



Sfide in cardiologia clinica

10/11 marzo 2017

Mantova MaMu, Centro Congressi Mantova Largo di Porta Predella, 1

Con il patrocinio di:



**Gestione della
Dislipidemia e
Prevenzione
dell'Aterosclerosi.
Vale la
stessa regola per
tutti i pazienti o deve
essere
personalizzata?**

Prof. R. RADDINO
U.O Cardiologia
Spedali Civili e Università
di Brescia

Classificazione delle iperlipidemie

- Linee guida dell'*European Atherosclerosis Society* per la classificazione delle iperlipidemie

Iperlipidemia	Concentrazione plasmatica di lipidi
Ipercolesterolemia	
Lieve	Colesterolo totale: 5,2-6,5 mmol/L (200-250 mg/dL)
Moderata	Colesterolo totale: 6,5-7,8 mmol/L (250-300 mg/dL)
Grave	Colesterolo totale: >7,8 mmol/L (>300 mg/dL)
Ipertrigliceridemia	
Moderata	Trigliceridi: 2,3-4,6 mmol/L (200-400 mg/dL)
Grave	Trigliceridi: >4,6 mmol/L (>400 mg/dL)

- Nell'iperlipidemia mista, colesterolo totale e trigliceridi sono entrambi elevati

Farmaci ipolipemizzanti

Farmaci per l'ipercolesterolemia

- Farmaci che inibiscono il riassorbimento degli acidi biliari.
Resine a scambio ionico.
- Farmaci che inibiscono la biosintesi di colesterolo. **Statine.**

Farmaci per l'ipertrigliceridemia e l'iperlipidemia mista.

- Derivati dell'acido fenossi isobutirrico. **Fibrati.**
 - Derivati dell'**acido nicotinico.**

Raccomandazioni per l'analisi del profilo lipidico propedeutico alla riduzione del rischio cardiovascolare: COSA DOBBIAMO CONSIDERARE?

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
LDL-C is recommended as the primary target for treatment.	I	A	64, 68
TC should be considered as a treatment target if other analyses are not available.	IIa	A	64, 123
Non-HDL-C should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B	103
ApoB should be considered as a secondary treatment target, when available.	IIa	B	103, 124
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	A	92, 93
The ratios apoB/apoA1 and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	B	103

Riduzione delle morti per coronaropatia 1980 – 2000 negli USA

Trattamento	% riduzione morti
Trattamento acuto SCA	10%
Trattamento cronico CAD	11%
Trattamento scompenso cardiaco	9%
Rivascolarizzazione su angina cronica	5%
Altre terapie	12%
Riduzione Colesterolo	24%
Controllo della pressione arteriosa	20%
Riduzione del fumo	12%
Attività fisica	5%



Terapia
47%

Prevenzione
44%

Stratificazione dei pazienti

- 1) **Trattamento con STATINE → la “frontiera dell’alto rischio cardiovascolare e della prevenzione secondaria di eventi”**
- 2) **Farmaci alternativi per il controllo della COLESTEROLEMIA**
- 3) **Nutraceutica → la frontiera del “basso rischio”**

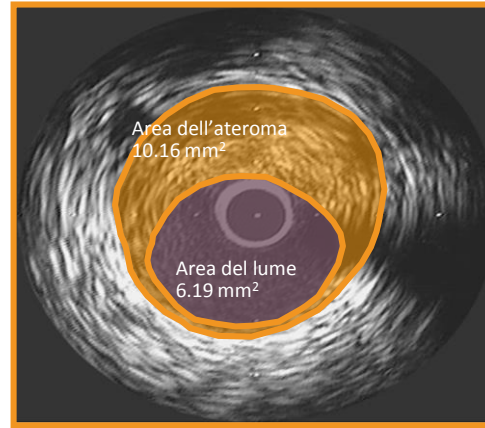
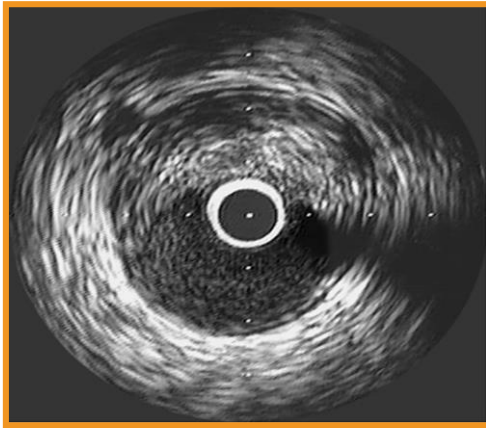
Cardine della terapia ipolipemizzante: LE STATINE

Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

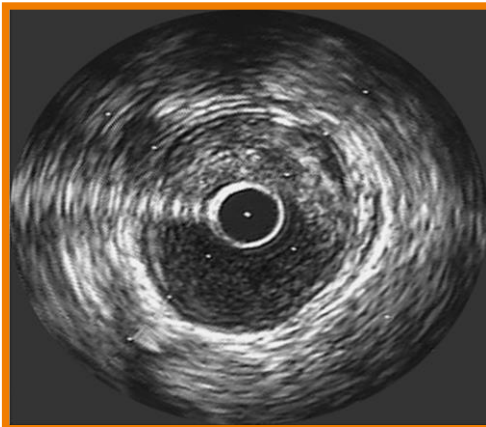
Recommendations	Class	Level
Prescribe statin up to the highest recommended dose, or highest tolerable dose to reach the target level.	I	A
In the case of statin intolerance, bile acid sequestrants or nicotinic acid should be considered.	IIa	B
A cholesterol absorption inhibitor, alone or in combination with bile acid sequestrants or nicotinic acid, may also be considered in the case of statin intolerance.	IIb	C
If target level is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor or bile acid sequestrant or nicotinic acid may be considered.	IIb	C

Studi sulla regressione della placca: Studio ASTEROID

Esempio di regressione di aterosclerosi in un paziente dello studio

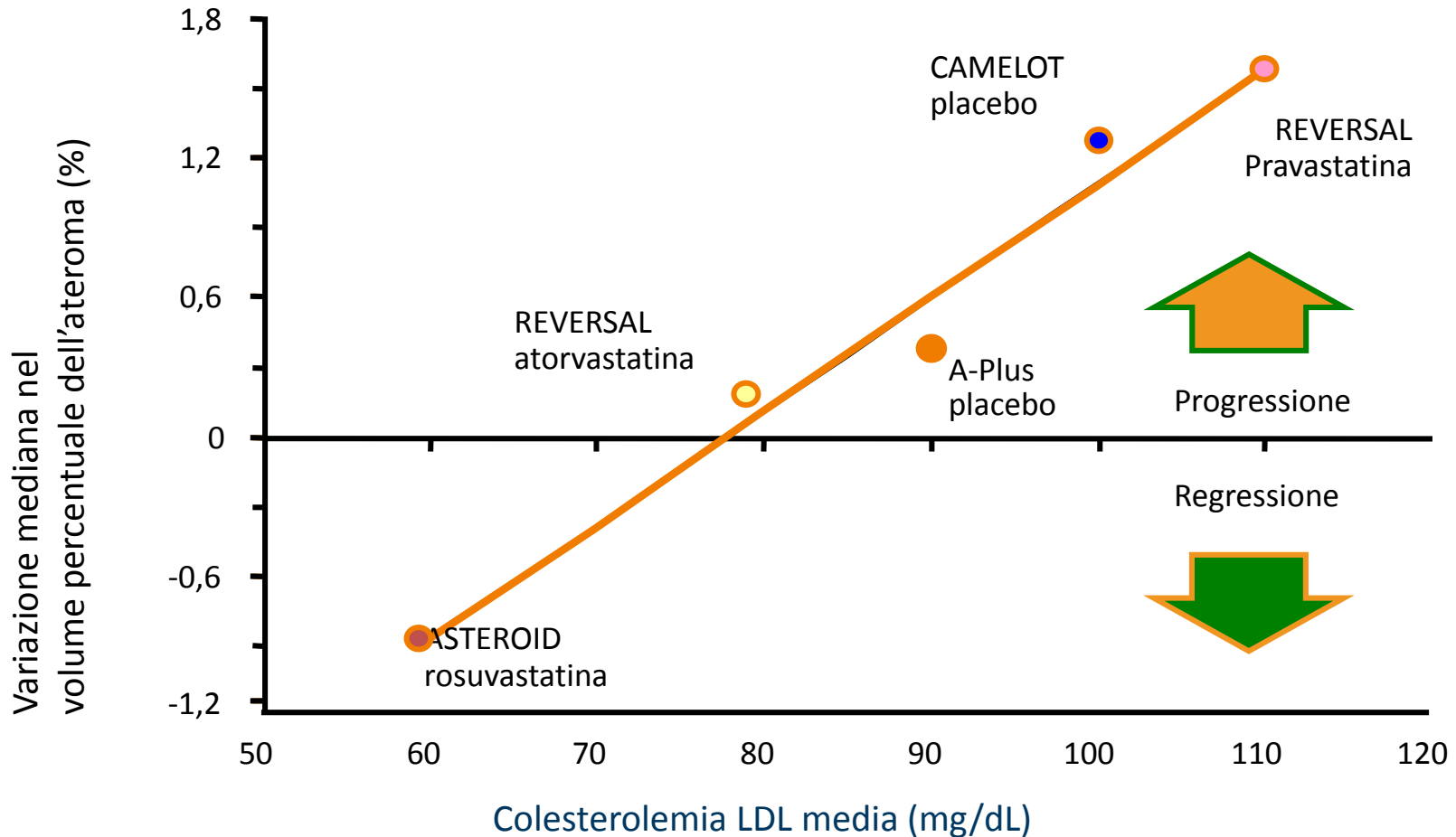


IVUS
basale



Follow-up IVUS
24 mesi di
rosuvastatina

Relazione lineare tra la riduzione dei livelli di colesterolemia LDL e regressione dell'aterosclerosi coronarica



