

# FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

usati nella terapia delle **iperlipidemie**



condizioni patologiche caratterizzate da un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo e lipoproteine

responsabili di

**ATEROSCLEROSI  
MALATTIE CORONARICHE  
FENOMENI TROMBOTICI  
INFARTO MIOCARDICO**

**TABELLA 4.** Farmaci ipolipemizzanti attualmente disponibili

Nome generico	Range di dosaggio raccomandato
<b>Statine</b>	
Atorvastatina	10-80 mg
Fluvastatina	20-80 mg
Lovastatina	10-40 mg
Pravastatina	10-40 mg
Rosuvastatina	5-40 mg
Simvastatina	5-80 mg
Pitavastatina**	1-4 mg
<b>Inibitori dell'assorbimento degli acidi biliari</b>	
Colestiramina	2-24 g
Colestipol**	5-30 g
Colesevelam**	3,8-4,5 g
<b>Inibitori dell'assorbimento del colesterolo</b>	
Ezetimibe	10 mg
<b>Fibrati*</b>	
Bezafibrato	400 mg
Fenofibrato	40-200 mg
Gemfibrozil†	600-1200 mg
<b>Niacina‡</b>	
Acido nicotinico	1-2 g
*Da evitare nei pazienti con insufficienza renale; **non disponibile in Italia. †Non raccomandato in combinazione con le statine. ‡Da usare con cautela nei pazienti diabetici o con intolleranza al glucosio.	

# Definizione di dislipidemia

Una qualsiasi condizione clinica nella quale sono presenti nel sangue elevate concentrazioni di lipidi (assolute o relative al rischio)

Eccesso di lipidi nel sangue (colesterolo, lipoproteine a bassa densità, trigliceridi)

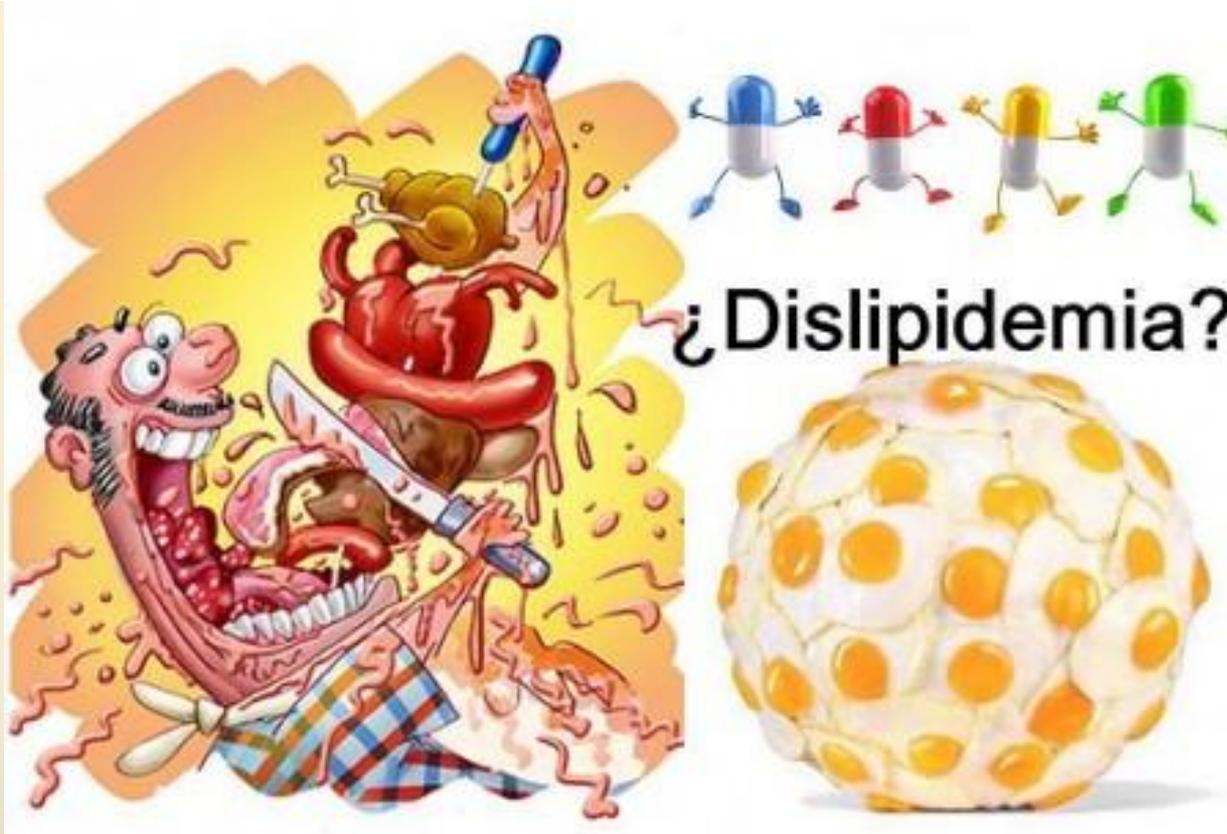
Assetto non corretto dei grassi nel sangue

Perturbazione del tasso dei lipidi nel sangue

Alterazione patologica del tasso ematico dei grassi (colesterolo e trigliceridi).

Qualunque alterazione del metabolismo lipidico

L'importanza clinica delle dislipidemie deriva dal fatto che esse possono determinare una condizione di elevato rischio per le patologie cardiovascolari e, in alcuni casi, per la pancreatite acuta



**Dimensione del "problema dislipidemia" in ITALIA:**

Il 21% degli uomini e il 23% delle donne sono **ipercolesterolemici**

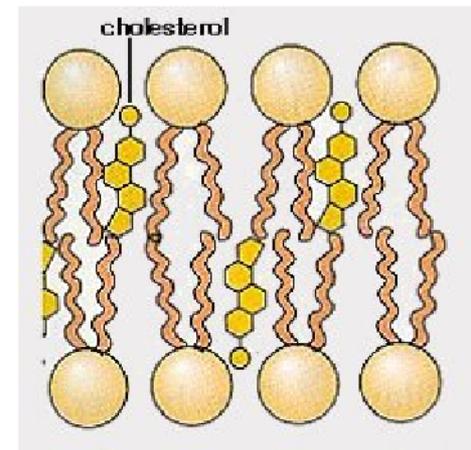
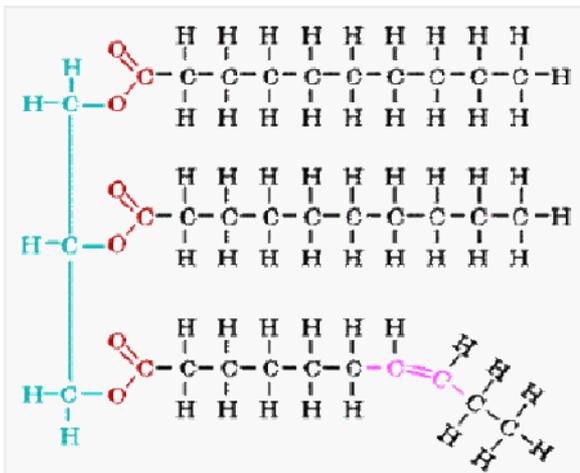
Il 37% degli uomini e il 34% delle donne è in una condizione **border line**.

# Classificazione delle Iperlipidemie

Ipercolesterolemia: **Colesterolo totale > 200 mg/dl**  
Trigliceridi < 200 mg/dl

Iperlipidemia mista: **Colesterolo totale > 200 mg/dl**  
**Trigliceridi > 200 mg/dl**

Ipertrigliceridemia: **Trigliceridi > 200 mg/dl**  
Colesterolo totale < 200 mg/dl



# Metabolismo Lipidico

I lipidi rappresentano la forma più efficiente di immagazzinamento dell'energia. In un individuo dal peso corporeo di 70 Kg circa 12 Kg sono costituiti da trigliceridi, depositati nel tessuto adiposo.

## Acidi grassi:

costituiti da catene di atomi di Carbonio, di lunghezza variabile, con un funzione ossidrilica (R-COOH); sono utilizzati direttamente come fonte di energia;

## Trigliceridi:

esteri formati da tre molecole di acidi grassi e una di glicerolo; sono una importante forma di deposito dell'energia;

## Colesterolo:

alcol a struttura policiclica; costituente delle membrane cellulari; costituente gli ormoni steroidei (ormoni sessuali e della corteccia surrenalica); costituente gli acidi biliari;

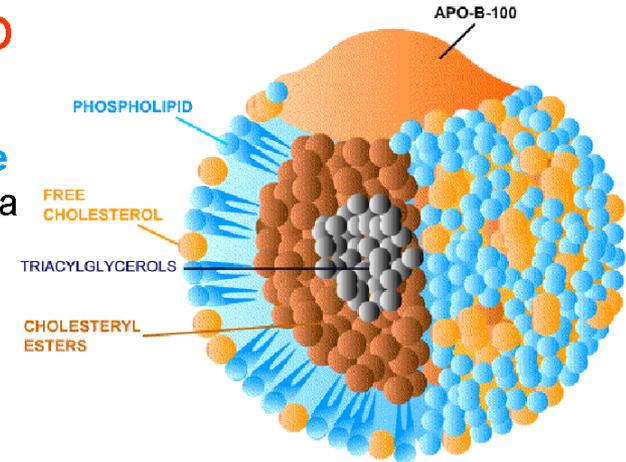
## Fosfolipidi e cerebrosidi:

costituenti delle membrane cellulari

## Trasporto del Colesterolo

Il colesterolo ha una **funzione essenziale nelle membrane biologiche**: ne modula la fluidità e separa l'ambiente intracellulare dall'esterno

È precursore della sintesi di **ormoni steroidei e acidi biliari**



Il colesterolo insieme ai trigliceridi vengono trasportati nel plasma sotto forma di **lipoproteine** caratterizzate da un nucleo contenente lipidi non polari (**ESTERI DEL COLESTEROLO e TRIGLICERIDI**) circondato da un rivestimento polare di **FOSFOLIPIDI, COLESTEROLO LIBERO e APOPROTEINE**

Le **lipoproteine si dividono in 6 classi** differenti a seconda delle loro dimensioni, densità, rapporto tra trigliceridi ed esteri del colesterolo e della natura delle apoproteine situate in superficie

Tabella 2: Classificazione secondo Fredrickson <sup>5</sup>

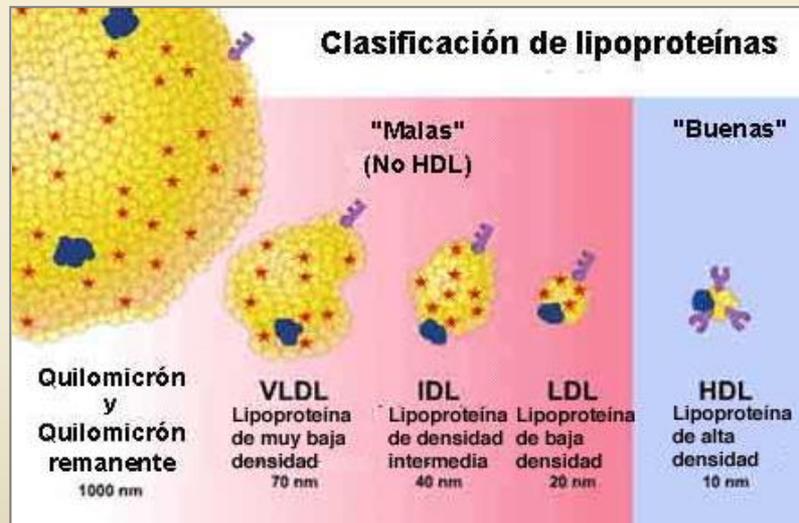
Fenotipo	Lipidi	Lipoproteine
I	Trigliceridi	Chilomicroni
IIa	Colesterolo	LDL
IIb	Colesterolo e trigliceridi (rapp.>1)	VLDL e LDL
III	Colesterolo e trigliceridi (rapp. 0,3-1)	Chilomicroni e IDL
IV	Colesterolo e trigliceridi (rapp.0,2-1)	VLDL
V	Trigliceridi	Chilomicroni e VLDL

## Assorbimento

*(I lipidi introdotti con la dieta sono per lo più Trigliceridi e Colesterolo)*

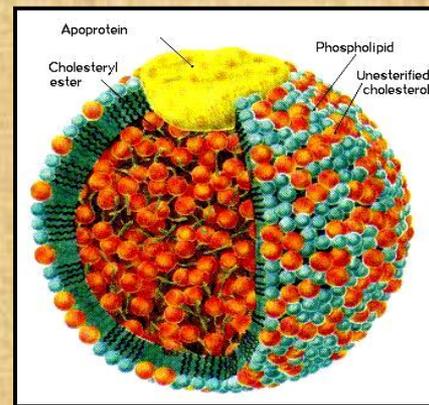
Il Colesterolo è assorbito come tale.

I Trigliceridi introdotti con la dieta vengono: scissi nel lume intestinale ad Acidi Grassi e Monogliceridi o Glicerolo, assorbiti come Acidi Grassi o come monogliceridi, ricombinati nelle cellule della parete intestinale a riformare Trigliceridi, immessi in circolo nei Chilomicroni, captati dal tessuto adiposo tramite la Lipoproteinlipasi.



**NB:** I Lipidi sono non idrosolubili, per questo motivo, per poter essere trasportati nel sangue, devono essere legati a proteine (*Apoproteine*) a formare composti, Lipoproteine, che sono idrosolubili

# Composizione



Principale  
Apoproteina

B-48

B-100

B-100

B-100

A-I

Principale  
Lipide

TG (85-90%)  
C (20%)

TG (60-70%)  
C (20%)

C (30%)  
TG (30%)

C (50-60%)  
TG (8%)

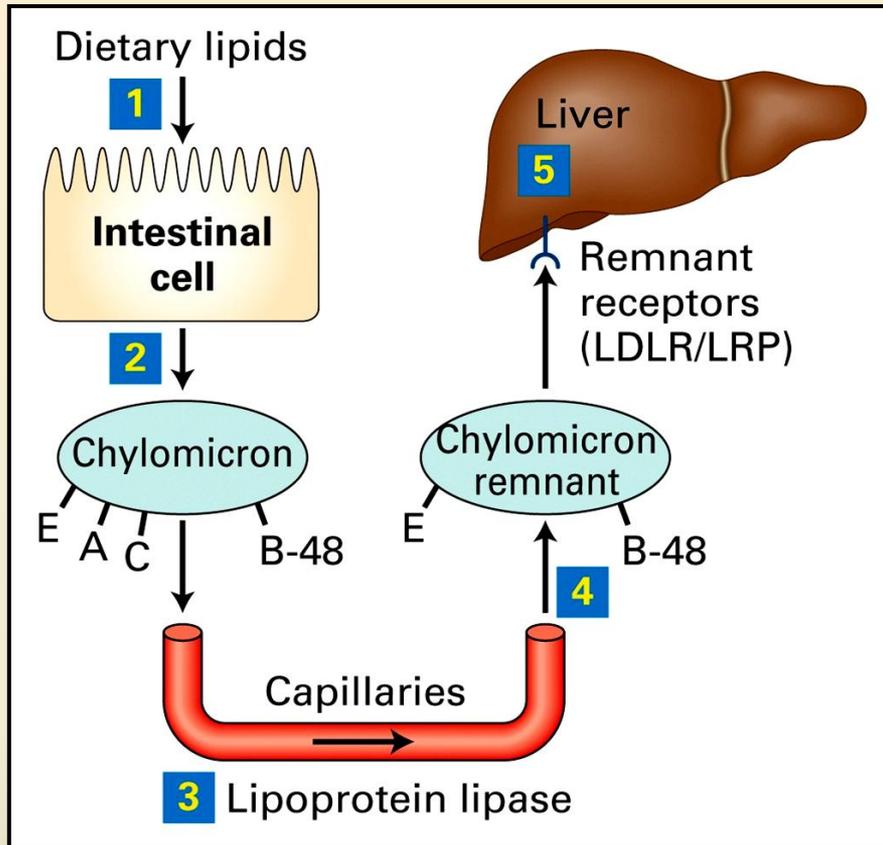
P (45-55%)  
C (20%)

CM= chilomicroni  
VLDL= very low density lipoprotein  
IDL= intermediate density lipoprotein  
LDL= low density lipoprotein  
HDL= high density lipoprotein

TG= trigliceridi  
C= colesterolo  
P= proteina

# Metabolismo lipidico

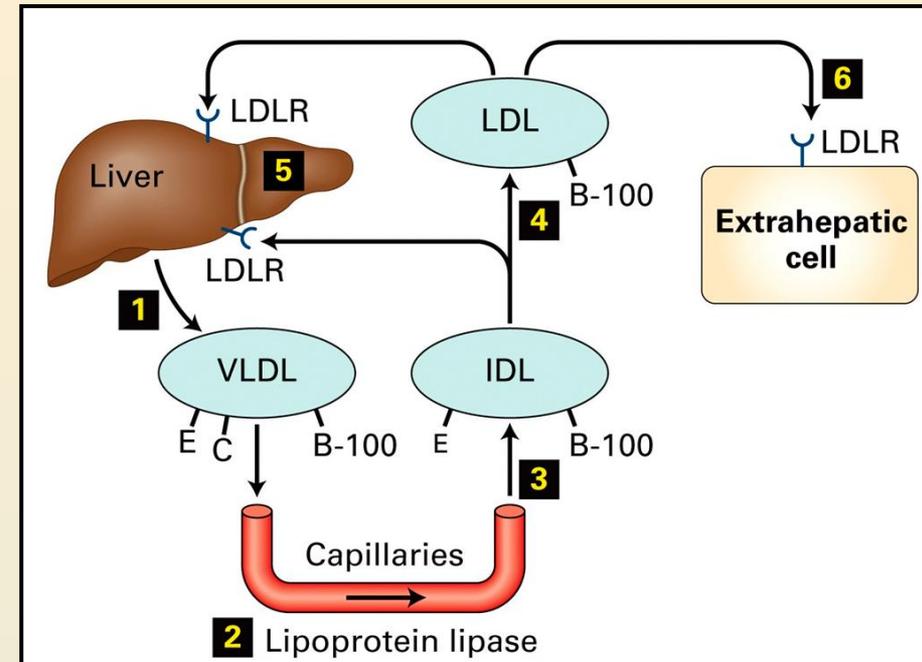
## Trasporto esogeno dei lipidi



**Chilomicroni:** Sono prodotti dalle cellule della parete intestinale assemblando Trigliceridi, Colesterolo e Apolipoproteine prodotte in loco (2). In circolo sono “alleggerite” dei Trigliceridi ad opera della LipoProteinLipasi (LPL) che è prodotta dagli adipociti e si dispone sui capillari (3). Nel fegato le apolipoproteine sono metabolizzate, i Trigliceridi, usati, il Colesterolo (di origine alimentare) entra nel pool (5).

