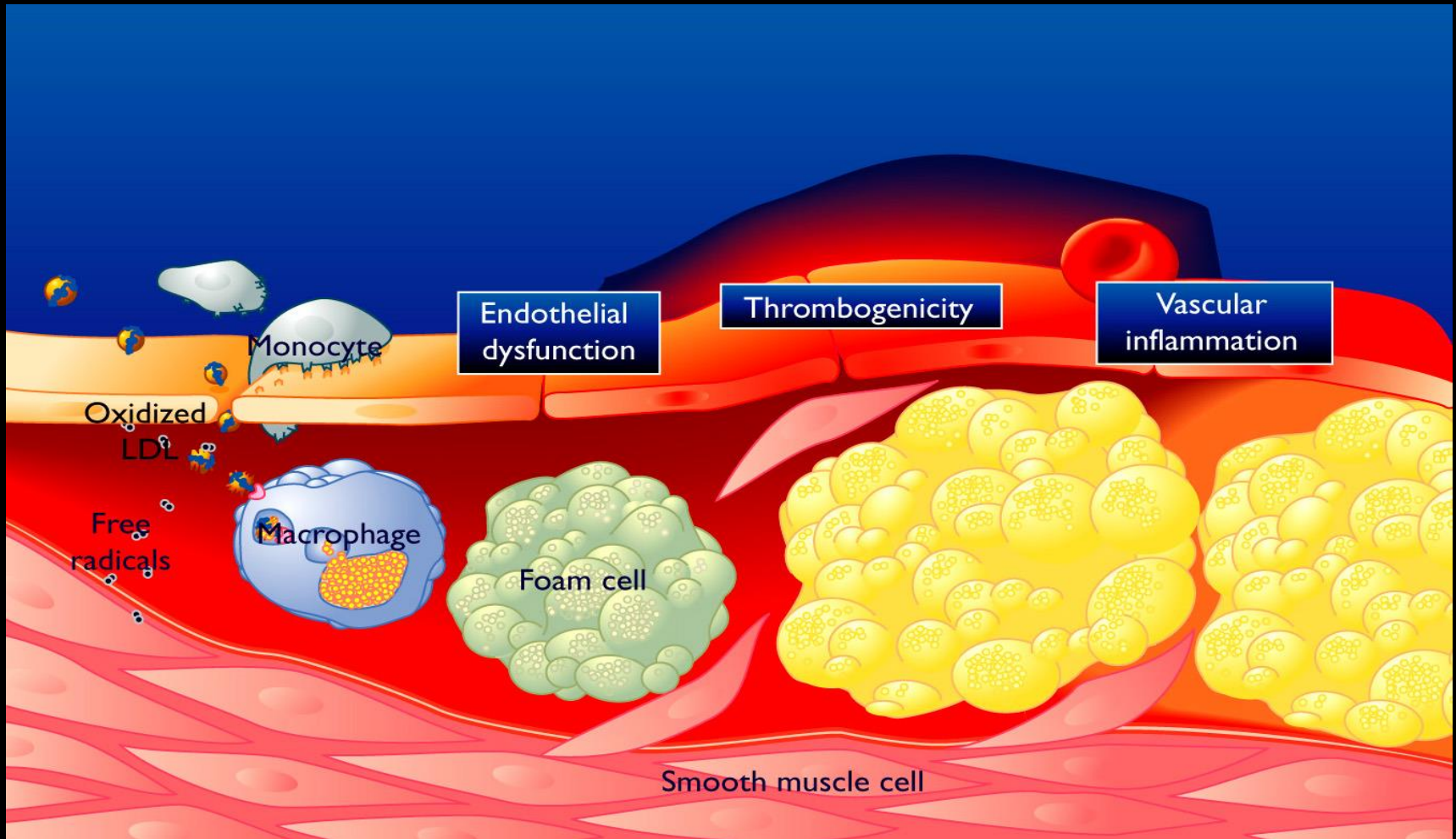


# Clinical Manifestations

Organ	Condition	Impairment	Clinical Presentation
Heart	Coronary Heart Disease (CHD)	Ischemia	Angina Pectoris
		Infarction	Myocardial Infarction
Brain	Cerebro vascular Disease (CVD)	Ischemia	Transient Ischemia attack
		Infarction	Stroke
Kidney	Reno vascular Disease (RVD)	Ischemia	Renal HT, Renal impairment
		Infarction	Renal Failure
Leg Muscles	Peripheral Vascular Disease (PVD)	Ischemia	Intermittent Claudication
		Infarction	Gangrene



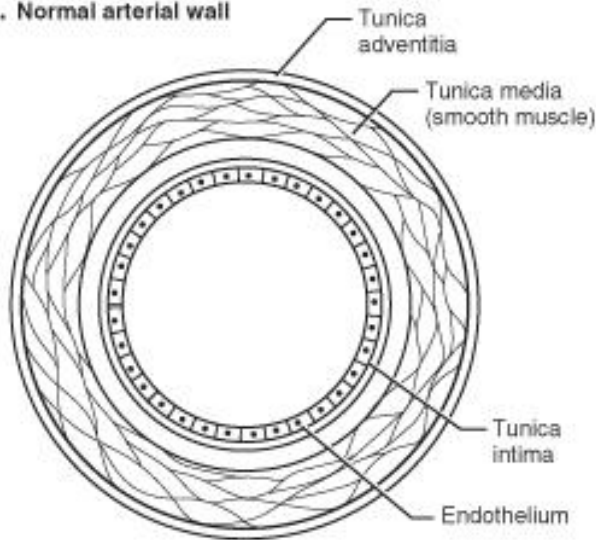
# aterosclerosi





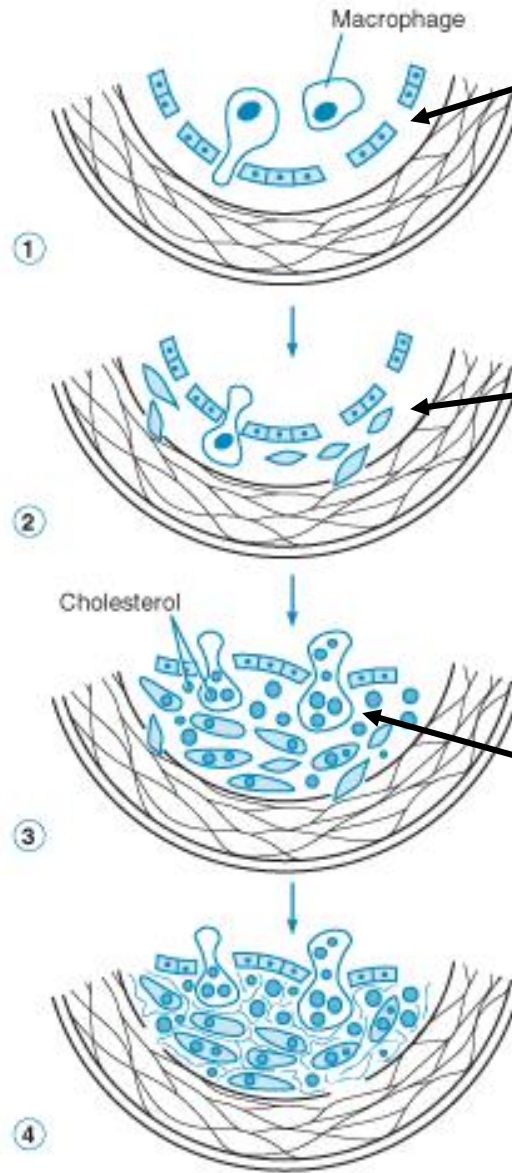
# Progression of CHD

A. Normal arterial wall



Collagen and elastic fibers form a matrix around the cholesterol, macrophages and muscle cells

B. Atherosclerotic arterial wall

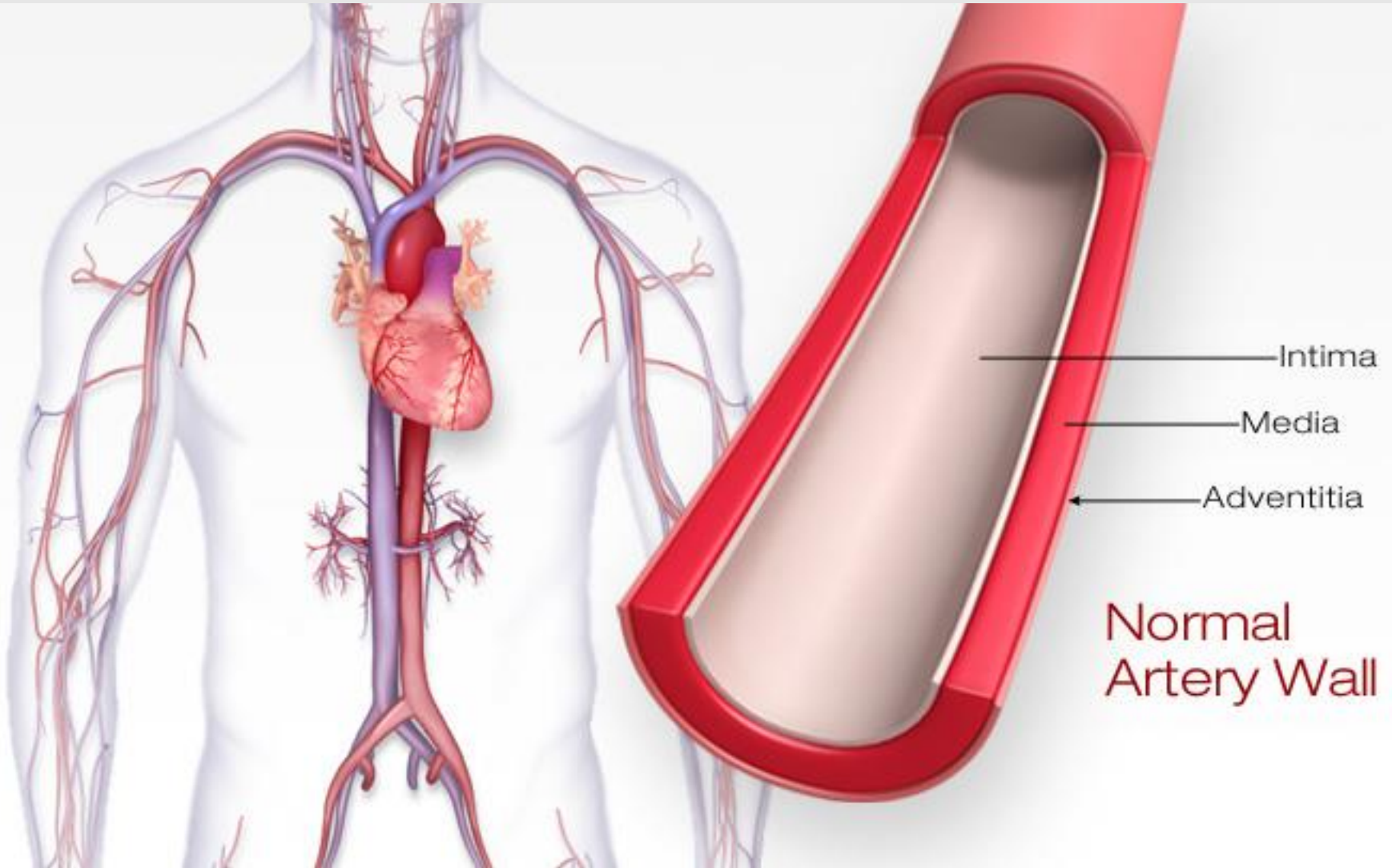


Damage to endothelium and invasion of macrophages

Smooth muscle migration

Cholesterol accumulates around macrophage and muscle cells

# aterosclerosi



# aterosclerosi

A fatty streak develops  
between the intima  
and the media.

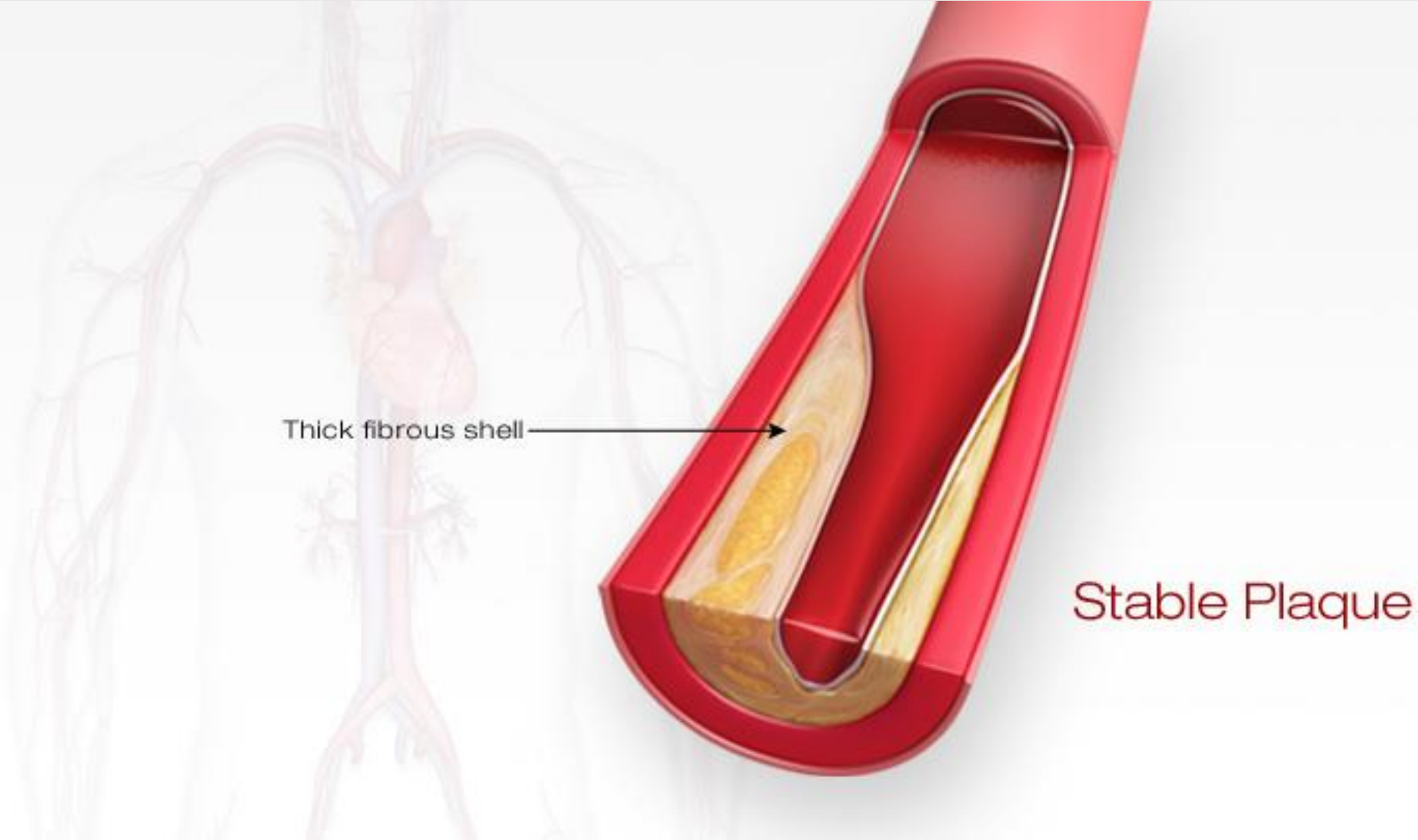


Fatty Streak

# aterosclerosi

Thick fibrous shell

Stable Plaque





# aterosclerosi

An unstable plaque develops with a fatty core and thin fibrous outer shell.



Vulnerable  
Plaque

# aterosclerosi

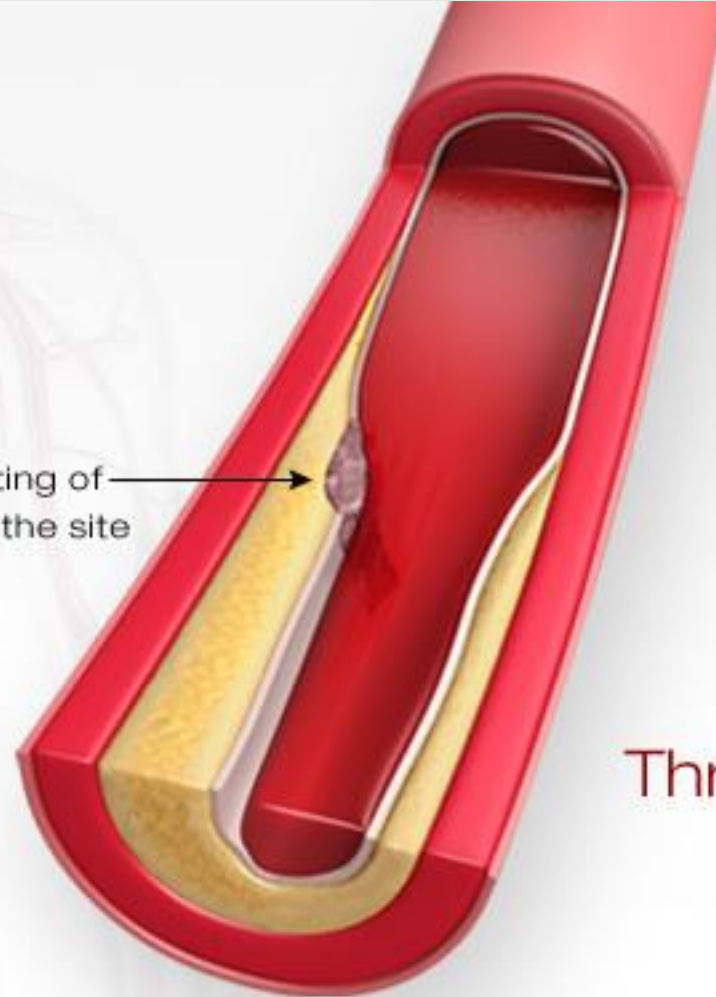
Plaque can sometimes rupture  
into the bloodstream



Plaque  
Rupture

# aterosclerosi

Thrombosis is the clotting of blood which begins at the site of the plaque rupture.

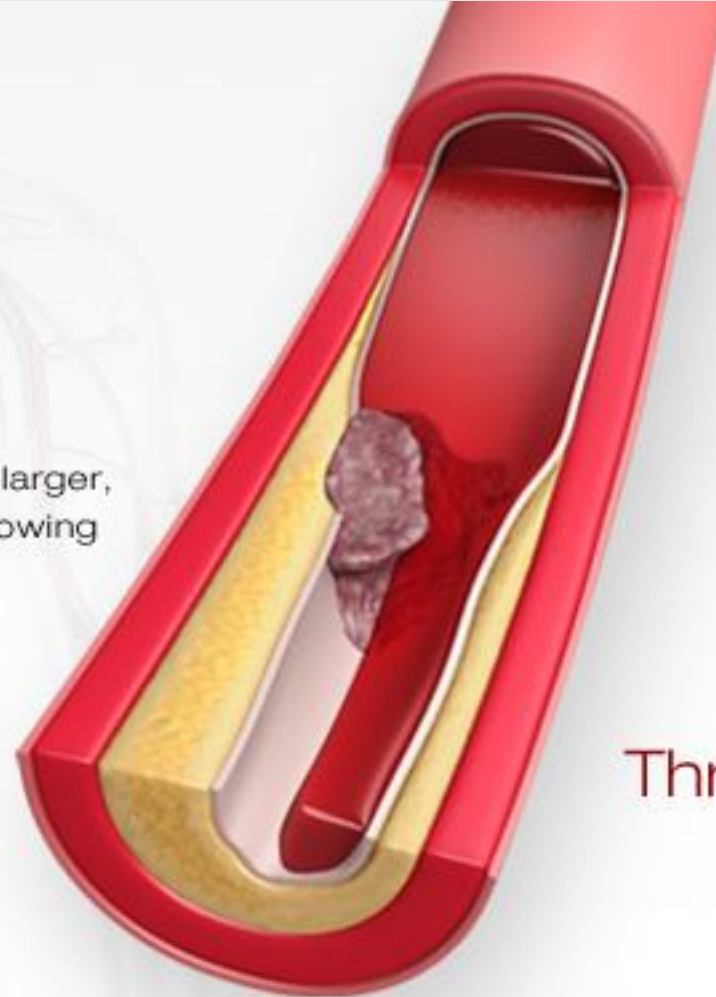


Thrombosis



# aterosclerosi

As the blood clot gets larger,  
the amount of blood flowing  
by it decreases.



