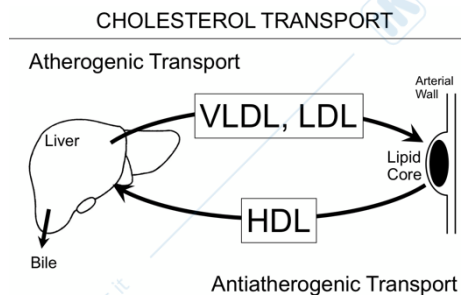


TERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE

La formazione e la progressione della placca aterosclerotica vede il deposito di lipidi, in particolare di colesterolo.

Il colesterolo che rimane nel core della placca è quello portato dal plasma ma è anche il risultato di quello che viene rimosso dalla placca e re-veicolato al plasma



Il colesterolo nel plasma è veicolato dalle lipoproteine; le VLDL e le LDL veicolano i lipidi (tra cui Co) dai siti di sintesi (i.e. il fegato) alla periferia, inclusa la parete arteriosa.

Al contrario le HDL veicolano il colesterolo e i lipidi dalla periferia al fegato.

Il primo processo è detto aterogeno, in quanto va a depositare colesterolo nella parete, mentre il secondo è detto antiaterogeno, in quanto si oppone al deposito di colesterolo. → HDL mediano efflusso di colesterolo da macrofagi della parete arteriosa per veicolarlo al fegato, unico organo in grado di eliminare Co attraverso la bile.

Esiste una relazione positiva e significativa tra livelli di colesterolo LDL ed eventi cardiovascolari; al contrario la relazione è negativa tra livello di HDL-colesterolo e eventi CV → più aumenta LDL più aumentano eventi, più aumentano HDL più diminuiscono gli eventi, se HDL diminuiscono aumentano gli eventi.

Il termine **dislipidemia** fa riferimento ad un'alterata concentrazione di lipidi in circolo; se ne parla in caso di

- A. Aumento di livello di LDL-colesterolo
- B. Riduzione di livelli di HDL-colesterolo
- C. Aumento dei livelli di TG, anche se sulla loro aterogenicità si ha dei dubbi

TRATTAMENTO ELEVATI LIVELLI DI LDL-COLESTEROLO → target primario

Una riduzione della concentrazione di LDL porta a una diminuzione di Co depositato nella parete arteriosa.

Le VLDL originano dal fegato, sono costituite principalmente da TG ma anche da una componente di Eco. È presente una componente proteica importante, la Apo B100, target di molti farmaci.

In circolo le VLDL diventano substrato di un enzima, la lipasi lipoproteica, che idrolizza TG ad AG; dopo l'azione dell'enzima le VLDL si trasformano in LDL → LDL sono prodotto del catabolismo delle VLDL.

Le LDL contengono principalmente Eco e Apo B100, che ha anche funzione strutturale.

Il destino catabolico delle LDL è triplice

1. Tornano al fegato interagendo con il recettore delle LDL; questo recettore è presente sia sul fegato che sulle cellule periferiche
2. Interagiscono con recettore LDL posto sulle cellule periferico
3. Interagiscono con recettore scavenger LDL che si trova a livello macrofagico, nella parete arteriosa. Questa interazione è la causa dell'accumulo di Co a livello della parete arteriosa.

I sistemi dei recettori delle LDL sono saturabili → quando le LDL in circolo aumentano in maniera significativa non vengono captate dalle vie fisiologiche ma dal recettore scavenger, il quale non è saturabile.

→ Dobbiamo ridurre livelli di LDL per evitare accumulo Co nei vasi

Per livello elevato di LDL da ridurre non si ha un valore fisso, ma dipende dal rischio cardiovascolare globale del paziente.

Questo si calcola in base a

1. Presenza di fattori di rischio
2. Età
3. Storia di eventi CV

I soggetti che a 10 anni hanno un rischio di andare incontro ad un evento inferiori al 10% possono presentare livelli di LDL-Co fino a 160 mg\dl

I soggetti che hanno un rischio del 10-20% devono avere LDL-Co minori, massimo fino a 130 mg\dl

Soggetti che hanno un rischio superiore al 20% o hanno avuto un evento CV possono avere valori massimi fino a 100 mg\dl.