2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

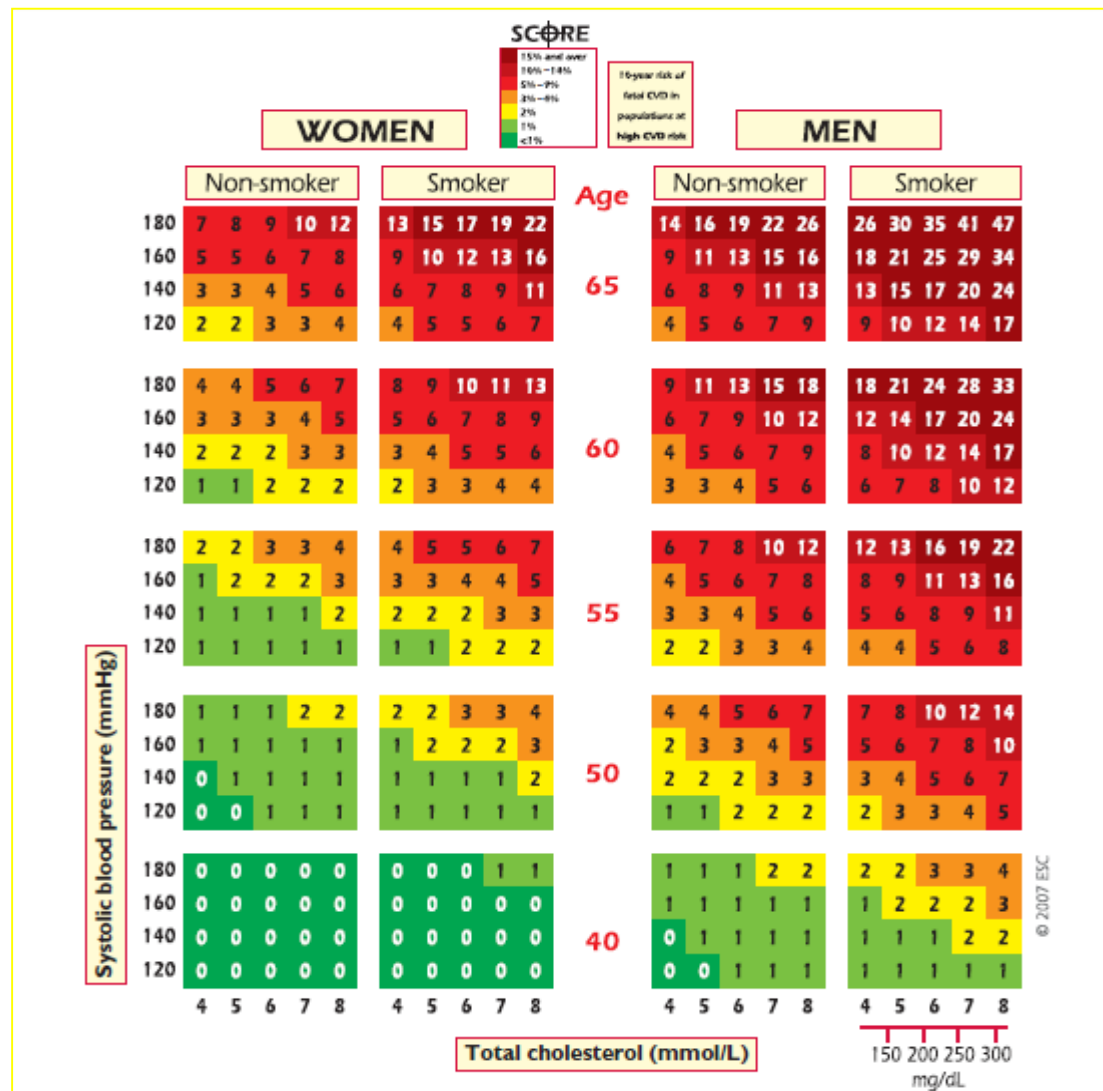
- Evaluate the total CV risk of the subject
- Involve the patient with decisions on CV risk management
- Identify the LDL-C target for that risk level
- Calculate the percentage reduction of LDL-C required to achieve that goal
- Choose a statin that, on average, can provide this reduction
- Since the response to statin treatment is variable, up-titration to reach target is mandatory
- If the statin cannot reach the goal, consider drug combinations.

Valutazione del rischio CV: tabelle SCORE

Calcolo dello SCORE: sono considerati i fattori di rischio principali quali:

- Ipertensione
- Ipercolesterolemia
- Tabagismo
- Sesso
- Età

* Le tabelle SCORE inoltre differiscono anche in base al rischio cv generale del Paese considerato



Pazienti a rischio elevato: tabelle SCORE

- Singolo fattore di rischio elevato (come ipercolesterolemia grave oppure ipertensione severa)
- Diabete Mellito (senza altri fattori di rischio oppure segni di danno d'organo)
- Insufficienza renale cronica (GFR < 59 > 30 mL/min/1.73 m²)
- Score calcolato tra 5% e 10%

Pazienti a rischio molto elevato: tabelle SCORE

- Coronaropatia documentata (test di immagine positivi, pregresse SCA, pregresse rivascolarizzazioni, arteriopatia periferica, pregressi stroke ischemici)
- Diabete Mellito (con associato uno o più fattori di rischio oppure segni di danno d'organo)
- Insufficienza renale cronica (GFR < 30 mL/min/1.73 m²)
- Score calcolato > 10%

Table 3 Intervention strategies as a function of total CV risk and LDL-C level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
risk	consider drug ^a	consider drug ^a	intervention	intervention	intervention
Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug ^a	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A	I/A

Terapia farmacologica in:

- Pazienti a rischio molto elevato da LDL > 70 mg/dL
- Pazienti a rischio elevato per LDL > 100 mg/dL
- Pazienti a rischio intermedio se LDL persistono > 100 mg/dL nonostante la correzione degli stili di vita a rischio
- Pazienti a basso rischio se LDL > 190 mg/dL nonostante la correzione dello stile di vita

^aIn patients with MI, statin therapy should be considered irrespective of LDL-C levels.^{13,14}

^aClass of recommendation

^bLevel of evidence. References to level A: 15–41.

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; MI = myocardial infarction.

Recommendations for treatment targets for LDL-C

Recommendations	Class	Level
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes *, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level $\geq 10\%$) the LDL-C goal is < 1.8 mmol/L (less than ~ 70 mg/dL) and/or $\geq 50\%$ LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A
In patients at MODERATE to HIGH risk (SCORE level $\geq 5\%$ to $< 10\%$), a goal of < 2.6 mmol/L (less than ~ 100 mg/dL) should be considered.	IIa	A
In subjects at MODERATE risk (SCORE level > 1 to $\leq 5\%$) an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (less than ~ 115 mg/dL) should be considered.	IIa	C

Strategia "treat to target"

* over the age of 40 with one or more other CVD risk factor(s) or target organ damage

** Except those at very high risk

Riduzione del colesterolo e dosaggi di statine: strategia treat to target

Riduzione C-LDL (%)	Atorvastatina (mg)	Fluvastatina (mg)	Lovastatina (mg)	Pravastatina (mg)	Rosuvastatina (mg)	Simvastatina (mg)
>40	>20	-	-	-	>5	>40
30-40	10	80	40/80	-	-	20
20-30	-	40	10/20	20/40	-	10
<20	-	20	-	10	-	-

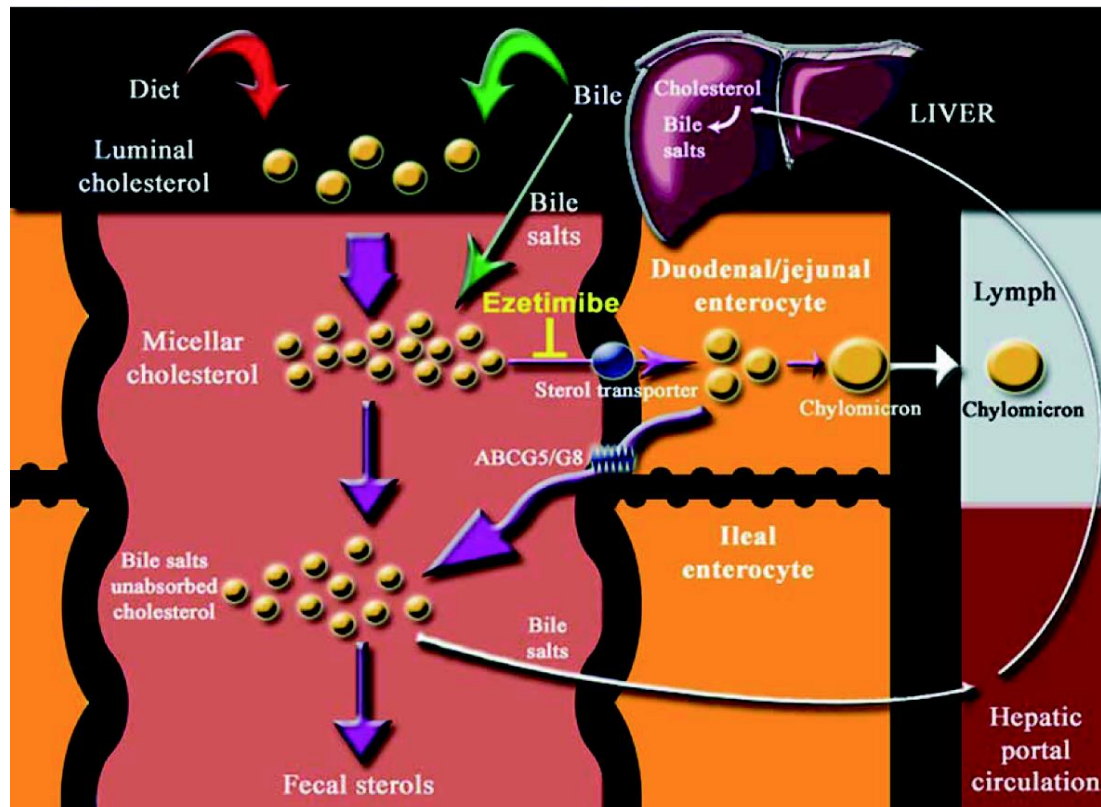
Modificata da Weng et al.³¹.