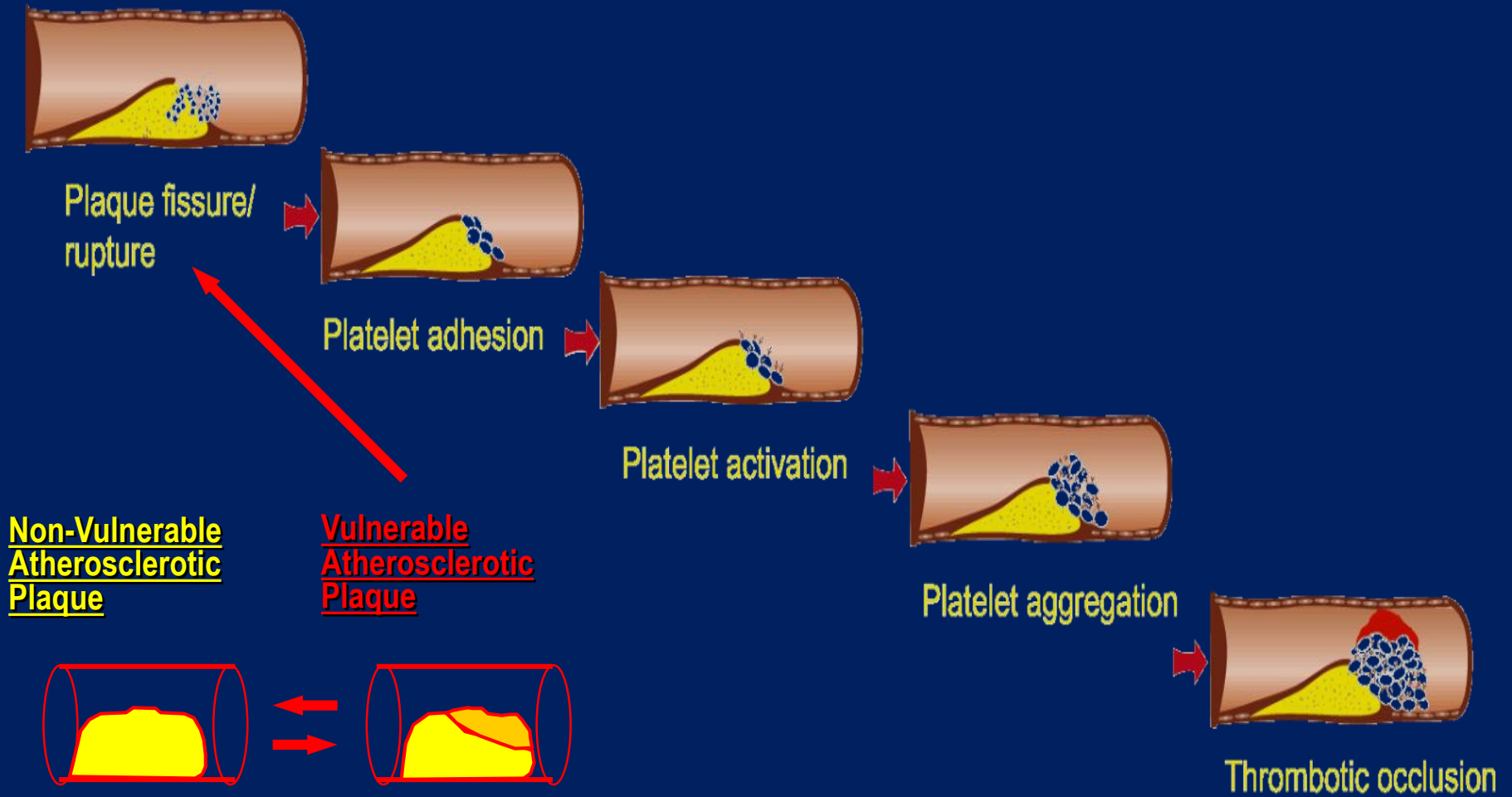
Thrombosis

# aterosclerosi

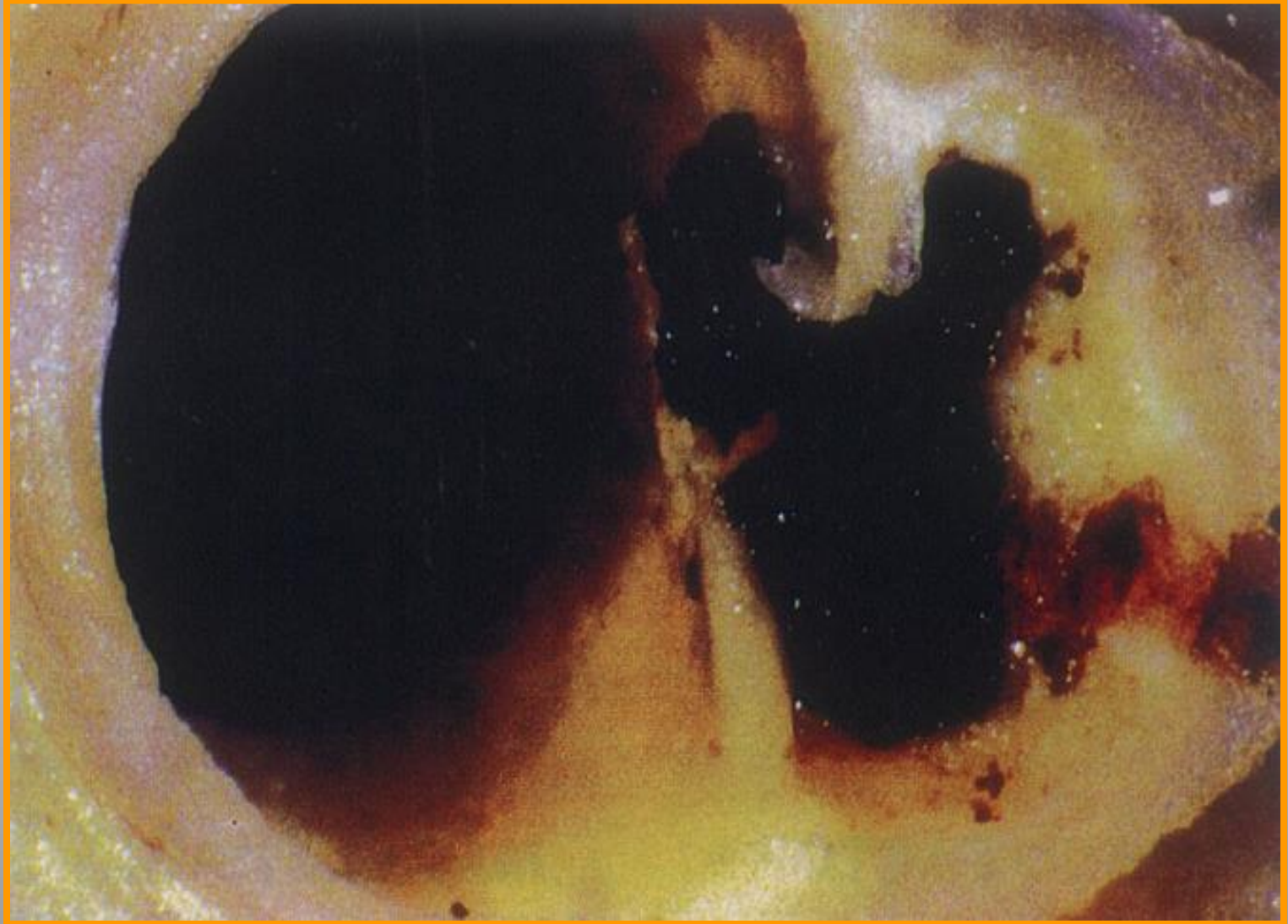
If the blood clot enlarges to completely block the artery, all tissues supplied by that artery begin to die below the blockage.

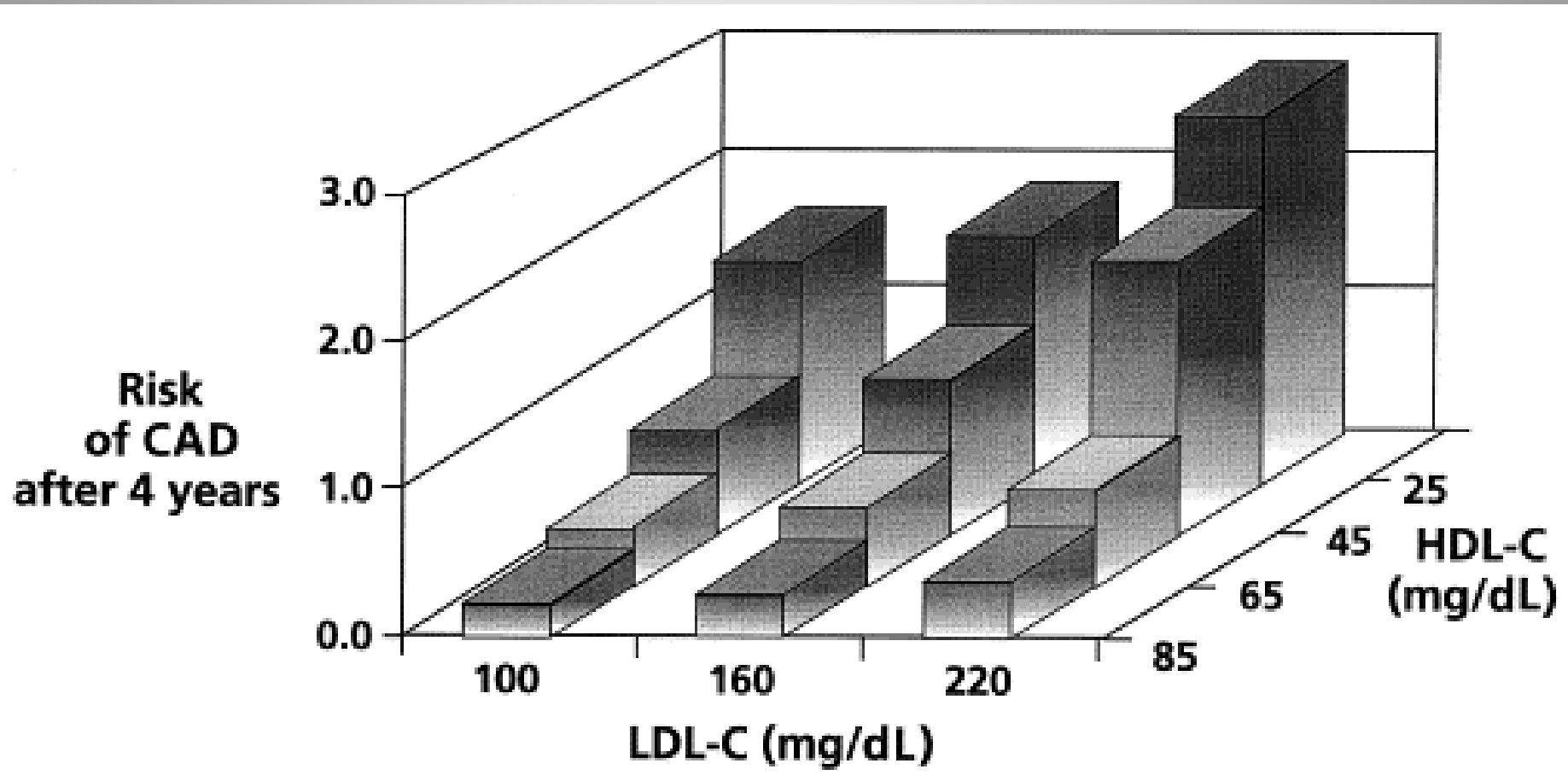


# Pathogenesis of ACS



# Plaque Rupture with Thrombus





# Non Lipid Risk Factors for Coronary Heart Disease

## Modifiable Risk Factors

Hypertension

Cigarette smoking

Thrombogenic/ hemostatic state

Diabetes

Obesity

Physical inactivity

Atherogenic Diet

## Non Modifiable Risk Factors

Age (man>45; women>55)

Male

Family history of premature CHD

# Guidelines for Management of Hypercholesterolemia; The Adult Treatment Panel III (ATPIII)

- Therapeutic lifestyle changes (TLC) and drug therapy for persons in different risk categories

Risk Category	LDL-C goal	Initiate TLC <sup>2</sup>	Consider Drug Therapy <sup>2</sup>
<i>High risk:</i> CHD or CHD equivalents <sup>3</sup> (10-year risk <sup>4</sup> of CHD >20%)	<100 mg/dL (optional: <70 mg/dL)	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL (optional goal: <100 mg/dL)
<i>Moderately high risk:</i> 2+ risk factors <sup>5</sup> (10-year risk of CHD 10-20%)	<130 mg/dL (optional: <100 mg/dL)	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL (optional: 100-129 mg/dL)
<i>Moderate risk:</i> 2+ risk factors (10-year risk of CHD <10%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥160 mg/dL
<i>Lower risk:</i> 0-1 risk factor	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (optional: 160-190 mg/dL)

Risk factors: cigarette smoking, hypertension, low HDL-C, family history of premature CHD, and age



## **Colesterolo Totale**

< 200 mg/dL	Ideale
200 - 239 mg/dL	Valore limite
≥ 240 mg/dL	Elevato

## **Colesterolo HDL**

< 40 mg/dL (uomini) < 50 mg/dL (donne)	Troppo basso
50 - 59 mg/dL	Buono
≥ 60 mg/dL	Ottimo

## **Target Colesterolo LDL**

< 70 mg/dL	Ideale per persone con rischio molto elevato di sviluppare una patologia cardiaca
< 100 mg/dL	Ideale per persone con rischio di sviluppare patologia cardiaca
100 - 129 mg/dL	Vicino al valore ideale

## AHA/ASA Guideline

### Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

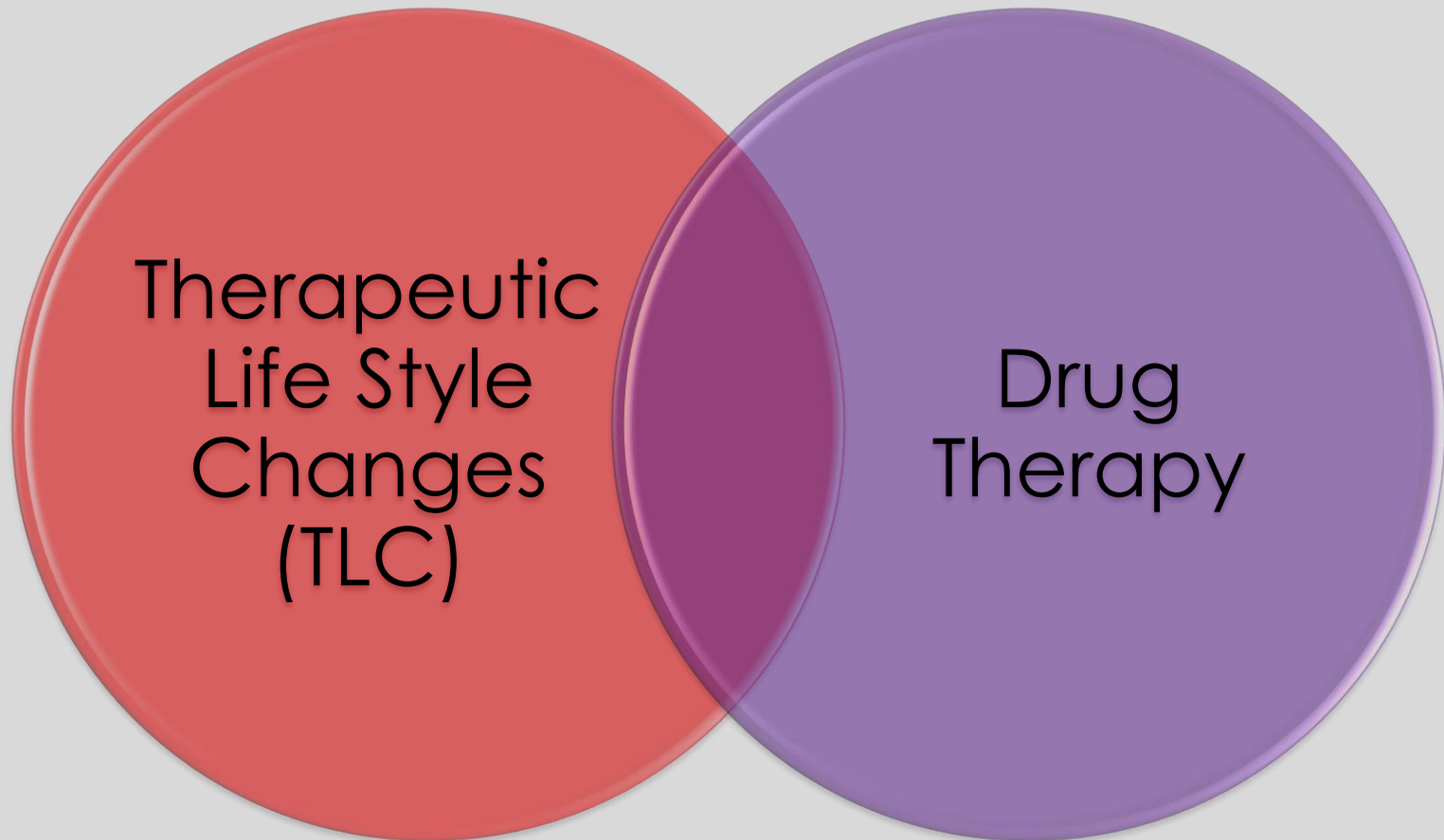
A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke

Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention

<b>LDL-C</b> Moderate risk	<b>LDL-C</b> High risk	<b>LDL-C</b> Very high risk
<b>&lt;130 mg/dL</b>	<b>&lt;100 mg/dL</b>	<b>&lt;70 mg/dL</b>

Sacco et al., 2006;113:e409-e449 *Circulation*

# Treatment Modalities



# Therapeutic Life Style Changes

<b>Nutrient</b>	<b>Recommended intake</b>
Total fat	25-35% of total calories
Saturated fate	< 7% of total calories
Polyunsaturated fat	Up to 10% of total calories
Monounsaturated fat	Up to 20% of total calories
Carbohydrates	50-60% of total calories
Fiber	20-30 g/day
Cholesterol	< 200 mg/day
Protein	15% of total calories

# Therapeutic Life Style Changes

- When restricting saturated fat by  $< 10\%$  of calories blood cholesterol reduces by 3-14%
- Response to diet is variable
- Patients who adhere to a low fat diet also response to a lower doses of lipid-lowering drugs