→ Il valore desiderabile di LDL-Co è in funzione del rischio cardiovascolare globale del soggetto, che si calcola in base a fattori modificabili e non modificabili

Si hanno gli obiettivi di terapia

DEI FARMACI BISOGNA RICORDARE:

1. Meccanismo d'azione
2. Via di somministrazione
3. Effetti collaterali
4. Indicazioni all'uso—> condizioni cliniche in cui i farmaci vanno utilizzati
5. Per i farmaci di più largo impiego da ricordare anche le dosi

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA:

1. STATINE

Sono i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipercolesterolemia, per la riduzione dei livelli di LDL.

Hanno come meccanismo d'azione l'inibizione di una tappa fondamentale della sintesi endogeno del colesterolo: vanno infatti a inibire la HMG-CoA reduttasi, enzima che converte HMGCoA in mevalonato, tappa limitante della sintesi del colesterolo. Sono competitori reversibili dell'enzima

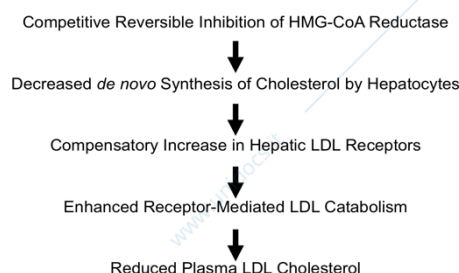
La sintesi avviene nell'epatocita; questa cellula necessita di Co per la sintesi degli acidi biliari e per l'assemblaggio delle VLDL.

Co può derivare dalla sintesi endogena del colesterolo o per captazione del Co dal circolo attraverso il recettore delle LDL.

L'aumento delle concentrazioni intracellulari di colesterolo agisce riducendo HMGCoA reduttasi e l'espressione del recettore delle VLDL.

Quando somministriamo la statina a HMG-CoA reduttasi viene inibita—> sintesi endogena viene inibita.

L'epatocita continua ad avere necessità di colesterolo per esplicare le sue funzioni e quindi attua un



meccanismo compensatorio; sovraesprime il recettore delle LDL al fine di poter captare maggior colesterolo dal circolo. Aumentano quindi le LDL che vengono captate e diminuiscono quelle circolanti. Si avrà quindi un'a quota minore di LDL che terminano su recettore scavenger → minor accumulo. Essendoci meno colesterolo nell'epatocita ci sarà anche una minor produzione di VLDL → minor LDL

Statine in commercio (da ricordare)

1. Fluvastatina
2. Pravastatina
3. Simvastatina
4. Atorvastatina
5. Rosuvastatina

Condividono lo stesso meccanismo d'azione ma differiscono nella potenza.

Le statine sono somministrate per os a dosaggi variabili, compresi tra 10 e 80 mg/die. La fluvastatina ha una capacità di ridurre il colesterolo inferiore alla rosuvastatina; questa è la più potente statina in commercio. A 20 mg la fluvastatina riduce Co-LDL del 15-20%, allo stesso dosaggio la rosuvastatina lo riduce del 50-55 %.

Esistono diverse statine in modo tale da scegliere il farmaco ideale per il paziente che si ha di fronte.

Le statine sono ipocolesterolemizzanti e i loro effetti si osservano soprattutto sui livelli di LDL-Co; hanno scarso effetto sui TG e su HDL-Co.

L'effetto è dose-dipendente; riduzione del Co aumenta all'aumentare della dose.

Le statine hanno anche proprietà addizionali; in particolare sono in grado di stabilizzare la placca e queste proprietà sono dette pleiotropiche; sono in grado di stabilizzare attraverso molte attività la placca ateromasica.

Diminuisce il deposito di Co ma diminuisce anche la componente macrofagica della placca e aumenta il collagene → si stabilizza la copertura della placca e diminuisce la componente infiammatoria → placca più stabile.

La maggior parte delle statine sono lipofile, con l'eccezione della pravastatina e la rosuvastatina è solo parzialmente lipofila.