# Metabolismo lipidico

## Trasporto endogeno dei lipidi



**VLDL:** Sono sintetizzate dal fegato, con apolipoproteine prodotte dal fegato (1). Sono molto ricche di Trigliceridi. Cedono i Trigliceridi al tessuto adiposo per opera della LPL. In parte vengono captate dal fegato, dopo aver perso i Trigliceridi, e metabolizzate, in parte diventano LDL (4).

**LDL:** Sono ciò che resta delle VLDL perduti molti dei Trigliceridi. Sono molto ricche di Colesterolo. Servono al trasporto del colesterolo dal centro alla periferia. Le LDL in eccesso vengono ricaptate dal fegato attraverso un recettore specifico e metabolizzate (solo il fegato può eliminare il colesterolo). Se la concentrazione eccede la capacità di captazione l'eccesso viene captato dai macrofagi che penetrano attraverso l'endotelio nella parete arteriosa e danno l'avvio al processo di aterosclerosi.

# Metabolismo delle lipoproteine plasmatiche

## Trasporto dei lipidi esogeni

(lipidi della dieta che raggiungono il circolo dopo assorbimento intestinale)

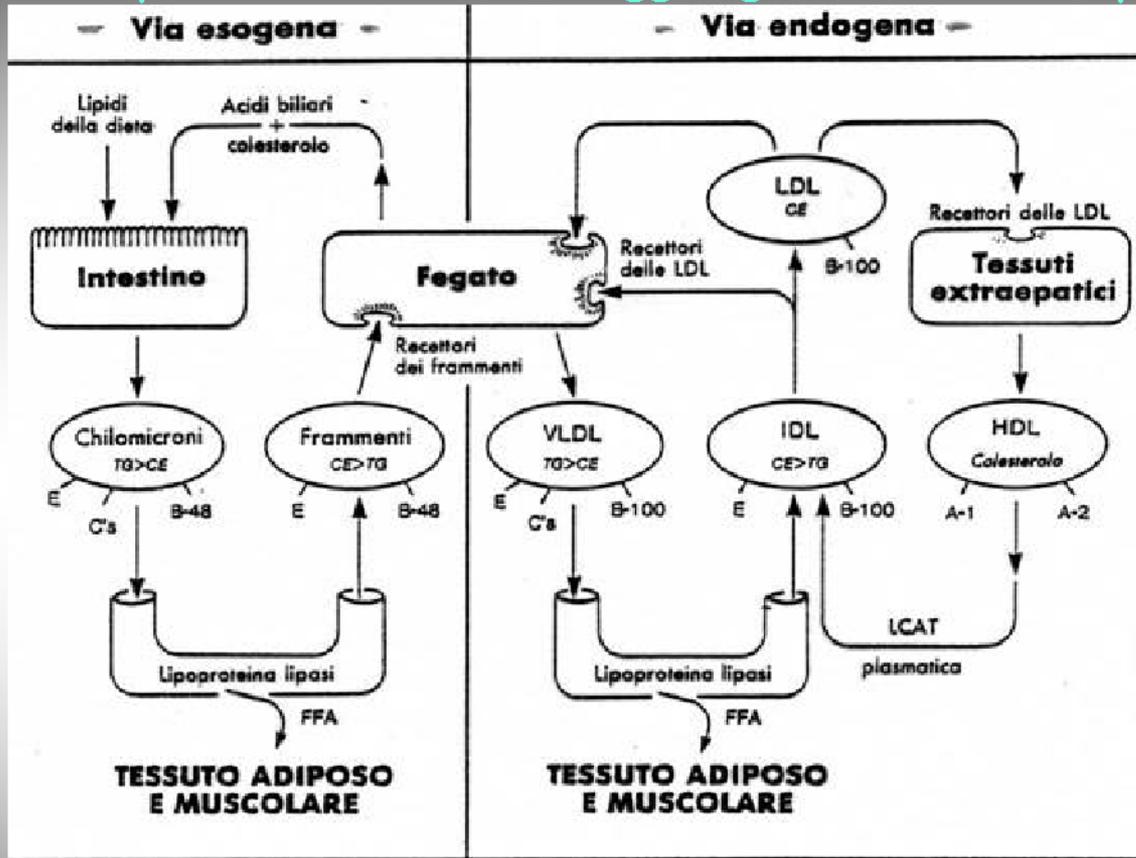


Figura 36.1. Modello che rappresenta il metabolismo delle lipoproteine plasmatiche con indicazione delle diverse vie di trasporto dei lipidi esogeni ed endogeni.

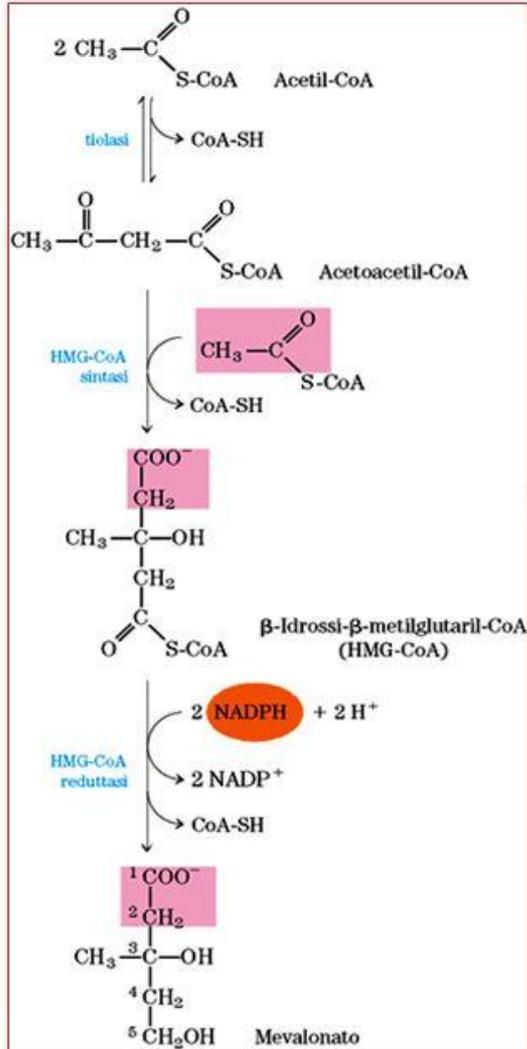
CE indica esteri del colesterolo; FFA, acidi grassi liberi; TG, trigliceridi; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LCAT, lecitina:colesterolo aciltransferasi; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a bassissima densità. A-1, A-2, B-48, B-100, C's e E corrispondono alle apolipoproteine associate con la particella lipoproteica indicata. Per ulteriori spiegazioni, v. il testo (da Goldstein, Kita e Brown, 1983, modificata).

colesterolo utilizzato per :

- Sintesi delle membrane
- Secrezione nella bile come tale o trasformato in acidi biliari
- Deposito epatico sotto forma di esteri del colesterolo
- Sintesi delle lipoproteine endogene (VLDL) che saranno secrete nel plasma (via endogena)

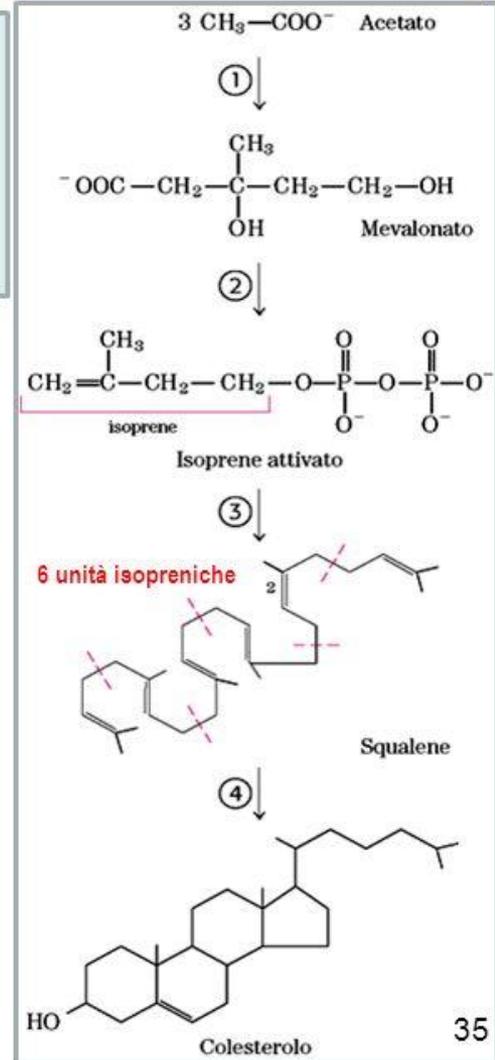
Trasporto dei lipidi endogeni  
(lipidi immessi in circolo dal fegato e tessuti diversi dall'intestino)

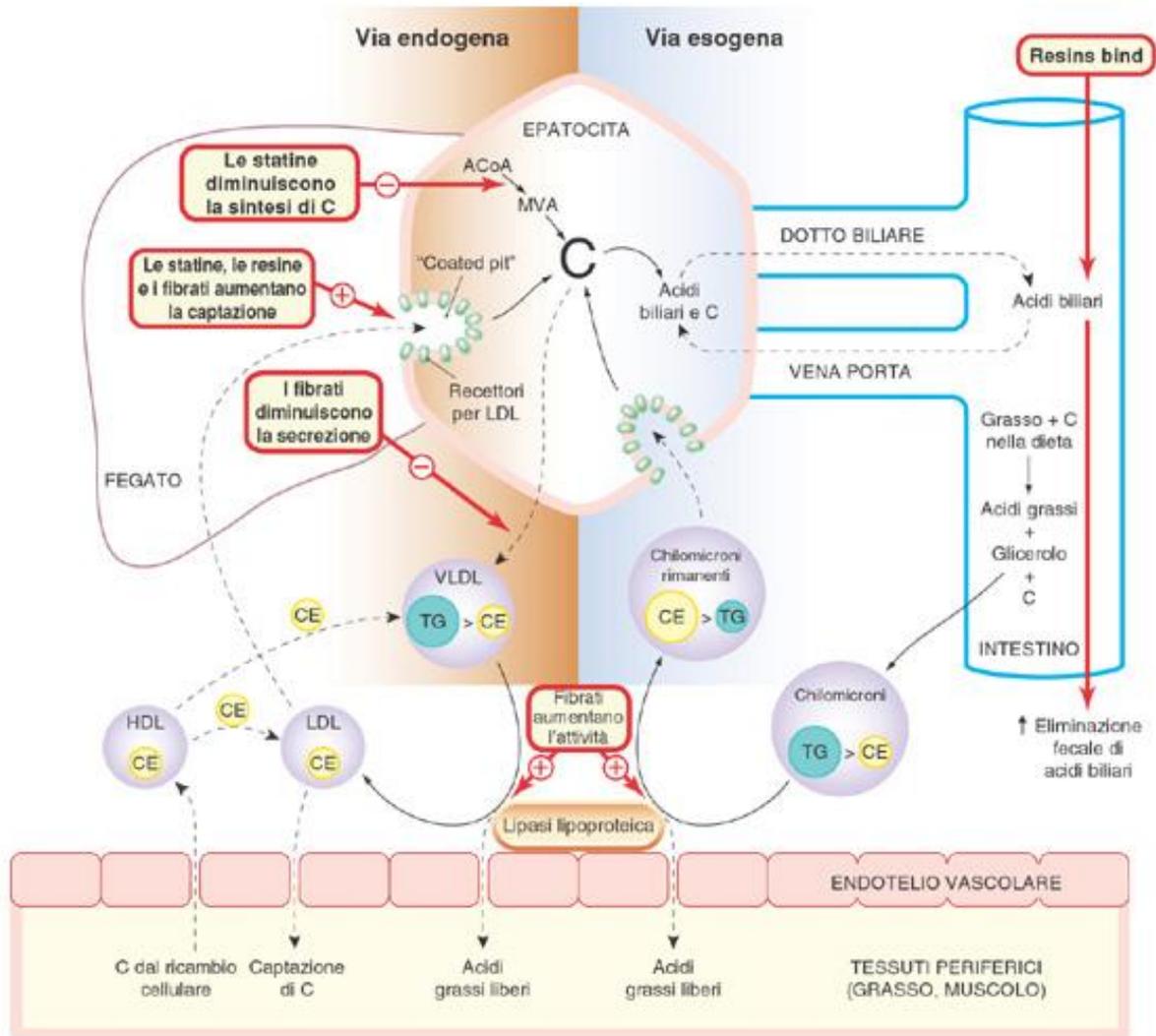
# Biosintesi del colesterolo



Nei vertebrati la maggior quantità di colesterolo viene sintetizzato nel **citofasi del fegato** in quattro tappe a partire dall'acetil-CoA

Le prime due reazioni della prima tappa sono identiche alla formazione dei corpi chetonici (nei mitocondri epatici)