Schema

- 1) Trattamento con STATINE e aderenza alla terapia → la “frontiera dell’alto rischio cardiovascolare e della prevenzione secondaria di eventi”
- 2) **Farmaci alternativi e nuove frontiere in tema di controllo della COLESTEROLEMIA**
- 3) Nutraceutica → la frontiera del “basso rischio”

Ezetimibe

- Ezetimibe inhibits Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein
 - located primarily on the epithelial brush border of the GI tract
 - resulting in **reduced cholesterol absorption**



Terapia di associazione: Ezetimibe

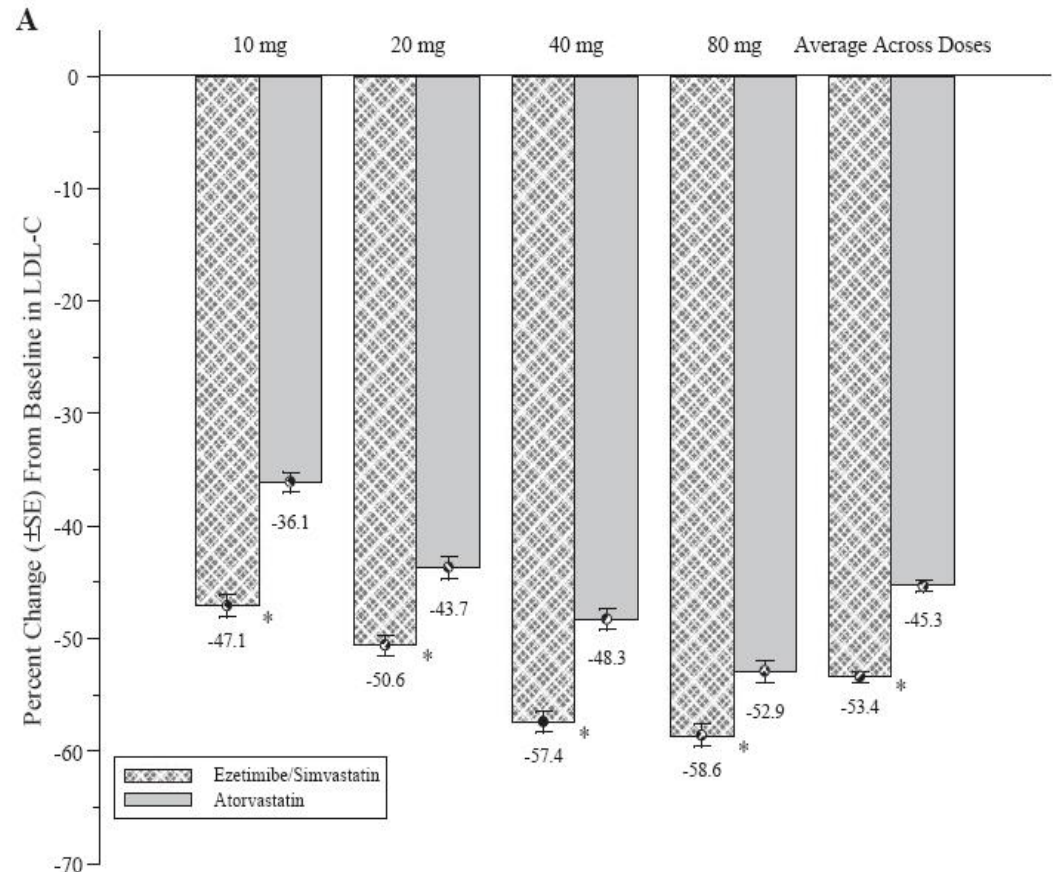
- When added to statin, produces ~20% further reduction in LDL-C
- Two recent human genetic analyses have correlated polymorphisms in NPC1L1 with lower levels of LDL-C and lower risk of CV events*

Studio VYMET :

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco; 4 gruppi paralleli: E/S (10/20 mg) vs Atorvastatina (10 – 20 mg) e E/S (10/40 mg) vs Atorvastatina 40 mg.

Rand: 1128 pazienti

ipercolesterolemici con sindrome metabolica. Follow up 6 w



Cannon et al.

- **To date, no lipid-modifying therapy added to statins has been demonstrated to provide a clinical benefit**
 - **Fibrates, niacin, CETP inhibitors**



**IMProved Reduction of Outcomes:
Vytorin Efficacy International Trial**

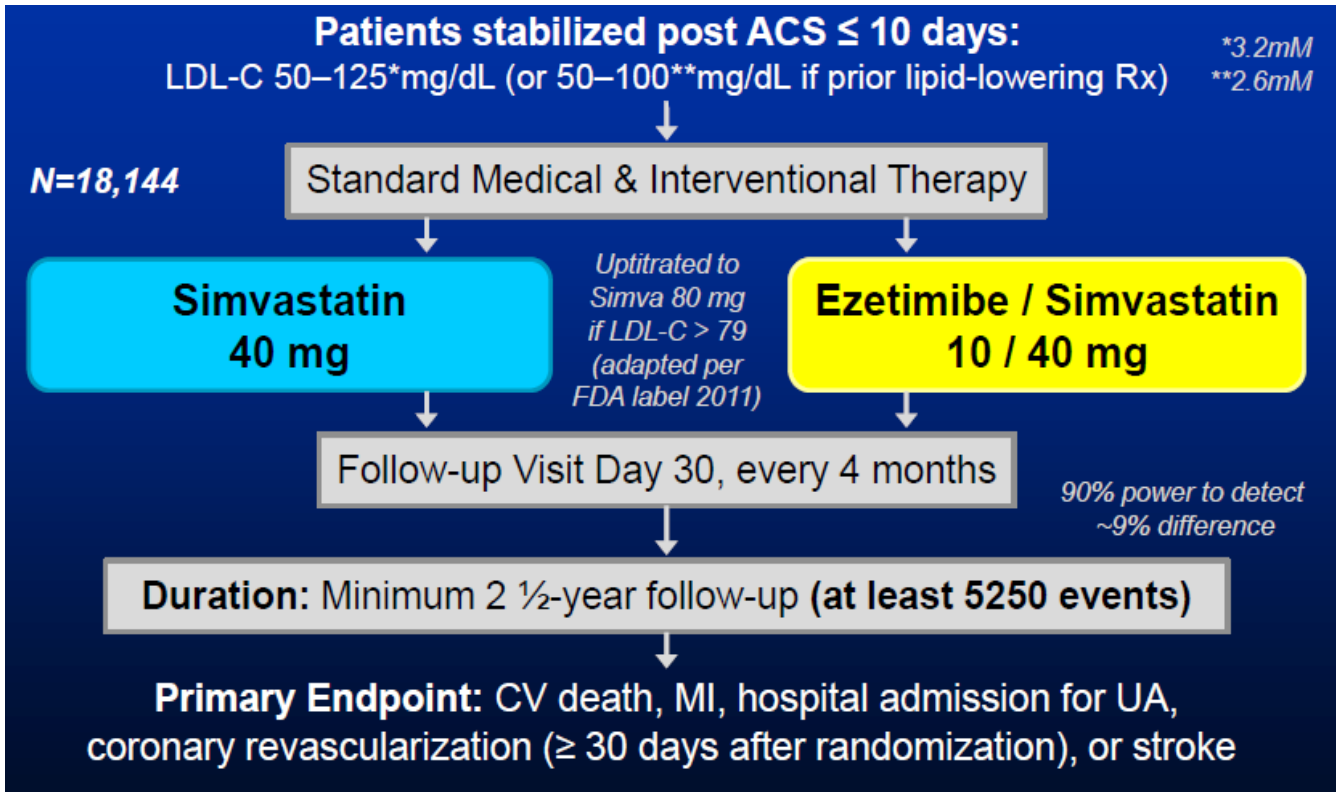
A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Establish the Clinical Benefit and Safety of Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin Tablet) vs Simvastatin Monotherapy in High-Risk Subjects Presenting With Acute Coronary Syndrome....

Goals

IMPROVE-IT: First large trial evaluating clinical efficacy of combination EZ/Simba vs. simvastatin (i.e., the addition of ezetimibe to statin therapy):

- **Does lowering LDL-C with the non-statin agent ezetimibe reduce cardiac events?**
- **“Is (Even) Lower (Even) Better?” (estimated mean LDL-C ~50 vs. 65mg/dL)**
- **Safety of ezetimibe**