Il metabolismo delle statine è attuato da citocromi (con eccezione della pravastatina), in particolare CYP3A4 per atorvastatina e simvastatina e CYP2C9 per fluvastatina e rosuvastatina (per quest'ultima anche CYP2C19). Anche emivita è molto diversa

Limiti delle statine

1. Fino al 10% dei pazienti non rispondono ai farmaci o non ne rispondono in modo sufficiente; questo sembra essere causato da una causa genetica (splicing alternativo), la presenza di una variante genetica per il gene per la HMG-CoA reduttasi che quindi determina minor risposta al farmaco
2. Effetti collaterali, come dolore muscolare (mialgia, il più comune), tossicità epatica (comune a tutti i farmaci che agiscono sul metabolismo lipidico), insonnia, peggioramento del controllo glicemico, ovvero un aumento della glicemia nei pazienti diabetici/prediabetici.
Il dolore muscolare può essere associato ad un aumento di creatin chinasi, enzima tipicamente posto nella cellula muscolare che viene rilasciato in caso di danno ed esercizio fisico, ma anche nei trattamenti con statine. Il danno muscolare in rarissimi casi può sfociare nella rabdomiolisi, danno muscolare massivo che può sfociare in insufficienza renale, anche fatale
Le statine fanno aumentare anche le transaminasi; un aumento di concentrazioni di transaminasi in circolo inducono un danno epatico
3. Relativa frequenza di interazioni con altri farmaci, che tipicamente vengono assunti da pazienti con malattie CV → contemporanea somministrazione di farmaci induttori/inibitori del CYP3A4 possono risultare in un aumento o diminuzione della concentrazione plasmatica della statina → alterazione efficacia.

Di queste interazioni non ne risente la pravastatina, in quanto essendo l'unica statina idrofila non viene metabolizzata dai citocromi—> no interazione con altri farmaci

La riduzione dei livelli di LDL-Co rispecchia una riduzione degli eventi CV da parte del farmaco—> avere Co alto non dà sintomi, obiettivo terapia è ridurre LDL-Co al fine di ridurre eventi cardiocerebrovascolari

Una meta-analisi è un'analisi di diversi studi clinici raggruppati al fine di avere un'importanza importante. Le statine riducono gli eventi coronarici del 27%, gli ictus del 18% e riducono la mortalità per tutte le cause del 15%.

→ The lower the better—> minor LDL circolante garantisce protezione da eventi CV.

Se i pazienti sono trattati con placebo gli eventi sono maggiori rispetto a trattamento con farmaco; sono ancora minori gli eventi per cui si raggiungono basse concentrazioni di colesterolo

Come raggiungo bassi livelli di LDL-Co?

1. Utilizzo di una statina a dosaggio elevato; i pazienti trattati con dosaggio maggiore hanno un beneficio in termini di eventi coronarici e cerebrali maggiori rispetto a quelli trattati con dosaggio minore.
2. Utilizzo di una statina più potente; le statine sono diverse per potenza, quindi se voglio ottenere una risposta maggiore nel paziente posso somministrarne una più potente per aver un beneficio migliore. NB un aumento del dosaggio così come l'utilizzo di una statina più potente può causare anche un aumento degli effetti collaterali
3. Terapia di combinazione, associazione della statina con un secondo farmaco.

La prima combinazione vede l'utilizzo della statina (simvastatina 40 mg) con sequestranti degli acidi biliari; sono resine di cui il capostipite è la colestiramina che non vengono assorbite.

Vengono somministrate per os ad un dosaggio di 12-24 g/die e legano gli acidi biliari nell'intestino. In questo modo riducono il riciclo extraepatico dei sali biliari i quali non tornano al fegato, stimolando l'epatocita a produrne dei nuovi a partire da colesterolo, proveniente da sintesi endogena o dal circolo.

Avendo somministrato al paziente delle statine la via endogena è compromessa, quindi si attua il meccanismo compensatorio; si sovraesprimono i recettori per le LDL per captare Co dal circolo—> LDL diminuiscono ulteriormente.

Il vantaggio della terapia combinata risiede anche nel fatto di ridurre gli effetti collaterali che vengono aumentati nell'aumento del dosaggio o della potenza delle statine.