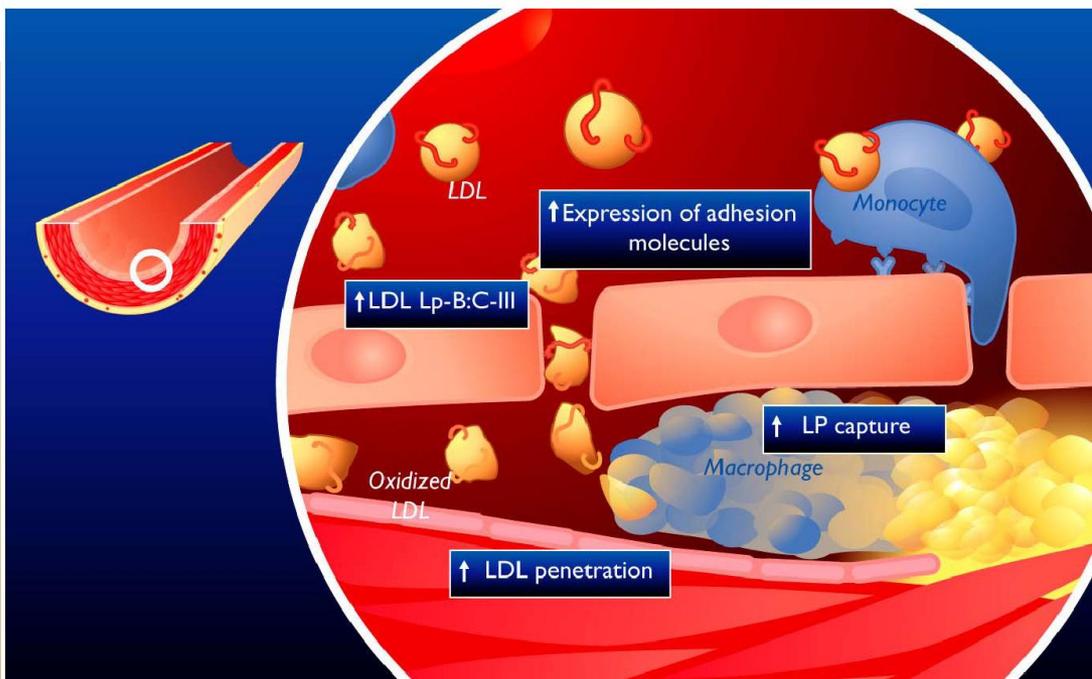


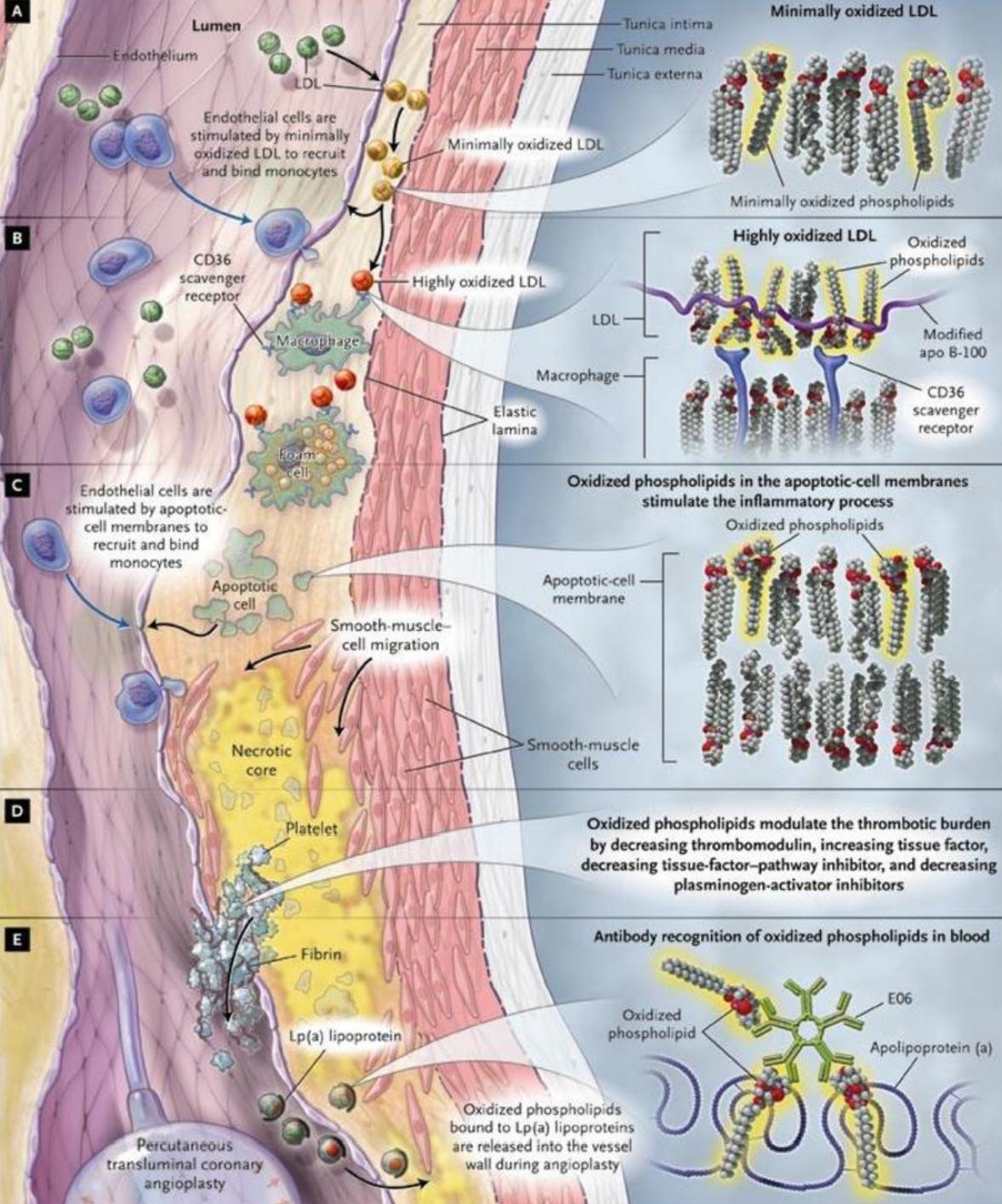
Iperensione,  
diabete,  
dislipidemia, ecc.

1. Evento centrale e iniziale è il danno endoteliale
2. I monociti attivati (macrofagi) e LDL penetrano nella tonaca media
3. I macrofagi attivati fagocitano i lipidi e diventano *foam cells*
4. Produzione di citochine infiammatorie che reclutano altre cellule dell'infiammazione (Linfociti, Piastrine, Cellule Muscolari Lisce)
5. Danno della parete arteriosa

## Dislipidemia e aterosclerosi

**I step:** Adesione, infiltrazione e deposito di particelle lipoproteiche LDL nell'intima dell'arteria; tale deposito prende il nome di stria lipidica ("fatty streak") ed è legato principalmente all'eccesso di lipoproteine LDL (ipercolesterolemia) e/o al difetto di lipoproteine HDL. L'ossidazione delle proteine LDL gioca un ruolo di primo piano nei processi iniziali di formazione dell'ateroma





# Stress ossidativo e aterosclerosi

- Ossidazione LDL
- Captazione macrofagi parete vasale
  - Recettore SR-A (CD-36)
  - Cellule schiumose
  - ↑ infiammazione
- Trombosi

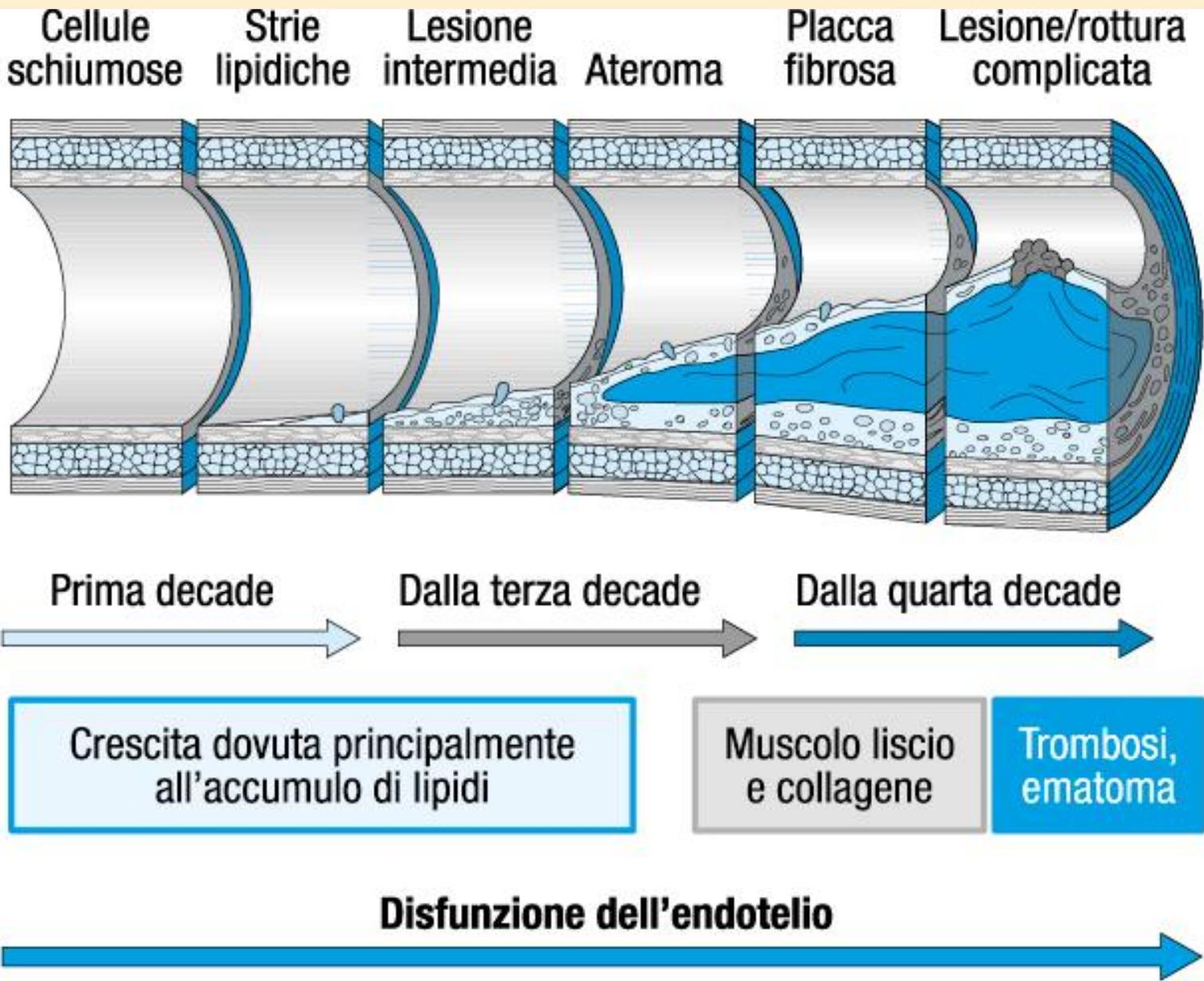
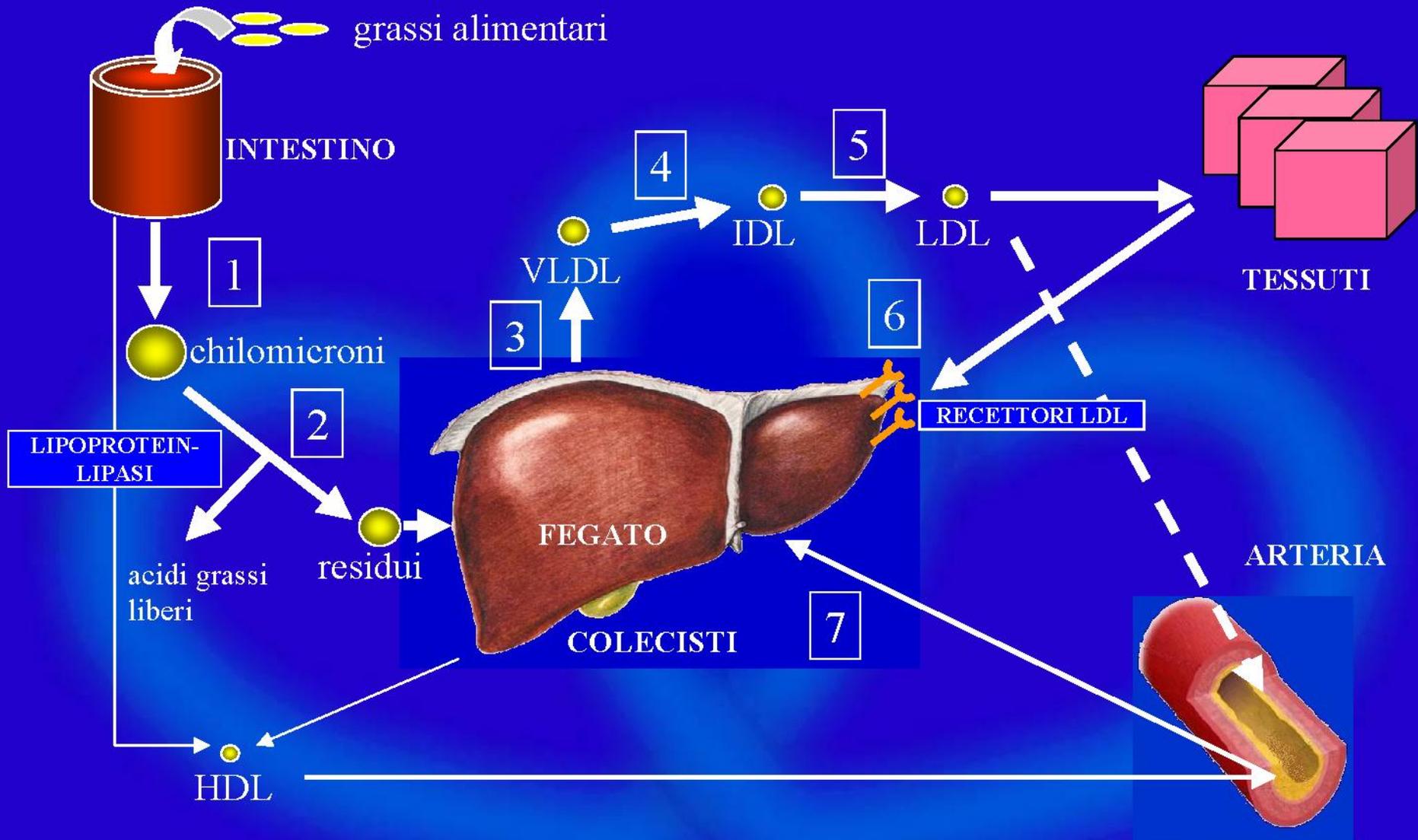
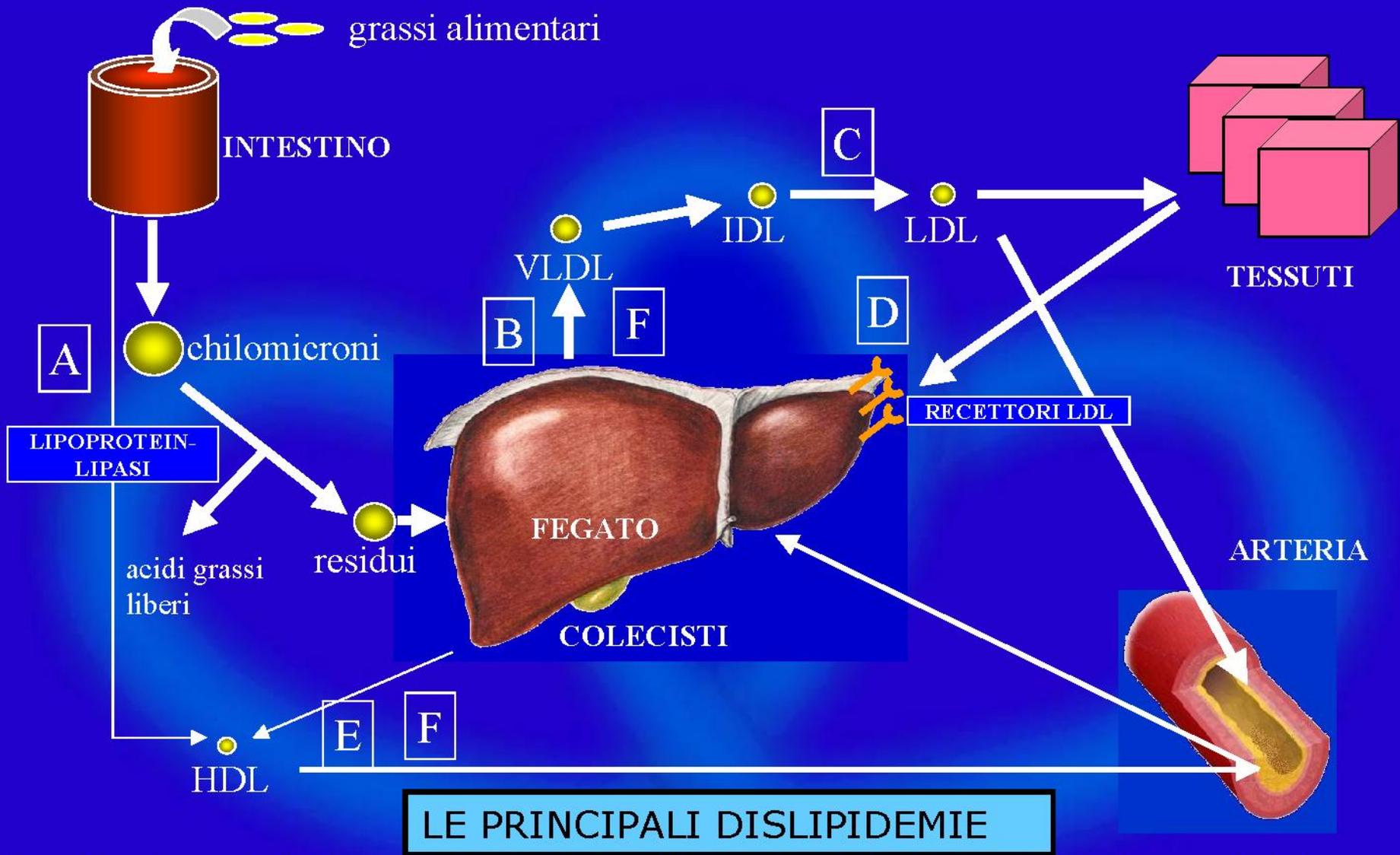


Figura 16.1 Sviluppo della placca aterosclerotica.



1, l'intestino produce chilomicroni; 2, la lipoproteinlipasi scinde i chilomicroni in residui, captati dal fegato e acidi grassi liberi; 3, il fegato produce VLDL; 4: dalle VLDL alle IDL; 5, dalle IDL alle LDL; 6, le LDL dopo il contatto coi tessuti sono captate dai recettori del fegato, ma se in eccesso si depositano nelle arterie; 7, il colesterolo HDL opera il trasporto inverso del colesterolo dai tessuti al fegato.