# Therapeutic Life Style Changes

## ***Other life style changes include:***

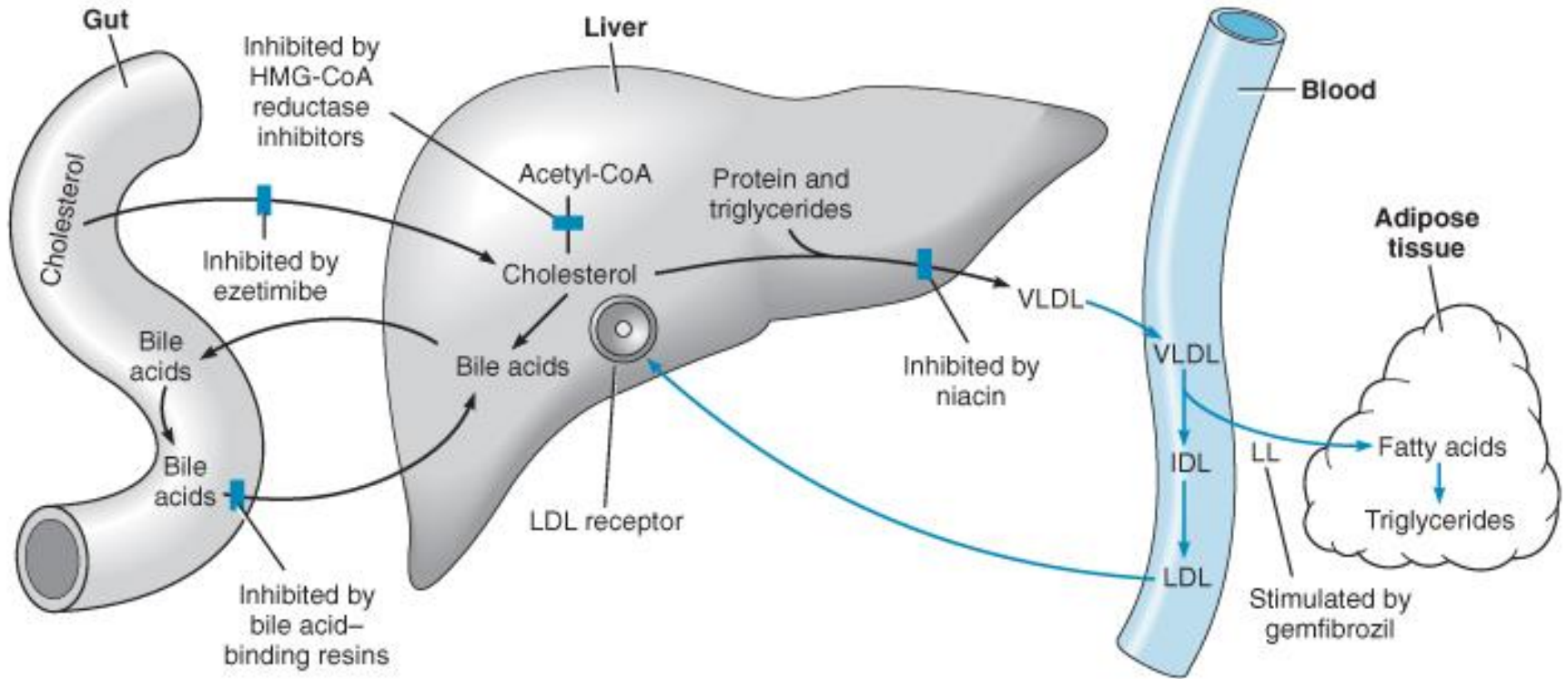
- Weight reduction specially in overweight patients (reduce 10% in the first 6 months)
- Increase physical activity
- Smoking cessation

# Scelta terapeutica

- **Dieta (PUFA)**
- **Terapia farmacologica**
  1. Inibitori di HMG-CoA-reduttasi
  2. Derivati dell'acido fibrico
  3. Acido nicotinico e derivati
  4. Resine sequestranti gli acidi biliari
  5. Probucolo
  6. Ezetimibe
  7. PUFA



# Bersagli



# Statine

- Inibitori della HMG-CoA
- Sono i composti più potenti nel ridurre il colesterolo

➤ Simvastatin

➤ Lovastatin

➤ Pravastatin

} di origine naturale

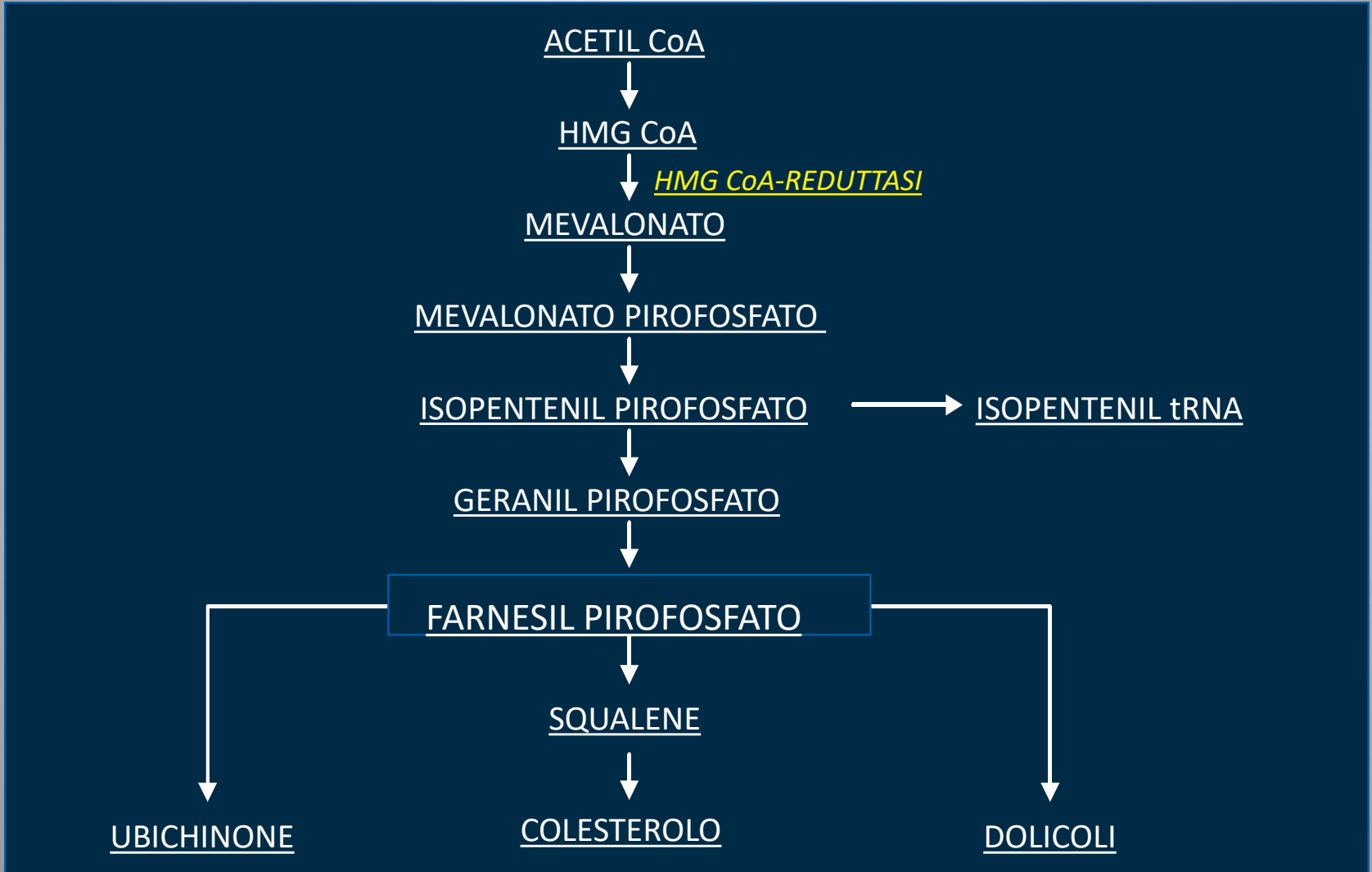
➤ Atorvastatin

➤ Fluvastatin

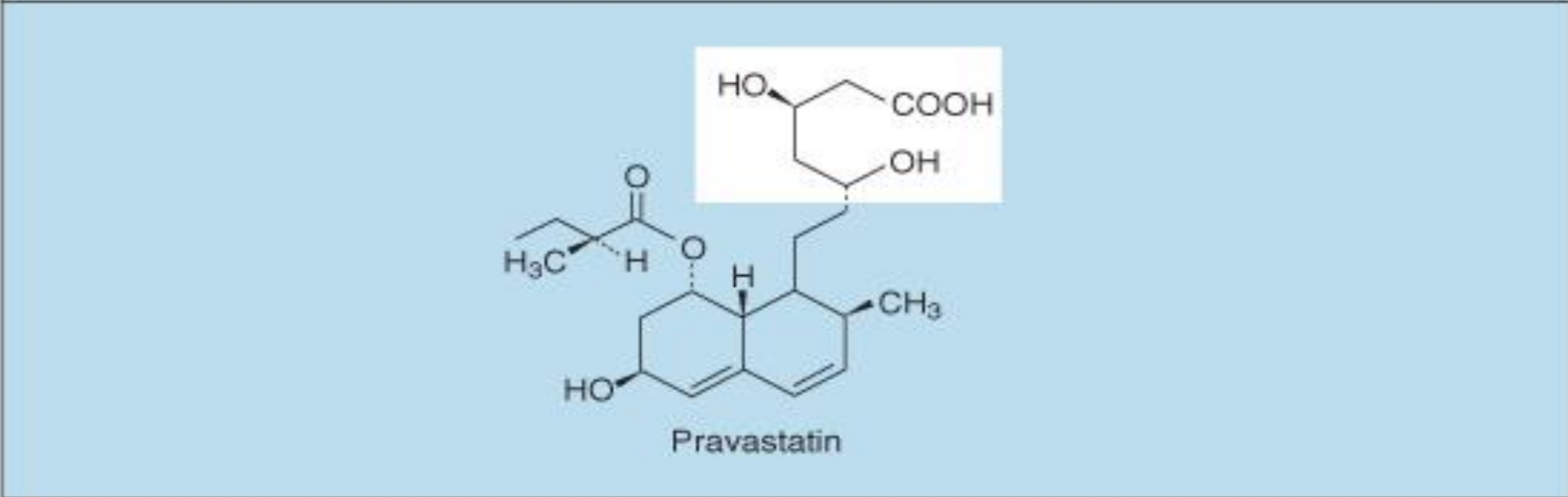
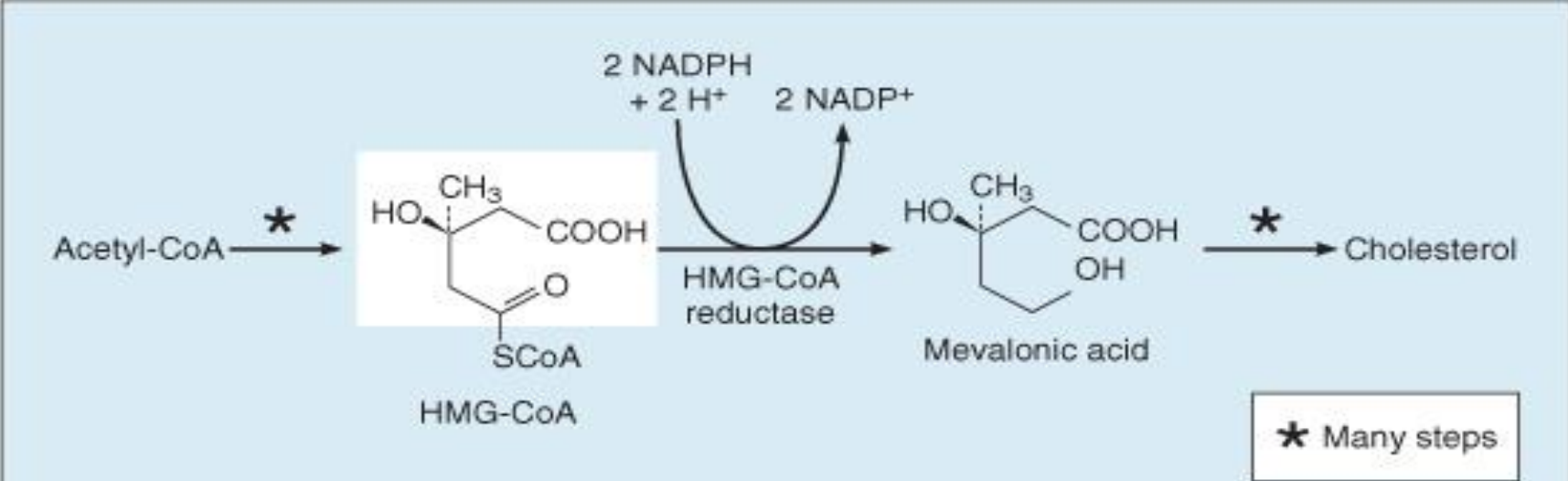
➤ Rosuvastatin

} di sintesi

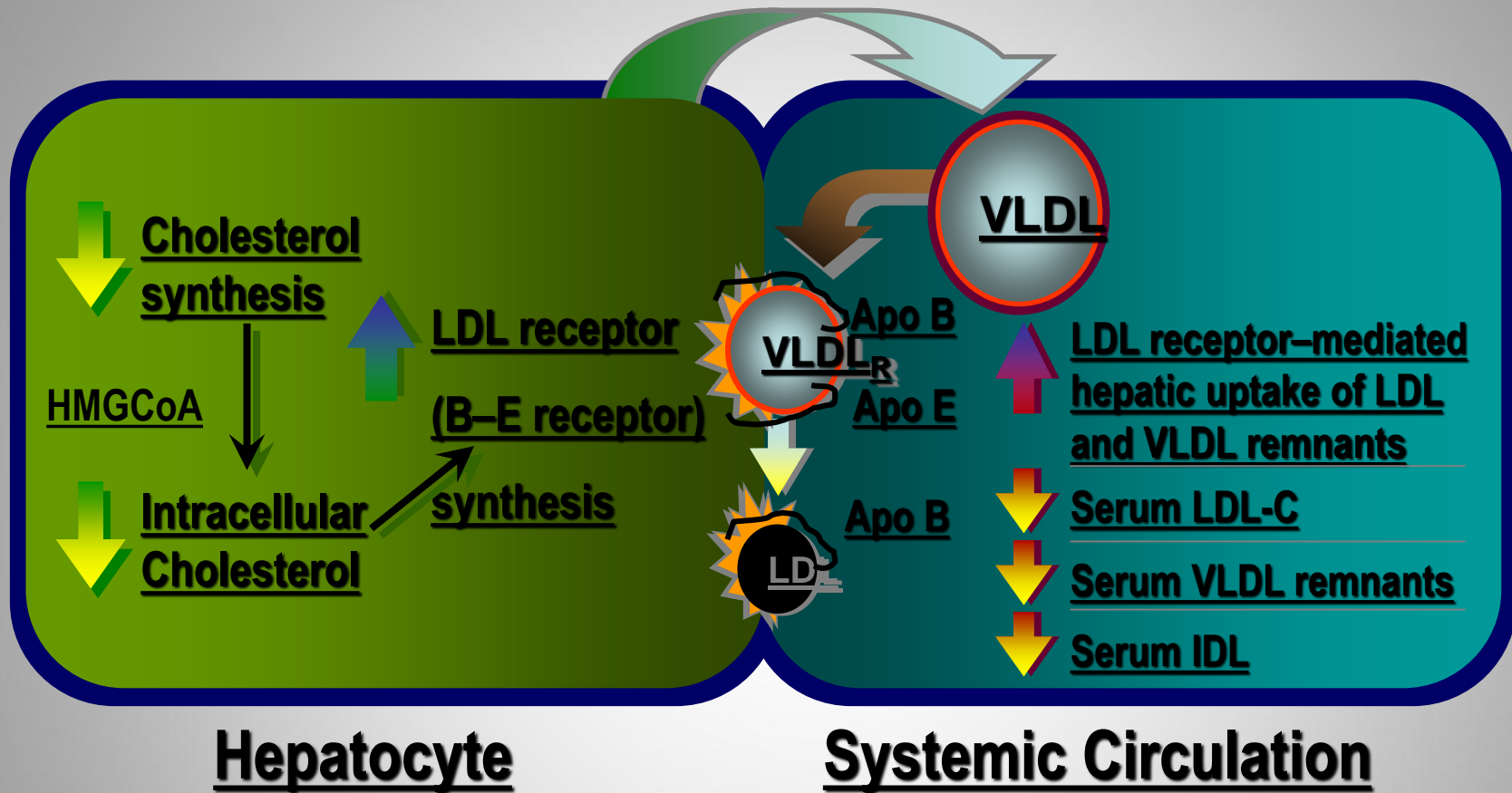
# Inibitori della HMG-CoA



# Inibitori della HMG-CoA



# Statins – Mechanism of Action



1. Reduce hepatic cholesterol synthesis (HMG CoA),
2. lowering intracellular cholesterol,
3. Upregulation of LDL receptor and
4. ↑ the uptake of non-HDL from circulation.

# Statins

- HMG-CoA reductase inhibitors
- Most potent cholesterol lowering drugs
- 6 different agents:

➤ Rosuvastatin

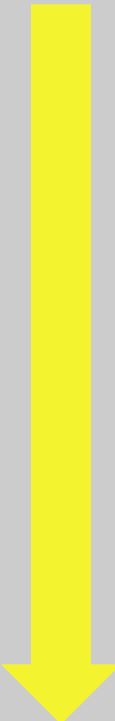
➤ Atorvastatin

➤ Simvastatin

➤ Lovastatin

➤ Pravastatin

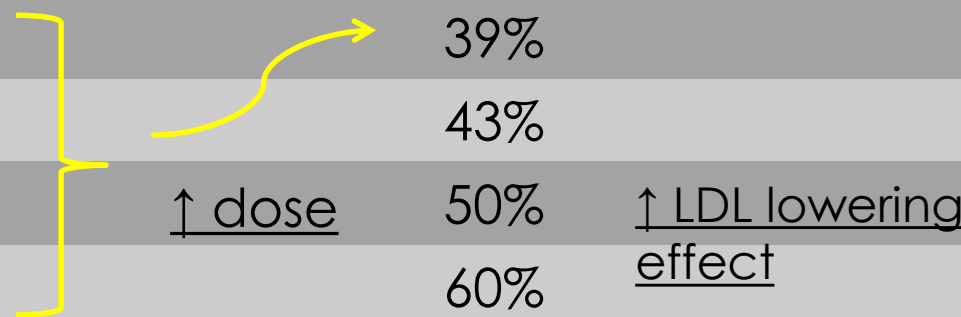
➤ Fluvastatin



They are all powerful in decreasing LDL levels but some have greater effect on LDL than others

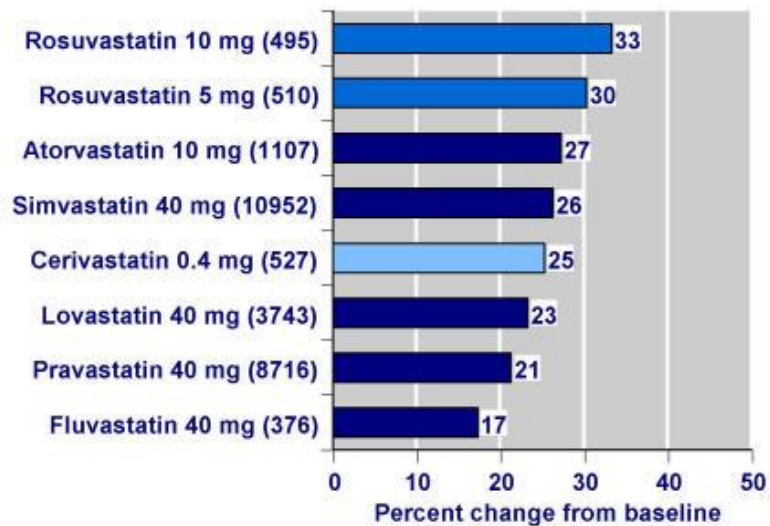
# Statins

Agent	Dose (mg)	LDL lowering (↓)
<b>Atorvastatin</b>	10	39%
	20	43%
	40	50%
	80	60%
<b>Rosuvastatin</b>	10	46%
	20	52%
	40	55%
	5	26%
<b>Simvastatin</b>	10	30%
	20	38%
	40	41%
	80	47%