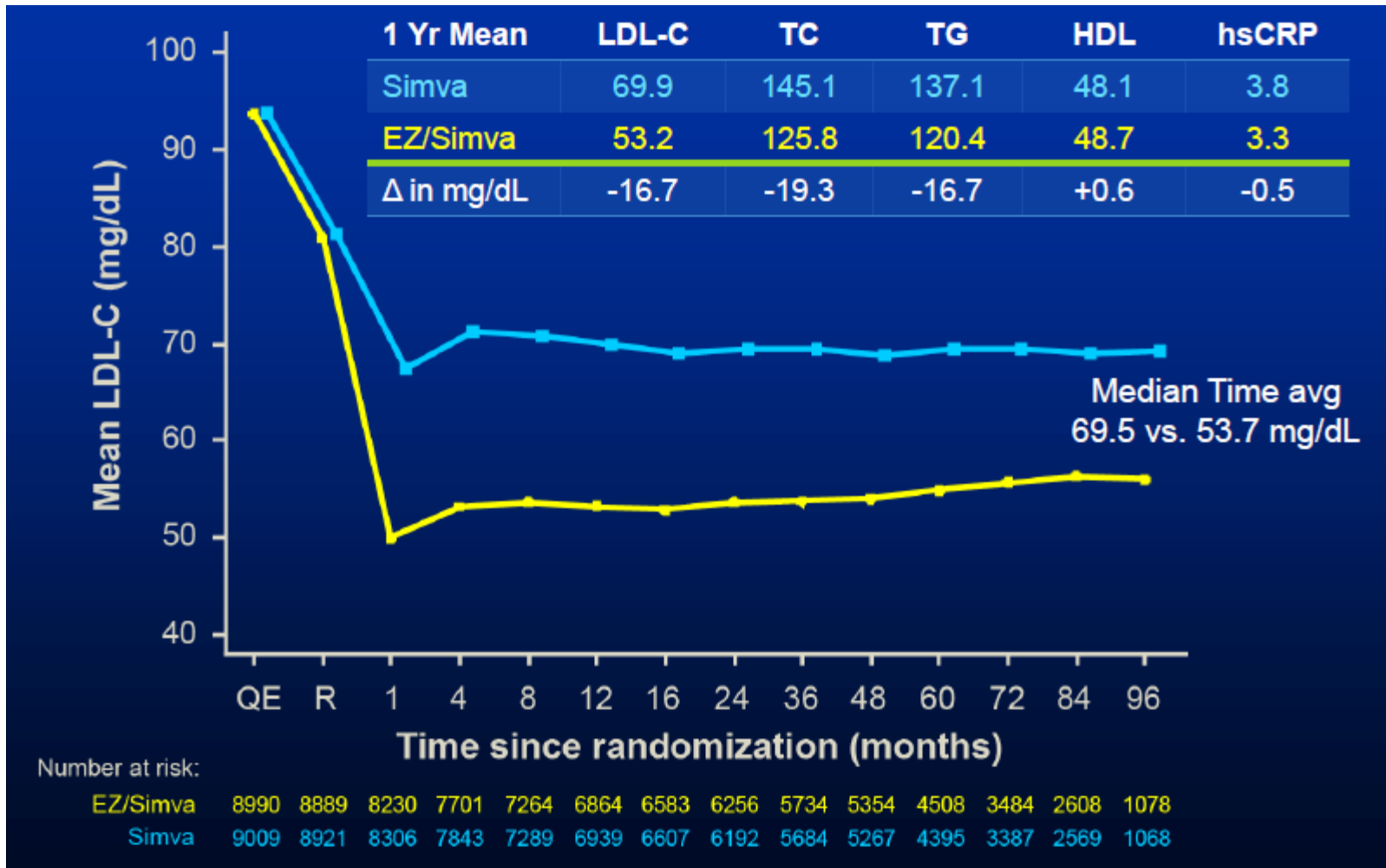
IMPROVE-IT



- Inclusion Criteria:**
- Hospitalization for STEMI, NSTEMI/UA < 10 days
 - Age ≥ 50 years, and ≥ 1 high-risk feature:
 - New ST chg, + troponin, DM, prior MI, PAD, cerebrovasc, prior CABG > 3 years, multivessel CAD
 - LDL-C 50-125 mg/dL (50–100 mg/dL if prior lipid-lowering Rx)

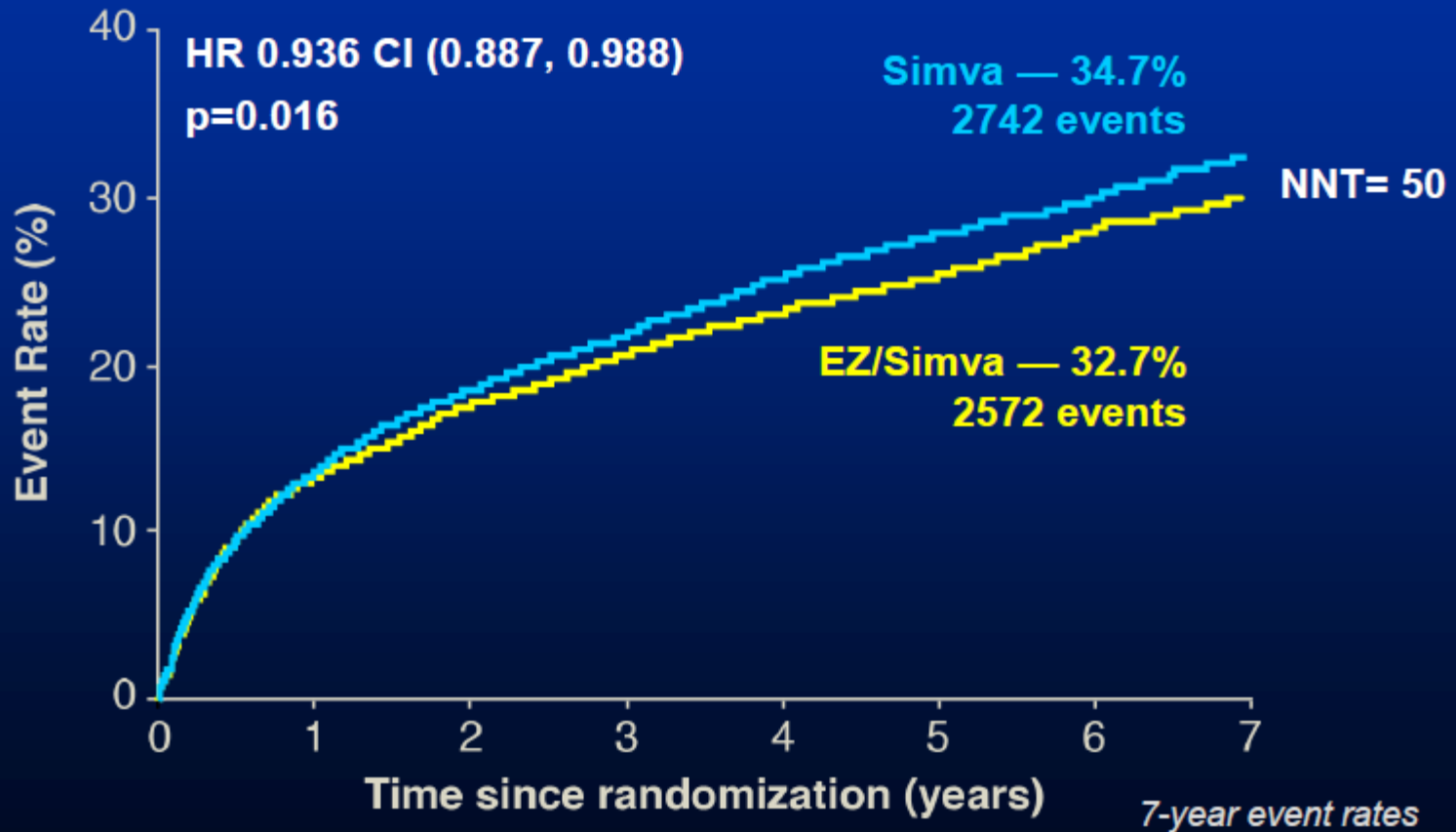
- Major Exclusion Criteria:**
- CABG for treatment of qualifying ACS
 - Current statin Rx more potent than simva 40mg
 - Creat Cl < 30mL/min, active liver disease

LDL-C and Lipid Changes

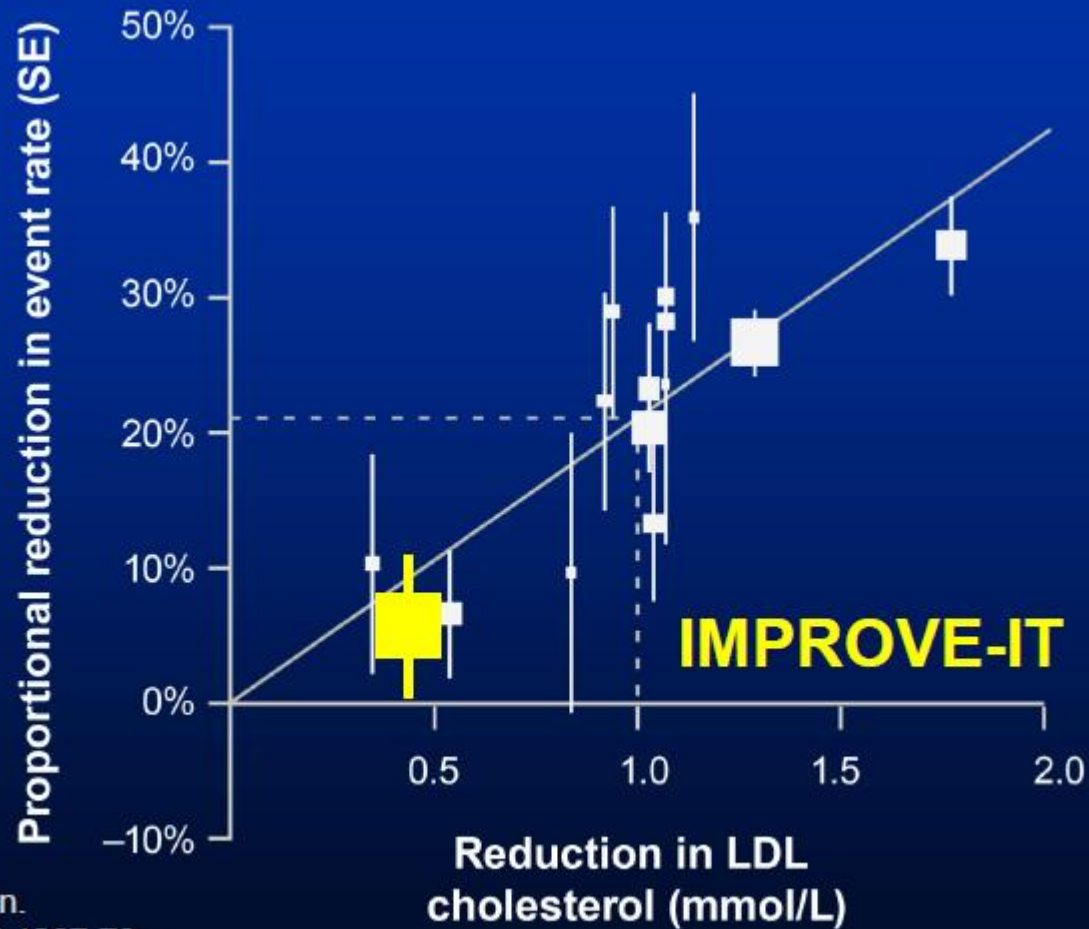


Primary Endpoint — ITT

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥ 30 days), or stroke



IMPROVE-IT vs. CTT: Ezetimibe vs. Statin Benefit



CTT Collaboration.
Lancet 2005; 366:1267-78;
Lancet 2010;376:1670-81.

Anti-PCSK9 ...