### LE PRINCIPALI DISLIPIDEMIE

A, iperchilomicronemia da blocco della loro scissione; B, iperlipidemia familiare combinata da aumento delle VLDL; C, disbetalipoproteinemia per aumento IDL da riduzione del loro passaggio a LDL; D, ipercolesterolemia familiare classica da riduzione dei recettori; E: bassi valori di HDL isolati; F, ipertri-gliceridemia con basso HDL

# Le principali iperlipoproteinemie primarie

QUADRO PATOLOGICO E MODALITÀ DI TRASMISSIONE EREDITARIA*	DIFETTO BIOCHIMICO	LIPOPROTEINE PLASMATICHE IN AUMENTO	PROBABILE MECCANISMO	CONCENTRAZIONI LIPIDICHE PLASMATICHE TIPICHE DELLA MALATTIA T = TRIGLICERIDI C = COLESTEROLO mg/dl (mM)	SEGNI CLINICI CARATTERISTICI <sup>†</sup>	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	
						DI PRIMA SCELTA	ALTERNATIVO
<i>Forme monogeniche</i>							
Carenza familiare della lipoproteina lipasi; R	Carenza della lipoproteina lipasi	Chilomicroni	Diminuita idrolisi dei trigliceridi nei chilomicroni	T: 10 000 (113) C: 500 (12,9)	X, P	Nessuno	Nessuno
Iperlipoproteinemia familiare del tipo III (disbetalipoproteinemia); R*	Forme anormali dell'apoproteina E	Frammenti di chilomicroni e IDL	Diminuito catabolismo dei frammenti di chilomicroni e delle IDL	T: 350 (4,0) C: 350 (9,1)	X, A	Gemfibrozil	Acido nicotinico
Ipercolesterolemia familiare (forma eterozigotica); D	Carenza dei recettori LDL	LDL	Diminuito catabolismo delle LDL; diminuito catabolismo delle LDL con aumentata conversione a LDL	T: 100 (1,1) C: 350 (9,1)	X, A	Lovastatina ± resina sequestrante gli acidi biliari	Probucolo o acido nicotinico ± resina sequestrante gli acidi biliari; n-tiroxina; β-sitosterolo; neomicina
*							
Ipertrigliceridemia familiare; D	Sconosciuto	VLDL (molto raramente chilomicroni)	Diminuito catabolismo o aumentata produzione di VLDL	T: 500 (5,6) C: 200 (5,2)	X, A, P	Acido nicotinico; gemfibrozil	Clofibrato
Iperlipidemia a lipoproteine multiple (iperlipidemia familiare combinata); D	Sconosciuto	VLDL e LDL (molto raramente chilomicroni)	Aumentata produzione di VLDL	T: 100-500 (1,1-5,6) <sup>†</sup> C: 250-400 (6,5-10,3)	X, A, P	Acido nicotinico; gemfibrozil	Clofibrato; resina sequestrante gli acidi biliari
<i>Forma multifattoriale</i>							
Ipercolesterolemia poligenica; modalità di trasmissione complessa	Sconosciuto	LDL	Sconosciuto	T: 100 (1,1) C: 280 (7,2)	A	Resina sequestrante gli acidi biliari; Lovastatina	Probucolo; β-sitosterolo; neomicina
Ipertrigliceridemia; modalità di trasmissione complessa	Sconosciuto	VLDL	Sconosciuto	T: 500 (5,6) C: 500 (5,2)	—	Gemfibrozil	Acido nicotinico; clofibrato

\* Tutte le malattie monogeniche sono autosomiche. R = recessivo; D = dominante.

<sup>†</sup> X = xantomi; P = pancreatite; A = aterosclerosi prematura.

\* Perché la malattia si manifesti clinicamente, è necessario che il paziente portatore del gene anomalo per l'apoproteina E sia allo stato omozigotico e che siano presenti ulteriori fattori scatenanti.

\*deficit di APO A-I assenza di HDL

**Tabella 35-1. Iperlipoproteinemie primarie e loro trattamento farmacologico**

Condizione/causa	Manifestazioni, causa	Monoterapia	Associazione di farmaci
Chilomicronemia primaria	Chilomicroni, VLDL aumentati; carenza di LPL o apoC-II	Niacina, fibrati	Niacina più fibrati
Ipertrigliceridemia familiare Grave  Moderata	VLDL, chilomicroni aumentati; ridotta clearance di VLDL VLDL aumentate, chilomicroni possono essere aumentati; aumentata produzione di VLDL	Niacina, fibrati  Niacina, fibrati	Niacina più fibrati
Iperlipoproteinemia familiare combinata	Aumentata produzione epatica di apoB e VLDL VLDL aumentate LDL aumentate VLDL, LDL aumentate	Niacina, fibrati, statine Niacina, statine, ezetimibe Niacina, statine	2 o 3 di questi farmaci 2 o 3 di questi farmaci Niacina o fibrati più statine
Disbetalipoproteinemia familiare	VLDL remnant, chilomicroni remnant aumentati, carenza di apoE	Fibrati, niacina	Fibrati più niacina o uno di questi più statina
Ipercolesterolemia familiare  Eterozigote Omozigote	LDL aumentate, difetti dei recettori delle LDL	Statine, resine, niacina, ezetimibe Niacina, atorvastatina, rosuvastatina, ezetimibe	2 o 3 di questi farmaci Niacina più statina più ezetimibe

Modificata e riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009.

# Le principali iperlipoproteinemie secondarie

<i>Condizione</i>	<i>Lipoproteine plasmatiche in aumento</i>	<i>Probabile meccanismo</i>	<i>Concentrazioni lipidiche plasmatiche tipiche della condizione</i> T = Trigliceridi C = Colesterolo (mg/dl)	<i>Segni clinici caratteristici*</i>
Diabete mellito	VLDL (talvolta chilomicroni)	Aumentata secrezione e ritardato catabolismo delle VLDL	T: 300-10 000 C: 200-300	X, P, A
Ipotiroidismo	LDL	Diminuito catabolismo delle LDL a causa della soppressione dei recettori LDL	T: 100-400 C: 300-400	A
Sindrome nefrosica	VLDL e LDL	Aumentata secrezione delle VLDL e delle LDL; diminuito catabolismo delle VLDL e delle LDL	T: 100-500 C: 300-500	A
Uremia	VLDL	Diminuito catabolismo delle VLDL	T: 300-800 C: 200-300	A
Cirrosi biliare primitiva	Lipoproteina X (↑ colesterolo e fosfolipidi)	Riflusso nel torrente circolatorio del colesterolo e dei fosfolipidi biliari	T: 100 C: 300-2000	X, A
Iperlipidemia da alcoolismo	VLDL (di solito, chilomicroni)	Aumentata secrezione delle VLDL nei soggetti geneticamente predisposti all'ipertrigliceridemia	T: 300-10 000 C: 200-300	X, P
Contraccettivi orali	VLDL (talvolta chilomicroni)	Aumentata secrezione delle VLDL nei soggetti geneticamente predisposti all'ipertrigliceridemia	T: 300-10 000 C: 200-300	X, P

\* X = xantomi; P = pancreatite; A = aterosclerosi prematura.

## iperlipidemie secondarie all'assunzione di farmaci

Beta-bloccanti



trigliceridi



HDL-colesterolo

sostituiti da ACE-inibitori  
Ca-antagonisti

Alcuni Diuretici



trigliceridi



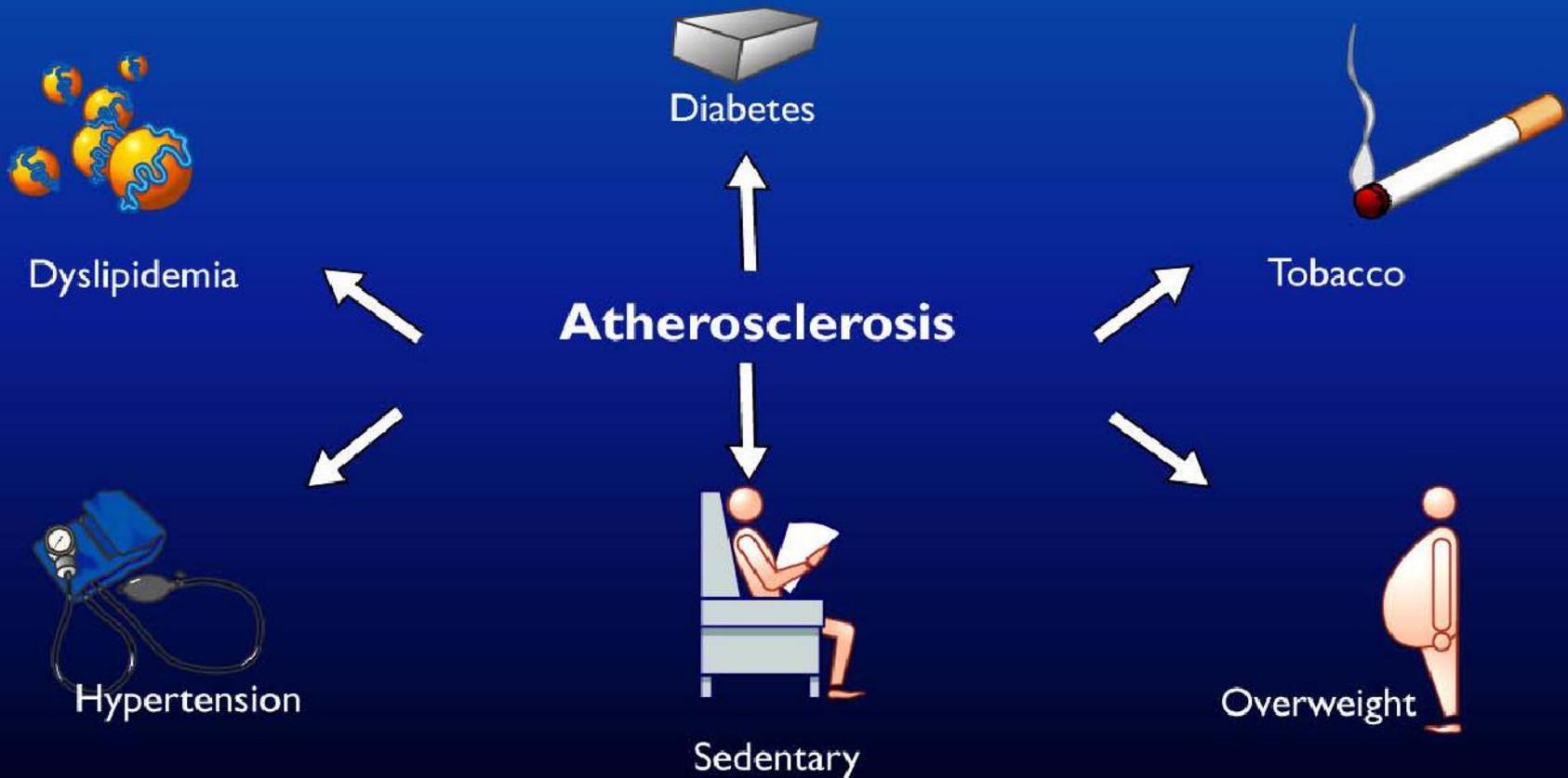
colesterolo totale

Contraccettivi orali



lipidi plasmatici

# Fattori di rischio



## Non modifiable risk factors:

- Age
- Gender
- Family history of CVD
- Personal history of CVD

Quali sono i valori "desiderabili" di colesterolo totale e colesterolo-LDL in prevenzione primaria e in prevenzione secondaria?

### ***Per Colesterolo TOTALE:***

<200 mg/dl

desiderabili

200-240mg/dl

borderline/elevati

>240 mg/dl

ipercolesterolemia

Tabella 5. Classificazione del colesterolo LDL, colesterolo totale, HDL e trigliceridi secondo l'ATPIII revisione 2001 (modificata da NECP, JAMA 2001).

COLESTEROLO LDL (mg/dl)		COL TOTALE (mg/dl)		COL HDL (mg/dl)		TRIGLICERIDI (mg/dl)	
< 100*	Ottimale*	< 200	Desiderabile	< 40	Basso	< 150	Normali
100 - 129	Pressoché ottimale	200 - 239	Borderline - alto	≥ 60	Alto	150 - 199	Borderline - alto
130 - 159	Borderline - alto	≥ 240	Elevato			200 - 499	Elevati
160 - 189	Elevato					≥ 500	Molto elevati
≥ 190	Molto Elevato						

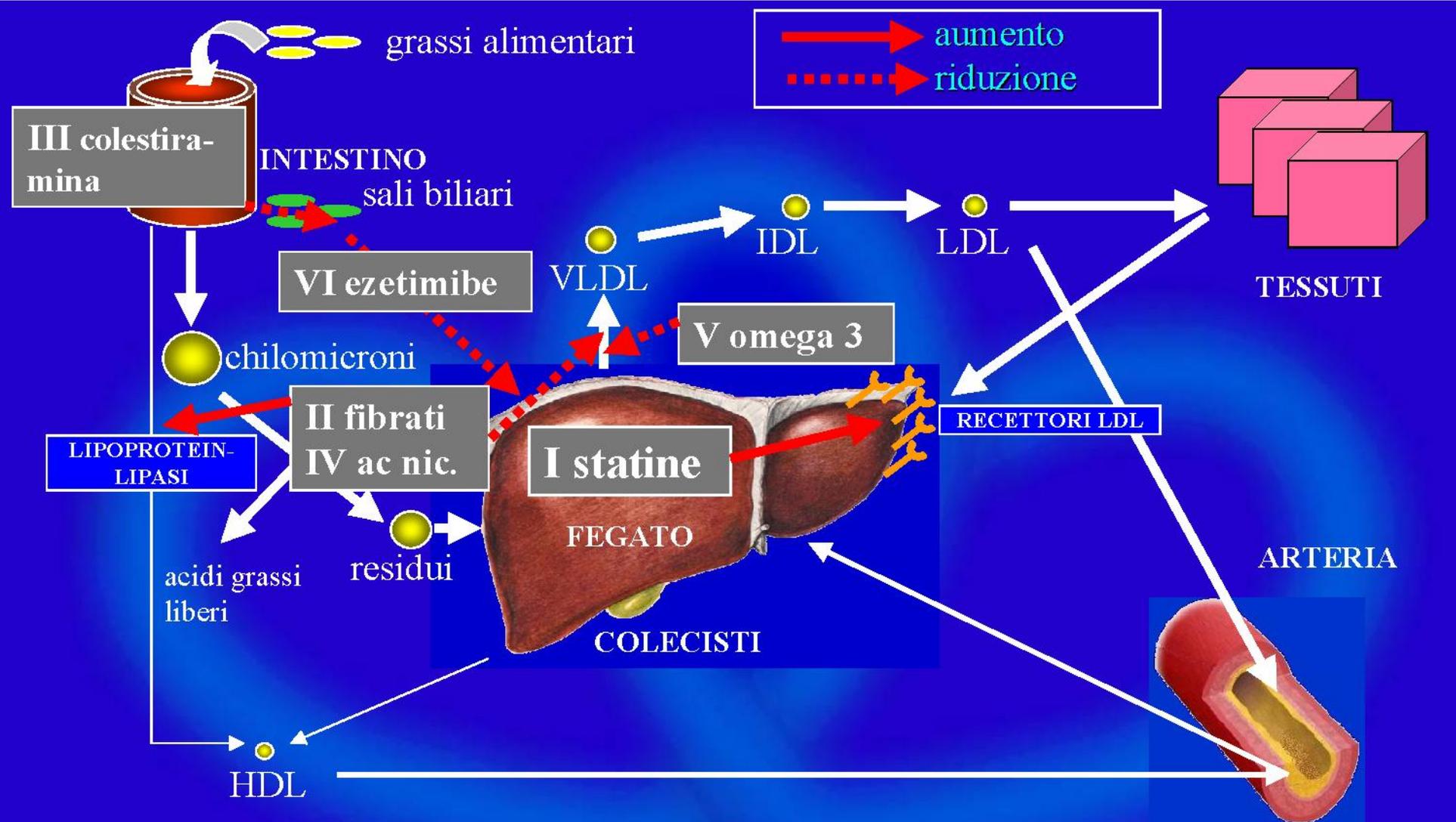
\*In base a questa classificazione delle lipidemie, l'ATPIII 2001 indica il valore ottimale di LDL come < 100 mg/dl, ma nell'aggiornamento del 2004 viene proposto di ridurre ulteriormente tale valore, indicando per i pazienti ad alto rischio LDL < 70 mg/dl.

## **Indice di rischio cardiovascolare**

**Rapporto Col TOT/C HDL:** normale se  $<4$ ; se  $>5$  il rischio cardiaco è moderatamente aumentato.

(in precedenza veniva considerato C LDL/HDL ma quest'ultimo indice è risultato meno predittivo nei confronti del rischio di CHD).