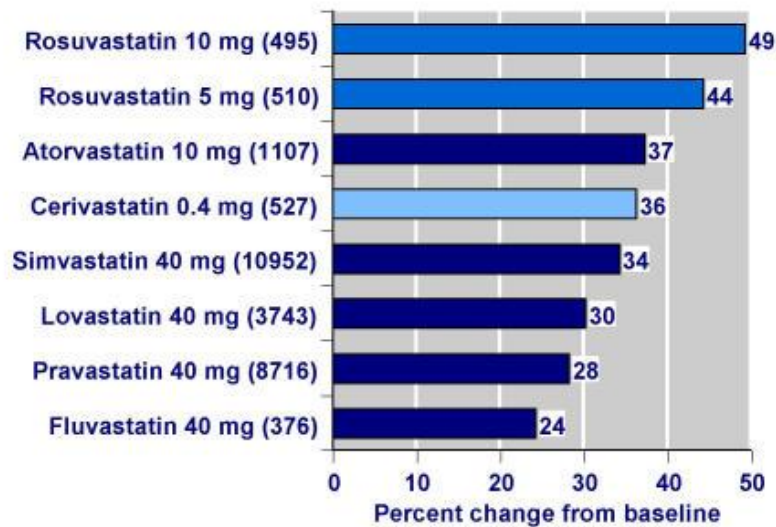


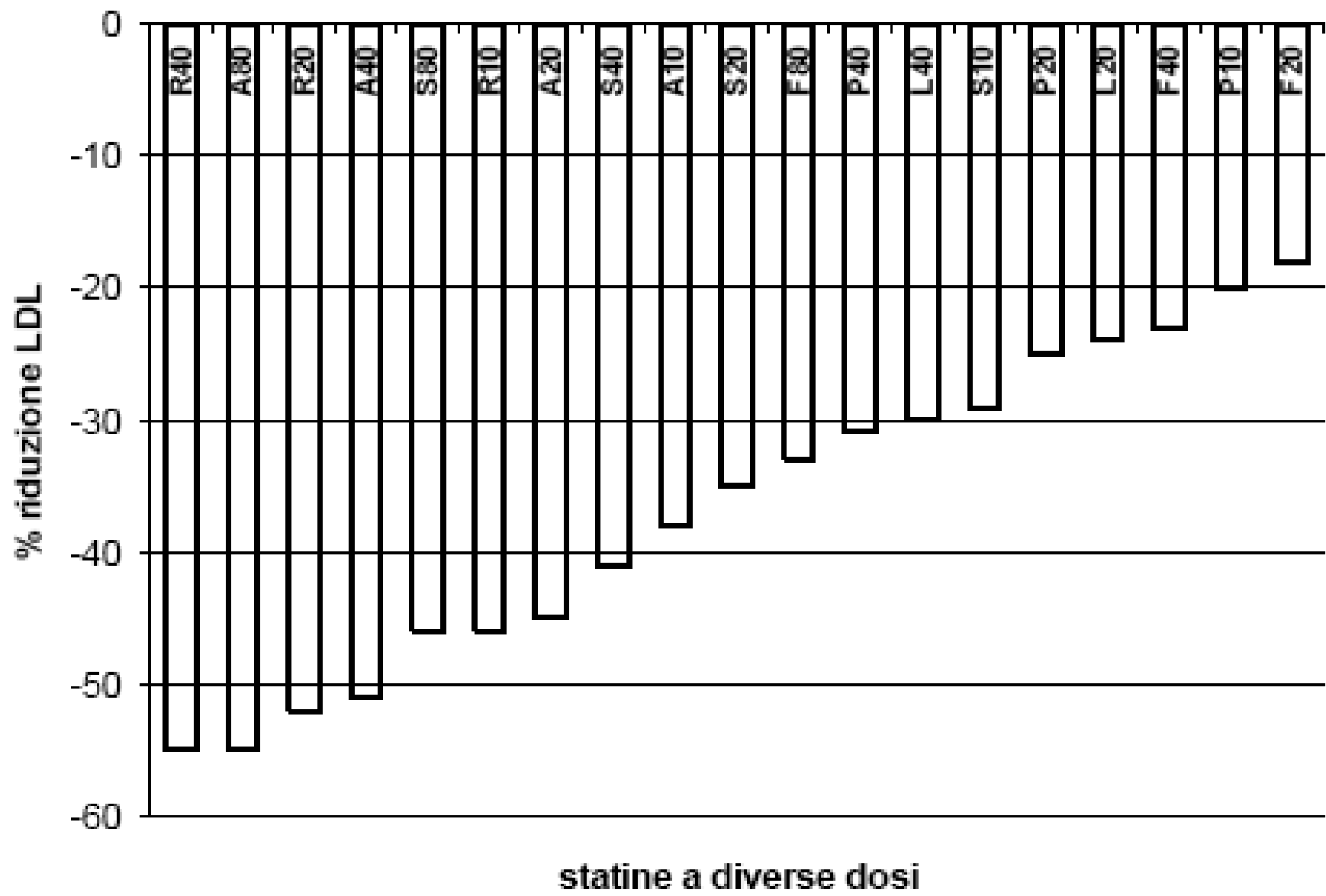


Percent reduction in total cholesterol for the most common dose of statin in the trials



Percent reduction in LDL cholesterol for the most common dose of statin in the trials





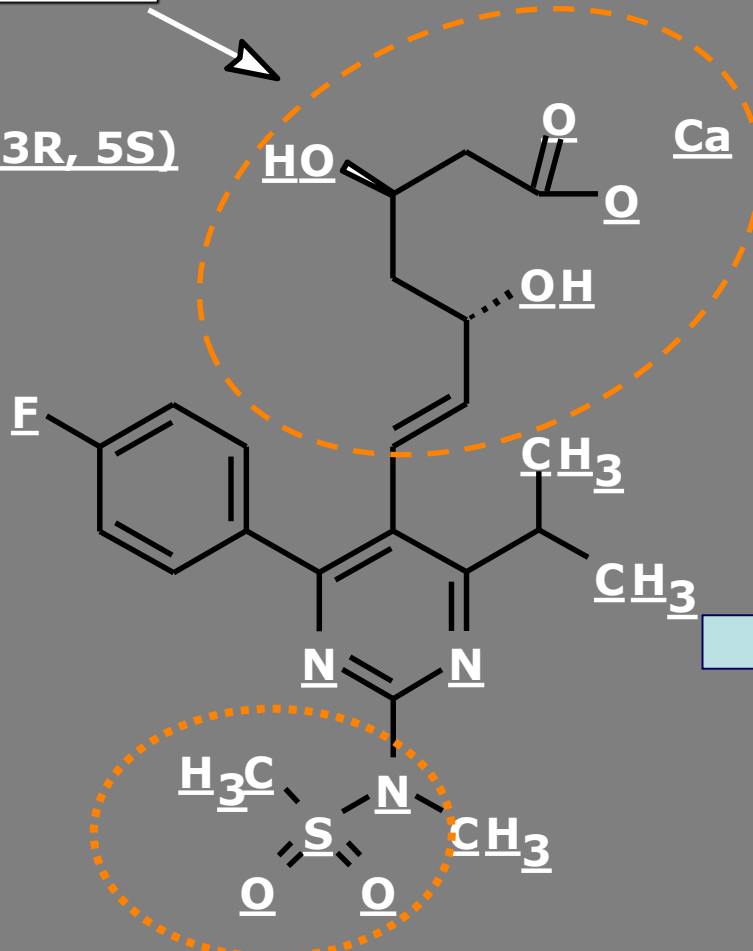
(A=atorvastatina F=fluvastatina P=pravastatina R=rosuvastatina S=simvastatina L=lovastatina.

# Statine:

## la scala di relativa idrofilia

Farmacoforo

(3R, 5S)



Rosuvastatina

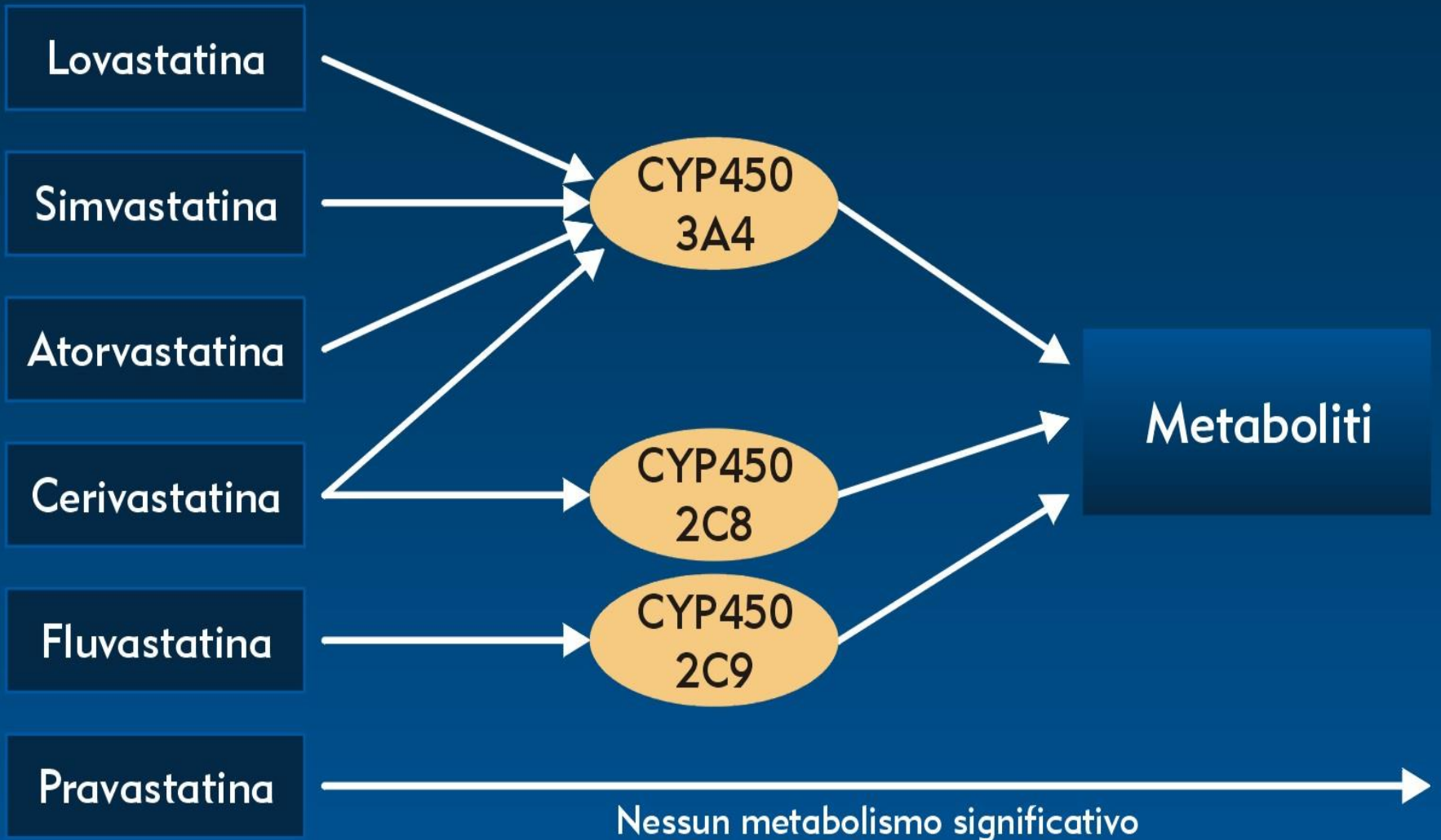
Relativa lipofilia \*



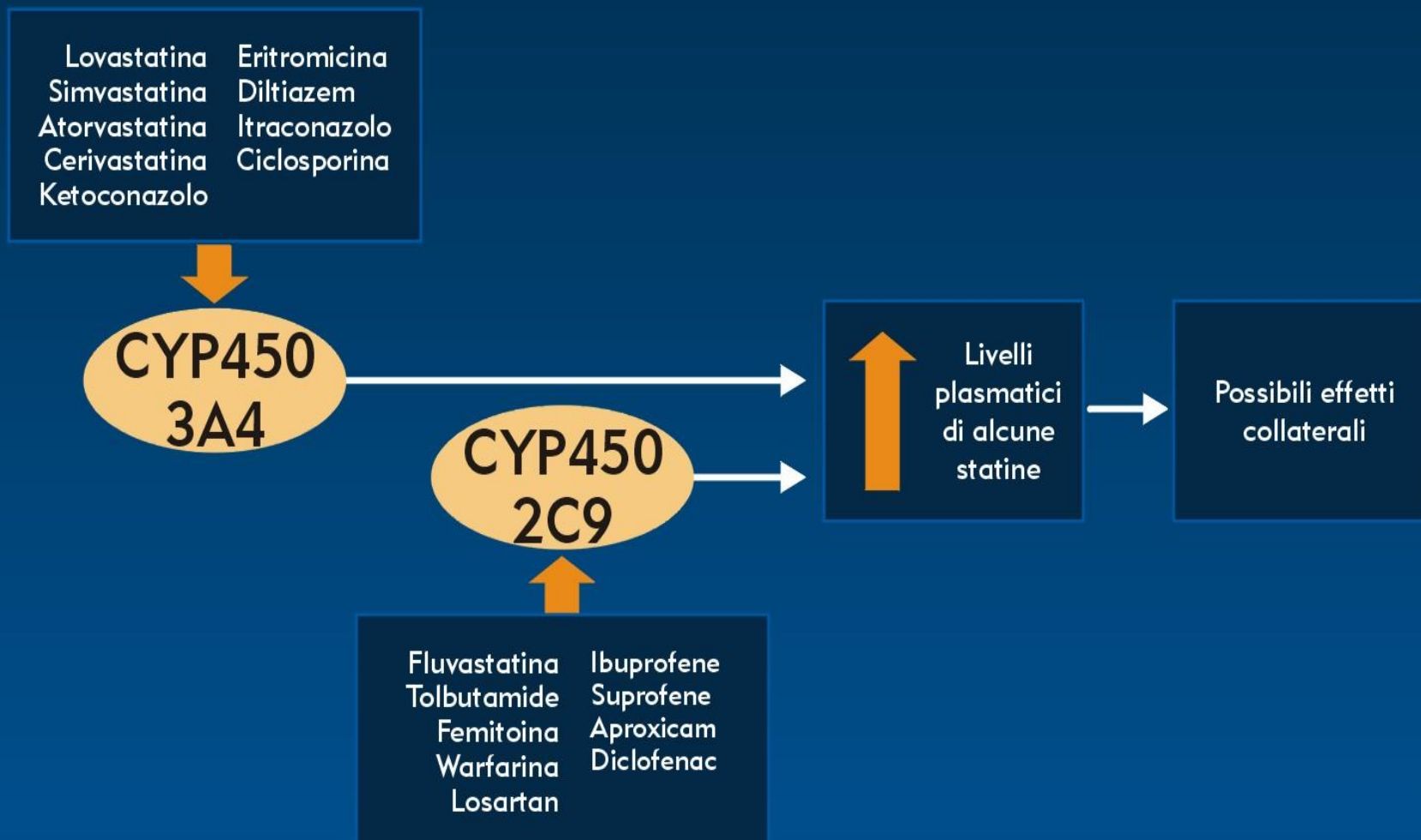
- cerivastatina
- simvastatina
- fluvastatina
- atorvastatina
  
- rosuvastatina
- pravastatina

\* log D at pH 7.4

# LE STATINE: METABOLISMO CITOCROMO P450-DIPENDENTE



# LE STATINE: POSSIBILI INTERAZIONI METABOLICHE CON ALTRI FARMACI



# Clinically Relevant Drug Interactions with Statins

Drug	Atorva	Ceriva	Fluva	Lova	Prava	Simva
Warfarin	-	-	+	+	-	+
Digoxin	-	n.a.	-	-	-	+
Nicotinic acid	n.a.	-	-	+	-	-
Erythromycin	-	-	-	+	-	+
Cyclosporine A	+	+	-	+	+	+
Fibrates	+	+	-	+	+	+

+ = interaction reported; - = no interaction reported; n.a. = no data available  
From published data.

Adapted from Corsini et al. 1999 *Pharmacol Ther* 84: 413-428

# Inibitori della HMG-CoA

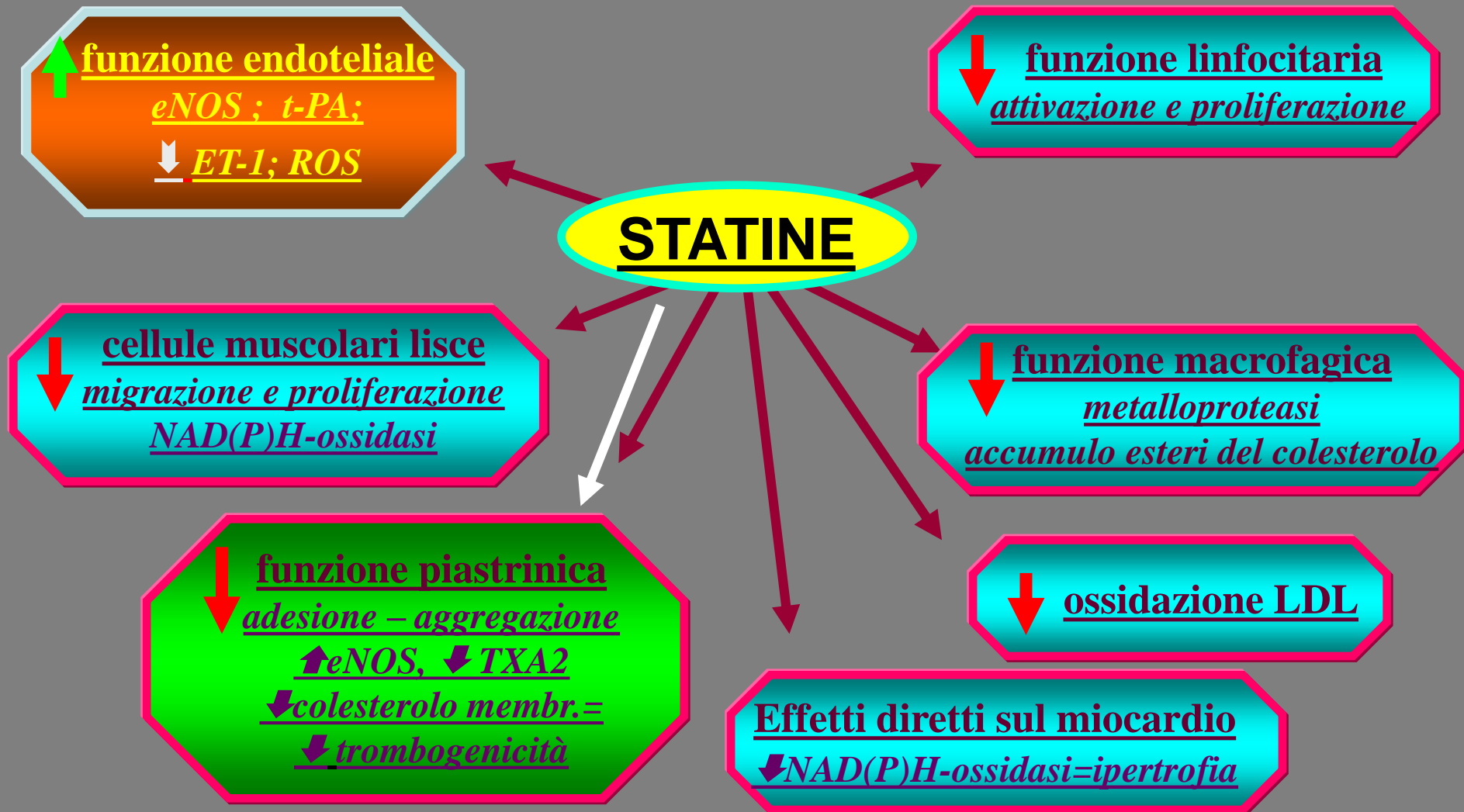
<b>Therapy</b>	<b>Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Concentration</b>	<b>High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Concentration</b>	<b>Total Triglyceride Concentration</b>	<b>Other Effects</b>
HMG-CoA reductase inhibitors	↓20-50%	↑10%	↓10-40%	Increase in hepatic LDL receptors.