Tuttavia i sequestranti degli acidi biliari hanno spiacevoli effetti collaterali, quali nausea, vomito, flatulenza, costipazione—> effetti spiacevoli ma non gravi

Riducono l'assorbimento dei farmaci anionici e delle vitamine liposolubili. Vengono utilizzate nei bambini perché non vengono assorbiti—> no effetti gravi,

Per questo motivo in associazione con le statine si utilizza l'ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento intestinale di Co.

Viene somministrato per os e ha scarsi effetti collaterali; viene somministrato alla dose di 10 mg/die per 15 giorni ed è in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di oltre il 50%. Agisce sulla proteina NPC1L1, responsabile dell'assorbimento del colesterolo da parte dell'enterocita; il colesterolo una volta internalizzato viene in parte estruso dalle pompe ABCG5 mentre in parte viene esterificato da ACAT. Gli esteri che si formano vengono poi inglobati in CM.

Ezetimibe riducendo i livelli di Co assorbiti va a diminuire il contenuto di Co nei CM—> quando i CM remnants tornano al fegato gli portano un minor contenuto di Co—> ridotta produzione VLDL e per conseguenza minor formazione di LDL.

Somministrato singolarmente a un dosaggio di 10 mg riduce il Co del 20%, somministrato con simvastatina a 20 mg lo riduce del 50%—> simvastatina singolarmente per dare lo stesso effetto dovrebbe essere somministrata a 80mg, con però un aumento degli effetti collaterali.

Ezetimibe va a ridurre gli eventi CV in modo maggiore rispetto alla singola somministrazione di simvastatina

2. TRATTAMENTO PER LE IPERCOLESTEROLEMIE RESISTENTI ALLE STATINE

Un importante limite delle statine consiste nell'essere inefficaci in pazienti con ipercolesterolemie famigliari, in quanto il meccanismo d'azione delle statine necessita la funzionalità del recettore delle LDL, in quanto solo in questa condizioni LDL vengono captate dal recettore diminuendo la loro concentrazione ematica.

Nei pazienti con ipercolesterolemia famigliare, nei quali i livelli ematici di colesterolo sono molto alti e lo è anche il rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari, il sistema **LDL receptor non è funzionante per causa genetica**—> statine sono inattive

OPZIONI PER IL TRATTAMENTO DI QUESTI PAZIENTI

La prima opzione non è farmacologica, ma prevede l'intervento meccanico di rimozione delle LDL. Questa procedura prende il nome di **LDL-aferesi**; è una procedura extracorporea in cui il sangue viene rimosso, il plasma viene separato e le LDL vengono rimosse attraverso una colonna che le lega selettivamente. In seguito il plasma viene rinfuso nel soggetto.

Questa terapia promuove una riduzione dei livelli di Co-LDL ma solo temporanea, in quanto nell'arco di 7-10-15 giorni i livelli di LDL tornano al livello iniziale.

In alternativa si attua una terapia farmacologica, con l'utilizzo di farmaci che *inibiscono l'assemblaggio e la secrezione di VLDL da parte dell'epatocita*; sono farmaci che non prevedono la funzionalità del sistema recettoriale LDL ma bloccano la produzione di VLDL dall'epatocita—> essendo LDL prodotto del catabolismo delle VLDL, diminuendo la sintesi di VLDL vado a diminuire la concentrazione plasmatica di LDL.

I due farmaci che agiscono in tal modo sono **lomitapide e mipomersen**.

Agiscono su target distinti ma entrambi inibiscono l'assemblaggio delle VLDL nell'epatocita.

Mipomersen

È un **oligonucleotide antisense**, farmaco biotecnologico in grado di ibridizzare RNA dell'Apo B-100 impedendo la traduzione nella proteina corrispondente—> Apo B-100 non viene prodotta correttamente e quindi non si ha la produzione di VLDL, nelle quali Apo B-100 è fondamentale per la loro struttura e costituzione.

Essendo un oligonucleotide antisense non può essere somministrato per os, la via di somministrazione è sottocutanea, con una somministrazione ogni 14 gg

Questo farmaco ha alcuni effetti collaterali più o meno gravi.