Targeting the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 for the Treatment of Dyslipidemia and Atherosclerosis

Daniel Urban, MD, Janine Pöss, MD, Michael Böhm, MD, Ulrich Laufs, MD
Homburg/Saar, Germany

PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine, che agisce mediante legame all'LDLR, **accelerandone la degradazione lisosomiale e riducendone, quindi, la densità recettoriale sulla superficie degli epatociti** → questo aumenta la quota di LDL circolanti riducendone la captazione epatica ; anche sull'orletto a spazzola intestinale è espresso e ha lo stesso effetto: riduce l'assorbimento di lipidi

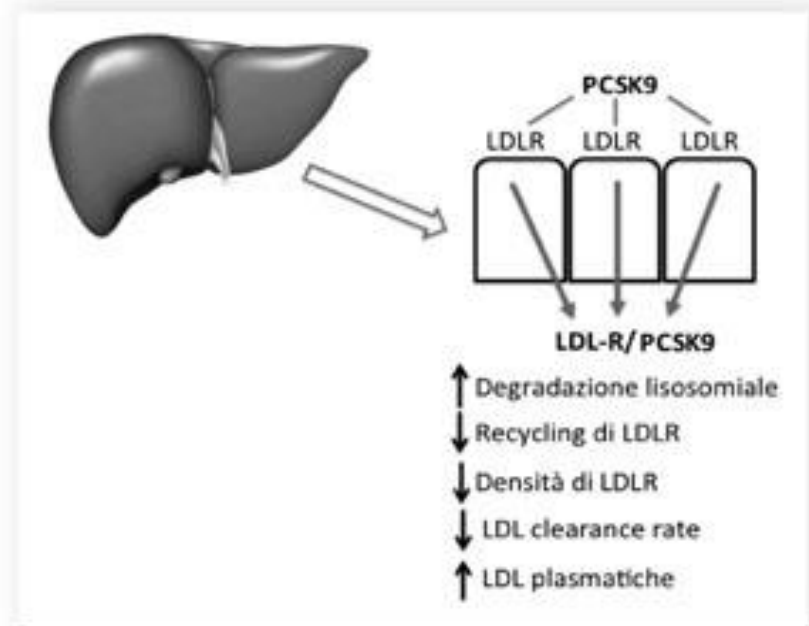


Figura 1. Meccanismo d'azione di PCSK9. PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine che, legandosi al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR), ne accelera la degradazione lisosomiale, riducendo quindi la densità recettoriale sulla superficie degli epatociti.

Targeting the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 for the Treatment of Dyslipidemia and Atherosclerosis

Table 1 LDL-Independent Effects of PCSK9

LDL-Independent Effect	Molecular Mechanism	Ref. #
Inflammation	In mice, lipopolysaccharide-induced inflammation is associated with enhanced expression of PCSK9.	33
	siRNA-mediated knockdown of PCSK9 in human macrophages attenuates oxLDL-induced I κ B- α degradation and Nf- κ B nuclear translocation.	34
	PCSK9 gain-of-function mutation D374Y reduces expression of stress response genes and specific inflammatory pathways in HepG2 cells.	38
Endothelial apoptosis	Knockdown of PCSK9 by siRNA reduces oxLDL-induced endothelial apoptosis by altering the Bcl-2/Bax ratio and by inhibiting the activation of both caspase-9 and -3.	39
Blood pressure regulation	Transfection of epithelial cells with PCSK9 reduces expression of cell surface ENaC.	41
Glucose metabolism	In mice, gene inactivation of PCSK9 reduces insulin levels, resulting in glucose intolerance, which is associated with malformation, apoptosis, and inflammation of pancreatic islets.	43
Adipogenesis	PCSK9 limits murine adipogenesis via regulation of adipose VLDLR levels.	45

Bax = Bcl-2-associated X protein; Bcl-2 = B-cell lymphoma 2; ENaC = Epithelial (Na⁺) channel; I κ B- α = inhibitor of nuclear factor kappaB alpha; LDLR = low-density lipoprotein receptor; Nf- κ B = nuclear factor kappaB; oxLDL = oxidized LDL; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; siRNA = small interfering RNA; VLDLR = very low-density lipoprotein receptor.

STUDI CLINICI DI FASE III in corso sugli inibitori di PCSK9

Tabella 2. Studi di fase III in corso su anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

Studio	Trattamento	N. pazienti	Criteri di inclusione	Outcome	Fine dello studio
ODYSSEY (NCT01663402)	Alirocumab o placebo	18 000	Pregressa SCA C-LDL >70 mg/dl Terapia con statine ad alta efficacia	Morte cardiaca ischemica, infarto o ictus non fatali ed angina instabile che richieda ospedalizzazione	2018
FOURIER (NCT01764633)	Evolocumab o placebo	22 500	Pregresso evento CV ed elevato rischio residuo C-LDL >70 mg/dl Terapia con statine ad alta efficacia	Morte cardiaca, infarto non fatale ed ospedalizzazione per angina instabile, ictus o rivascolarizzazione coronarica	2017
SPIRE-1 (NCT01975376)	Bococizumab o placebo	12 000	Pregresso evento CV o in prevenzione primaria ad alto rischio C-LDL 70-100 mg/dl Dosi massime di statine	Morte CV, infarto o ictus non fatali o angina instabile che richieda ospedalizzazione urgente	2017
SPIRE-2 (NCT01975389)	Bococizumab o placebo	6300	Pregresso evento CV o in prevenzione primaria ad alto rischio C-LDL >100 mg/dl Dosi massime di statine o altri ipolipemizzanti se intolleranti	Morte CV, infarto o ictus non fatali o angina instabile che richieda ospedalizzazione urgente	2017

C-LDL, colesterolo LDL; CV, cardiovascolare; SCA, sindrome coronarica acuta.

Molecole in commercio e in fase di studio

- **Sanofi (Regeneron)**
 - **Alirocumab (Ab monoclonale)**
(inibitore PCSK9) (Praluent)
- **Amgen**
 - **Evolocumab (Ab monoclonale)**
(inibitore PCSK9) (Repatha)
- **Pfizer**
 - **Bocucizumab (Ab monoclonale)**
(inibitore PCSK9) (non in commercio)

Indicazioni di Evolocumab e Alirocumab

- **Evolocumab** and **Alirocumab** are indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:
 - - in combination with a statin or statin with other lipid lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin
 - - alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contra-indicated

Utilizzo pratico di antiPCSK9

Evolocumab (Repatha)

- **Subcutaneous injection**

- 140 mg every two weeks

- 420 mg once a month (starting dose)

- In HoFH, the initial recommended dose is 420 mg once a month; if an adequate LDL-lowering response is not achieved after 12 months in these patients, physicians have the option of increasing the dose to 420 mg every weeks

Alirocumab (Praluent)

- **Subcutaneous injection**

- 75 or 150 mg every two weeks

Terapie geniche : PER IPERCOLESTEROLEMIE a trasmissione MENDELIANA

- **L'Ipercolesterolemia Familiare (FH) è una malattia genetica mendeliana che in omozigosi (HoFH) è molto rara, mentre in eterozigosi (HeFH) è decisamente più frequente, ma non sempre riconosciuta. La conseguenza porta ad un numero aumentato e precoce di eventi quali morte improvvisa, infarto ed angina.**
- **HeFH: 350.000 individui**
- **HoFH: prevalenza 1:160.000-1:300.000**

FH: Ipercolesterolemia FAMILIARE

Mutazione di vario tipo del gene che codifica per il recettore LDL (glicoproteina transmembrana), responsabile della rimozione dal plasma dei 2/3 circa delle LDL circolanti.

Forma eterozigote: 50% dei recettori funzionanti (frequenza 1/500 soggetti sani; valori di colesterolemia nell'adulto tra 280 e 500 mg/dl, nel bambino tra 180 e 300 mg/dl).

Forma omozigote: assenza dei recettori (frequenza 1/1.000.000 soggetti sani; valori di colesterolemia tra 600 e 1.000 mg/dl).

Terapia dell'ipercolesterolemia familiare

- **Bambini < 14 anni**

- Statine (in base alle evidenze dei trials)
- Ezetimibe
- Resine sequestranti gli acidi biliari
- Terapia di combinazione

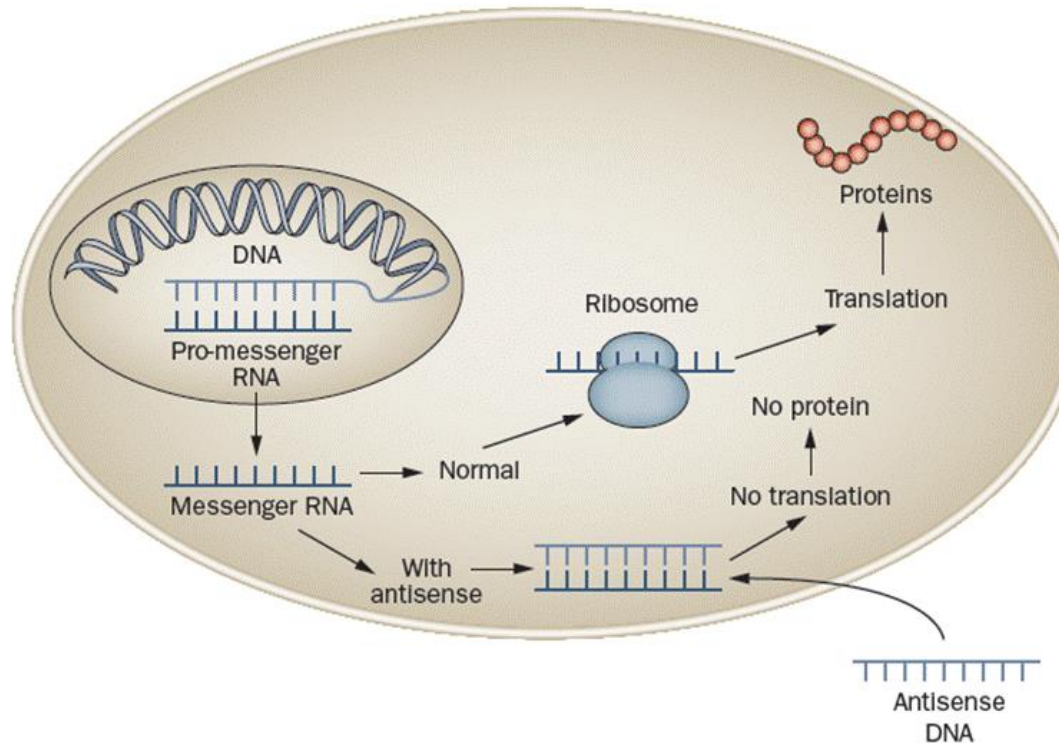
- **Adulti ed adolescenti**

- Statine ad alta efficacia ed alla massima dose tollerata
- Ezetimibe
- Resine sequestranti gli acidi biliari
- Fibrati (se trigliceridi elevati)
- LDL-afèresi (HoFH: tutti; HeFH: con CHD e resistenti al trattamento)
- Nuove terapie (inibitori PCSK9, MTP, antisenso di Apo B)