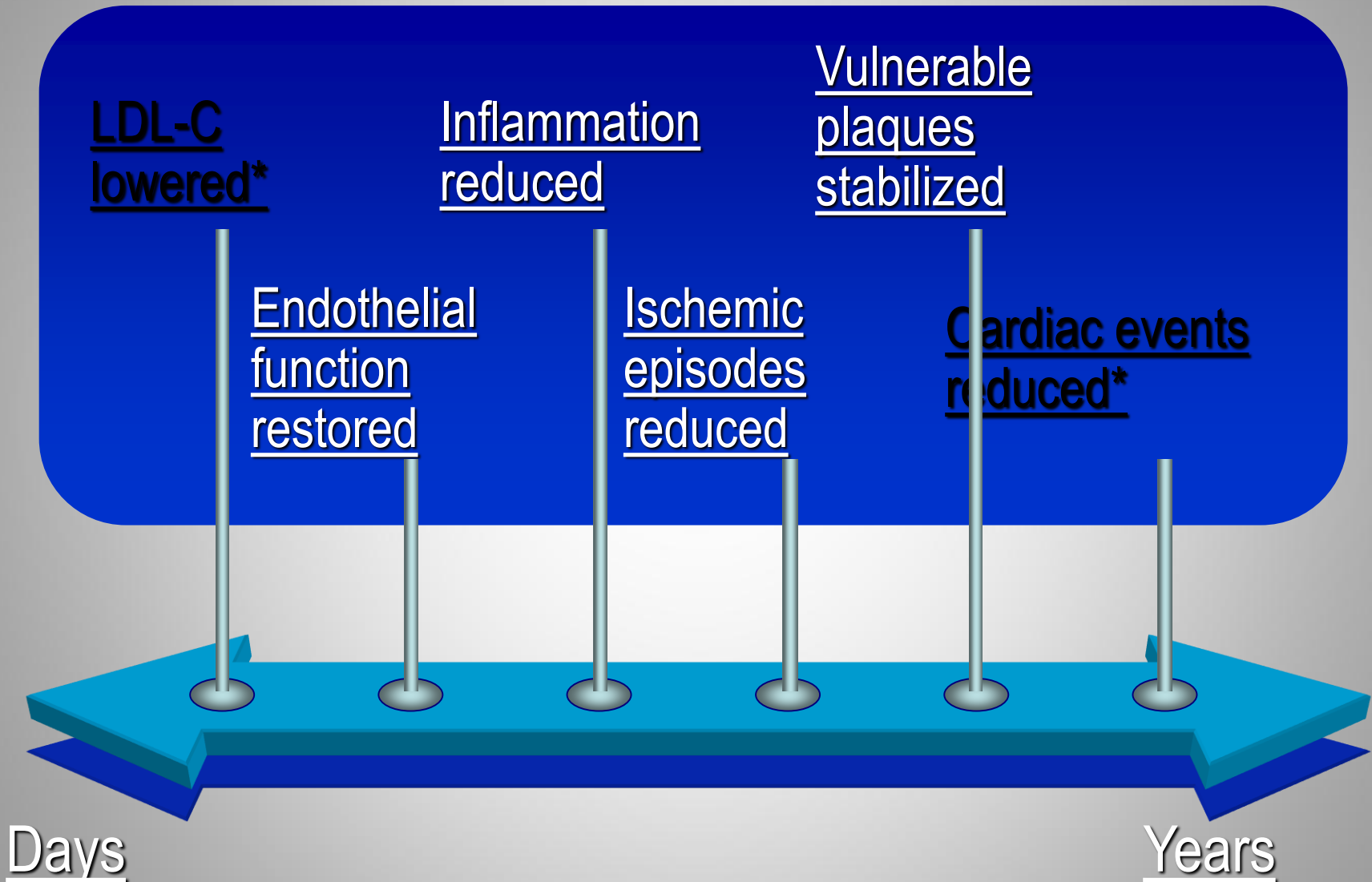
# Effetti pleiotropici

- ripristino della funzionalità dell'endotelio vascolare
- stabilizzazione delle placche aterosclerotiche
- cambiamenti dell'emostasi: riduzione del fibrinogeno plasmatico e aumento della fibrinolisi
- riduzione dell'infiltrazione cellulare infiammatoria nella placca, si riduce la proteina C reattiva

# Principali effetti “pleiotropici” delle statine



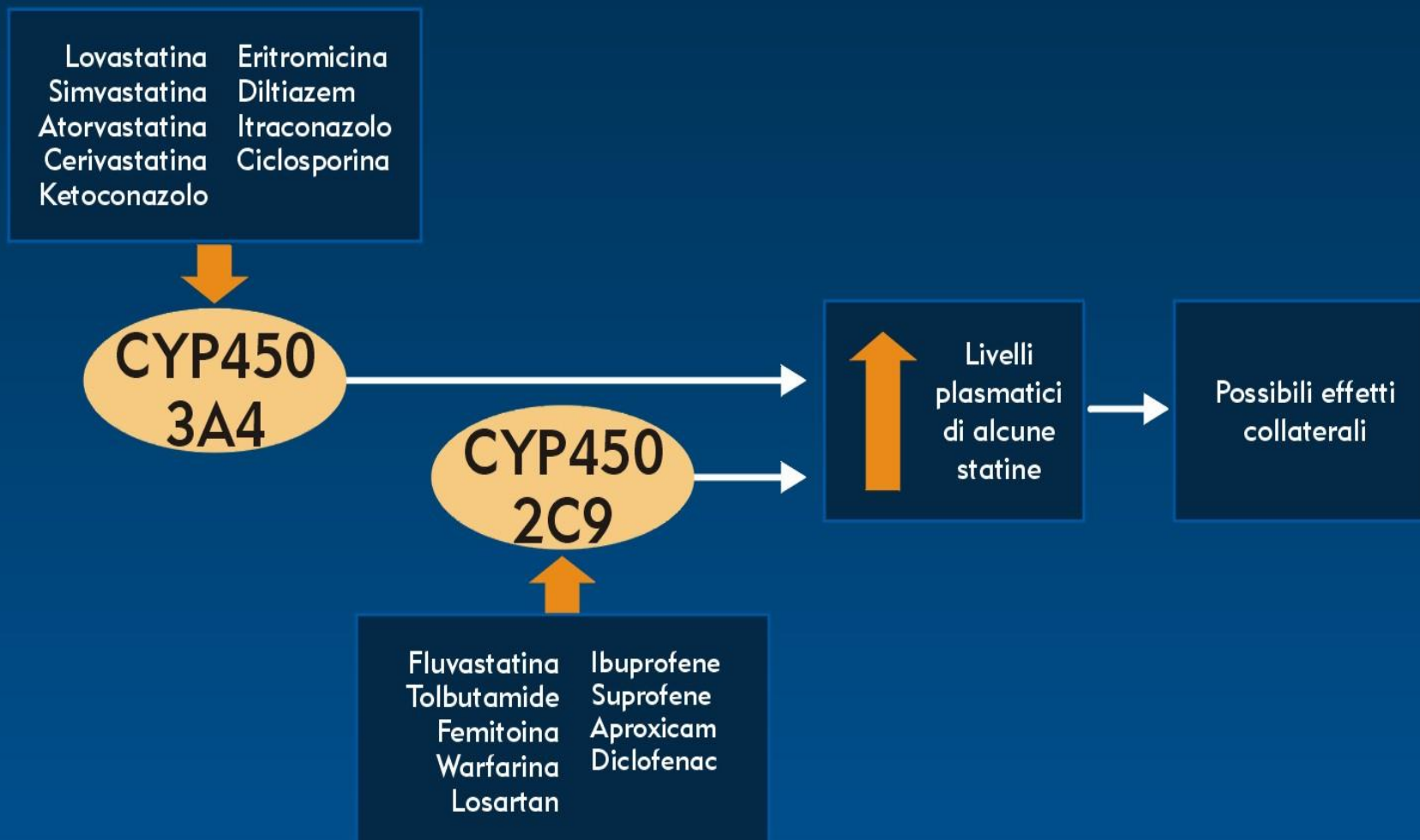
# Time course of Statin effects



# Statine: farmacocinetica

- ben assorbite dall'intestino
- simvastatina è un profarmaco attivato dal metabolismo di primo passaggio grazie al CYP3A4
- atorvastatina ha emivita più lunga
- pravastatina è idrofilica ed eliminata per via renale
- rosuvastatina è poco biodisponibile per via orale ed eliminata principalmente con la bile

# LE STATINE: POSSIBILI INTERAZIONI METABOLICHE CON ALTRI FARMACI



# INTERAZIONI A LIVELLO DI CITOCROMI P 3A4

## substrati

## inibitori

### Drug Interactions Involving CYP-450 Enzymes

### Drug Interactions Involving CYP-450 Enzymes

#### Examples of CYP 3A4 Substrates\*

- Atorvastatin (Lipitor)
- Lovastatin (Mevacor)
- Simvastatin (Zocor)
- Cerivastatin (Baycol)
- Prednisone
- Sildenafil (Viagra)
- Cisapride (Propulsid)
- Alprazolam (Xanax)
- Carbamazepine (Tegretol)

#### Clinically Significant CYP 3A4 Inhibitors\*

- Clarithromycin (Biaxin)
- Erythromycin
- Diltiazem (Cardizem, Dilacor XR, Tiazac)
- Verapamil (Calan, Isoptin, Covera-HS)
- Itraconazole (Sporanox)
- Ritonavir (Norvir)
- Nelfinavir (Viracept)
- Cyclosporine (Sandimmune)
- Grapefruit Juice

\* There are approximately 70 known substrates of 3A4

[www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)

\* There are approximately 30 known inhibitors of 3A4

[www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)

# HMG CoA Reductase Inhibitors (Statins)

## ➤ Common side effects

- Headache, Myalgia, Fatigue, GI intol. Flu-like symptoms
- Increase in liver enzymes – serious problems are very rare
  - Occurs in 0.5 to 2.5% of cases in dose-dependent manner
- Myopathy occurs in 0.2 to 0.4% of patients
  - Rare cases of Rhabdomyolysis

We can reduce this risk by

- Cautiously using statins in impaired renal function
- Using the lowest effective dose
- Cautiously combining statins with fibrates
- Muscle toxicity requires the discontinuation of statin



# Statins

## *Adverse effects:*

- **Hepatotoxicity:**

- Increases liver enzymes 3 times the upper normal limit in 1-1.5% of patients in a dose dependent manner
- Levels may return to normal whether DC or if still on therapy
- Rechallenge, how?

# Statins

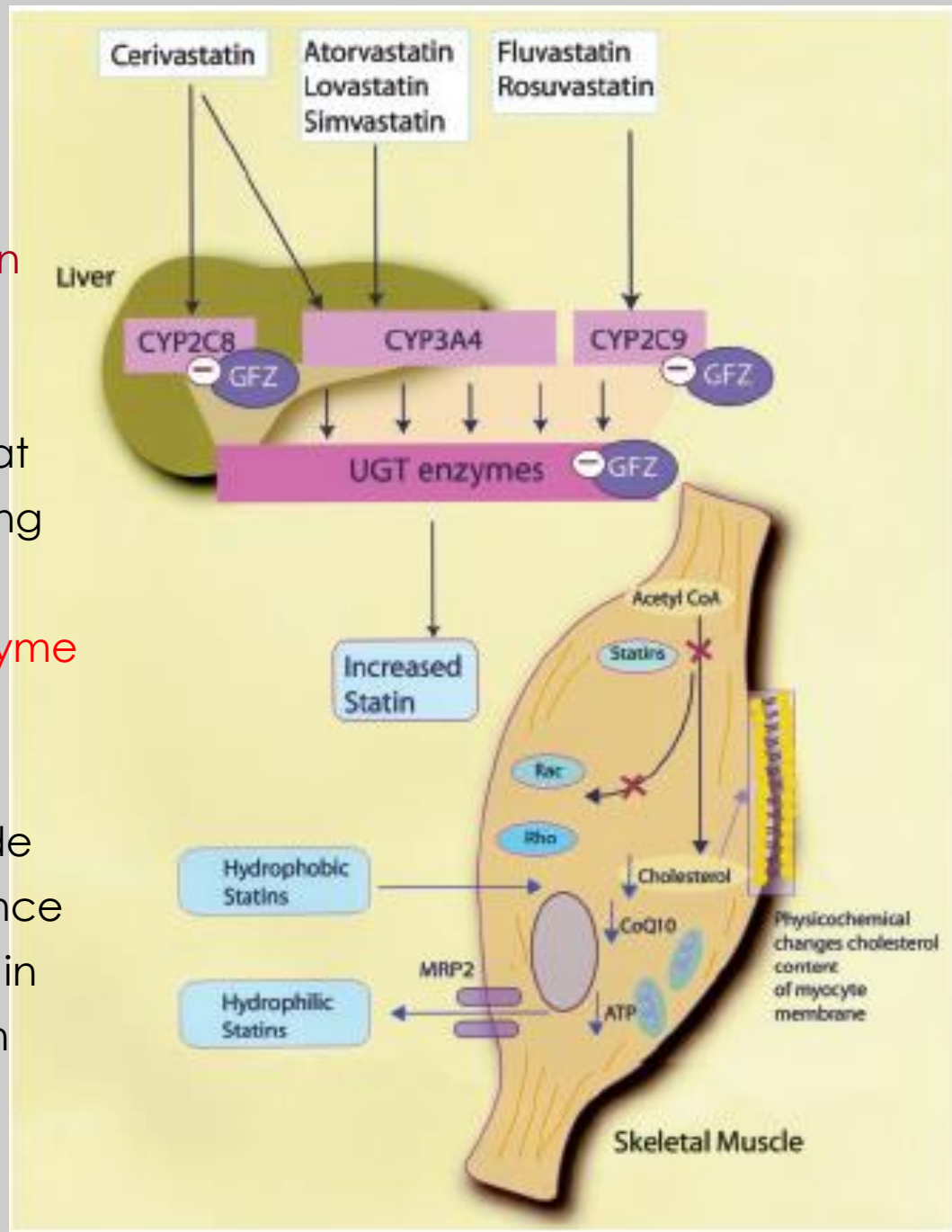
## Adverse effects:

- **Muscle toxicity (myositis):**

- Increases CPK (Creatine-phosphokinase) > 10 times upper normal limit with the presence of muscle aches, soreness or weakness (myalgia)
- Happens in 0.1-1% of patients in a dose dependent manner
- Does not require routine monitoring but if symptoms occur check CPK
- Once occur, DC then after symptoms subside start with a different statin
- Rarely causes rhabdomyolysis

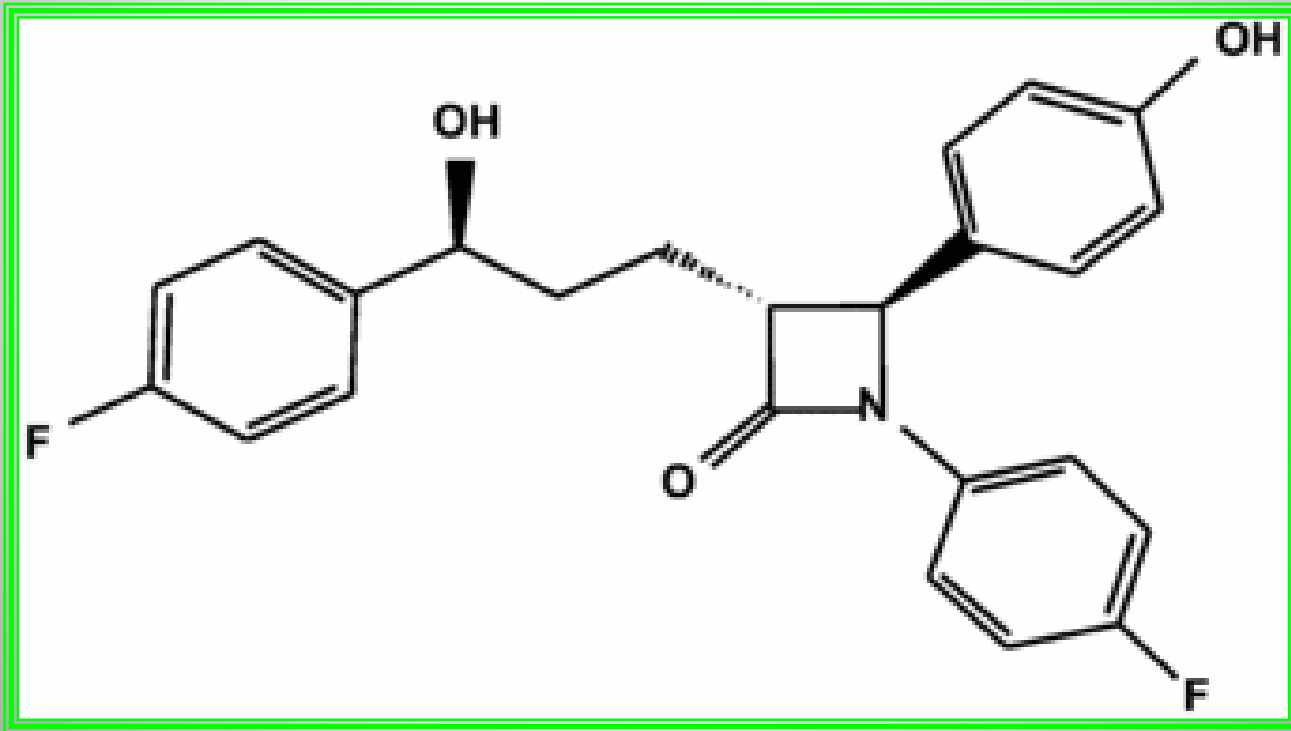
Putative myotoxic effects of statins:

- physicochemical actions accompanying **cholesterol depletion** on myocyte cell membranes
- **depletion of intermediates** in cholesterol biosynthetic pathway that modulate activity of small GTP-binding proteins such as Rho and Rac,
- **reductions in ubiquinone or coenzyme Q10 (CoQ10),**
- **depletion of ATP.**
- other proposed mechanisms include putative effects on multidrug resistance protein 2 (MRP2), which is expressed in muscle and which may play a role in egress of statins from muscle.