<b>Colesterolo totale</b>	<b>Colesterolo HDL</b>	<b>Indice di rischio</b>
<b>190</b>	<b>30</b>	<b>6</b>
<b>250</b>	<b>45</b>	<b><math>&gt;5</math></b>
<b>235</b>	<b>70</b>	<b>3,4</b>
<b>195</b>	<b>50</b>	<b>3,9</b>
<b>300</b>	<b>45</b>	<b><math>&gt;6</math></b>
<b>210</b>	<b>35</b>	<b>6</b>



Azione dei farmaci ipolipemizzanti. I, le statine aumentano i recettori delle LDL, bloccando la sintesi di colesterolo dentro le cellule che sollecita la loro produzione; II e IV i fibrati e l'acido nicotinico aumentano l'azione della lipoproteinlipasi e riducono la produzione di VLDL; III e VI la colestiramina e l'ezetimibe riducono il riassorbimento dei sali biliari contenenti colesterolo; V gli omega 3 (oli di pesce) riducono la produzione di VLDL

# STRATEGIE TERAPEUTICHE

dopo valutazione del profilo lipidico ematico e dei fattori di rischio

Nei **pazienti a basso rischio** per coronaropatie si consiglia una **dieta adeguata** associata alla modificazione dello stile di vita (riduzione fumo, aumento esercizio fisico)  
Terapia farmacologica se necessario

Nei **pazienti ad alto rischio** per coronaropatie si consiglia la **terapia farmacologica** in associazione alla dieta e modificazione dello stile di vita

**Tabella 16.2** Regime dietetico per la prevenzione dell'aterosclerosi.

<b>Alimenti consigliati</b>	<b>Alimenti da assumere con moderazione</b>	<b>Alimenti da evitare</b>
Pane, fette biscottate, riso, pasta integrale		Brioche
Latte scremato, formaggi magri	Latte parzialmente scremato, ricotta, feta, yogurt magro	Latte intero, panna, yogurt intero, formaggi grassi
Verdure		
Albumi d'uovo	Uova intere	Uova di pesce
Pesce bianco, capesante, cozze	Pesce fritto in oli, aragosta	Gamberoni, gamberi, calamari, pesce fritto in grassi animali
Tacchino, pollo, vitello, cacciagione, coniglio	Manzo magro, capretto, fegato, prosciutto crudo	Carni grasse, oca, anatra, salsiccia, pancetta, salame, pelle di pollame

**Tabella 16.2** Regime dietetico per la prevenzione dell'aterosclerosi.

- *Fitosteroli*: i fitosteroli principali sono il sitosterolo, il campesterolo e lo stigmasterolo. Sono presenti negli oli vegetali e, in minore misura, nelle verdure, nella frutta fresca, nelle castagne, nei cereali e nei legumi. Agiscono andando a competere con il colesterolo per l'assorbimento intestinale modulando i livelli di TC. Il consumo quotidiano di 2 g di fitosteroli è efficace i livelli di TC e LDL dal 7 al 10%<sup>(10)</sup>.
- *Proteine di soia*: le proteine di soia hanno un effetto modesto sulla riduzione delle LDL<sup>(11)</sup>.
- *La fibra alimentare*: le evidenze disponibili dimostrano che la fibra idrosolubile di crusca d'avena, di  $\beta$ -glucani e di psyllium è efficace nella riduzione di TC e LDL. Gli alimenti arricchiti con queste fibre sono ben tollerati, efficaci e consigliati ad un dose giornaliera di 5-15 g<sup>(12)</sup>.
- *Acidi grassi omega-3*: l'integrazione di 2-3 g/die di olio di pesce, ricco di acidi grassi omega-3 a catena lunga, può ridurre i livelli di trigliceridi del 25-30%. L'acido  $\alpha$ -linolenico, un acido a catena media presente nelle castagne, verdure e olio di semi, è meno efficace sui livelli di TG<sup>(13)</sup>.
- *Policosanolo*: il policosanolo, una miscela naturale di alcoli alifatici a catena lunga estratto principalmente dalla canna da zucchero, ha dimostrato un significativo effetto sui livelli di LDL, HDL, TG e apo B.
- *Lievito di riso rosso*: è la fonte di un pigmento fermentato utilizzato come colorante alimentare ed aromatizzante. Possibile meccanismo d'azione è l'inibizione della idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi. La sicurezza a lungo termine di questo prodotto non è pienamente documentata<sup>(14)</sup>.

# Farmaci Antiaterosclerotici

- **Acido acetil salicilico** usato nella profilassi inibisce la partecipazione delle piastrine al processo aterosclerotico
- **Calcio antagonisti** mostrano azione preventiva nella formazione di lesioni coronariche
- **Beta-bloccanti** riducono l'aggregazione piastrinica o hanno azione antiossidante
- **ACE-inibitori** inducendo aumento della bradichinina hanno effetti protettivi sull'endotelio

## Effetti sulle lipoproteine

LDL

HDL

Trigliceridi

### Farmaci di prima scelta

■ Statine

↓ ↓

↔ ↑

↔ ↓

■ Fibrati

↓ ↔ ↑

↑

↓ ↓

### Farmaci di seconda scelta

■ Colestiramina

↓

↔

↑

■ Acido nicotinico (\*)

↓

↑ ↑

↓ ↓

■ Acidi grassi Omega-3

↔ ↑

↑

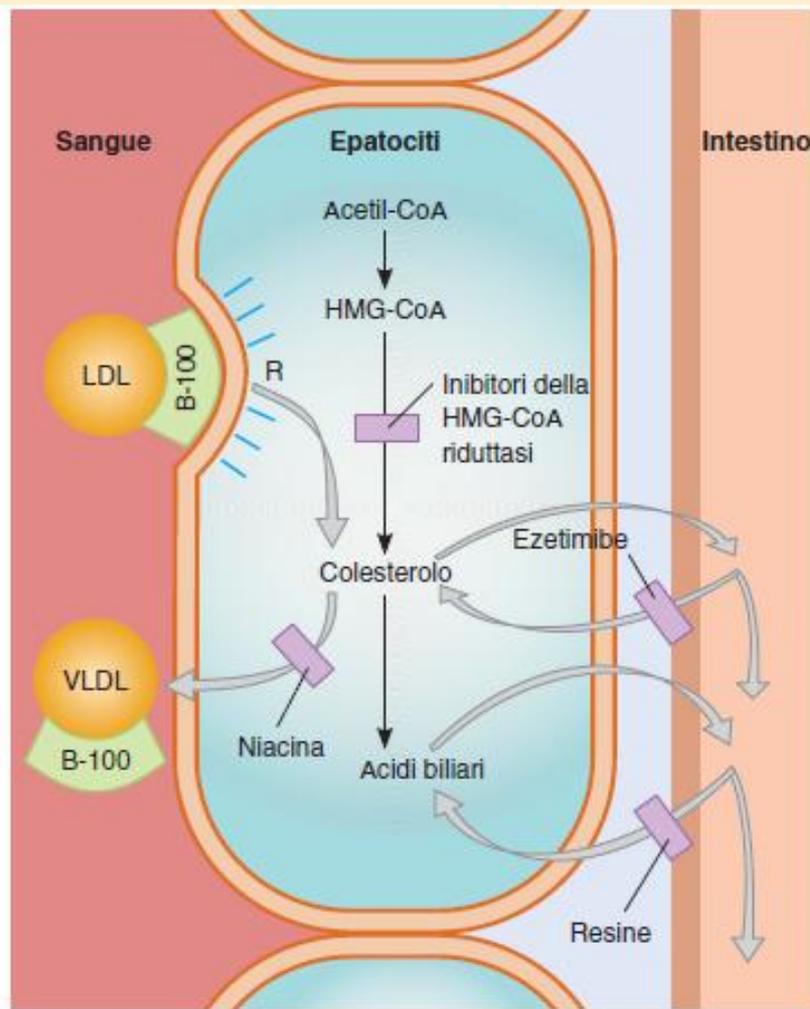
↓ ↓

■ Ezetimibe

↓ ↓

↔

↔ ↑



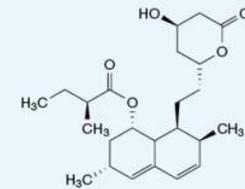
**FIGURA 35-2.** Siti di azione degli inibitori di HMG-CoA riduttasi, niacina, ezetimibe e resine leganti gli acidi biliari. La sintesi di recettori per le lipoproteine a bassa densità (LDL) è aumentata dal trattamento con farmaci che riducono le riserve epatiche di colesterolo. (Riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: Fig. 35-2.)

Tabella 16.3 Formule di struttura delle statine.

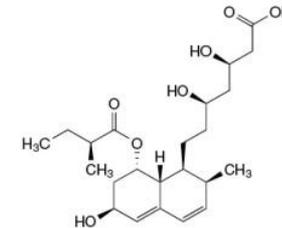
Farmaco	Formula di struttura
---------	----------------------

**Statine naturali**

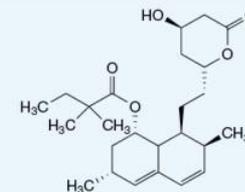
**Lovastatina**



**Pravastatina**

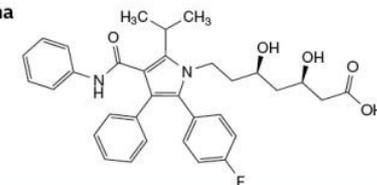


**Simvastatina**

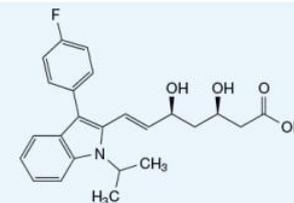


**Statine sintetiche**

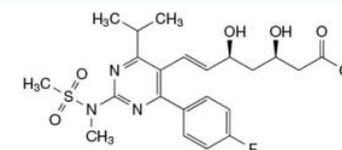
**Atorvastatina**



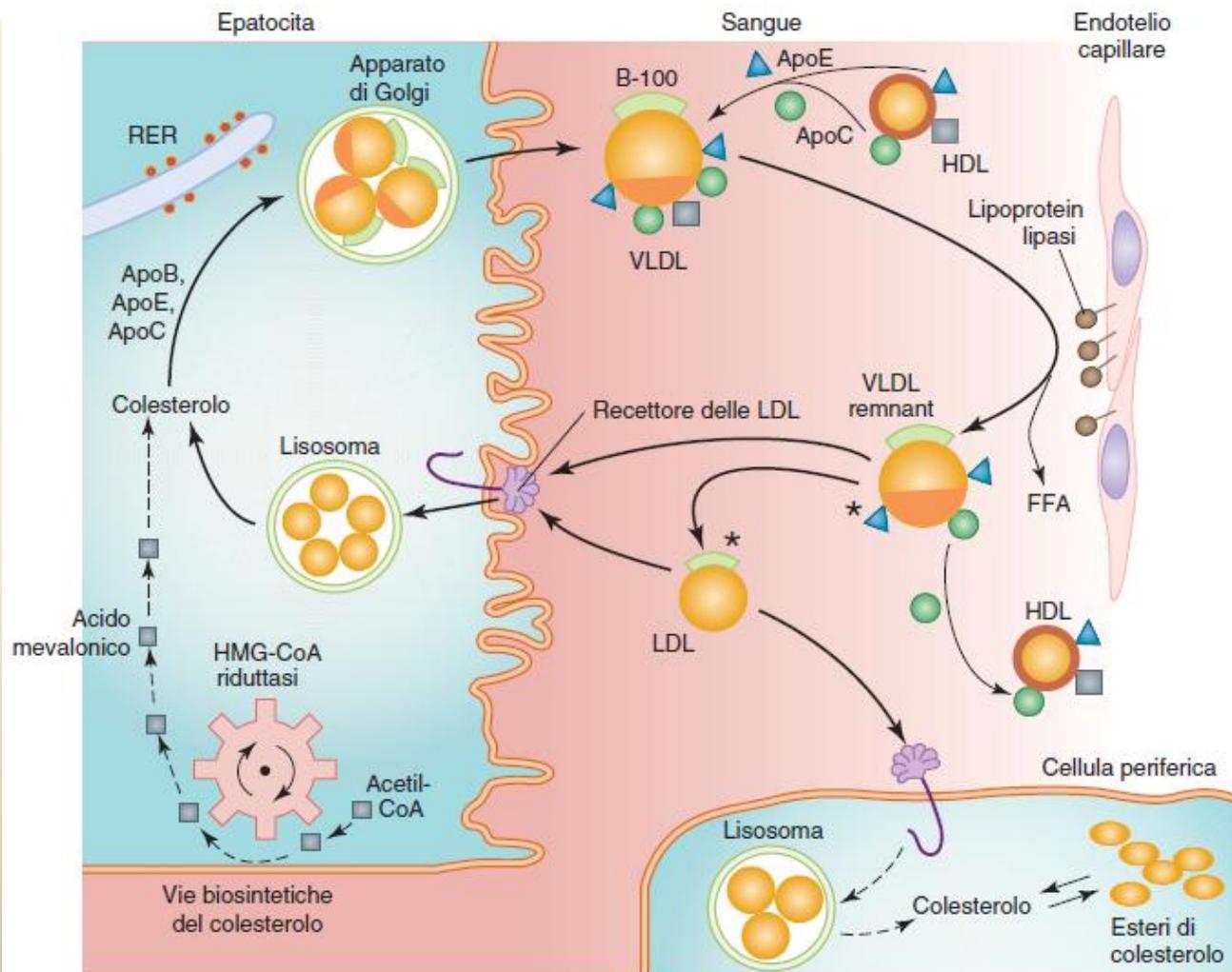
**Fluvastatina**



**Rosuvastatina**



**FIGURA 35-1.** Metabolismo delle lipoproteine di origine epatica. Le frecce più spesse mostrano le vie principali. Le VLDL nascenti sono secrete attraverso l'apparato di Golgi. Acquisiscono ulteriori apoproteine apoC e apoE dalle HDL. Le VLDL sono convertite in VLDL remnant per lipolisi da parte della lipoprotein lipasi associata ai capillari nei tessuti periferici. In questo processo le apolipoproteine C e una parte delle apoE sono reincorporate nelle HDL. Alcune delle VLDL remnant sono convertite in LDL per ulteriore perdita di trigliceridi e apoE. Una via principale per la degradazione delle LDL comprende la loro endocitosi nel fegato e nei tessuti periferici, tramite i recettori delle LDL, per i quali l'apoB-100 è il ligando. I colori scuri indicano gli esteri di colesterolo; i colori chiari indicano i trigliceridi; gli asterischi indicano un ligando funzionale per i recettori delle LDL; i triangoli indicano l'apoE; cerchi e quadrati rappresentano le apolipoproteine C. FFA, acidi grassi liberi; RER, reticolo endoplasmico rugoso. (Riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009; Fig. 35-1.)



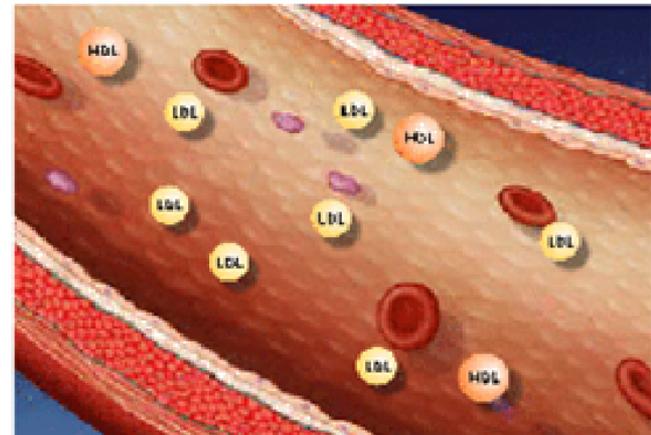
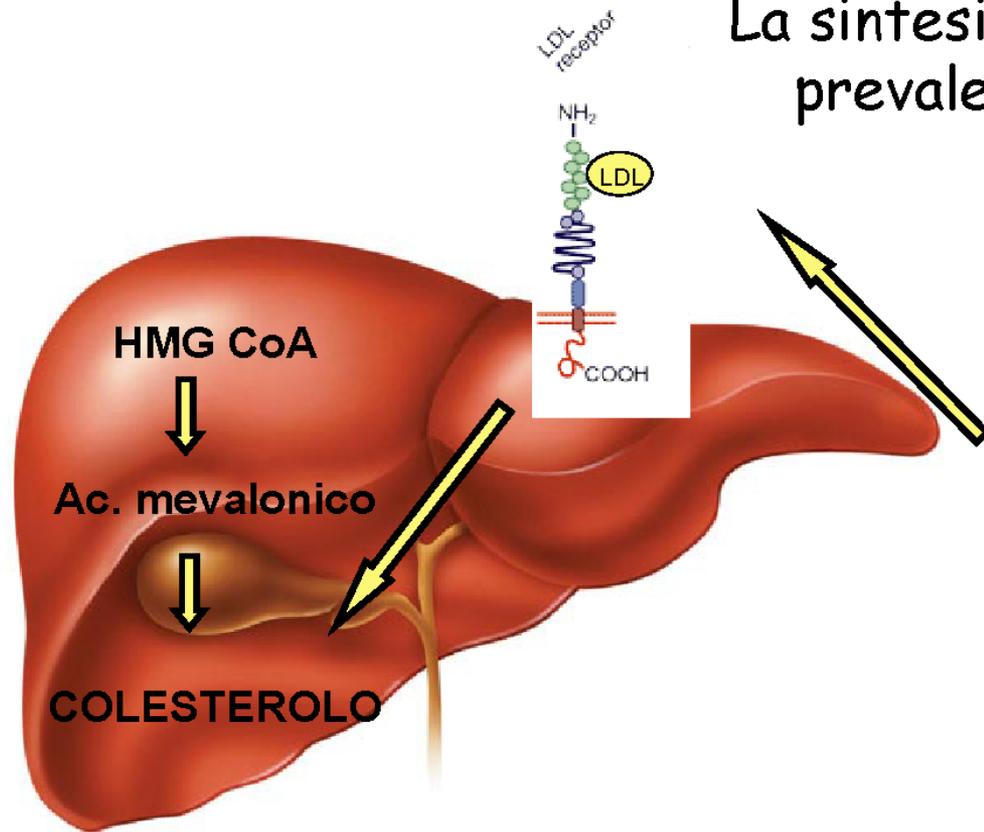
# STATINE