- **Genzyme**

- **Mipomersen (inibitore antisense di Apo B)**

- (Kynamro)**

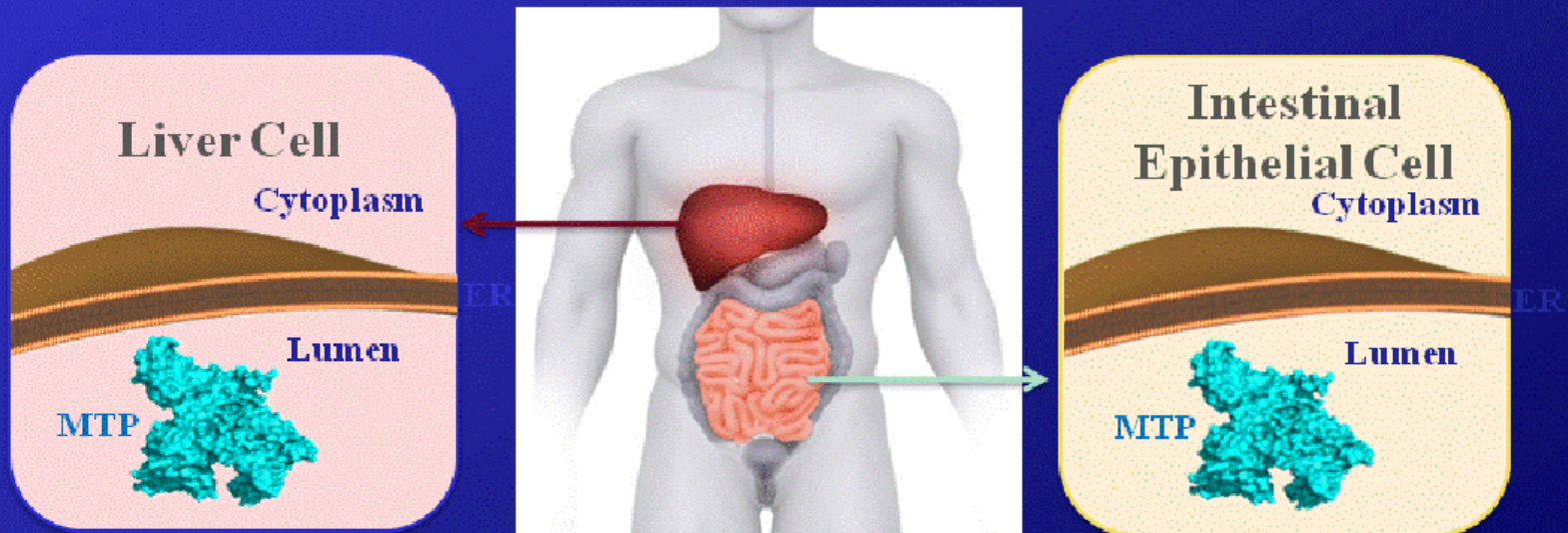


- **Aegerion**

- **Lomitapide (inibitore MTP)**

- (Lojuxta)**

- MTP is an intracellular lipid-transfer protein found in the lumen of the endoplasmic reticulum (ER) responsible for binding and shuttling individual lipid molecules between membranes
- Normal concentrations and function of MTP are necessary for the proper assembly and secretion of apo B-containing lipoproteins in the liver and intestines



- 1) Trattamento con STATINE e aderenza alla terapia → la “frontiera dell’alto rischio cardiovascolare e della prevenzione secondaria di eventi”
- 2) Farmaci alternativi per il controllo della COLESTEROLEMIA
- 3) Nutraceutica → la frontiera del “basso rischio”

**Come si INSERISCONO i nutraceutici nell'ambito della
terapia ipolipemizzante?**

NOTA 13 AIFA: PRESCRIVIBILITA' della terapia con STATINE

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

.1) dislipidemie familiari

▣ **2) in soggetti a rischio elevato e molto elevato** di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 5 e 10% secondo SCORE) (prevenzione primaria)- prevenzione secondaria in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete

▣ **indotta da farmaci** (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

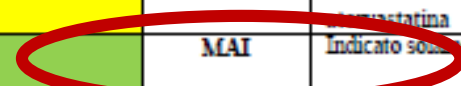
▣ in pazienti con **insufficienza renale cronica moderata o severa**

e.....NEI PAZIENTI CON RCV < 5%???

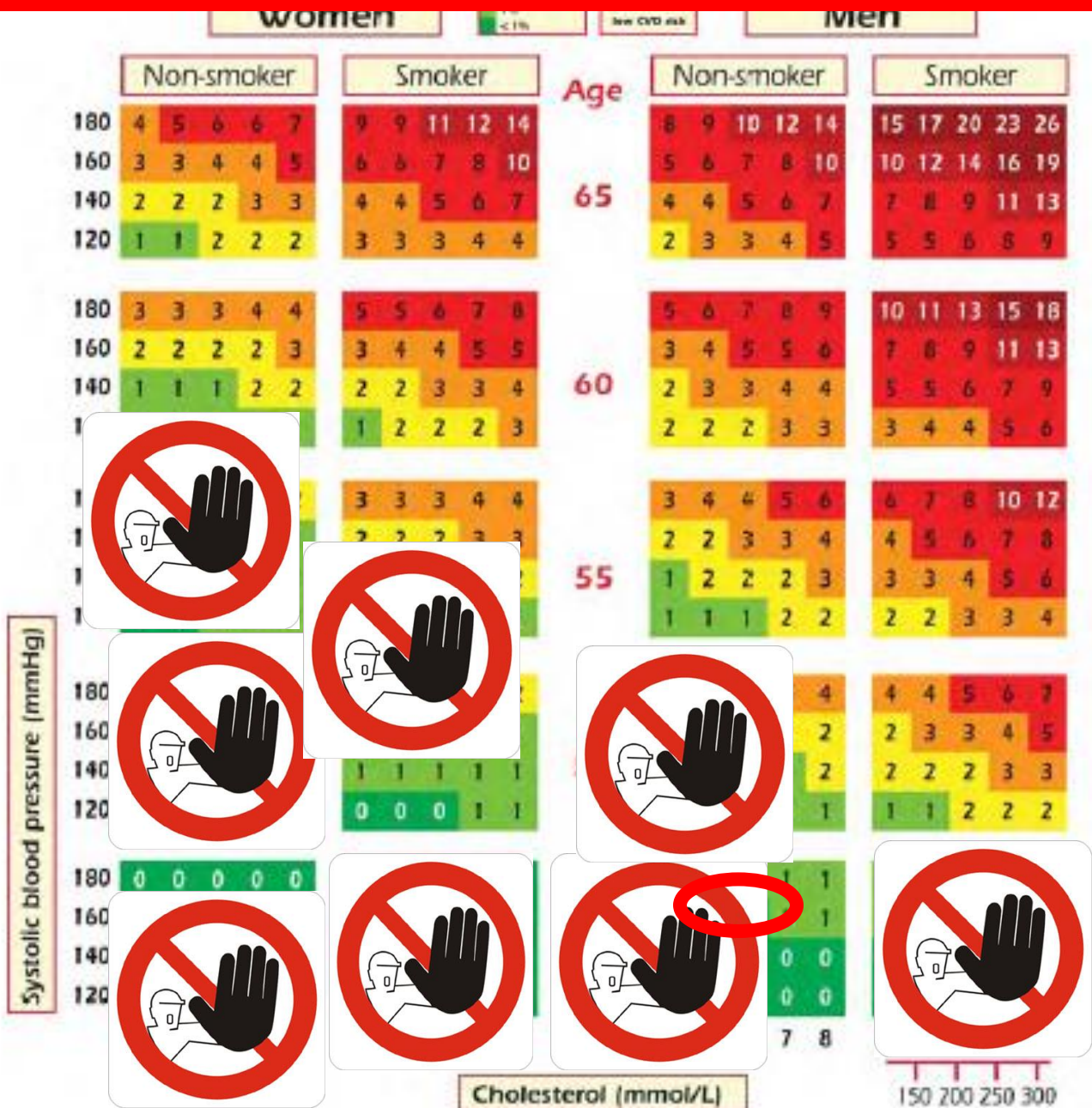
▣ **Novità della nota 13 ultima versione del 2013:
ULTERIORE divisione in 3 classi...**

Le indicazioni della nota 13 sulla rimborsabilità delle statine

Quale paziente (livello di rischio decrescente)	Quando possibile prescrivere SSN	Quale farmaco
<ul style="list-style-type: none"> - score >10% -malattia coronarica/bypass aorto coronarico -stroke ischemico, -arteriopatie periferiche, -pregresso infarto, -diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) -IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²). 	<p>Colesterolo LDL > 70 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 70 mg/dl)</p>	<p>atorvastatina⁵ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina rosuvastatina <i>nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine</i></p> <p>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) -In caso d'intolleranza a tutte le statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia -Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (>40 mg).</p>
<ul style="list-style-type: none"> - risk score ≥5% e < 10% -dislipidemie familiari -ipertensione severa -diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, -IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). 	<p>Colesterolo LDL > 100 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 100 mg/dl)</p>	<p>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p> <p>-Se necessaria riduzione LDL > 50% preferire atorvastatina -In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto rosuvastatina o ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) -In caso d'intolleranza a tutte le statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia</p>
Risk score 4%-5%	<p>Colesterolo LDL > 115 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 115 mg/dl)</p>	<p>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p>
Risk score 2%-3%	<p>Colesterolo LDL > 130 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 130 mg/dl)</p>	<p>Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi</p> <p>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina rosuvastatina</p>
Risk score ≤ 1	MAI	Indicato solamente la modifica dello stile di vita.