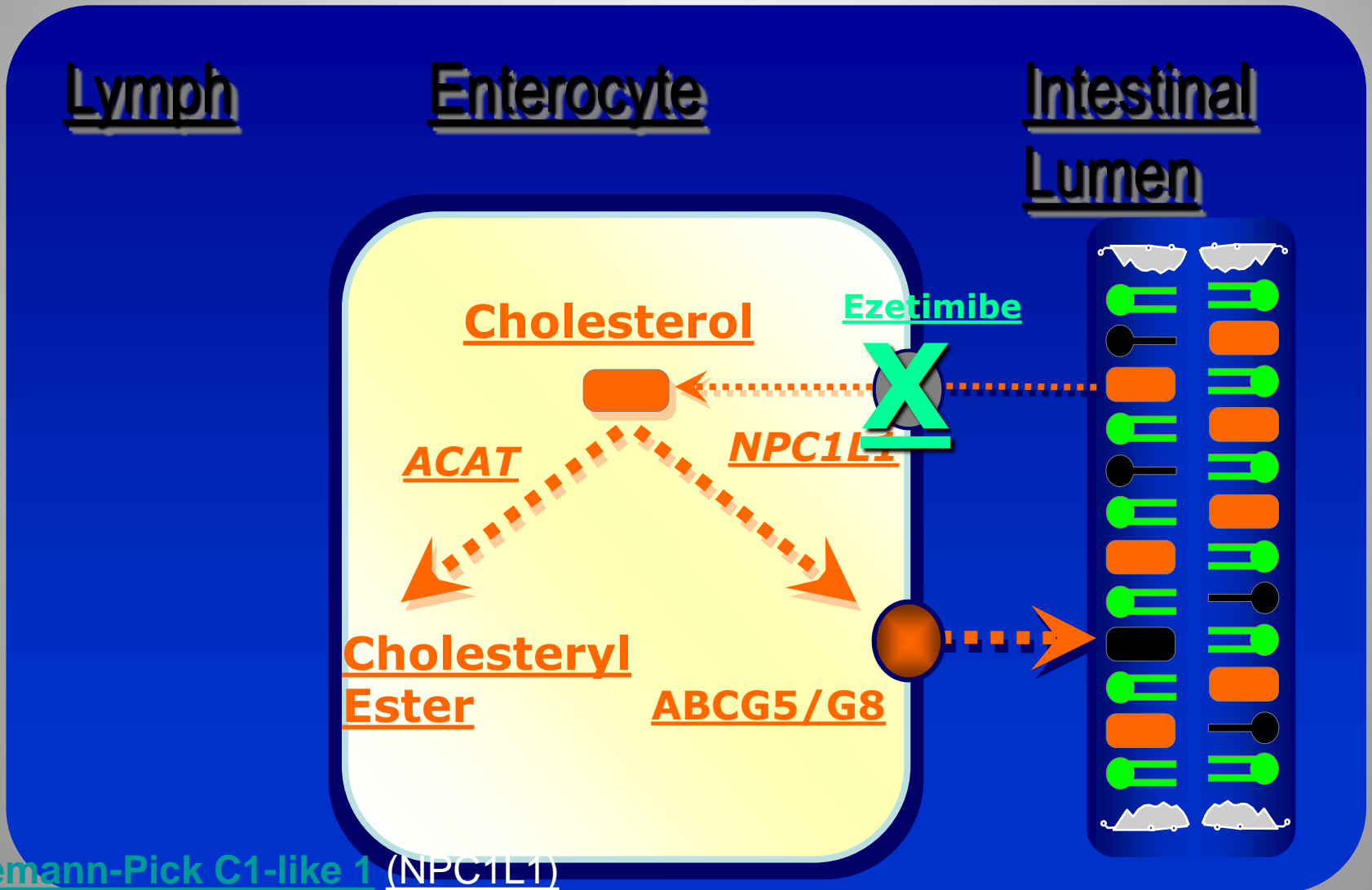


# Ezetimibe

- Cholesterol absorption inhibitor
- New agent, came to the market at 2003



# Ezetimibe



# Ezetimibe

## ***Mechanism of action:***

- It interferes with the active absorption of cholesterol from the intestinal lumen into the enterocyte
- About 50% less cholesterol is transported from intestine to the liver, leading to reduction in hepatic cholesterol stores & increase in the clearance of cholesterol from the blood

# Ezetimibe

Studi clinici recenti (2008 e 2009) riportano la mancanza di un miglioramento significativo di outcome come eventi coronarici importanti, inoltre alcuni parametri come lo spessore della parete vasale aumentano

*Deve essere usato come ultima scelta*



# Ezetimibe: farmacocinetica

- Viene assorbita e risecreta con la bile nell'intestino; è glucuronata e poco metabolizzata da citocromi P450
- Il suo metabolita glucuronato è più potente
- Ha emivita di 22 ore; 1 sola somministrazione (10mg)/dì
- Una sola somministrazione: ↓50% assorbimento di colesterolo; ↓ 15-20% LDL
- Escreto nelle urine, e nelle feci (80%)

# Ezetimibe

- It reduces LDL by 18-22%
- Little effect on TG or HDL
- LDL effect enhanced when adding a statin by 10-20%
- It has the advantage of minimum systemic absorption

## Spettro di attività antidislipidemica dell'associazione di ezetimibe con varie statine



\*p<0.01 for EZE + statin vs statin alone; †p=0.22 for EZE + statin vs statin alone

# Ezetimibe

## ***Effetti indesiderati:***

- Diarrea, dolori addominali
- Artralgie
- Cefalea
- Fatica

# Resine sequestranti gli acidi biliari

## *Colestiramina e colestipolo*

- Moderatamente efficaci ma sicure
- Polimeri ad alto peso molecolare contenenti Cl<sup>-</sup>
- Legano gli acidi biliari e il complesso viene escreto
- Prevengono il circolo enteroepatico degli acidi biliari
- Inducono nuova sintesi epatica di acidi biliari dal colesterolo
- Il fegato incrementa il numero di recettori per LDL per aumentare la captazione di colesterolo
- I livelli di colesterolo nel siero diminuiscono a favore del livello epatico
- Poco effetto su HDL e trigliceridi

- Available as powder & tablet
- Reduces LDL by 15-18%
- Advantage: a strong safety record (not absorbed from GI so lack of systemic toxicity)
- Disadvantages: unpleasant granulated texture of powder old resins
- New resins (colesvelam) less GI side effects, present as tablet but large

## ***Effetti collaterali***

- stitichezza, gonfiore, pienezza epigastrica, nausea e flatulenza

# ***Interazioni:***

- Riducono l'assorbimento di farmaci anionici (warfarin, tiroxina, digitossina, beta-bloccanti e diuretici tiazidici)
- Possibile ridurre interazioni farmacologiche somministrando 1 ora prima o 4 ore dopo la resina
- Colesevelam ha una maggiore specificità di legame degli acidi biliari , quindi induce minore interazioni



# Resine sequestranti gli acidi biliari

## **farmaco**

## **Dose**

Colestiramina

4–16 g

Colestipolo

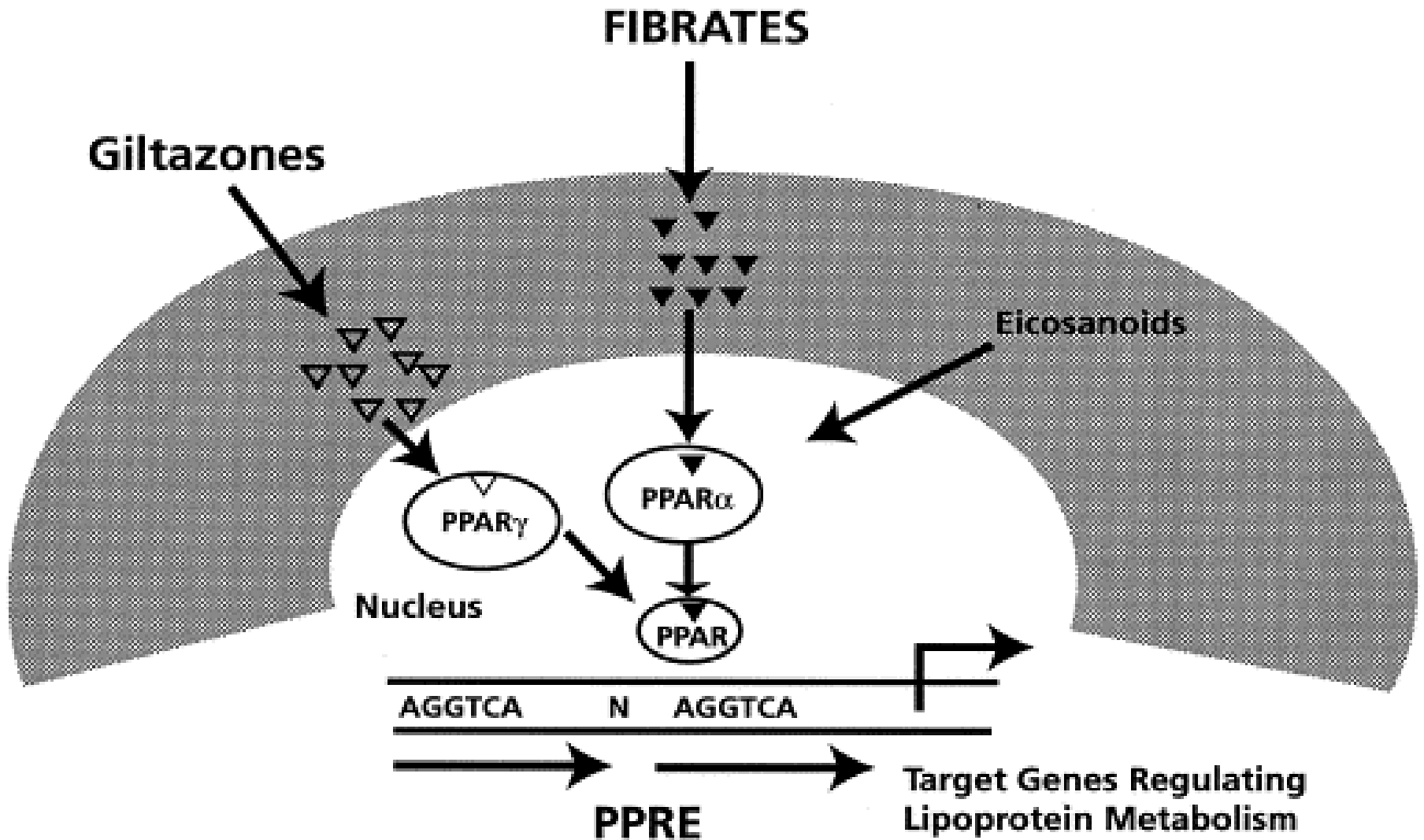
5–20 g

Colesevelam

2.6–3.8 g

# Derivati dell'acido Fibrico

- Aumentano l'attività dei PPARα (Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha)



# Derivati dell'acido Fibrico

## I PPAR $\alpha$

- Inducono sintesi di lipoprotein lipasi aumentando la clearance dei trigliceridi
- aumentano l'uptake mitocondriale di acidi grassi liberi nel cuore e nel muscolo scheletrico con incremento dell'ossidazione
- Aumento delle HDL plasmatiche a causa dell'aumento epatico di apo A-I e A-II

# Derivati dell'acido fibrico

- *clofibrato e gemfibrozil*
  - ❖ Aumentano l'attività della protein lipasi (accelera mobilizzazione periferica dei grassi)
  - ❖ Aumentano il colesterolo escreto nella bile
  - ❖ Riducono la sintesi di acidi grassi epatici
  - ❖ Inibiscono l'attività di HMG co-enzyme A
  - ❖ Aumentano attività di LCAT
  - ❖ Incrementano la produzione di Apo AI e Apo A II

# Derivati dell'acido fibrico

- Agent of choice in hypertriglyceridemia
- Decrease TG by 20-50%
- Increase HDL by 10-15%
- Decreases LDL by 10-25%
- In patients with combined hyperlipidemia gemfibrozil may increase LDL, while fenofibrate may not increase but has lower effect in LDL reduction (around 10% only)

# Derivati dell'acido fibrnico

- **Effetti principali**

- ↓ TG 20–50%, ↓ VLDL synthesis
- ↑ HDL-C 10–20%
- ↓ LDL (TG is N), ↑ LDL (TG is ↑)
- Diminuzione ateroma)

***Sono gli agenti di scelta per la ipertrigliceridemia***

**Pazienti con livelli plasmatici alti di TG (>500mg/dl)  
livelli plasmatici di HDL bassi (<40 mg/dl)**

# Derivati dell'acido fibrico

- Effetti collaterali

dispepsia, colelitiasi, miopatia, gemfibrozil  
aumenta l'effetto di warfarin

*Da evitare in caso di insufficienza renale,  
epatica o biliare*

# Fibric Acid Derivatives

<b>Drug</b>	<b>Dose</b>
Clofibrate	1000 mg BID
Bezafibrate	200 mg BID
Gemfibrozil	600 mg BID
Fenofibrate	200 mg OD
Fenofibrate micronized	160 mg OD



# Probucolo

1. Probucolo 500mg b.i.d assunto con il cibo
2. Farmaco di terza scelta
3. Azione ipolipidemizzante indipendente dalle variazioni di livelli sierici totali di colesterolo

## **Meccanismi:**

> sintesi di mRNA per ApoE

azione antiossidante nelle LDL

(impedisce formazione esteri del colesterolo e la conversione dei macrofagi a cellule schiumose)

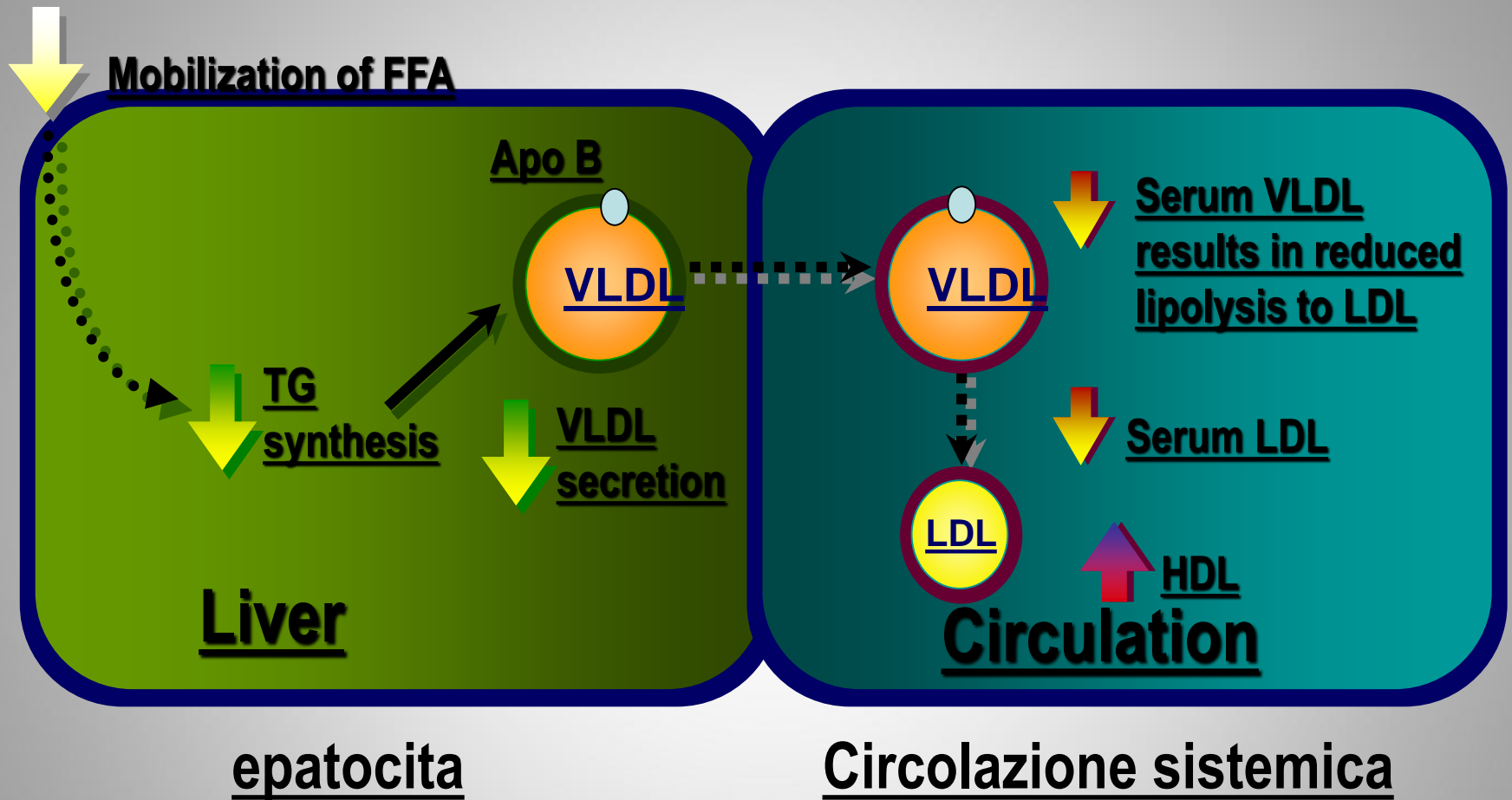
## **Collaterali:**

Diarrea, flatulenza, nausea, incrementa QTc

# Acido Nicotinico-niacina

- Vitamina del gruppo B che modifica le concentrazioni dei lipidi circolanti
- Negli adipociti inibisce la lipasi e riduce la lipolisi e la mobilizzazione di acidi grassi
- Negli epatociti la minore presenza di acidi grassi riduce la sintesi di trigliceridi e la secrezione delle VLDL

# Acido Nicotinicco-niacina

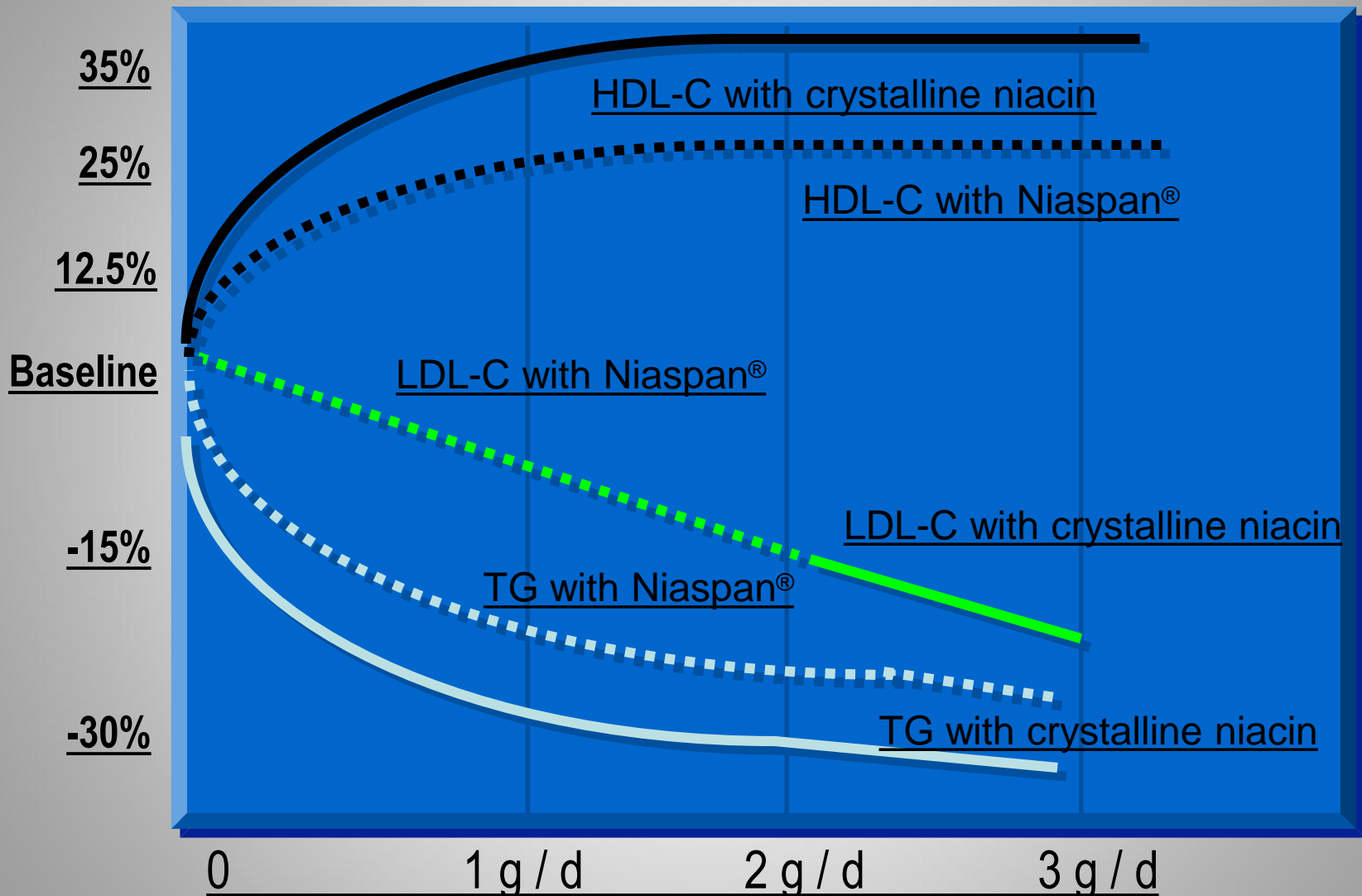


Diminuisce la produzione epatica di VLDL e apoB  
Inibisce il rilascio di acidi grassi liberi dai depositi tissutali di grasso

# Niacina

- Riduce LDL del 15-25%
- riduce TGs del 30-40%
- Incrementa HDL del 20-30%
- E' il migliore nell'aumentare le HDL
- Utile anche nell'Ipertrigliceridemia

# Effect of Niacin on Lipoproteins



Adapted from Knopp RH. N Engl J Med 1999;341:498-511..