## Effetti indesiderati e interazioni con altri farmaci

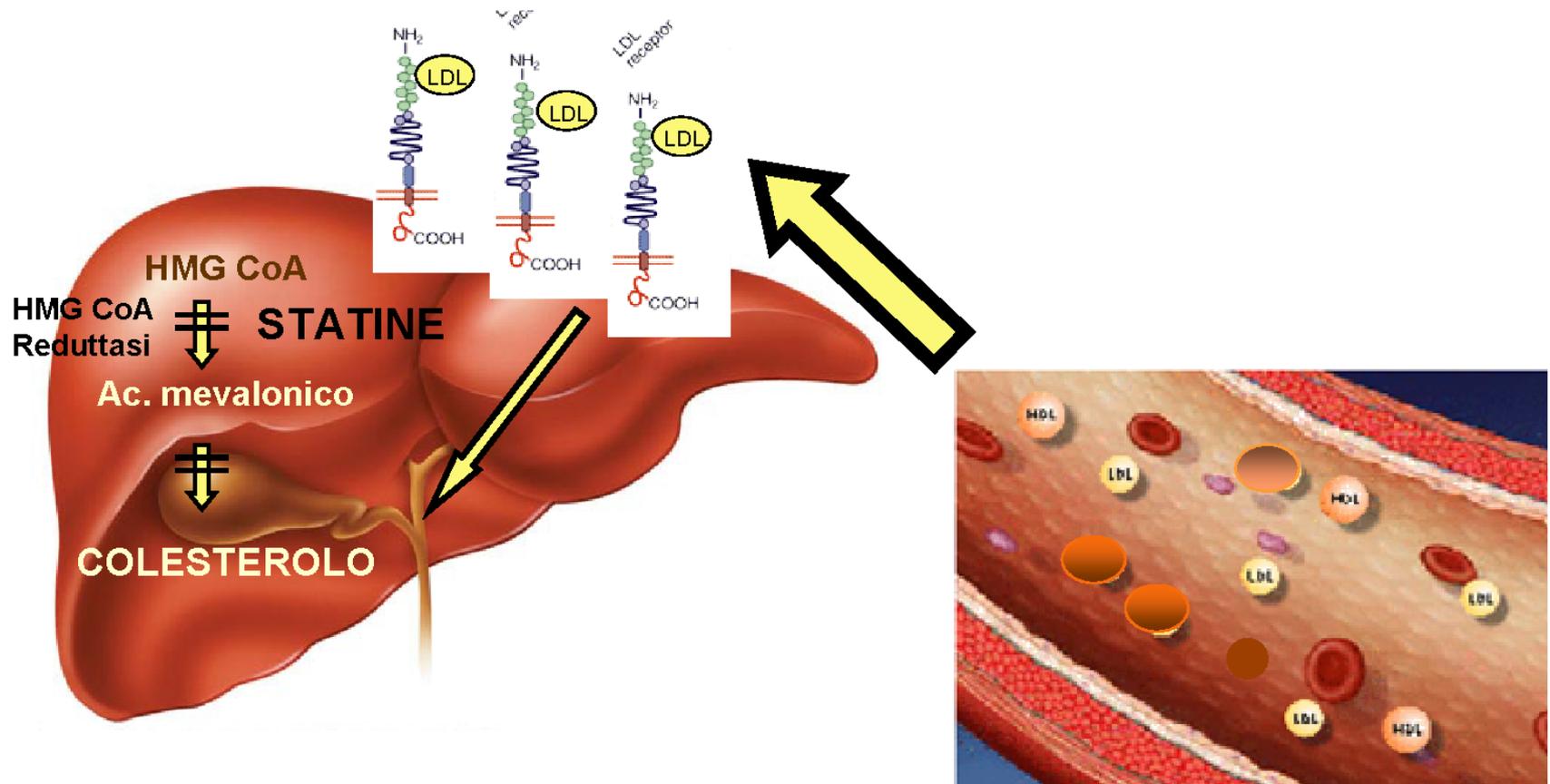
Lovastatina e congeneri sono generalmente ben tollerati  
l'insorgenza di effetti tossici induce alla sospensione della terapia

- 📌 sintomi gastrointestinali, cefalea, eruzioni cutanee (2%)
- 📌 aumento delle transaminasi sieriche (l'interruzione della terapia è seguita da un ritorno alla normalità) (2%)
- 📌 miopatia seguita da aumento della creatina fosfochinasi (11%), ma la frequenza aumenta con la somministrazione contemporanea di farmaci immunosoppressori (Ciclosporina) o altri farmaci ipolipemizzanti (Fibrati)

La sintesi del colesterolo avviene prevalentemente nel fegato.



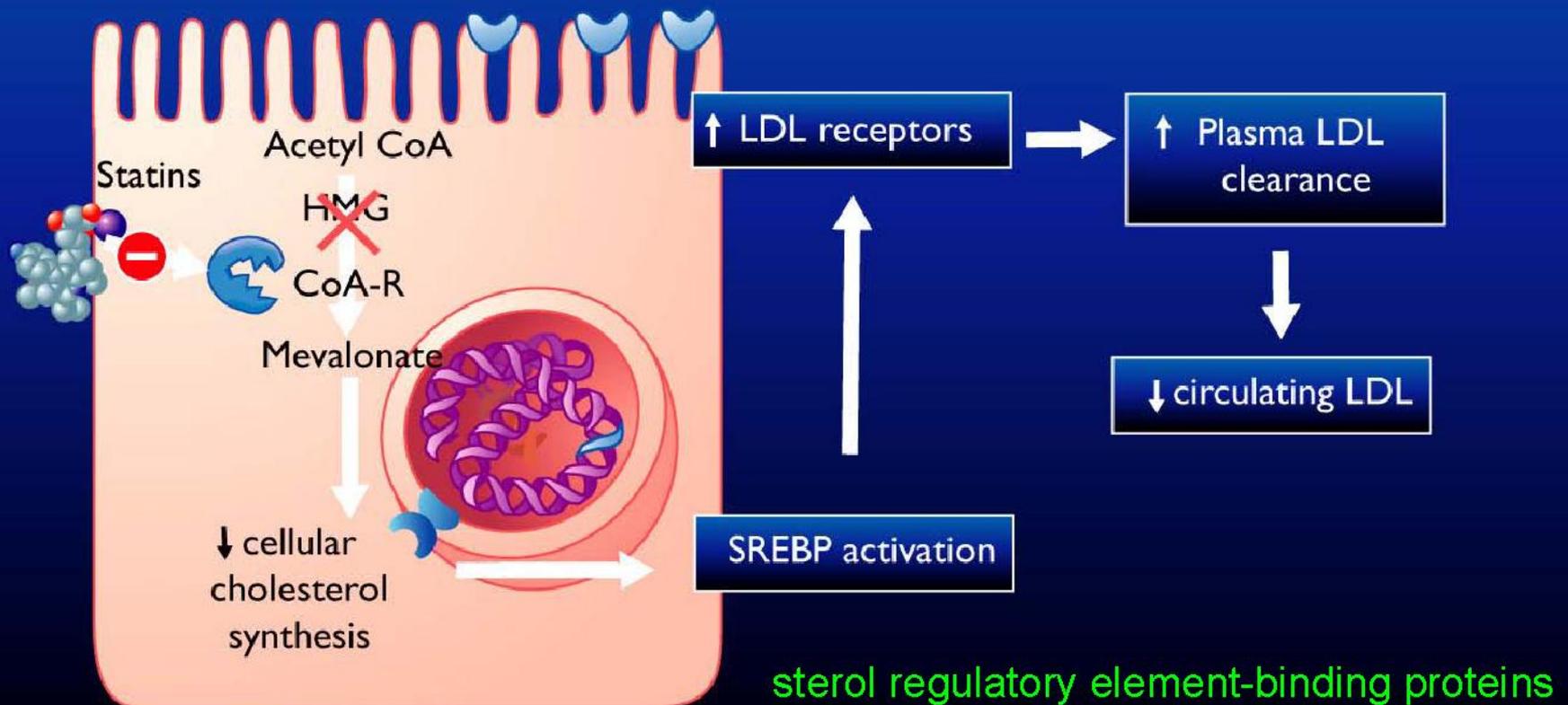
Gli epatociti esprimono i recettori per le LDL responsabili dell'uptake delle LDL dal plasma



Per compensare l'effetto inibitorio del farmaco viene **umentata la sintesi e ridotta la degradazione di HMG CoA reduttasi**  
 Un sistema di regolazione (rimozione della soppressione mediata dagli steroli) induce **umento della sintesi dei recettori per le LDL**

# La soppressione della sintesi dei recettori per le LDL è mediata dal colesterolo

la sua presenza blocca la trascrizione



quando il colesterolo si riduce la trascrizione va avanti

## Fattori che contribuiscono all'utilità clinica delle Statine

### Effetto sulla funzione endoteliale:

Parzialmente indipendente dalla riduzione di colesterolo. Attivano la trascrizione del gene NO sintetasi *in vitro* in cellule endoteliali umane. Migliorano la funzione endoteliale.

### Effetto sui componenti cellulari della placca ateromatosa:

A dosi farmacologiche riducono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, evitando la formazione delle placche ateromatose. Riducono la proliferazione dei macrofagi indotta dalle LDL ossidate e l'accumulo degli esteri del colesterolo nei macrofagi.

### Effetto su fenomeni trombotici e infiammazione:

Hanno effetto benefico sulla formazione di trombi, sulla deformabilità eritrocitica e sui fattori della coagulazione. Riducono i livelli delle proteine responsabili dell'infiammazione.

# STATINE

## **Picco massimo plasmatico**

dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale

## **Assorbimento**

30% di una singola dose

## **Metabolismo**

epatico, i metaboliti si accumulano nel plasma

## **Preparazioni, posologia, usi terapeutici**

Lovastatina (Mevacor) disponibile in compresse da 20 e 40 mg (max 80 mg)

Simvastatina (Sinvacor) disponibile in compresse da 10 e 20 mg

Pravastatina (Pravaselect) disponibile in compresse da 10 e 40 mg

Fluvastatina disponibile in compresse da 20 e 40 mg (max 80 mg)

indicate in pazienti con ipercolesterolemia (valori > 250-300 mg/dl) (valori > 200 mg/dl in soggetti ad alto rischio per malattie coronariche) e nelle ipercolesterolemie secondarie associate a diabete mellito

controindicate in gravidanza

# Fibrati: meccanismo d'azione

aumento dell'attività della **LIPOPROTEINA LIPASI**, che promuove il catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL)

tramite

attivazione di recettori nucleari **PPAR $\alpha$**  (fegato, muscolo) e **PPAR $\gamma$**  (muscolo, tessuto adiposo)

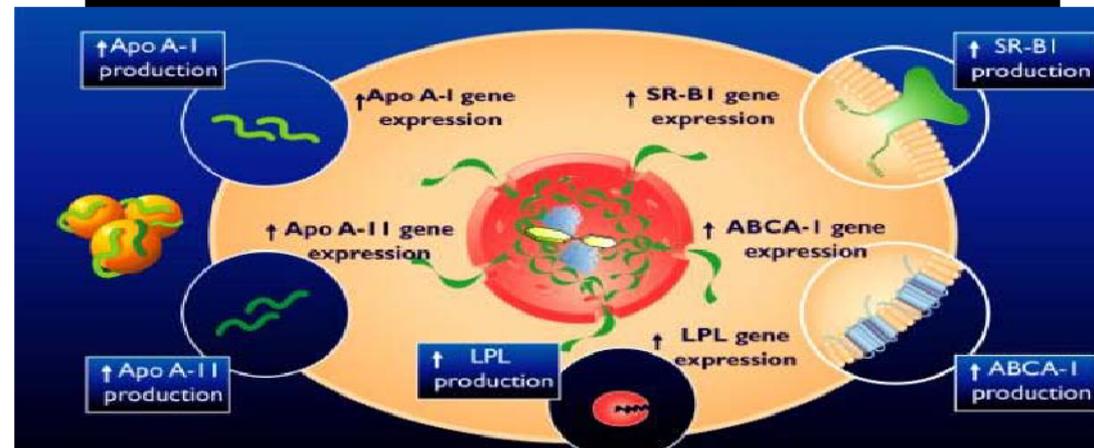
che modulano anche la produzione di altri geni responsabili della regolazione del metabolismo lipidico

e che migliorano la funzionalità della parete arteriosa

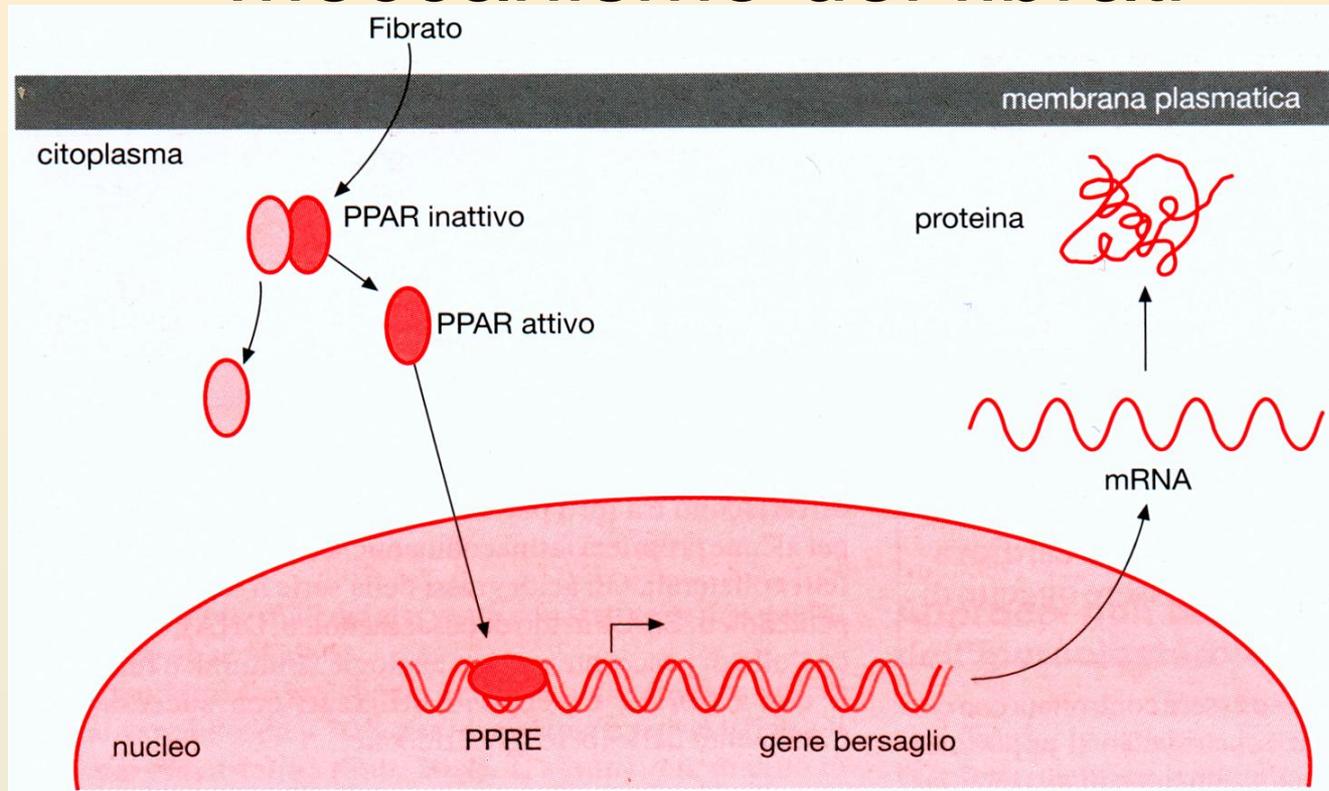
Table 1

Major genes implicated in the PPAR $\alpha$ -mediated action of fibrates on lipid metabolism and inflammation

Target gene	Function of gene product	Gene expression
Apolipoprotein CIII	Inhibitor of VLDL clearance	↓
Lipoprotein lipase	Lipolysis, TGRL	↑
Apo AI	HDL formation, RCT	↑
Apo AII	HDL formation, RCT	↑
SR-BI/CLA-1 receptor	Cellular cholesterol efflux (macrophage)	↑
ABCA1 transporter		
Fatty acid binding protein	Cellular fatty acid uptake	↑
Acyl CoA synthetase	Fatty acid activation; acyl CoA esters	↑
$\beta$ -oxidation pathway	Fatty acid oxidation	↑
Acetyl CoA carboxylase	Fatty acid synthesis	↓
Fibrinogen	Blood clotting	↓
C-reactive protein	Acute phase reactant	↓
Cyclooxygenase-2	Fatty acid metabolism	↓
VCAM-1	Adhesion molecule	↓



# Meccanismo dei fibrati



I fibrati interagiscono tramite recettori nucleari simili a quelli che legano gli ormoni steroidei: i **PPAR** (Peroxisome proliferative activated receptors).