Paziente di 47 anni , iperteso con valori di PAS tra 140 e 150 e valori di LDL colesterolo attorno a 190 mg/dl..... ???



**NON
RIMBORSABILE**

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Dietary supplements and functional foods

There are many functional foods and dietary supplements that are currently promoted as beneficial for people with dyslipidaemia or for reducing the risk of CVD. Some of these products have been shown to have potentially relevant functional effects but have not been tested in long-term clinical trials, and should therefore be utilized only when the available evidence clearly supports their beneficial effects on plasma lipid values and their safety. Based on the available evidence, foods enriched with phytosterols (1–2 g/day) may be considered for individuals with elevated TC and LDL-C values in whom the total CV risk assessment does not justify the use of cholesterol-lowering drugs.⁹⁹

NUTRACEUTICO:

**Nutri-
tional**



**Farma-
ceutical**



«Prodotto isolato o purificato da alimenti, venduto sotto forma di medicinale e non associato a un alimento, che abbia benefici fisiologici dimostrati o fornisca una protezione contro le malattie croniche. Sono definiti anche *alimenti funzionali* o *farma-alimenti*, o *alimenti-farmaco*



Un nutraceutico per essere definito efficace deve avere una potenza farmacologica che superi la varianza spontanea del parametro che si vuole modificare.»

RUOLO DEI NUTRACEUTICI nella TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

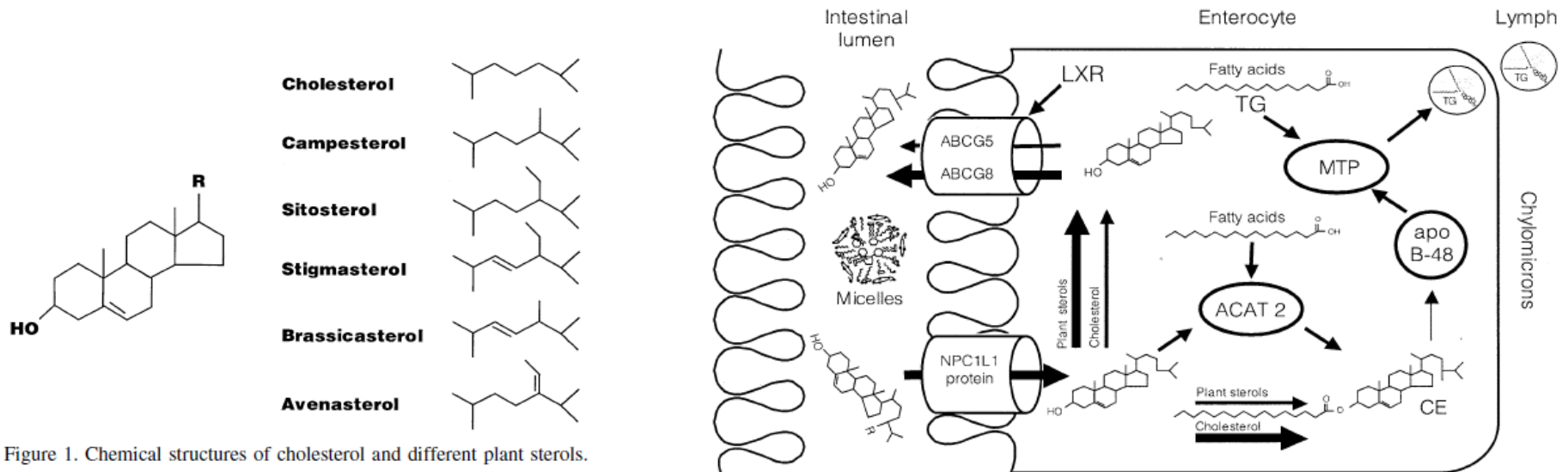
	Effetto Ipolipemizzante <u>ipotizzato</u>	Meccanismi di azione <u>ipotizzati</u>	STUDI RANDOMIZZATI	TRIALS CLINICI
Policosanoli	- 25% LDL	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi)	SI/NO	NO
Polifenoli	-25%LDL, -40% TG	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi , ACAT2, MTP)	NO	NO
Aglio	-9%LDL	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi) Inibizione ASSORBIMENTO INTESTINALE	NO	NO
Probiotici	-40% LDL	Inibizione ASSORBIMENTO INTESTINALE	NO	NO
<u>Steroli vegetali</u>	-5-15% LDL	Inibizione ASSORBIMENTO INTESTINALE	SI	NO
<u>Berberina</u>	-25% LDL, -35% TG	Inibizione SINTESI (Anti PCSK9)	SI	NO
<u>Riso rosso fermentato</u>	-20-30% LDL	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi)	SI	SI

1: Fitosteroli o steroli vegetali

Food & Nutrition Research 2008

Cholesterol and Plant Sterol Absorption: Recent Insights

Klaus von Bergmann, MD,* Thomas Sudhop, MD, and Dieter Lütjohann, PhD



1) Inibizione competitiva nella produzione di MICELLE

2) Recenti evidenze: inibizione di NPC1L1 e aumento di ABCG5 e ABCG8

La riduzione dell'assorbimento intestinale e del pool epatico del colesterolo comporta l'aumento del LDL-Recettore e quindi l'aumentata captazione di LDL con riduzione dei livelli circolanti

Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials

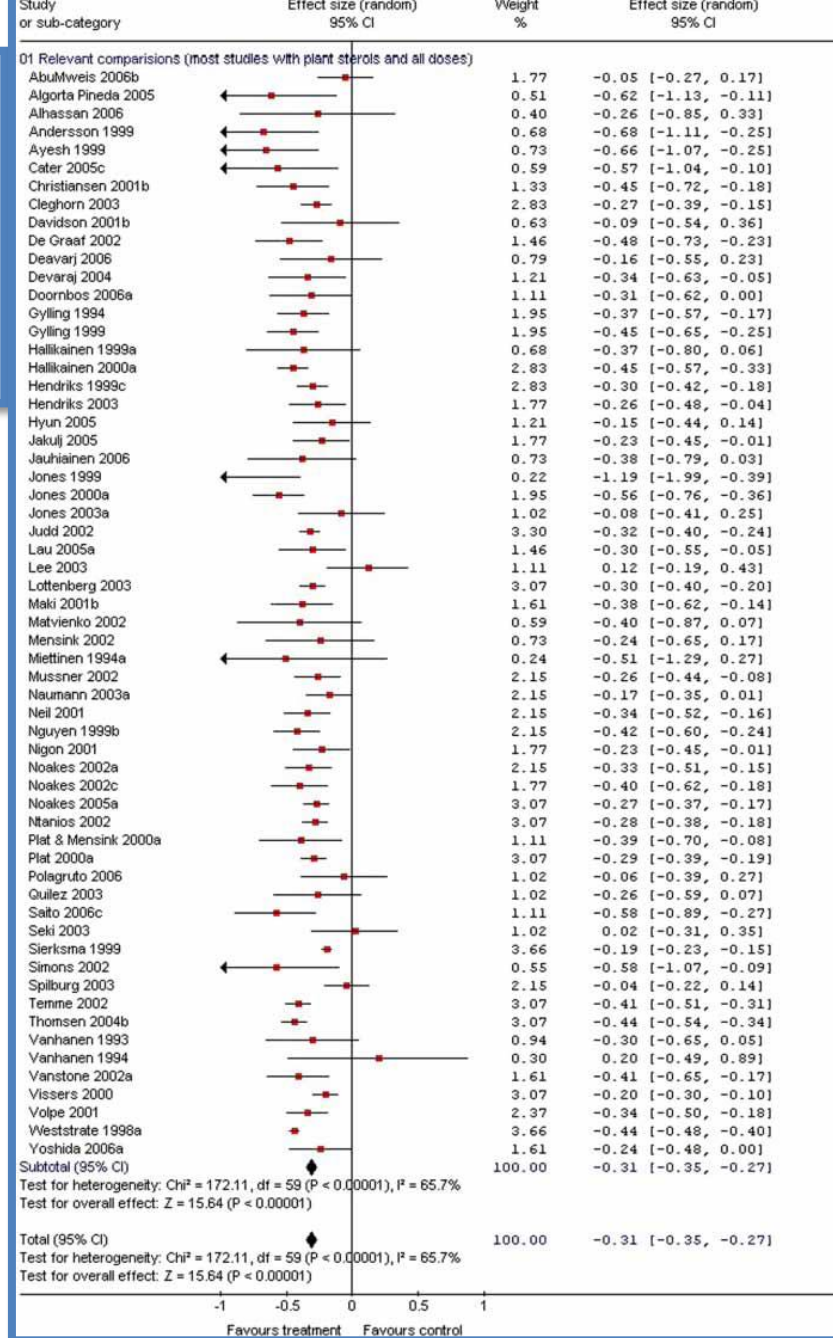
Suhad S. AbuMweis¹, Roula Barake¹ and Peter J.H. Jones²

¹School of Dietetics and Human Nutrition, McGill University, Quebec, Canada (SSA and RB); ²Richardson Centre for Functional Foods and Nutraceuticals, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

I fitosteroli sono spesso stati aggiunti a vari alimenti nel tentativo di ottenere composti ipocolesterolemizzanti, e da metanalisi da studi pubblicati risulta :

“The daily consumption of 2 g of phytosterols can effectively lower TC and LDL-C by 7–10% in humans, with little or no effect on HDL-C and TG levels when consumed with the main meal”-

European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818



2. Ipolipemizzanti: Riso rosso fermentato

- Rappresenta il prodotto della fermentazione del comune riso da cucina (*Oryza Sativa*) da parte del lievito *Monascus Purpureus*. I prodotti di tale fermentazione sono definite Monocoline, tra cui spicca la Monocolina K (Lovastatina), una statina naturale (non di sintesi).