# Niacina: effetti collaterali

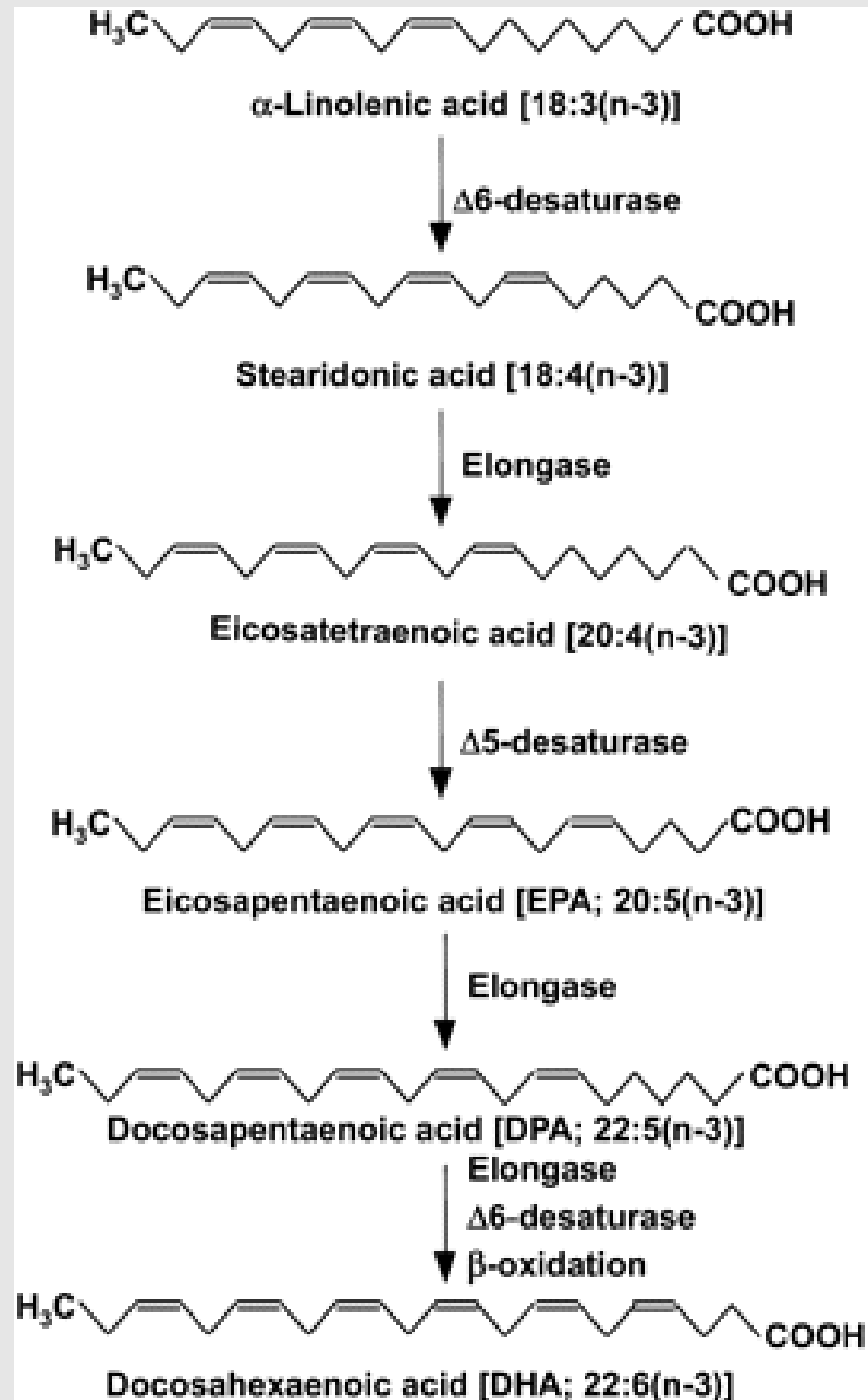
- Vasodilatazione cutanea, vampate e prurito (PGE1)
- Disturbi GI, ulcera
- Cefalea, vertigini
- A dosi alte intolleranza al glucosio
- Esacerbazione della gotta

# Niacina: effetti collaterali

- Si riducono con formulazione a rilascio modificato (Niaspam)
- E con il derivato Acipimox  
*(è meno efficace sulle LDL)*

# Acidi grassi omega-3 PUFA

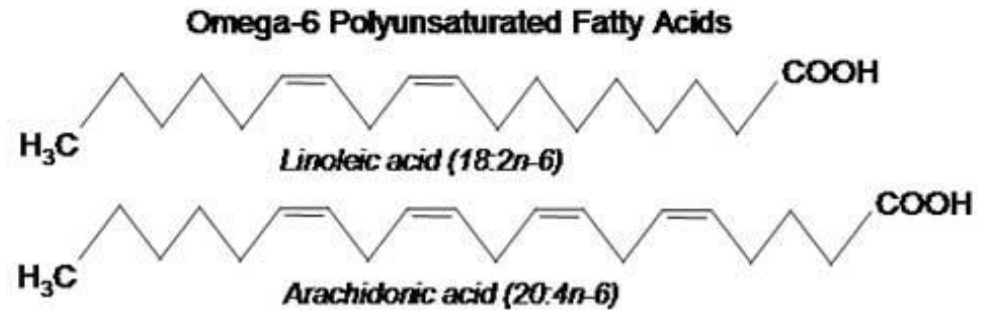
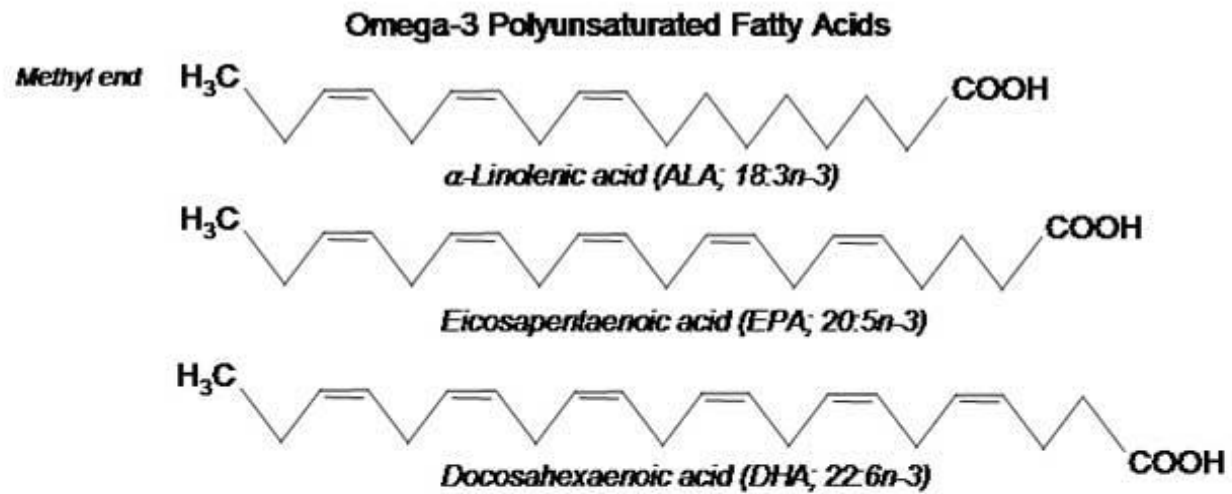
- Acidi grassi  
polinsaturi  
a lunga  
catena





# Acidi grassi omega-3 PUFA

Riducono la sintesi  
lipidica nel fegato e  
aumentano  
l'ossidazione degli  
acidi grassi nel fegato  
e nel muscolo  
scheletrico



## **RAPPORTO OTTIMALE OMEGA 6/3**

- Per il mantenimento di un buon stato di salute è di 5:1
- La dieta odierna registra uno sbilanciamento pro Omega 6 da 15 sino a 20:1

L'EPA è il principale precursore di Eicosanoidi della serie 3 con attività:

- Antiaterogenica e antinfiammatoria,
- Antitrombotica e fibrinolitica
- Incrementa l'HDL e l'EDRF (fattore di rilassamento endoteliale)

Il DHA ha essenzialmente un ruolo strutturale della MC, ed interviene nello:

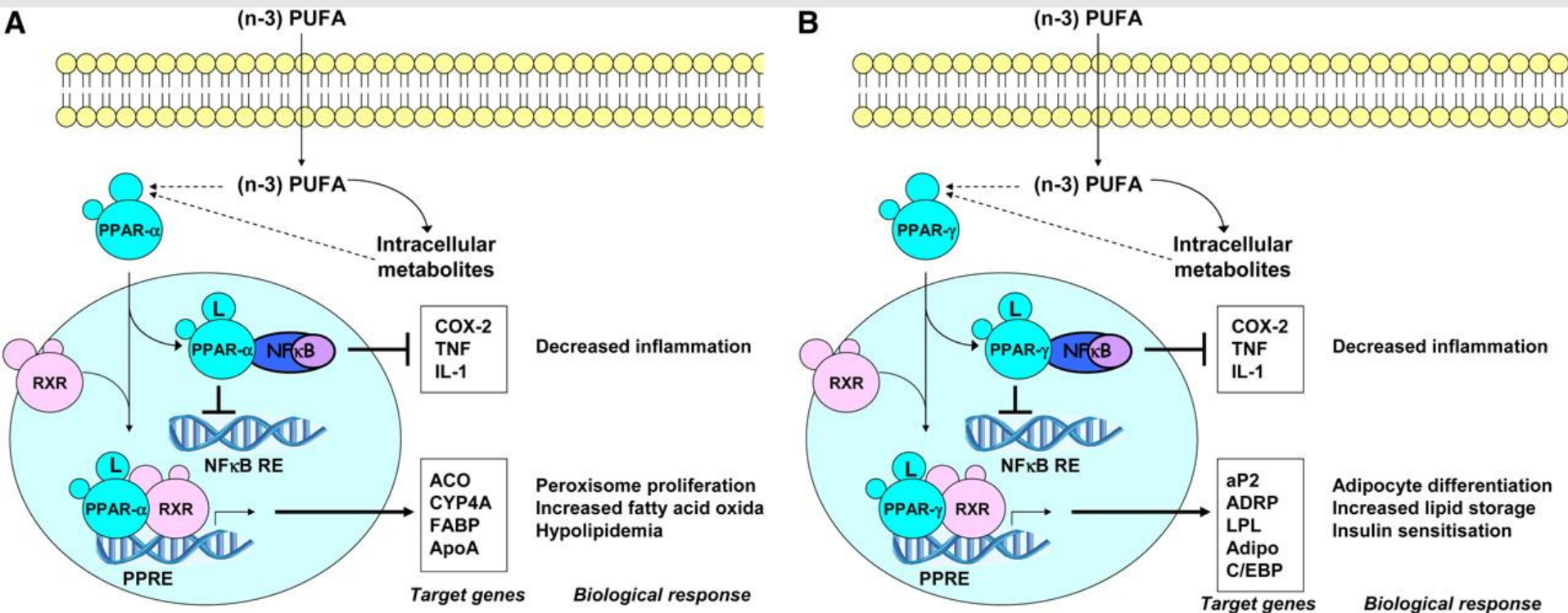
- Sviluppo e protezione del sistema nervoso e della vista
- Aumento dei livelli di HDL
- Feedback insulinico

# Acidi grassi omega-3

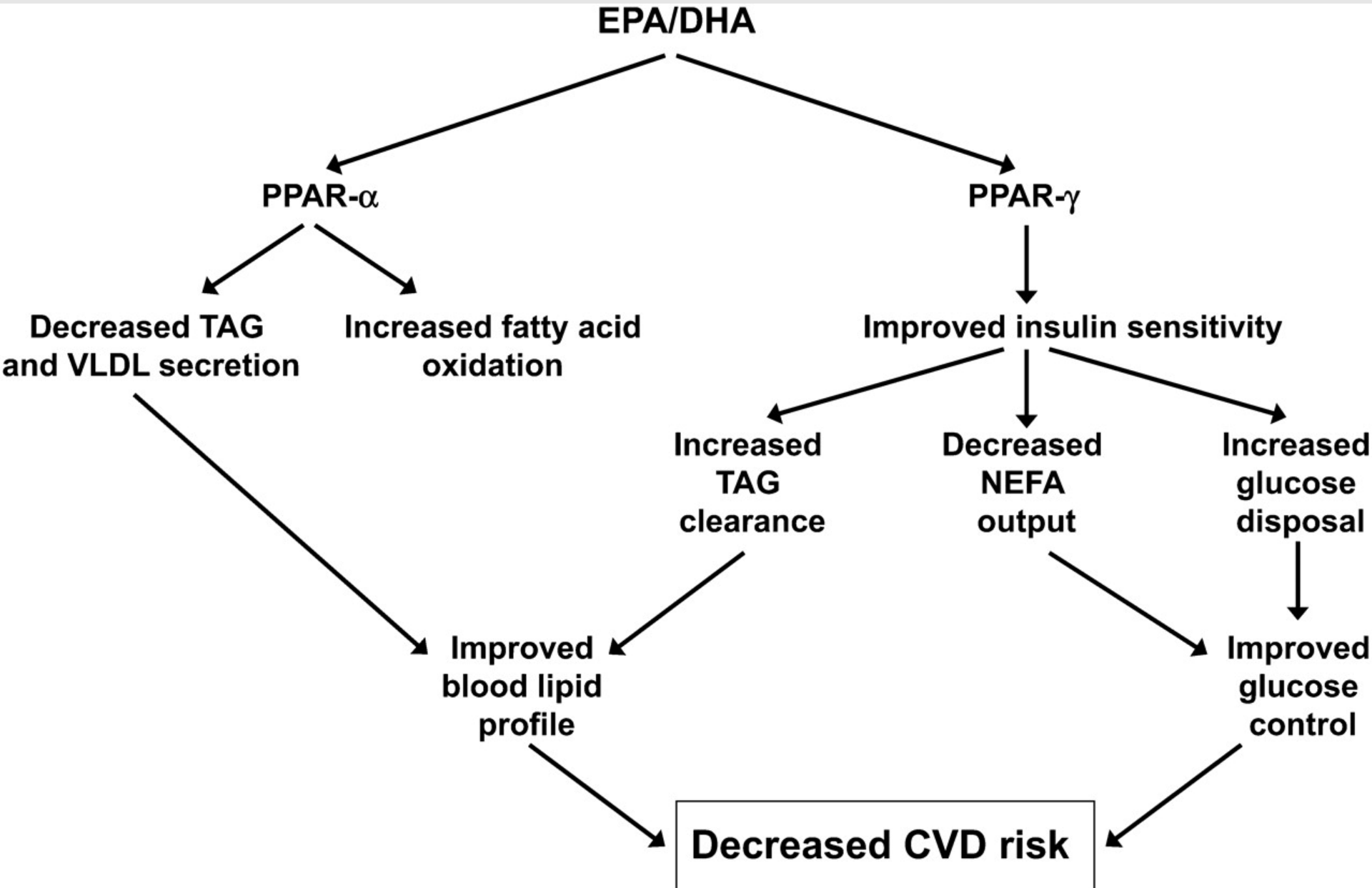
## *PUFA*

- Meccanismi:
  - 1) modifica concentrazioni ormonali
  - 2) influenza su ossidazione LDL e stress ox
  - 3) interazione recettoriale
  - 4) alterazioni della composizione dei fosfolipidi di membrana

# Acidi grassi omega-3 PUFA



# Acidi grassi omega-3



# Acidi grassi omega-3

## *PUFA*

- Ridotta disponibilità di acidi grassi per la sintesi delle VLDL
- Inibizione della sintesi e liberazione di VLDL a livello epatico
- Aumento dell'attività delle lipoproteine-lipasi a livello sistemico
- 2g di EPA + DHA/die : Riduzione fino al **25-30%** della concentrazione di trigliceridi

**Table II** Average effects of lipid lowering drugs.

Drug	Total			
	Cholesterol	Triglycerides	LDL-C	HDL-C
Statins	-20	-14	-29	3
Resins	-9	0	-13	0
Ezetimibe	-12	-2	-18	1
CETP Inhibitors	14	14	-11	62
Niacin	-20	-25	-15	25
Fibrates	-10	-30	-10	10

Data for statins are derived from [31], data for ezetimibe from [32], data for CETP inhibitors from [33], and data for fibrates from [34].



## NOTA 13

**- Determinazione 6 giugno 2011 (GU 15 luglio 2011, n. 163): modifica alla nota AIFA 13 di cui alla determinazione 23 febbraio 2007, in vigore dal 16 luglio 2011**

Ipolipemizzanti

:

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:**

Fibrati:

-bezafibrato  
-fenofibrato  
-gemfibrozil

**• Ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 1) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

Statine di 1°  
livello:

-simvastatina  
10-20-40 mg  
-pravastatina  
-fluvastatina  
-lovastatina

Statine di 2°  
livello:

-simvastatina  
80 mg  
-atorvastatina  
-rosuvastatina

Altri:

-Omega3  
etilesteri  
-Ezetimibe

Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)	Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta.		
		Farmaco di 1° scelta (*)	Farmaco di 2° o associazione	Farmaco di 3° livello
<b>Pazienti con rischio moderato</b>	Colesterolo LDL < 130	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)	
<b>Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari</b>	Colesterolo LDL < 100	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)	In aggiunta Ezetimibe
<b>Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi cardiovascolari</b>	Colesterolo LDL < 70	Statine di 2° livello	In aggiunta Ezetimibe	

(\*) Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe

- **Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 2) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

<b>IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI</b>	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica)</li> <li>• ADH2 ( Ipercolesterolemia da APOB difettiva)</li> <li>• ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3)</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe
<b>IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH</li> <li>• Sitosterolemia</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe
<b>DISBETALIPOPROTEINEMIA</b>	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe
<b>IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA</b>	Statine 2° livello associate ad omega 3
<b>IPERCHILOMICRONEMIE e gravi</b> <b>IPERTRIGLICERIDEMIE</b>	Omega 3 associati a fibrati

- **Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 3) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

Per pazienti adulti con IRC il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita:

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• per livelli di trigliceridi <math>\geq 500</math> mg/dL</li> </ul>	omega 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• per livelli di LDL-C <math>\geq 130</math> mg/dL</li> <li>• per livelli di LDL-C <math>&lt; 100</math> mg/dL, trigliceridi <math>\geq 200</math> mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) <math>\geq 130</math> mg/dL</li> </ul>	atorvastatina

## Spettro antidislipidemico di diverse famiglie di farmaci

FARMACO	LDL-C	HDL-C	Trigliceridi
Statine	↓↓↓↓↓	++	↓↓
Fibrati	↓	+++	↓↓↓↓↓
Ac.Nicotinico (niacina)	↓↓	++	↓↓↓
Resine a scambio ionico (colestiramina,colestipolo)	↓↓↓	+	minimo
Inibitori assorbimento del colesterolo ( <b>ezetimibe</b> )	↓↓↓	+	↓
Ω-3	+	+	↓↓↓

# Statine “naturali”

- Riso rosso
- Gamma-orizanolo

# Armolipid

- Integratore alimentare a base di Policosanoli, Lievito rosso, Acido folico, Coenzina Q10 ed Astaxantina.
- Apporta una quota integrativa dei nutrienti in esso contenuti utili in particolare nel corso di diete finalizzate al controllo del colesterolo.