1. Reazione al sito d'iniezione
2. Aumento di grasso epatico—> molto grave. Si ha accumulo di TG nel fegato che è atteso dal meccanismo d'azione in quanto i TG che normalmente vengono inglobati nelle VLDL permangono nel fegato. Aumenta la steatosi, che predispone a cirrosi e epatocarcinoma
3. Alterazione della transaminasi in circolo a causa di danno epatico
4. Sintomatologia simil-influenzale—> mal di testa, astenia...

Nei soggetti omozigoti, i quali raggiungo livelli anche di 500-600 mg\dl che se non trattati possono andare incontro a eventi cardiovascolari nella prima decade di vita, il farmaco è molto efficace; la riduzione può arrivare anche fino al 30%.

Tuttavia non è un farmaco disponibile in Italia

Lomitapide

È una molecola di sintesi, somministrabile per os, disponibile in Italia.

Il meccanismo d'azione prevede l'inibizione della proteina MTP, *microsomial transfert protein*, la quale è la proteina responsabile dell'assemblaggio delle VLDL.

Le VLDL non vengono prodotte e quindi si ha una diminuzione di LDL.

Il lomitapide è molto efficace nei pazienti omozigoti, porta a una riduzione del 50-55% del colesterolo.

Anche in questo caso il principale effetto collaterale è dato dall'accumulo di grasso a livello epatico, in quanto i TG si accumulano a livello epatico.

L'aumento dei TG non è di continuo aumento, si stabilizza e in alcuni pazienti regredisce → minor tossicità epatica rispetto a mipomersen → lomitapide approvato da commissione europea, mipomersen non approvato.

Altri effetti collaterali sono anomalie delle transaminasi (→ indice di danno epatico) e sintomi gastrointestinali

Il terzo e nuovo approccio per il trattamento di ipercolesterolemie resistenti alle statine è rappresentata dall'inibizione della degradazione del recettore delle LDL da parte di PCSK9, proteasi che viene prodotta dal fegato (e non solo) la quale è in grado di legare il recettore LDL e indirizzarlo alla degradazione lisosomiale.

Il recettore delle LDL dopo che la lipoproteina viene endocitata per endocitosi mediata dal recettore viene riciclato e riesposto sulla membrana; in presenza di elevate quantità di PCSK9 invece il recettore va incontro a degradazione.

PCSK9 è stata identificata grazie a un'identificazione clinica per osservazione di soggetti con livelli di Co particolarmente ridotte, geneticamente determinate da mutazioni del gene che codifica per PCSK. Questa mutazione portava livelli molto bassi di questa proteina in circolo che si associavano a un ridotto rischio cardiovascolare → PCSK9 diventa target terapeutico

La proteina viene inibita in diversi modi; si può bloccare la proteina circolante o si può bloccare la sintesi epatica della proteina stessa. Entrambe sono state testate e sono stati sviluppati

- Anticorpi monoclonali, che bloccano la proteina circolante
- Oligonucleotidi anti-senso che cliccano la sintesi della proteina

Anticorpi monoclonali

Un anticorpo monoclonale è un anticorpo che riconosce nell'antigene solo un epitopo, una piccola sequenza amminoacidica → gli anticorpi in terapia sono tutti monoclonali.

I due anticorpi anti-PCSK9 in commercio si chiamano alirocumab e evolocumab. (Desinenza mab= anticorpo monoclonale).

Sono farmaci biotecnologici che vengono somministrati esclusivamente per via parenterale.

Alirocumab è un farmaco da somministrarsi per *via sottocutanea o intramuscolo*. Sono farmaci molto efficaci; la riduzione del colesterolo LDL che si osserva è molto significativa e al dosaggio odi 150 mg ogni 14 gg raggiunge una riduzione del 60%.

Ha uno scarso effetto su TG plasmatici.

Gli effetti collaterali sono modesti; il più comune è la reazione al sito d'iniezione. Si possono avere alterazioni degli enzimi epatici non persistenti nel tempo e sono rare le manifestazioni di dolore muscolare, comune nelle statine.

Evolocumab può essere somministrato in monoterapia o in associazione con le statine, cos' come alirocumab. Viene somministrato ogni 2 settimane, si ha una riduzione anche del 70% che si mantiene nel tempo.

In pazienti eterozigoti familiari e intolleranti alle statine la riduzione del colesterolo è sempre molto significativa.