- La Monocolina presenta una efficacia ipocolesterolemizzante che si attesta attorno a una riduzione del **17 – 29% del Col Tot e 24 – 40% del Col LDL a seconda dei dosaggi (20 mg – 80 mg die).** TALE EFFICACIA è DOCUMENTATA IN STUDI CLINICI RANDOMIZZATI E TRIALS

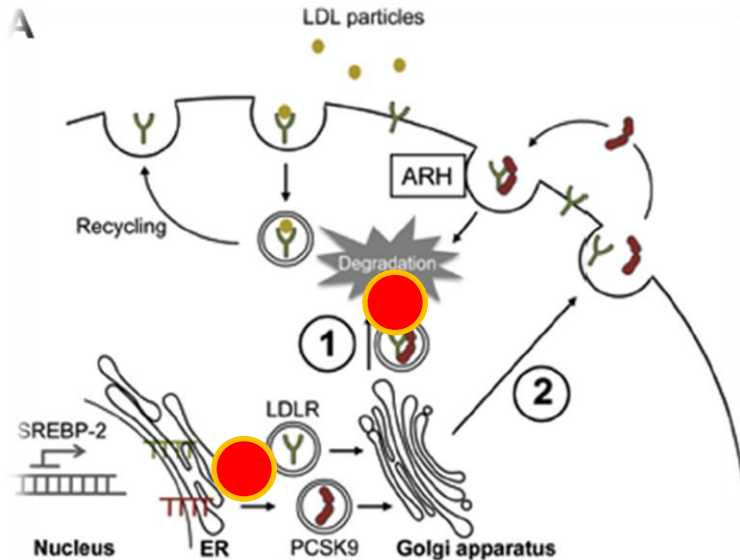
QUALI DIFFERENZE ci SONO TRA LE STATINE NATURALI E QUELLE DI SINTESI???

3. Ipolipemizzanti: Berberina

Meccanismi ipotizzati: INIBIZIONE SINTESI EPATICA ATTRAVERSO AUMENTO DELLA CAPTAZIONE PLASMATICA

-Stabilizzazione m-RNA di LDL-R.

-Riduzione della degradazione di LDL-r (inibizione di PCSK9) che le statine al contrario tendono a promuovere



Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells

Jamie Cameron, Trine Ranheim, Mari Ann Kulseth, Trond P. Leren, Knut Erik Berge*

Medical Genetics Laboratory, Department of Medical Genetics, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway

Received 14 November 2007; received in revised form 30 January 2008; accepted 9 February 2008

Available online 15 February 2008

Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy

Wei-Jia Kong^{a,1}, Jin Wei^{b,1}, Zeng-Yan Zuo^a, Yue-Ming Wang^a, Dan-Qing Song^a, Xue-Fu You^a, Li-Xun Zhao^a, Huai-Ning Pan^b, Jian-Dong Jiang^{a,*}

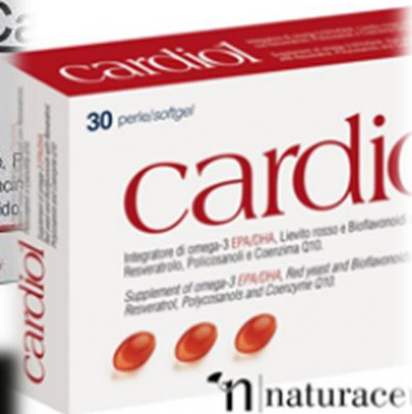
^aDepartment of Pharmacology, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China



HarDoctor News, il Blog di Carlo Cottone



Nei preparati commerciali queste molecole sono spesso -COMBinate TRA LORO -COMBinate AD ALTRI COMPOSTI CON ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE



E' appropriato prescrivere «il» nutraceutico efficace, validato e sicuro, in tutti i casi in cui vi è:

- ✓ **Basso livello di rischio CVD**
- ✓ **«Resistenza» al cambiamento delle abitudini di vita**
- ✓ **In supporto alla adesione ad una dieta corretta per necessità psicologica del soggetto trattato di vedere e mantenere i risultati del suo impegno**
- ✓ **«Resistenza» al trattamento farmacologico**
- ✓ **«Intolleranza» al trattamento farmacologico**
- ✓ **Scarsa adesione e timore di assunzioni del farmaco.**
- ✓ **Necessità di aumentare l'efficacia del trattamento farmacologico senza aumentare il dosaggio e il numero di somministrazioni**

Original Research

Efficacy of a combination of natural lipid-lowering and antioxidant agents in hypercholesterolaemic patients

Riccardo Raddino, Paolo Della Pina, Mara Gavazzoni, Elio Gorga,

Obiettivo dello studio:

Valutare la differenza tra due combinazioni di principi naturali (nutraceutici)

in termini di :

-effetto ipolipemizzante

-effetto vascolare: antinfiammatorio e di miglioramento della funzione endoteliale.

RISPETTO ALLA SOLA DIETA

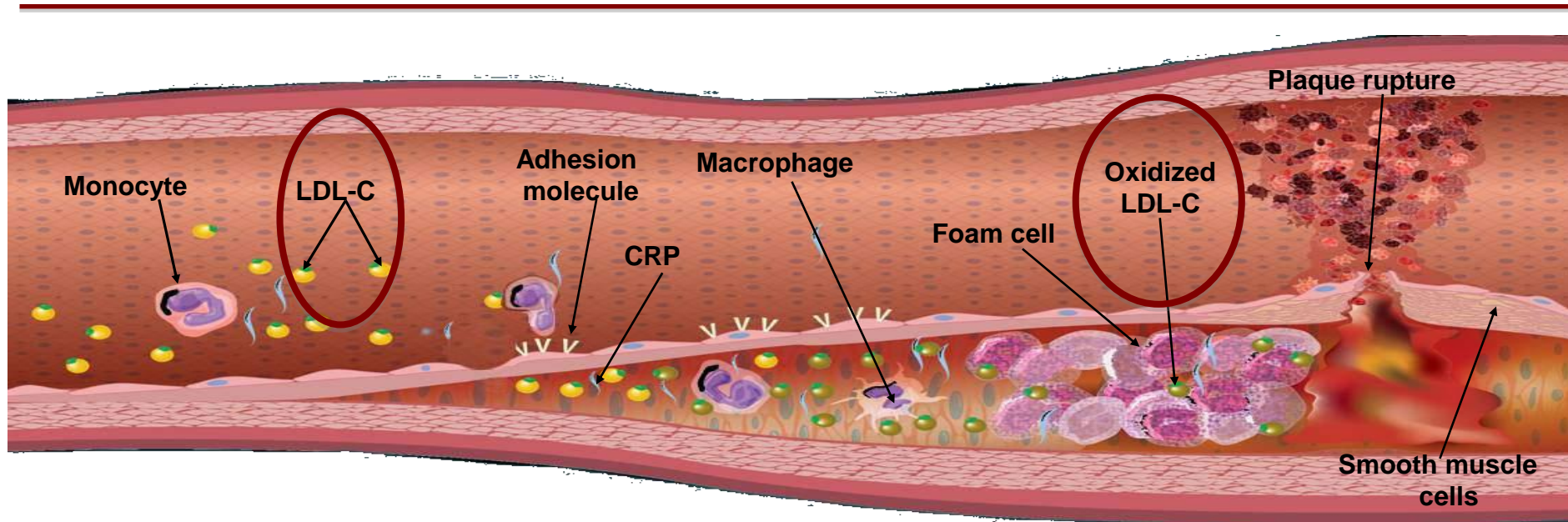
EFFECTS OF TWO DIFFERENT COMBINATIONS OF POLICOSANOLS, RED YEAST RICE, PHYTOSTEROLS, EXTRAMEL[®] AND POLYPHENOLS IN LIPID LOWERING AND ENDOTHELIAL PROTECTION: PROSPECTIVE IN CARDIOVASCULAR PRIMARY PREVENTION

Riccardo Raddino, Gorga Elio, Gavazzoni Mara, Sciatti Edoardo,
Regazzoni Valentina, Trichaki Eleftheria, and Metra Marco

CONCLUSIONS

Our data suggest for the first time that natural formulations can have a cardiovascular effect that go beyond the mere lipid reduction. The evidence of an improvement of endothelial function, moreover in patients without overt atherosclerotic vascular disease, is the proof that much more can and should still be done in the field of primary prevention of ischemic cardiovascular disease. If confirmed, these results could lead to an increased utilization of natural compounds, burdened by significantly lower incidence of side effects. The confirmation of our hypothesis of a synergic effect between natural statins and anti-oxidant and anti-inflammatory substances support the approach to dyslipidemic, low short-term cardiovascular risk patients with a combination of this natural compounds. Such synergy could obtain a larger lipid-lowering effect with doses as low as possible of each different components and in particular of the natural statins, further reducing the risk of side effects. Obviously, given the lack of large prospective randomized prognostic studies, any conclusion cannot be drawn but these results corroborate the choice of numerous doctors and patients to associate appropriate lifestyle changes with the use of natural substances of latest generation.

COLESTEROLEMIA E DISFUNZIONE ENDOTELIALE



Endothelial dysfunction

Inflammation

Oxidation

Plaque instability and thrombus

Stress ossidativo: \downarrow NO, \uparrow perossinitriti

L'alterato rapporto LDL/HDL provoca la diminuzione delle caveole, invaginazioni specializzate della membrana endoteliale contenenti elevate concentrazioni di eNOS e ne favoriscono l'attivazione

Aumento di caveolina: proteina inibitrice di eNOS.

L'ADMA (inibitore competitivo di eNOS) risulta aumentato nella dislipidemia.

Take Home messages:

- Il cardine della terapia ipolipemizzante è costituito dalla terapia con STATINE
- I documenti delle società scientifiche internazionali nell'ultimo decennio hanno concordato su alcune evidenze importanti:
 - 1) Il punto di PARTENZA e di ARRIVO è lo SCORE di rischio CV
 - 3) Esistono FASCE di RISCHIO ESTREME NON ANCORA ADEGUATAMENTE TRATTATE NEI CONFRONTI DELLE QUALI SI RIVERSA L'INTERESSE IN QUESTO AMBITO:



Il rischio CV MOLTO BASSO , in cui il problema è trattare **SENZA FARMACI**
→ **Stile di vita, NUTRACEUTICI**

Il rischio CV ALTO , in cui il problema è portare a target i pazienti non ancora a target (per insufficienza delle terapie) .
→ Terapie di associazione con EZETIMIBE e anti PCSK9

Grazie per l'attenzione



***10 Marzo 2017 , Mantova
Prof. Riccardo Raddino***