# Coenzyme Q10 for heart failure

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2013 Sep 18;9:CD008684. [Epub ahead of print]

[Madmani ME](#), [Solaiman AY](#), [Tamr Agha K](#), [Madmani Y](#), [Shahrour Y](#), [Essali A](#), [Kadro W](#).

# BACKGROUND:

- Coenzyme Q10, or ubiquinone, is a non-prescription nutritional supplement. It is a fat-soluble molecule that acts as an electron carrier in mitochondria and as a coenzyme for mitochondrial enzymes. Coenzyme Q10 deficiency may be associated with a multitude of diseases including heart failure. The severity of HF correlates with the severity of Coenzyme Q10 deficiency. Emerging data suggests that oxidative stress is increased in patients with HF and coenzyme Q10 may reduce oxidative stress because of its antioxidant activity. Coenzyme Q10 may also have a role in stabilizing myocardial calcium-dependent ion channels and preventing the consumption of metabolites essential for (ATP) synthesis. Coenzyme Q10, although is not a primary recommended treatment for heart failure, could be beneficial to patients with heart failure. Several randomized controlled trials, compared Coenzyme Q10 to other therapeutic modalities, have been conducted but no Cochrane-style review has been done.
- **OBJECTIVES:**
- To review the safety and efficacy of Coenzyme Q10 in HF.
- **SEARCH METHODS:**
- We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on The Cochrane Library Issue 12 of 12, December 2012; MEDLINE OVID (1950 to January Week 3 2013); EMBASE OVID (1980 to 2013 Week 03); Web of Science - with Conference Proceedings (1970 to January 2013); AMED (Allied and Complementary Medicine) (1985 to January 2013) and CINAHL Plus (1981 - January 2013). No language restrictions were applied.
- **SELECTION CRITERIA:**
- Randomised controlled trials that assess the beneficial and harmful effects of Coenzyme Q10 in heart failure were included.

# DATA COLLECTION AND ANALYSIS:

- Data from included studies was extracted onto a pre-formed data extraction paper by two authors independently. Data was then entered into Review Manager 5.1 for analysis. Risk of bias was assessed using the Risk of Bias table in the Cochrane Handbook (Higgins 2009). For dichotomous data, relative risk was calculated; and for continuous data, the mean differences were calculated. Where appropriate data was available, meta-analysis was performed. Where meta-analysis was not possible, a narrative synthesis was written. A QUORUM flow chart was provided to show the flow of papers.
- **MAIN RESULTS:**
- 7 studies were identified initially. Most of these did not report on the major outcomes needed for this review and had small population sizes. Meta-analysis was only possible for a few physiological measures and there was substantial heterogeneity. Coenzyme Q10 has no effect on the total mortality (n=87), associated with lower incidence of pulmonary edema, cardiac asthma, arrhythmias, and hospitalization (n= 641). The use of Coenzyme Q10 was associated with improvement in the New York Heart Association classification (NYHA) of clinical status( n=821). Pooled data indicated that the use of Coenzyme Q10 has no effect on the left ventricular ejection fraction (n=60) nor the exercise capacity (n=88). However pooled data did indicate that the use of Coenzyme Q10 increased its blood levels (n=112).
- **AUTHORS' CONCLUSIONS:**
- No change in practice is warranted at this time as more high quality and larger studies need to be conducted.



# The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders.

[Complement Ther Med.](#) 2012 Dec;20(6):466-74. doi:  
10.1016/j.ctim.2012.07.004. Epub 2012 Aug 17.

[Yang CW](#), [Mousa SA](#).

## •Source

The Pharmaceutical Research Institute at the Albany College of  
Pharmacy and Health Sciences, Rensselaer, NY 12144, USA.

# BACKGROUND:

- Red Yeast Rice (RYR) is a traditional Chinese food that is fermented and obtained after red yeast (*Monascus purpureus*) is grown on rice. RYR contains Monacolin K (Lovastatin) and other active ingredients that are thought to play a role in the management of cholesterol levels. Recently, many clinical trials have focused on the uses of RYR, including for dyslipidemia, coronary heart disease, diabetes, osteoporosis, cancer, non-alcoholic fatty liver disease, fatigue, and memory.

# OBJECTIVES:

- The primary objective of this review is to evaluate the effectiveness of RYR on the management of dyslipidemia. The secondary objective is to review studies that focus on the other uses of RYR. The following search terms were used: red yeast rice, Xuezhikang, Hypocol, Cholestin, Monascus purpureus combined with dyslipidemia, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, lipid, cardiovascular, coronary, atherosclerosis, diabetes, sugar, bone, osteoporosis, liver, fatigue, memory, Alzheimer's, dementia.

# RESULTS and CONCLUSION:

- Studies reviewed show that RYR significantly lowered LDL cholesterol and total cholesterol. Effects on triglycerides and HDL cholesterol were also observed in some studies. Compared with statins, RYR was shown to have an equal efficacy to statins when combined with or without other dietary supplements. RYR also appeared to be superior to placebo in preventing nonfatal myocardial infarction, total coronary heart disease events, and total deaths. On the other hand, information on diabetes, osteoporosis, cancer, non-alcoholic fatty liver disease, fatigue, and memory are currently limited although in vivo and in vitro studies have shown an effect.
- Results of RYR clinical trials presented here have limitations and RYR's clinical use should be further investigated before using RYR as one of the alternative treatments for dyslipidemia management, despite the fact that the strongest evidence for RYR use is in dyslipidemia versus other clinical conditions.

# Monascus rice products.

Adv Food Nutr Res. 2007;53:123-  
59.

Wang TH, Lin TF.

Liquor Research Institute, Taipei  
106, Taiwan, Republic of China.

# Abstract

- The fermentation products of *Monascus*, especially those produced by solid-state fermentation of rice, have been used as food and health remedies for over 1000 years in China. *Monascus* rice products (MRPs) are currently being used as health foods in the United States and many Asian countries such as Japan, Taiwan, China, Korea, Thailand, the Philippines, and Indonesia. Many studies have shown that *Monascus* spp. produce commercially viable metabolites, including food colorants, cholesterol-lowering agents, and antibiotics.

- The most important bioactive compound isolated from *Monascus* is monacolin K, which is identical to the potent cholesterol-lowering, antiatherosclerotic drug lovastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor. Several species of the genus *Monascus* also produce citrinin, a mycotoxin harmful to the hepatic and renal systems. Monacolin K and citrinin are polyketide fungal metabolites. The biosynthetic pathways leading to the formation of polyketides, including monacolin K and citrinin, have been elucidated in *Aspergillus* and *Monascus*. The concern for safety is, therefore, high for the development of MRPs as health foods.

- Other attractive applications for MRPs are likely, as supported by recent studies that indicate that MRPs contain other substances (flavonoids, polyunsaturated fats, phytosterols, pyrrolic compounds, and others) with a wide variety of biological activities and pharmacological potentials. Their effects in lowering blood sugar and triacylglycerol while raising HDL-C are more pronounced than those of monacolin K alone. Beyond cholesterol lowering, MRP may also be an ideal candidate for the treatment of metabolic syndrome



# Astaxanthin

- **Conclusions** - Astaxanthin and derivatives have been documented to have cardiovascular protective effects after prior administration both orally and intravenously and across several animal species. It also reduces oxidative stress and inflammation, known contributors to the pathophysiology of atherosclerotic cardiovascular disease. However, currently it is not known whether astaxanthin has any primary or secondary therapeutic benefit in human atherosclerotic cardiovascular disease. Astaxanthin, being polar has theoretical benefits through strategic cell membrane placement and protection against oxidative stress by potently quenching singlet oxygen. It is possible through these important differences that astaxanthin may prove more beneficial at attenuating cardiovascular disease than previously investigated carotenoids such as beta-carotene and other antioxidants such as vitamin E and vitamin C. Well-designed clinical trials in patients at high cardiovascular risk and proven oxidative stress are important to establish the role of antioxidant therapy in atherosclerotic cardiovascular disease. There have been no significant adverse events reported in clinical trials in humans where astaxanthin has been administered. Orally administered astaxanthin has satisfactory bioavailability and efficacy at reducing oxidative stress and inflammation. This all sets the foundation for clinical studies in patients at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease.
- (Fassett & Coombes, *Molecules* 2012, 17, 2030-2048)

# Postmenopausal Drug Therapy

- Postmenopausal women have increased risk of CHD
- Estrogen is known to improve lipid & lipoprotein profile
- Due to high incidence of side effects (Thromboembolism, breast cancer) they are not recommended for treatment of dyslipidemia in postmenopausal women
- These women are candidate for previous modalities for lowering lipid level

# **Anticorpi anti PCSK9 nella prevenzione cardiovascolare**

# Primi dati sull'efficacia degli anticorpi anti PCSK9 nella prevenzione cardiovascolare

- **Domenico Sommariva - Responsabile Editoriale WEB per il sito SISA**
- Sono stati pubblicati contemporaneamente sul New England Journal of Medicine i primi dati sull'efficacia di alirocumab (1) e evolocumab (2) nella prevenzione cardiovascolare. Per ambedue i farmaci, qualche anticipazione era stata data durante gli ultimi congressi dell'American Heart Association, dell'American College of Cardiology e dell'European Atherosclerosis Society e già da quelle si erano avute le prime evidenze dell'effetto protettivo dell'inibizione di PCSK9 sulle malattie cardiovascolari.

Di PCSK9 si parla ormai da tempo. PCSK9 o, per dirla con il suo nome intero proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9, è una proteina che interagisce con il recettore LDL favorendone la precoce degradazione e impedendone il riciclo. Sono state individuate mutazioni genetiche che determinano un aumento dell'attività di PCSK9 con conseguente grave ipercolesterolemia familiare e anomalie genetiche con perdita di funzione che al contrario si associano ad un basso valore di LDL e ad un basso rischio cardiovascolare (3). E' stato dimostrato che PCSK9 è probabilmente implicata nell'ipercolesterolemia dopo la menopausa e forse in quella secondaria all'ipotiroidismo ed è stato dimostrato che tende ad aumentare in corso di terapia con statine contrastandone l'effetto dose-risposta. Alcune di queste osservazioni sono state oggetto di commenti in SISAnews e SISAupdate, cui si rimanda per informazioni più dettagliate.

Per il suo ruolo nella rimozione delle LDL, PCSK9 è un bersaglio farmacologico di potenziale utilità per la riduzione del colesterolo. Dall'inibizione di PCSK9 ci si aspetta una maggiore efficienza del meccanismo recettoriale di rimozione dal circolo delle LDL perché il recettore, se non legato a PCSK9, una volta liberato dalla LDL, ritorna alla superficie della cellula, pronto a svolgere ancora il suo ruolo di captazione e rimozione delle LDL circolanti. Le attese sono state pienamente rispettate e gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 hanno dimostrato la capacità di ridurre il colesterolo LDL del 60-70% in varie situazioni. Buoni risultati sono stati ottenuti con somministrazioni bisettimanali o mensili a varie dosi e in varie tipologie di pazienti, compresi quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote, i non responsivi o intolleranti alle statine e in coloro non adeguatamente controllati nonostante la terapia ipocolesterolemizzante massimale. Aggiunti a statine ed ezetimibe, gli anticorpi anti PCSK9 hanno dimostrato un effetto additivo con punte di riduzione del colesterolo LDL ben superiori al 70% (4-6). L'effetto ipocolesterolemizzante si mantiene pressoché invariato per tutto il periodo di somministrazione e questo rassicura sulla paventata perdita di efficacia con il passare del tempo (7). Benché umanizzati, si era infatti temuto che ripetute somministrazioni degli anticorpi potessero sviluppare reazioni immunitarie che nel tempo ne attenuassero l'efficacia. Accanto all'effetto sul colesterolo LDL, gli anticorpi anti PCSK9 hanno dimostrato anche un'inattesa efficacia sulla lipoproteina (a); una riduzione che si attesta intorno ad un -32% con un meccanismo tuttora non chiarito (SISAupdate 10/07/2014). Qualunque sia il meccanismo, la riduzione della lipoproteina (a) è un fatto positivo che affiancandosi alla drastica azione sul colesterolo LDL dovrebbe aumentarne, almeno in via teorica, il potenziale effetto preventivo nei confronti delle malattie cardiovascolari.

Gli anticorpi non sono l'unica modalità per interferire con la funzione di PCSK9. Sono in fase di studio altri mezzi, come il silenziamento genico con oligonucleotidi antisense o l'inibizione del processo auto-catalitico che porta alla formazione della proteina matura dal suo precursore. Ma questi sono ancora in una fase di sviluppo preliminare e per il momento la disponibilità per l'uso clinico è limitata agli anticorpi monoclonali. Alirocumab e evolocumab, che sono le due molecole più avanti negli studi, sembrano aver superato l'esame di efficacia non solo nei confronti della colesterolemia, ma anche nei confronti degli eventi cardiovascolari, come dimostrato dai due studi, l'ODYSSEY per alirocumab (1) e l'OSLER 1 e 2 per evolocumab (2), di cui sono stati pubblicati i primi dati clinici.

L'ODYSSEY è uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato, in 2341 pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari in trattamento con la massima dose tollerata di ipolipidizzanti, in massima parte statine, e con un livello di colesterolo LDL superiore a 70 mg/dL. A 2/3 dei pazienti, alla terapia di base è stato aggiunto alirocumab 150 mg sottocute ogni 2 settimane, all'altro terzo un placebo, sempre sottocute. Dopo 78 settimane il colesterolo LDL si è assestato in media a 57.9 mg/dL (-52.8%) nei pazienti trattati con alirocumab e a 122.6 mg/dL (+0.2%) nel gruppo di controllo e la lipoproteina (a) si è ridotta del 29% nei pazienti in alirocumab contro un -3.7% in quelli di controllo. Gli eventi cardiovascolari primari (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale, ictus cerebrale fatale e non fatale, ospedalizzazione per angina instabile) si sono verificati nel 1.7% dei pazienti in alirocumab e nel 3.3% dei pazienti in placebo. Una differenza di circa il 50%.

- L'OSLER 1 e 2 sono due studi in aperto, randomizzati e controllati, condotti in prosecuzione di altri studi di fase 2 e 3. Sono stati considerati congiuntamente perché i due studi originali avevano caratteristiche comuni per quanto riguarda il disegno sperimentale e la tipologia dei pazienti. Nell'OSLER 1, la dose di evolocumab era di 420 mg sottocute una volta al mese e nell'OSLER 2 poteva variare da 140 mg ogni 15 giorni a 420 mg al mese a seconda delle preferenze dei pazienti. Il gruppo di trattamento consisteva in 2976 pazienti con colesterolo LDL >100 mg/dL in assenza di terapia o con colesterolo LDL >75-85 mg/dL in corso di terapia con statine con o senza ezetimibe. I pazienti erano affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o erano ad alto rischio per insufficiente controllo della colesterolemia da parte della terapia standard o perché intolleranti alle statine. Altri 1489 pazienti con le stesse caratteristiche fungevano da gruppo di controllo. In ambedue i gruppi, la terapia in atto al momento dell'arruolamento è stata mantenuta invariata. Alla dodicesima settimana il colesterolo LDL è risultato più basso del 61% nel gruppo evolocumab che nel gruppo di controllo in terapia standard. La lipoproteina (a) si è ridotta del 25.5% nei pazienti in evolocumab ed è rimasta invariata nel gruppo di controllo. Le variazioni riscontrate dopo 12 settimane di terapia sono rimaste pressoché costanti per tutta la durata dello studio (48 settimane). Gli eventi cardiovascolari si sono verificati nello 0.95% dei pazienti in evolocumab e nel 2.18% di quelli in terapia standard. Una differenza del 56%.

I due studi hanno dato risultati del tutto sovrapponibili, sia per quanto riguarda l'efficacia sul profilo lipoproteinemico (colesterolo LDL, apoproteina B, colesterolo non-HDL e lipoproteina (a)), sia per l'efficacia nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Risultati simili anche per quanto riguarda la tollerabilità della terapia. Di eventi avversi ne sono stati segnalati diversi: reazioni allergiche, reazioni al sito di iniezione sottocutanea e mialgie erano le più comuni con un'incidenza che andava dal 10% al 6%. La maggior parte delle reazioni segnalate era considerata lieve e solo nel 7.2% dei pazienti in alirocumab, ma anche nel 5.8% dei pazienti del gruppo di controllo, si era arrivati alla sospensione della terapia. Più rare erano le segnalazioni di aumento del CPK e delle transaminasi, di disordini neurocognitivi e di diabete di nuova insorgenza. In ogni caso, l'incidenza degli effetti indesiderati non era diversa nei pazienti trattati con alirocumab o evolocumab e nei controlli, tanto che è arduo attribuire agli anticorpi la responsabilità degli effetti segnalati. Da segnalare è anche il fatto che non è emersa alcuna relazione tra effetti indesiderati e riduzione del colesterolo LDL e la loro incidenza non è risultata più alta in coloro che avevano raggiunto livelli di colesterolo LDL molto bassi, anche intorno ai 25 mg/dL, rispetto a quelli che avevano avuto una risposta minore.

Gli anticorpi anti PCSK9 sembrerebbero dunque rappresentare un'ulteriore e molto efficace arma, da aggiungere a statine ed ezetimibe, per ridurre il colesterolo e di conseguenza il rischio cardiovascolare. L'esperienza ha però dimostrato che l'entusiasmo è spesso prematuro e che i nuovi farmaci qualche volta si rivelano inferiori alle attese o addirittura mostrano effetti negativi quando utilizzati nella pratica clinica. Basta ricordare, per restare nell'ambito dei lipidi, i primi inibitori della CETP (8) e l'acido nicotinic (9). Dobbiamo attendere i risultati finali degli studi in corso e la prova della pratica clinica quotidiana per trarre giudizi definitivi, anche se quanto già pubblicato induce all'ottimismo. Sicuramente non sono e non saranno farmaci di prima scelta per la terapia dell'ipercolesterolemia. Le indicazioni saranno limitate all'ipercolesterolemia familiare eterozigote, ai pazienti intolleranti alle statine e a coloro che non raggiungono l'obiettivo terapeutico nonostante i comuni ipocolesterolemizzanti alle dosi massime tollerate. Ci sarà poi un altro problema da valutare e che è quello dei costi. Su questo aspetto non ci sono anticipazioni, ma probabilmente saranno piuttosto alti.

Un'ultima considerazione. I risultati preliminari di ODYSSEY (1) e OSLER (2) sembrano dare più peso all'opinione ormai largamente accettata che tanto più si riduce il colesterolo LDL, tanto maggiore è la protezione nei confronti delle malattie cardiovascolari.

- [Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events](#)  
Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor ME, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJP  
*N Engl J Med* 2015; 372:1489-14992
- [Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events](#)  
Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA  
*N Engl J Med* 2015; 372:1500-15092

## **Bibliografia**

1. Robinson JG et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
2. Sabatine MS et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
3. Kotowski IK, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet* 2006;78:410-422.
4. Mc Kenney JM et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344-2353
5. Roth EM et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-1900
6. Stein EA et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36
7. Blom DJ et al, Evolocumab in hyperlipidemia. *NEJM* 2014;371:877-878
8. Barter PJ, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122
9. Lloyd-Jones DM. Niacin and HDL cholesterol - time to face facts. *N Engl J Med* 2014;371:271-273.