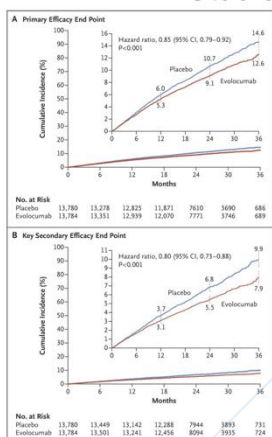
Anche per evolocumab si hanno scarsi effetti collaterali; i più comuni sono mialgia, dolore muscolare, infezione del tratto respiratorio, reazione al sito d'iniezione

Alirocumab e evolocumab sono entrambi autorizzati al commercio per il trattamento dell'ipercolesterolemia e per la dislipidemia mista, una ipercolesterolemia associata alla trigliceridemia. Questi farmaci si utilizzano in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare, ipercolesterolemia non familiare e dislipidemia mista.

Possono essere somministrati in associazione con le statine ma anche con statine ed ezetimibe nei pazienti che non raggiungono il target di LDL -Co.

In monoterapia viene utilizzato nei pazienti intolleranti alle statine; un paziente si definisce intollerante alle statine quando in risposta al farmaco ha un dolore muscolare (mialgia) con un aumento delle CK importante.

Studio FOURIER



composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization

composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke

Questi due farmaci sono anche autorizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, dove il farmaco d'elezione in Italia è l'omitapide ma è possibile utilizzare anche questi farmaci.

I due anticorpi monoclonali antiPCSK9 si sono dimostrati in grado di ridurre gli eventi CV. Questa capacità è stata sottolineata dallo studio FOURIER, condotto con evolocumab, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia del farmaco non solo nella riduzione del colesterolo ma anche nella riduzione degli eventi—> NB: scopo finale delle terapie ipocolesterolemizzanti è sempre la riduzione del

rischio di eventi CCV.

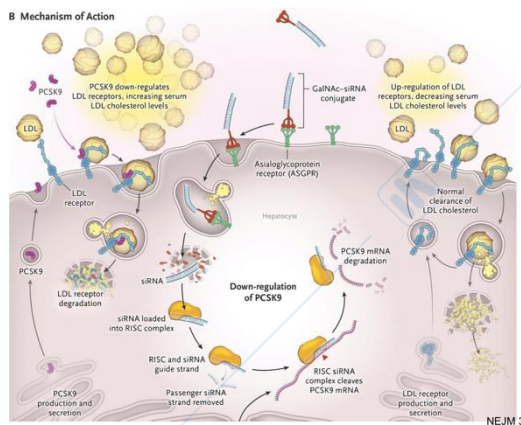
Nello studio sono stati valutati molti pazienti e si nota una significativa riduzione del Co-LDL così come degli eventi cardiovascolari—> infarto miocardio, ictus, ospedalizzazione per angina e necessità di vascolarizzazione.

Un risultato analogo si è ottenuto anche per alirocumab nello studio ODYSSEY: si è dimostrato che il trattamento con il farmaco riduce in maniera significativa gli infarti del miocardio, ictus, morti vascolari

Oligonucleotidi antisense

Questi farmaci sono in grado di impedire la traduzione di proteine; il target è PCSK9 e il farmaco è **Inclisiran**, farmaco non ancora in commercio. È un farmaco sintetico che ha la caratteristica di avere legata una porzione zuccherinica di N-acetilgalattosammina che viene riconosciuta da un recettore presente a livello epatico.

Il farmaco lega il recettore, viene internalizzato e interagisce con mRNA di PCSK2 → riduzione traduzione



proteina

TRATTAMENTO DI BASSI LIVELLI DI HDL

Target secondario per la prevenzione degli eventi cerebro-CV, target primario rimane riduzione LDL
Generalmente bassi livelli di Co-HDL sono associati a un aumento dei TG circolanti e viceversa.

Le HDL sono le lipoproteine che mediano il trasporto antiaterogeno; trasportano il colesterolo dalla periferia (anche dai macrofagi della parete arteriosa) e lo veicolano al fegato, l'unico organo in grado di eliminare il Co con la bile.

