

Outline

- **I diversi profili di laboratorio delle dislipidemie**
- **LDL-C e non HDL-C come principali target lipidici in prevenzione CV. Obiettivi terapeutici in funzione del rischio individuale**
- **Meccanismi d'azione, potenza, associabilità, effetti collaterali dei farmaci tradizionali per le dislipidemie primarie.**
- **I limiti della ridotta funzione epatica o renale. Cosa fare?**
- **Interazioni tra farmaci per le dislipidemie e altri farmaci cardiovascolari e non nella pratica clinica.**
- **Farmacologia dei farmaci innovativi per le dislipidemie (alirocumab, evolocumab, inclisiran, acido bempedoico, pemafibrato, volanesorsen)**



I diversi profili di laboratorio delle dislipidemie

Prof Alberto Corsini
Università degli Studi di Milano

Dislipidemie

- Le dislipidemie consistono nell'aumento del colesterolo plasmatico, dei trigliceridi, o di entrambi, o in un basso livello di colesterolo HDL che contribuisce allo sviluppo di aterosclerosi.
- Le cause possono essere primitive (genetiche) o secondarie con la premessa che non c'è una soglia naturale tra valori normali e alterati di lipidi e non esiste alcuna definizione numerica di dislipidemia.
- Nello specifico non c'è una soglia naturale tra valori normali e alterati di lipidi, perché i loro livelli sono rappresentati da una scala continua.
- Esiste probabilmente un rapporto lineare tra i livelli di lipidi e il rischio cardiovascolare, cosicché molti soggetti con colesterolemia normale traggono benefici dal raggiungimento di livelli ancora più bassi.
- Di conseguenza, non esiste alcuna definizione numerica di dislipidemia

- Le dislipidemie si distinguono in:
- 1) livelli elevati di colesterolo LDL,
- 2) livelli elevati di trigliceridi (TG) compresa la disbetalipoproteinemia (elevati livelli di colesterolo e trigliceridi e bassi livelli di HDL)
- 3) bassi livelli di HDL

Fredrickson Classification

Phenotype	I	Ila	Ilb	III	IV	V
Lipoprotein, elevated	Chylomicrons	LDL	LDL and VLDL	Chylomicron and VLDL remnants	VLDL	Chylomicrons and VLDL
Triglycerides	↑↑↑	N	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Cholesterol (total)	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	N/↑	↑↑
LDL-cholesterol	↓	↑↑↑	↑↑	↓	↓	↓
HDL-cholesterol	↓↓↓	N/↓	↓	N	↓↓	↓↓↓
Plasma appearance	Lactescent	Clear	Clear	Turbid	Turbid	Lactescent
Xanthomas	Eruptive	Tendon, tuberous	None	Palmar, tuberoeruptive	None	Eruptive
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Coronary atherosclerosis	0	+++	+++	+++	+/-	+/-
Peripheral atherosclerosis	0	+	+	++	+/-	+/-
Molecular defects	LPL and ApoC-II	LDL receptor, ApoB-100, PCSK9, LDLRAP, ABCG5 and ABCG8		ApoE	ApoA-V	ApoA-V and GPIHBP1
Genetic nomenclature	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

- La classificazione classica delle iperlipoproteinemie in 5 tipi è stata superata dallo sviluppo della biologia e della genetica molecolare, che hanno permesso l'identificazione di molteplici mutazioni responsabili dei vari fenotipi di malattia.
- La classificazione delle dislipidemie si basa su cause genetiche e secondarie che contribuiscono all'alterato profilo lipidico del paziente.
- La maggior parte delle dislipidemie è causata dalla combinazione di fattori genetici e non genetici.
- L'identificazione di fattori secondari è rilevante al fine di una corretta diagnosi, prognosi e trattamento. In tutti i pazienti con dislipidemia si devono prendere in considerazione le cause primarie o genetiche e si devono escludere le cause secondarie

Un sistema più pratico classifica le dislipidemie come primarie o secondarie e le caratterizza per

- Incrementi solo del colesterolo (ipercolesterolemia pura o isolata)
- Incrementi solo dei trigliceridi (ipertrigliceridemia pura o isolata),
- Incrementi sia del colesterolo che dei trigliceridi (iperlipidemie miste o combinate)
- I pazienti possono presentare una combinazione di queste alterazioni lipidiche

Table 11 Genetic disorders of lipoprotein metabolism

Disorder	Prevalence	Gene(s)	Effect on lipoproteins
HeFH	1 in 200–250	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑LDL-C
HoFH	1 in 160 000–320 000	<i>LDLR</i> <i>APO B</i> <i>PCSK9</i>	↑↑LDL-C
FCH	1 in 100/200	<i>USF1</i> + modifying genes	↑LDL-C ↑VLDL-C ↑ApoB
Familial dysbetalipoproteinaemia	1 in 5000	<i>APO E</i>	↑↑IDL and chylomicron remnants (βVLDL)
Familial lipoprotein lipase deficiency (familial chylomicron syndrome)	2 in 10 ⁶	<i>LPL</i> <i>APO C2</i> <i>ApoAV, GPIHBP1</i> <i>LMF1</i>	↑↑chylomicrons and VLDL-C
Tangier disease (analphalipoproteinaemia)	1 in 10 ⁶	<i>ABCA1</i>	↓↓HDL-C
Familial LCAT deficiency	1 in 10 ⁶	<i>LCAT</i>	↓HDL-C

Apo = apolipoprotein; FCH = familial combined hyperlipidaemia; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolaemia; HoFH = homozygous familial hypercholesterolaemia; IDL = intermediate-density lipoprotein; LCAT = lecithin cholesterol acyltransferase; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; VLDL = very low-density lipoprotein cholesterol.

IPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

Prevalenza

- Forma più comune di ipercolesterolemia, in Europa e Nord America prevalenza del 5 %. Esordio solitamente nell'età adulta (dopo 40 -50 aa)

Fenotipo, modalità trasmissione e diagnosi

- IIA, LDL-C $>160 < 200$ mg/dl (rapporto CT/TG > 1.5). TG e HDL-C nella norma.
- Distribuzione unimodale della colesterolemia all'interno della famiglia del probando, con valori spostati verso l'alto

Fenotipo clinico

- Assenza di xantomatosi tendinea
- Elevata incidenza e possibile familiarità per cardiopatia ischemica

Patogenesi

- Interazione tra diversi geni a penetranza variabile e fattori ambientali come la dieta
- Maggior frequenza allele $\epsilon 4$ che condiziona livelli di LDL più elevati : Lp contenenti apo E4 condizionerebbero un maggior ingresso intracellulare di CT, cui consegue una ridotta espressione dei recettori e livelli circolanti più alti di LDL

Tabella 3. FATTORI SECONDARI DELLO STILE DI VITA E CONDIZIONI MEDICHE ASSOCIATE A DISLIPIDEMIA

FATTORI DI STILE DI VITA E CONDIZIONI MEDICHE	PRINCIPALE ALTERAZIONE LIPIDICA ASSOCIATA		
	↑ LDL-C	↑ TG	↓ HDL-C
Stile di vita			
Obesità	X	X	X
Inattività fisica	X	X	X
Eccessiva assunzione di alcol		X	X
Fumo			
Alimentazione			
Alto contenuto di grassi trans	X		
Alto contenuto di grassi saturi	X		
Alto contenuto di carboidrati		X	X
Condizioni mediche			
Epatopatia ostruttiva	X		
Ipotiroidismo	X		
Sindrome nefrosica	X		
Anoressia	X		
Sindrome metabolica		X	X
Insulino-resistenza		X	X
Diabete mellito		X	X
Steatosi epatica non alcolica		X	X
Insufficienza renale cronica		X	X
Sindrome di Cushing		X	X
Infezione da HIV		X	X
Lupus eritematoso sistemico		X	X

HDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; TG, trigliceridi

Tabella 5. Farmaci associati a dislipidemia

Farmaci	Aumento del colesterolo LDL	Aumento dei trigliceridi	<u>Diminuzione del colesterolo HDL</u>
Ciclosporina	X		
<u>Amiodarone</u>	X		
<u>Clortalidone ad alto dosaggio</u>	X		
<u>Idroclorotiazide</u>	X		
<u>Rosiglitazone</u>	X		
Fibrati	X		
Estrogeni orali		X	
<u>Tamoxifene</u>		X	
Corticosteroidi		X	X
β -bloccanti		X	X
Retinoidi		X	X
Inibitori delle proteasi (<i>soprattutto ritonavir</i>)		X	X
Resine leganti gli acidi biliari		X	X
<u>Sirolimus</u>		X	X
<u>L-asparaginasi</u>		X	X
Agenti antipsicotici atipici		X	X

HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità

Conclusioni

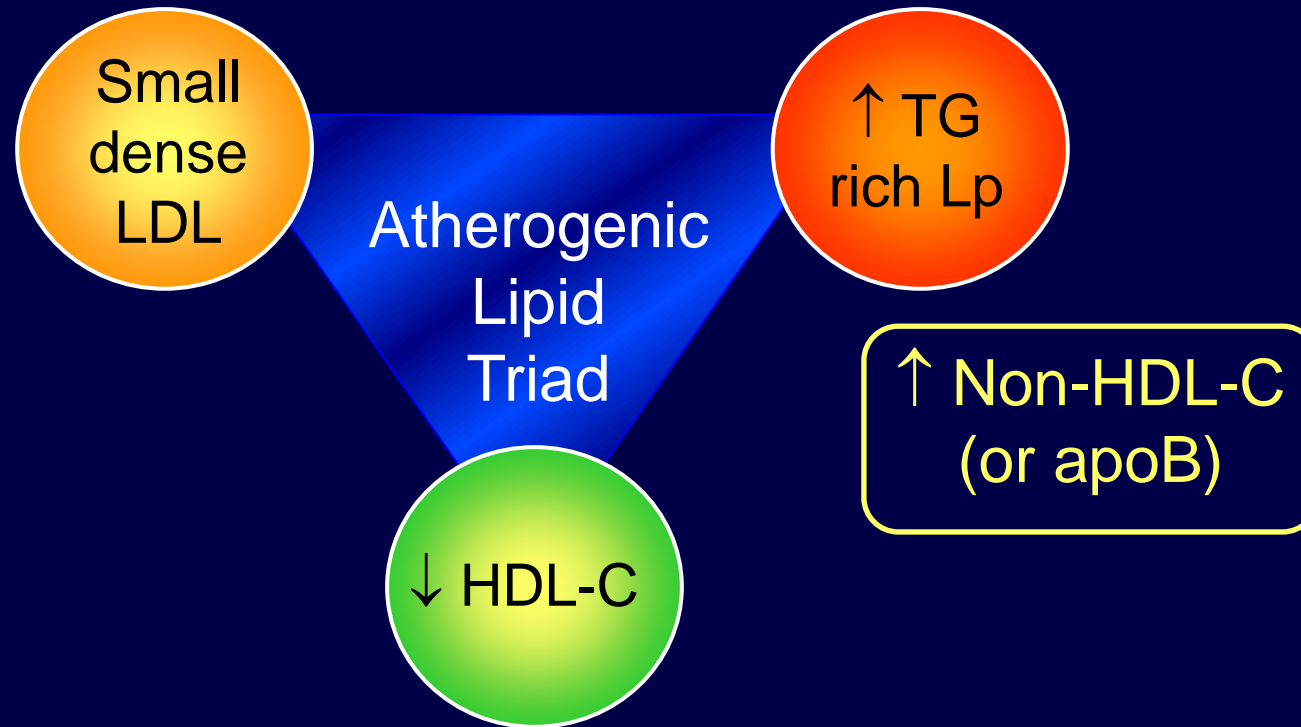
- La dislipidemia e' definita come un'anomalia del metabolismo delle lipoproteine che determina un aumento dei livelli di colesterolo plasmatico, totale e LDL, di TG ed una diminuzione del colesterolo HDL. Elevati livelli di lipidi sono un fattore di rischio per l'aterosclerosi e per le patologia cardiovascolare ad essa correlata.
- Esiste probabilmente un rapporto lineare tra i livelli di lipidi e il rischio cardiovascolare; non c'è una soglia naturale tra valori normali e alterati di lipidi e non esiste alcuna definizione numerica di dislipidemia. Il profilo lipidico caratterizza ogni paziente e va contestualizzato in base al suo rischio globale.
- La presdiposizione genetica rappresenta la principale causa responsabile delle dislipidemie.
- Nei pazienti geneticamente suscettibili, fattori secondari quali lo stile di vita, il quadro clinico e la terapia medica, possono amplificare il rischio d'insorgenza di una dislipidemia. Un'anamnesi accurata oltre all'esame obiettivo e ad analisi chimico cliniche sono fondamentali per una diagnosi corretta fondamentale per impostare una strategia terapeutica appropriata. Definire e caratterizzare la dislipidemia e' di sicuro stimolo anche per il paziente nell'accettare la terapia e nell'aderenza e persistenza al trattamento ipolipidemizzante.

Recommendations for lipid analyses for cardiovascular disease risk estimation

Recommendations	Class ^a	Level ^b
TC is to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
HDL-C analysis is recommended to further refine risk estimation using the online SCORE system.	I	C
LDL-C analysis is recommended as the primary lipid analysis method for screening, diagnosis, and management.	I	C
TG analysis is recommended as part of the routine lipid analysis process.	I	C
Non-HDL-C evaluation is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.	I	C
ApoB analysis is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG levels, DM, obesity, metabolic syndrome, or very low LDL-C levels. It can be used as an alternative to LDL-C, if available, as the primary measurement for screening, diagnosis, and management, and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG levels, DM, obesity, or very low LDL-C levels.	I	C
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.	IIa	C
Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high-risk.	IIa	C

Apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a); SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; TC = total cholesterol; TG = triglyceride.

Atherogenic dyslipidemia



High frequency in

- type 2 diabetes (T2D)
- patients with MS
- patients with combined hyperlipidemia
- patients with CKD / DN

Treatment targets and goals for CVD prevention

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on wholegrain products, vegetables, fruit, and fish.
Physical activity	3.5–7 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , and waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg. ^a
LDL-C	<p>Very-high risk in primary or secondary prevention: A therapeutic regimen that achieves ≥50% LDL-C reduction from baseline^b and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). No current statin use: this is likely to require high-intensity LDL-lowering therapy. Current LDL-lowering treatment: an increased treatment intensity is required.</p> <p>High risk: A therapeutic regimen that achieves ≥50% LDL-C reduction from baseline^b and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).</p> <p>Moderate risk: A goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL).</p> <p>Low risk: A goal of <3.0 mmol/L (<116 mg/dL).</p>
Non-HDL-C	Non-HDL-C secondary goals are <2.2, 2.6, and 3.4 mmol/L (<85, 100, and 130 mg/dL) for very-high-, high-, and moderate-risk people, respectively.
ApoB	ApoB secondary goals are <65, 80, and 100 mg/dL for very-high-, high-, and moderate-risk people, respectively.
Triglycerides	No goal, but <1.7 mmol/L (<150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

© ESC 2019