Lo stesso tipo di recettori sono utilizzati da particolari acidi grassi insaturi (**omega 3**) di cui sono ricchi - come trigliceridi - preparati a base di olio di pesce. Esteri etilici di acidi omega 3 sono disponibili in farmacia.

L'attivazione dei PPAR comporta la sintesi di enzimi che aumentano i processi intracellulari degradativi degli acidi grassi, e la lipolisi delle lipoproteine VLDL (maggior sintesi di LPL).

La minore disponibilità di acidi grassi costringe il fegato ad un minore rilascio di VLDL.

# Effetti dei fibrati sulle lipoproteine plasmatiche

## Clofibrato

Riduce i trigliceridi plasmatici (concentrazione VLDL) entro 2-5 giorni dall'inizio della terapia

Lieve riduzione LDL

Non ha effetto su chilomicroni e HDL

## Gemfibrozil

Riduce i trigliceridi plasmatici (40-50%)

Effetto max entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia

Aumenta HDL-Colesterolo (10-20%)

Poco efficace su LDL

## Fenofibrato, Ciprofibrato, Bezafibrato

Riducono la concentrazione plasmatica di trigliceridi, LDL-colesterolo, e inducono aumento di HDL-Colesterolo

# Fibrati: assorbimento ed eliminazione

Gli esteri dell'acido clofibrico **si assorbono rapidamente** e completamente nel tratto gastrointestinale (specie se somministrati insieme ad un pasto)

L'idrolisi dell'estere in **acido fibrnico attivo** (responsabile dell'effetto farmacologico) avviene contemporaneamente all'assorbimento

L'acido fibrnico attivo raggiunge la **massima concentrazione plasmatica** entro diverse ore dalla somministrazione orale

Gli acidi attivi si legano alle proteine plasmatiche e vanno incontro a **circolazione enteroepatica**

L'**escrezione** avviene attraverso il rene

# Preparazioni, posologia e usi terapeutici

## **Clofibrato**

Disponibile in capsule (Atromid, Atromidin)

Somministrato per via orale (2 g al giorno)

Uso terapeutico: ipertrigliceridemia, elevate concentrazioni plasmatiche di VLDL e IDL (iperlipoproteinemia familiare di tipo III)

Utilità limitata in pazienti con ipercolesterolemia familiare o poligenica

## **Gemfibrozil**

Compresse (Lopid)

Dosaggio consigliato 1.2 g al giorno (suddiviso in 2 dosi)

Indicato nelle ipertrigliceridemie associate o meno con ipercolesterolemia

La capacità di aumentare l'HDL-colesterolo può renderlo utile in pazienti con ipercolesterolemia lieve (aventi basse concentrazioni di HDL)

## **Fenofibrato**

Profarmaco. Dose: 100 mg per via orale dopo il pasto (per ridurre l'irritazione gastrica). Stesse indicazioni del gemfibrozil.

## **Bezafibrato**

Dose: 200 mg per 2-3 volte al giorno.

Induce riduzione della glicemia (indicato in soggetti diabetici)

## Effetti indesiderati ed interazione con altri farmaci

Possono occasionalmente produrre effetti collaterali dannosi:

- ✚ Sofferenza gastrointestinale (dolore addominale, nausea, diarrea)
- ✚ Eruzioni cutanee, alopecia, visione offuscata, aumento ponderale, impotenza, leucopenia, anemia
- ✚ Aritmie atriali e ventricolari (solo con il clofibrato)
- ✚ Potenziamiento degli effetti degli anticoagulanti orali (clofibrato)
- ✚ Miosite caratterizzata da crampi muscolari, mialgia, fragilità e rigidità delle articolazioni e debolezza. Si osserva aumento della CREATINA FOSFOCHINASI nel plasma
- ✚ Danno epatico con aumento delle transaminasi nel siero
- ✚ Calcoli biliari in seguito ad aumento della secrezione epatica di colesterolo e diminuzione della trasformazione di colesterolo in acidi biliari
- ✚ Aumento frequenza tumori

**Controindicati in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica e renale, in gravidanza, e in pazienti che assumono statine**

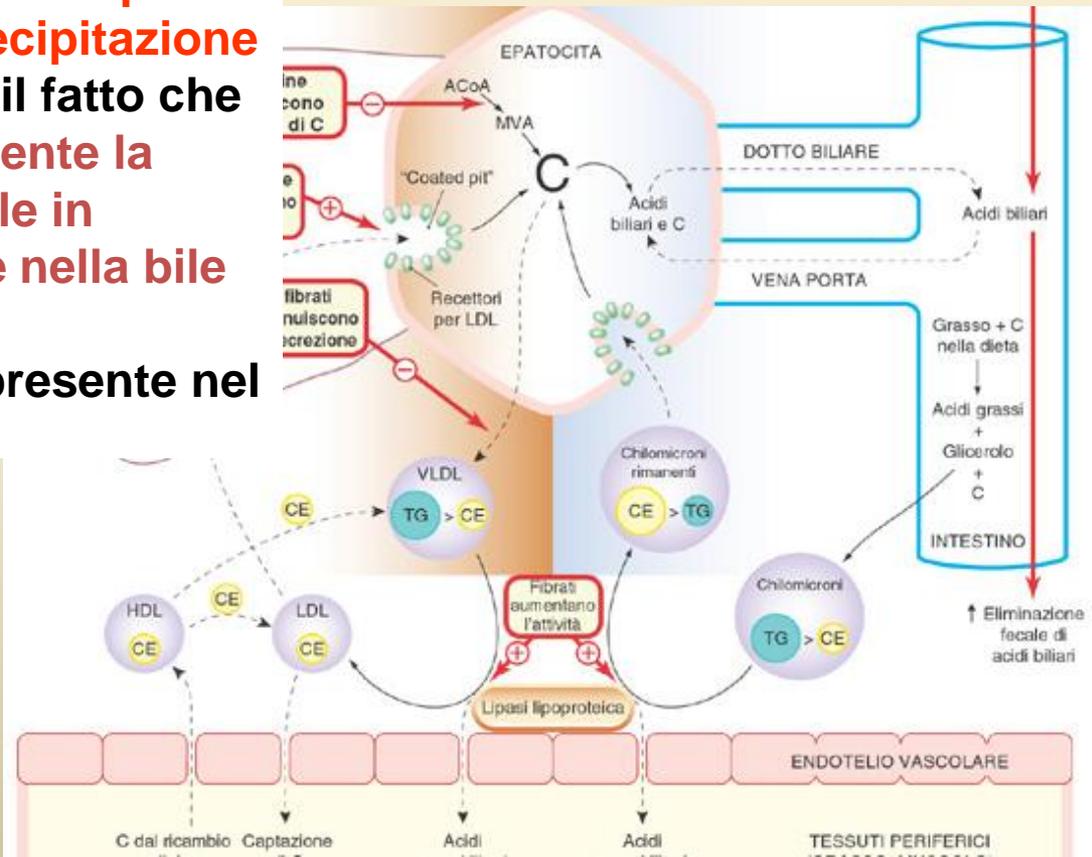
# TOSSICITA' CLOFIBRATO

Vi sono alcuni farmaci che sembrano aumentare le probabilità del verificarsi di calcoli biliari. E' il caso ad esempio del CLOFIBRATO (Atromidin).

Il suo uso è associato ad una aumentata frequenza di colelitiasi.

Si è visto che questo farmaco determina l'eliminazione biliare di colesterolo e quindi rende la bile sovrasatura con precipitazione di colesterolo; a ciò si aggiunge il fatto che il clofibrato diminuisce ulteriormente la solubilità del colesterolo nella bile in quanto diminuisce l'eliminazione nella bile degli acidi biliari.

Tale effetto non sembra essere presente nel GEMFIBROZIL (Lopid@).



# RESINE

## Effetti sulle Lipoproteine e sui Lipidi Plasmatici

Le **resine sequestranti gli acidi biliari** riducono la concentrazione di LDL-Colesterolo in 4-7 giorni  
effetto max dopo 2 settimane

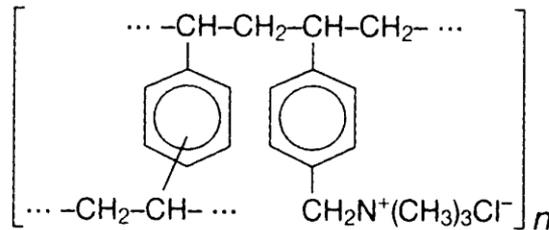
Durante la terapia si può verificare un aumento di VLDL plasmatiche che scompare entro 4 settimane

Quindi sono utili nell'**Ipercolesterolemia Familiare** o nell'**Ipercolesterolemia poligenica** (caratterizzate da aumento delle LDL)

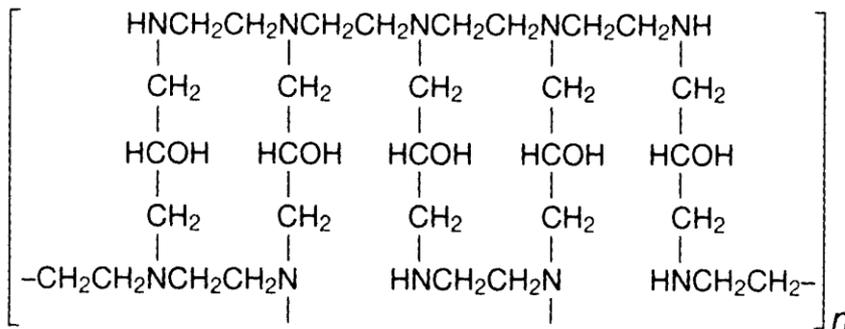
Non hanno effetti sulle HDL

Aumento dell'efficacia se vengono somministrate con le statine

# Sequestranti degli acidi biliari



**Colestiramina**



**Colestipolo**

Sono resine insolubili che non attraversano la parete intestinale.

Hanno un grande numero di cariche positive (ioni ammonio).

Creano forti interazioni elettrostatiche con composti carichi negativamente, come gli acidi biliari, che vengono così trattenuti nel lume intestinale.

# Effetti collaterali delle resine a scambio ionico

Non essendo assorbiti danno effetti collaterali localizzati al tratto gastrointestinale (diarrea, stitichezza, crampi addominali, nausea e vomito).

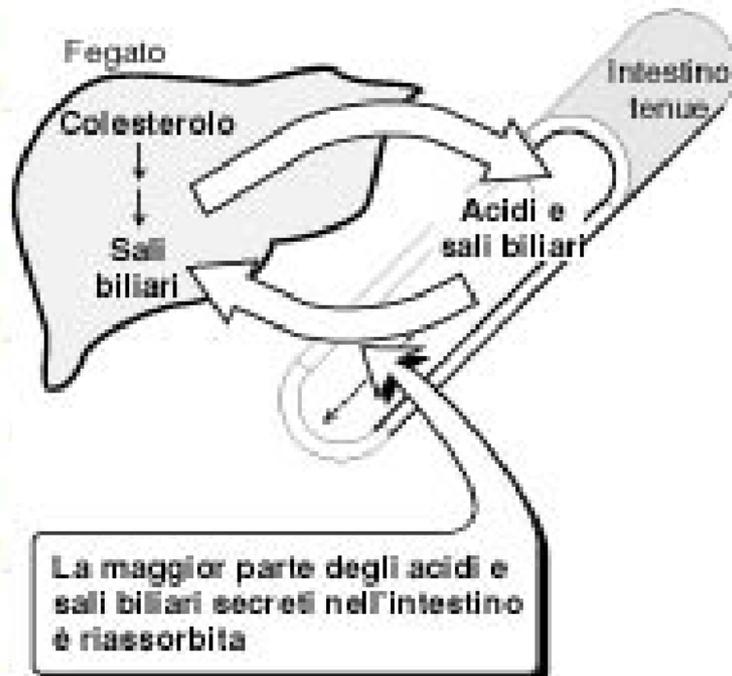
Possono interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili (A, D, K) ed altri farmaci. Può esserci la necessità di supplementare queste vitamine e assumere gli altri farmaci 1-2 ore prima o 4-6 ore dopo le resine.

Casi di inasprimento di trigliceridemia dovuti a stimolazione della sintesi epatica.

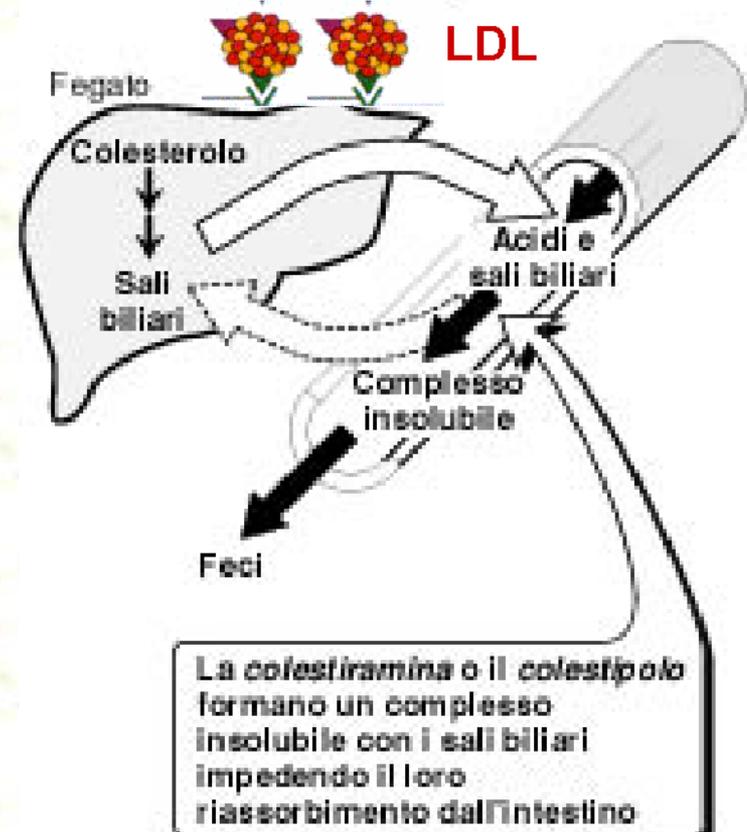
Date le elevate quantità somministrate (12-24 g/die in 2-3 volte 30' prima o dopo i pasti), non sono sempre tollerate bene dal paziente.