Pur mantenendo come obiettivo primario la riduzione di LDL e del trasporto aterogeno, si presuppone che un aumento dei livelli di HDL circolanti possa favorire il trasporto antiaterogeno.

I farmaci a disposizione per ottenere un aumento di HDL sono esclusivamente i **fibrati**; sono in commercio dagli anni '50, il capostipite è il clofibrato; il farmaco più utilizzato in Italia è il fenofibrato ma sono disponibili anche il gemfibrozil e il bezafibrato.

Questi farmaci agiscono a livello del recettore nucleare **PPAR α** ; i PPAR sono una super famiglia di recettori nucleari presenti in diverse isoforme che hanno una distribuzione tissutale diversa; queste sono la α , la β e la γ .

PPAR α , target dei fibrati, si trova nell'epatocita.

Questi recettori agiscono come TF, per cui una volta che il ligando lega il recettore, questo trasloca nel nucleo, tipicamente dimerizza con un diverso recettore nucleare, e va a modulare la trascrizione nucleare, sia in senso positivo promuovendo la trascrizione o negativo, reprimendola. Il recettore riesce a modulare la trascrizione tramite il legame con le sequenze responsive.

In risposta possiamo avere nel primo caso aumento di specifiche proteine sintetizzate, nel secondo una diminuzione delle proteine.

In particolare viene aumentata l'espressione di Apo A-1 e Apo A-2, costituenti proteiche delle HDL. Se queste proteine aumentano, aumenta la sintesi di HDL da parte del fegato e di conseguenza le HDL circolanti.

Un'altra proteina la cui sintesi aumenta in risposta ai fibrati è la lipasi lipoproteica (LPL), lipasi fondamentale nel metabolismo lipoproteico, in quanto è responsabile dell'idrolisi dei TG delle VLDL. Aumentando l'espressione di questo enzima aumenterà l'idrolisi dei TG VLDL causando una diminuzione dei TG circolanti.

I fibrati inoltre vanno a diminuire le concentrazioni di Apo C-3, proteina che funge da inibitore della lipasi lipoproteica

- ➔ Per azione dei fibrati ho un aumento di concentrazione dell'enzima e diminuzione dei suoi inibitori ➔ aumento attività enzimatica e maggior idrolisi dei TG con maggior riduzione dei TG circolanti

In risposta a fenofibrato in associazione a simvastatina si nota che i livelli di HDL aumentano circa del 15-20% ➔ aumento significativo ma in misura minore del risultato atteso

Effetti collaterali:

1. Disfunzione epatica che si manifesta con un aumento delle transaminasi ➔ si osserva spesso con farmaci ipolipemizzanti
2. Mialgia, anche se in intensità inferiore rispetto a statine
3. Disturbi gastrointestinali
4. Impotenza
5. Interazione con anticoagulanti orali che vedono la loro azione potenziata

Riassunto; i fibrati

- Sono attivatori dei PPAR α
- Portano ad un aumento dei livelli di HDL-Co e diminuzione dei livelli di TG, ma anche dei livelli di Co-LDL
- Non chiara evidenza della riduzione degli eventi cardiocerebro vascolare (obiettivo finale terapia ipolipemizzante)

Sono in studio farmaci per aumentare i livelli di HDL in maniera molto significativa ma non sono ancora in commercio.

In studio si sta ipotizzando di utilizzare le HDL stesse come farmaci; si pensa di produrre HDL sintetiche che contengono stesse costituenti delle HDL (Apo A-1 e alcuni lipidi) da utilizzarsi come farmaci. Non sono ancora presenti sul commercio ma sono in fase di sviluppo

TRATTAMENTO PER RIDUZIONE SELETTIVA DI TG

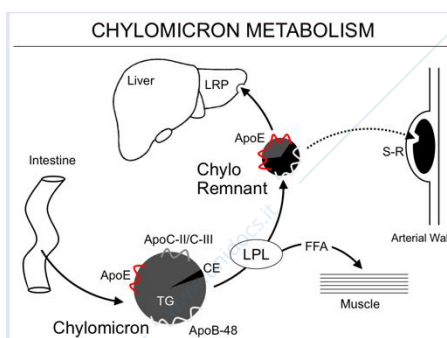
Si hanno 2 possibilità d'intervento per la riduzione di TG in rare forme di grave ipertrigliceridemia, non per ipertrigliceridemia comune.

Le ipertrigliceridemie gravi sono **causate da difetti nel catabolismo dei CM**; i CM originano dall'intestino e trasportano lipidi di origine esogena.

Sono per lo più costituiti da TG con una piccola componente di Eco; contengono una serie di proteine strutturali.

Sono lipoproteine di grandi dimensioni (Amstrong nel diametro) e in circolo si trovano solo in fase post-prandiale ➔ si trovano in altre condizioni solo se ci sono alterazioni nel catabolismo ➔ catabolismo analogo a VLDL.

I CM diventano substrato della lipasi lipoproteica che idrolizza TG contenuti al suo interno e la lipoproteina viene convertita in CM remnants, lipoproteina costituita da Eco, il cui destino catabolico è quello di reagire con un recettore a livello epatico detto **LRP**.



Un ulteriore destino, non il principale e quello che si cerca di evitare, è quello che vede l'interazione del CM remnant con scavenger receptor posto sui macrofagi della parete arteriosa.

Se si hanno alterazioni genetiche a livello del gene che codifica per LPL o nei geni che codificano per proteine coinvolte nell'attivazione della LPL il sistema è mal funzionante e si ha un accumulo di CM in circolo, tanto che questi si possono trovare anche a digiuno e il plasma si presenta lattescente. —> si ha difetto di lipasi

Il difetto di lipasi è una malattia genetica detta monogenica, in quanto il difetto è causato da mutazione in un singolo gene.

Le malattie monogeniche sono candidate ad un intervento terapeutico detto terapia genica; si inietta il gene corretto che codifica per la proteina mancante o presente in forma inattiva.

Per i difetti di LPL nel 2012 dall'EMA è stata approvata la prima terapia genica (prima autorizzata in Europa); è potenzialmente molto efficace ma si hanno ancora molti problemi.

Il problema principale è quello del vettore; il gene non può essere iniettato nudo come tale ma deve essere veicolato e generalmente si usa un vettore virale.

Questo tipo di intervento terapeutico è poco utilizzato in Europa anche per altre problematiche tra cui il costo; questo intervento si somministra una volta nella vita e potenzialmente va a correggere il corredo genetico, correggendo la malattia.

Ad oggi questa terapia non è più disponibile non per motivi di sicurezza ma perché il detentore dell'autorizzazione all'immissione al commercio ha deciso per il non rinnovo.

Un'ulteriore approccio per i pazienti affetti da ipertrigliceridemia vede un nuovo target, la Apo C-3. Questa apolipoproteina funge da inibitore di LPL; in presenza di elevate concentrazioni di Apo C-3 la LPL è non è funzionante anche se presente nella forma corretta.

Si va quindi a ridurre la concentrazione plasmatica di Apo C-3 per promuovere l'attivazione di LPL.

Il farmaco utilizzato è il **Volanesorsen**, blocca la sintesi e riduce la concentrazione plasmatica di TG. I livelli basali di TG nei soggetti affetti da questa malattia genetica (difetto LDL) possono essere molto elevati; nel soggetto normolipidico sono inferiori a 150 mg/dl, in questi soggetti anche a 1400-2100. Volanesorsen riduce i livelli di TG mediamente del 70% ma anche dell'80%.

Volanesorsen

È stato autorizzato al commercio per la sindrome da chilomicronemia familiare —> indicazione all'uso molto specifica, solo per soggetti affetti da questa malattia genetica.

Viene somministrato per via sottocutanea ogni 7-15 giorni.

Porta a una riduzione significativa dei livelli di TG (-70%) e anche degli eventi di pancreatite acuta, che per ragioni solamente parzialmente comprese rappresenta il maggior rischio per i soggetti con grave ipertrigliceridemia. —> non necessariamente si ha un aumento del rischio CV (ancora in dubbio) ma sicuramente ha un rischio di pancreatite acuta.

Come effetto collaterale si ha la trombocitopenia, la riduzione del numero delle piastrine in circolo per cui è richiesto il monitoraggio della conta piastrinica per pazienti trattati con questo farmaco