# RESINE A SCAMBIO IONICO

## A. Paziente iperlipidemico non trattato

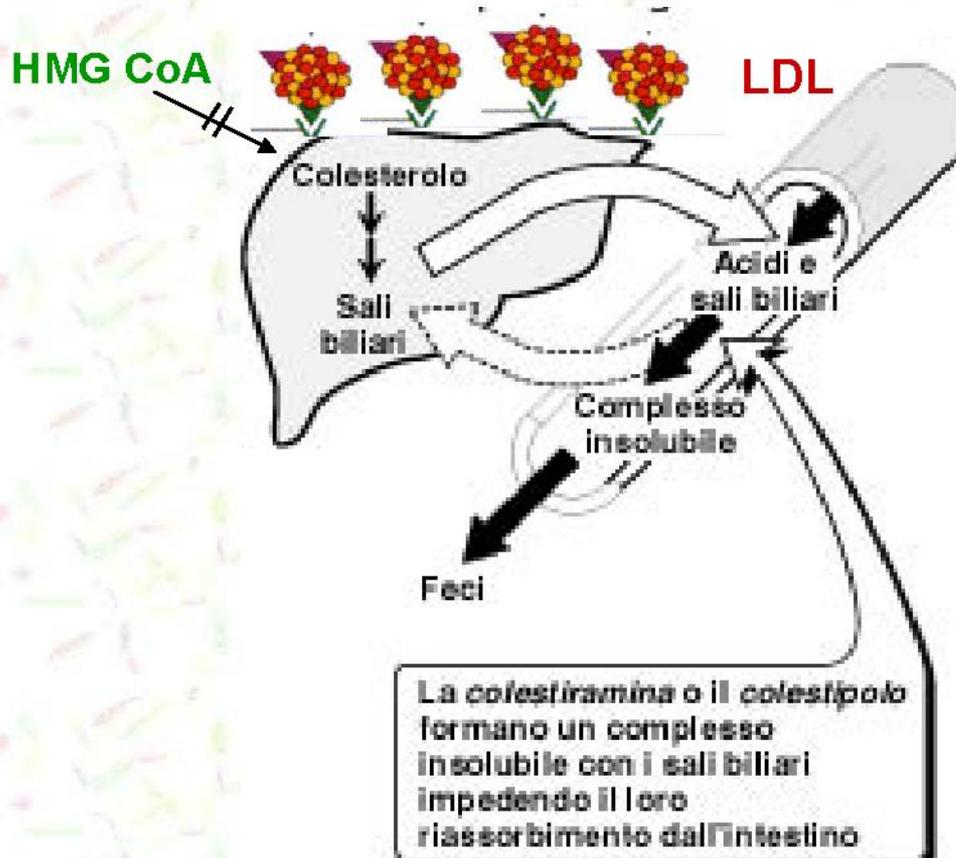


## B. Paziente iperlipidemico trattato con resine sequestranti gli acidi biliari



*Eliminazione acidi biliari*

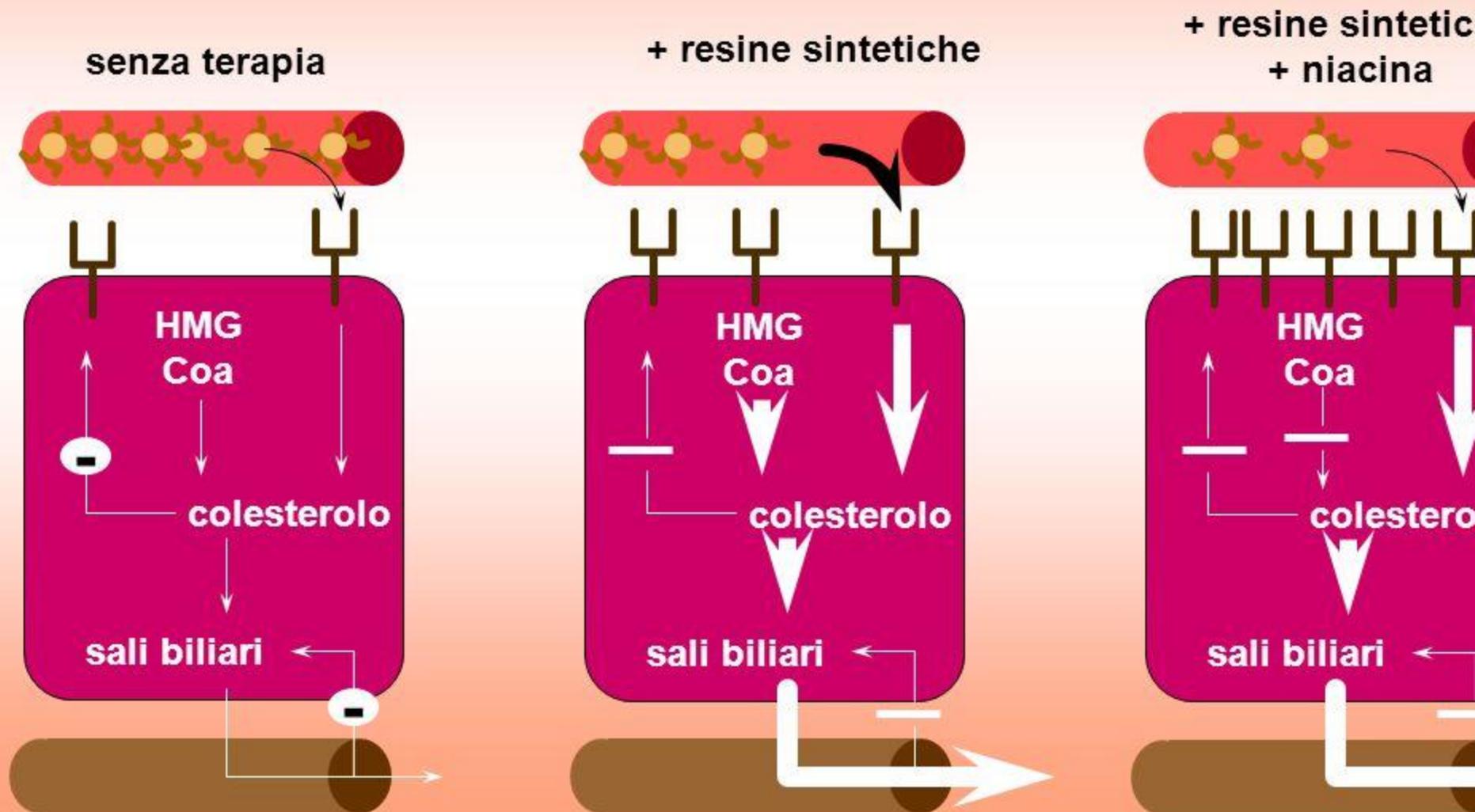
**C: Paziente iperlipidemico trattato con resine più inibitori della reduttasi**



***Eliminazione acidi biliari***

# TERAPIA DELL' FH

✉ **Razionale dell'uso delle resine sintetiche che legano sali biliari:**



# Effetti indesiderati

- ✚ Sgradevoli per la consistenza sabbiosa
- ✚ Nausea, dolori addominali, stipsi (possibile aggravamento emorroidi)
- ✚ Aumento trigliceridi (eventuale uso di acido nicotinico o fibrati)
- ✚ Aumento fosfatasi alcalina e transaminasi epatiche
- ✚ Acidosi iperclorémica, per la sua natura di resina scambiatrice di anioni
- ✚ Alterato assorbimento di vitamine
- ✚ Ipoprotrombinemia
- ✚ Sequestro di farmaci co-somministrati (effettuare la somministrazione in tempi diversi)
- ✚ Evitare in gravidanza

**Tabella 35-2. Variazioni del profilo lipidico ad opera dei farmaci antiperlipidemicici.**

Farmaco	Colesterolo LDL	Colesterolo HDL	Trigliceridi
Atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina	da -25% a -50%	da +5% a +15%	↓↓
Fluvastatina	da -20% a -30%	da +5% a +10%	↓
Lovastatina, pravastatina	da -25% a -40%	da +5% a +10%	↓
Resine	da -15% a -25%	da +5% a +10%	± <sup>a</sup>
Ezetimibe	-20%	+5%	±
Gemfibrozil	da -10% a -15% <sup>b</sup>	da +15% a +20%	↓↓
Niacina	da -15% a -25%	da +25% a +35%	↓↓

<sup>a</sup> Le resine possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di trigliceridi in alcuni pazienti con iperlipidemia combinata.

<sup>b</sup> Gemfibrozil e altri fibrati possono aumentare il colesterolo LDL in pazienti con iperlipidemia combinata

Modificata e riprodotta, previa autorizzazione, da Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors: *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 46th ed. McGraw-Hill, 2006.

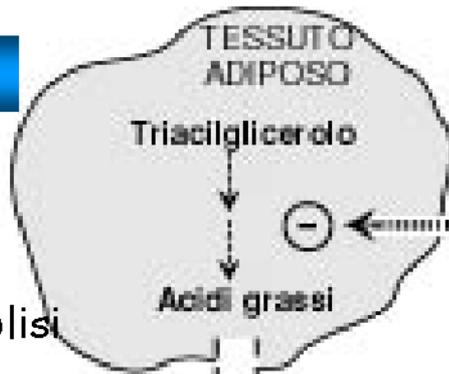
# ACIDO NICOTINICO - NIACINA

Appartiene al complesso vitaminico B idrosolubile



## meccanismo

Nel tessuto adiposo:  
inibizione lipolisi

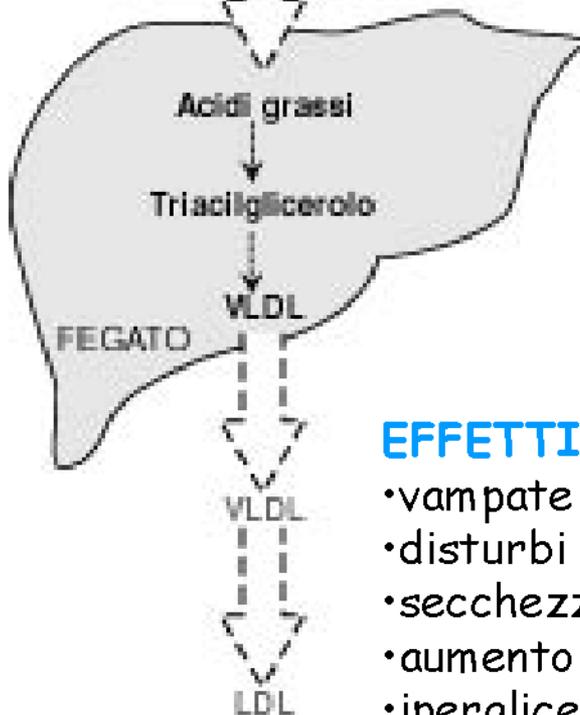


(3-6 g/die)

⊕ HDL

- ↘ TG: 20-80% in 1-4 giorni
- ↘ Col: 10-15% in 3-5 settimane
- ↗ HDL: variabile
- ↘ Col: 40-60% in associazione con resine o con statine

Nel fegato:  
aumento attività lipoproteina lipasi;  
riduzione produzione VLDL e formazione LDL



**EFFETTI COLLATERALI:** numerosi nel 50-70% dei pazienti

- vampate intense associate a prurito
- disturbi gastrointestinali: diarrea, vomito
- secchezza della cute
- aumento transaminasi epatiche nel siero
- iperglicemia ed intolleranza al glucosio

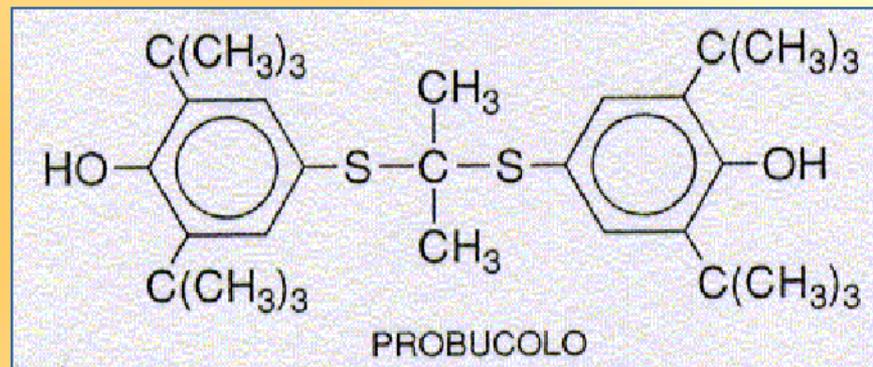
## 2. *Acido Nicotinico*

L'acido nicotinico esercita la sua azione ipolipidemizzante agendo a livello epatico e nel tessuto adiposo. Nel fegato, l'acido nicotinico inibisce la diacilglicerolo aciltransferasi-2 (DGAT-2) determinando una riduzione della secrezione di particelle VLDL e LDL. A livello epatico, l'acido nicotinico aumenta i livelli delle HDL e di apo A1 stimolandone la produzione <sup>(18)</sup>. Nel tessuto adiposo diminuisce la secrezione di VLDL. Alla dose di 2 g/die l'acido nicotinico riduce i valori dei TG del 20-40% e delle LDL del 15-18% mentre incrementa i valori delle HDL del 15-30%<sup>(19)</sup>.

Gli effetti collaterali più comunemente osservati con l'utilizzo dell'acido nicotinico sono le vampate di calore, la tossicità epatica, l'iperuricemia e l'acantosi nigricans. Recentemente sono stati individuati negli adipociti cutanei recettori per l'acido nicotinico. Proprio la loro presenza sarebbe responsabile della comparsa degli effetti cutanei (vampate di calore, prurito e formicolio) associati all'utilizzo dell'acido nicotinico. Il mediatore è rappresentato dalla prostaglandina D2. Per questo motivo l'acido nicotinico viene impiegato in associazione al laropiprant, un antagonista selettivo dei recettori D2 delle prostaglandine.

# PROBUCOLO

- Potente anti-ossidante
- Viene trasportato nel sangue all'interno delle LDL
- Farmaco Ipolipidemizzante di seconda o terza scelta
- Unico farmaco efficace nei pazienti FH omozigoti

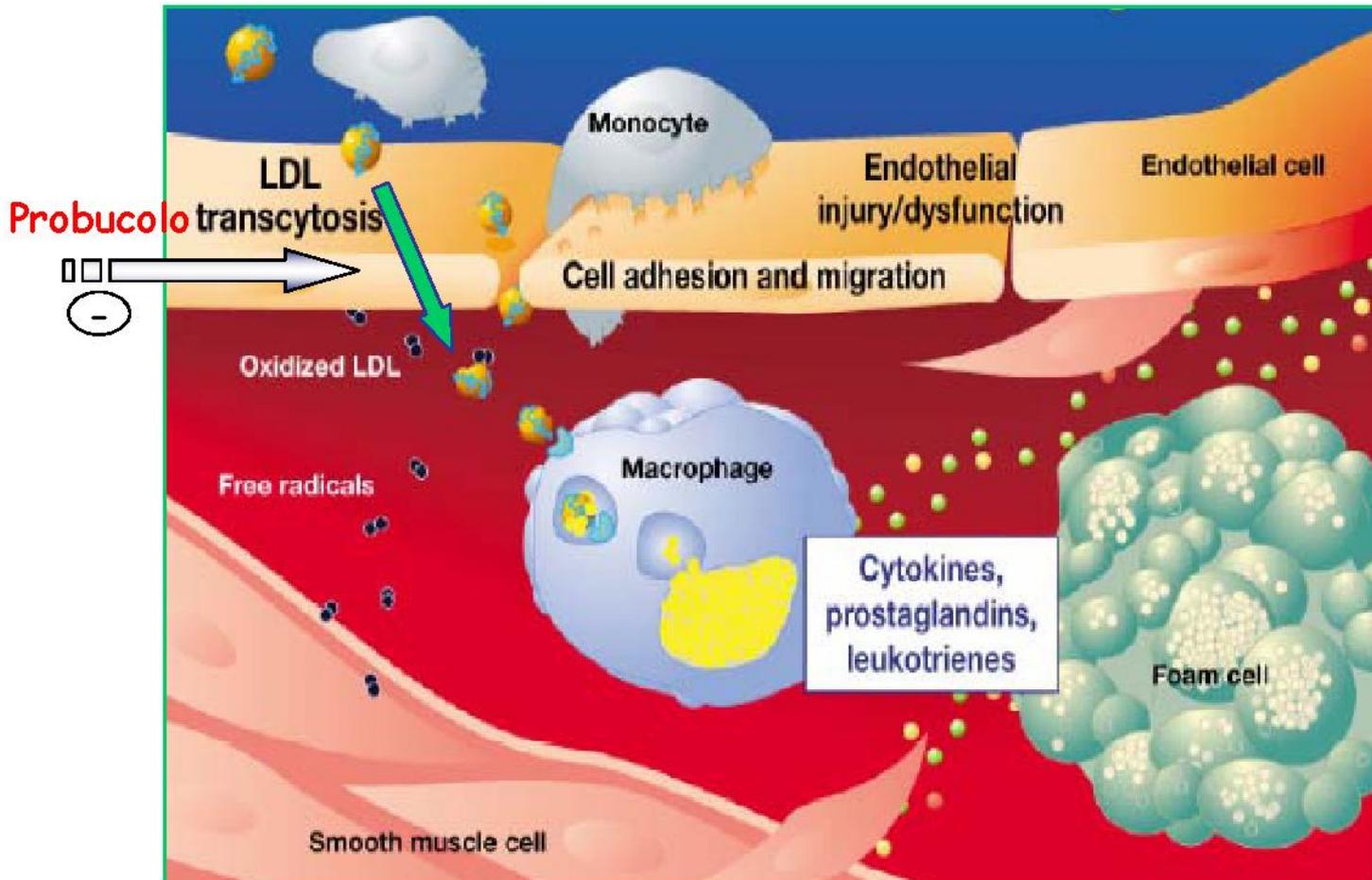


- Riduzione LDL (0-20%)
- Riduzione colesterolo-HDL di circa 25%
- Effetti massimi raggiunti solo dopo 2-3 mesi
- Meccanismo d'azione pressoché sconosciuto
- Protegge le LDL dall'ossidazione
- Scarsi effetti collaterali all'eccezione dell'allungamento dell'intervallo QT, quindi da non somministrare a pazienti soggetti ad aritmie

# Meccanismo proposto

Impedisce l'ossidazione delle LDL

Le LDL non ossidate possono essere nuovamente esportate attraverso l'endotelio



I macrofagi consumano le lipoproteine in eccesso modificate (ossidate) diventando cellule schiumose

Le cellule schiumose si accumulano, liberano fattori di crescita che stimolano la proliferazione del muscolo liscio e la calcificazione della placca

## Probucolo - preparazioni e posologia

Disponibile in compresse

Dosaggio 250-500 mg x2 /al giorno

Si consiglia l'assunzione insieme ad una dieta povera di grassi

Uso limitato a soggetti che richiedono una terapia a più farmaci

## Probucolo - Effetti indesiderati

disturbi gastrointestinali

Lipofilo (si accumula nel tessuto adiposo e plasma fino a 6 mesi dopo l'ultima somministrazione)

Sospendere 6 mesi prima di un'eventuale gravidanza

Non somministrare in pazienti portatori di lesioni miocardiche