

Colesterolo: Nuove Soluzioni per un Vecchio Problema

Pierfranco Ravizza

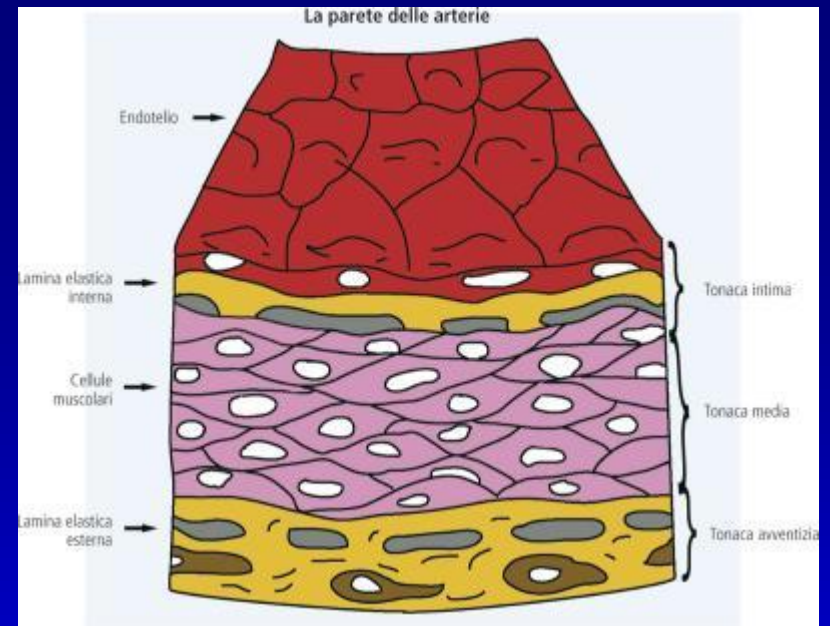
Cardiologia Riabilitativa -Dip.Cardiovascolare - Osp.
A.Manzoni Lecco

28/09/2016

Colesterolo - Funzioni

- ✓ Il colesterolo costituisce un elemento indispensabile alle cellule per la produzione di sostanze endogene a vari livelli
- ✓ Una «modica quantità» di colesterolo è pertanto necessaria per il normale funzionamento dei vari organi
- ✓ Un eccesso di colesterolo ne aumenta il livello circolante nel sangue e facilita lo sviluppo di placche aterosclerotiche lungo le pareti dei vasi arteriosi

Circolo arterioso e Endotelio

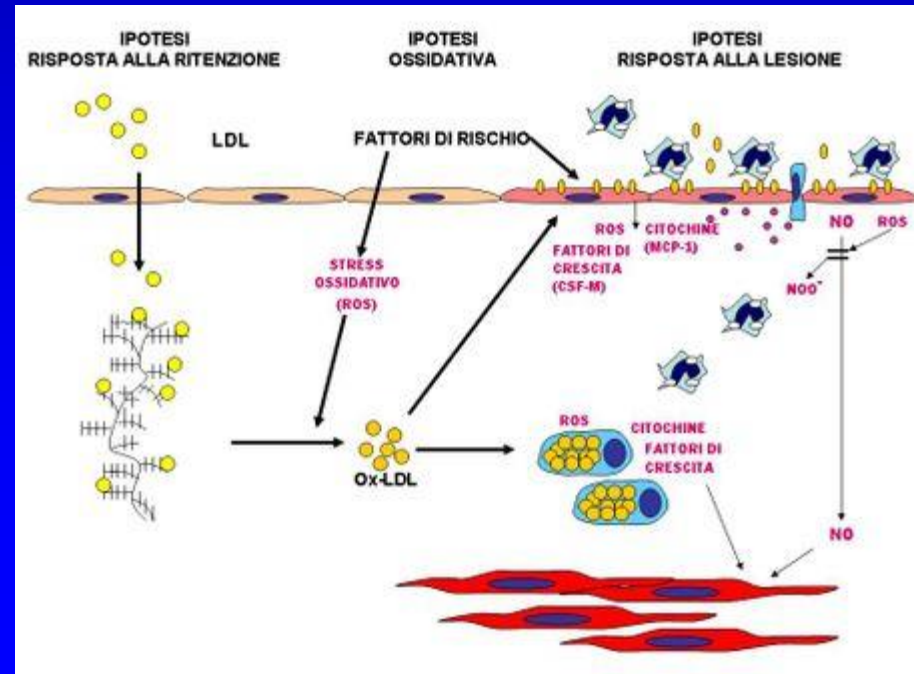


Arteria carotide comune
Arteria succlavia
Arco dell'aorta
Arteria ascellare
Arteria polmonare
Arteria brachiale

Arteria radiale
Arteria iliaca comune
Arteria palmare
Arteria digitale

Arteria femorale
Arteria poplitea
Arteria peroneale

Arteria plantare laterale

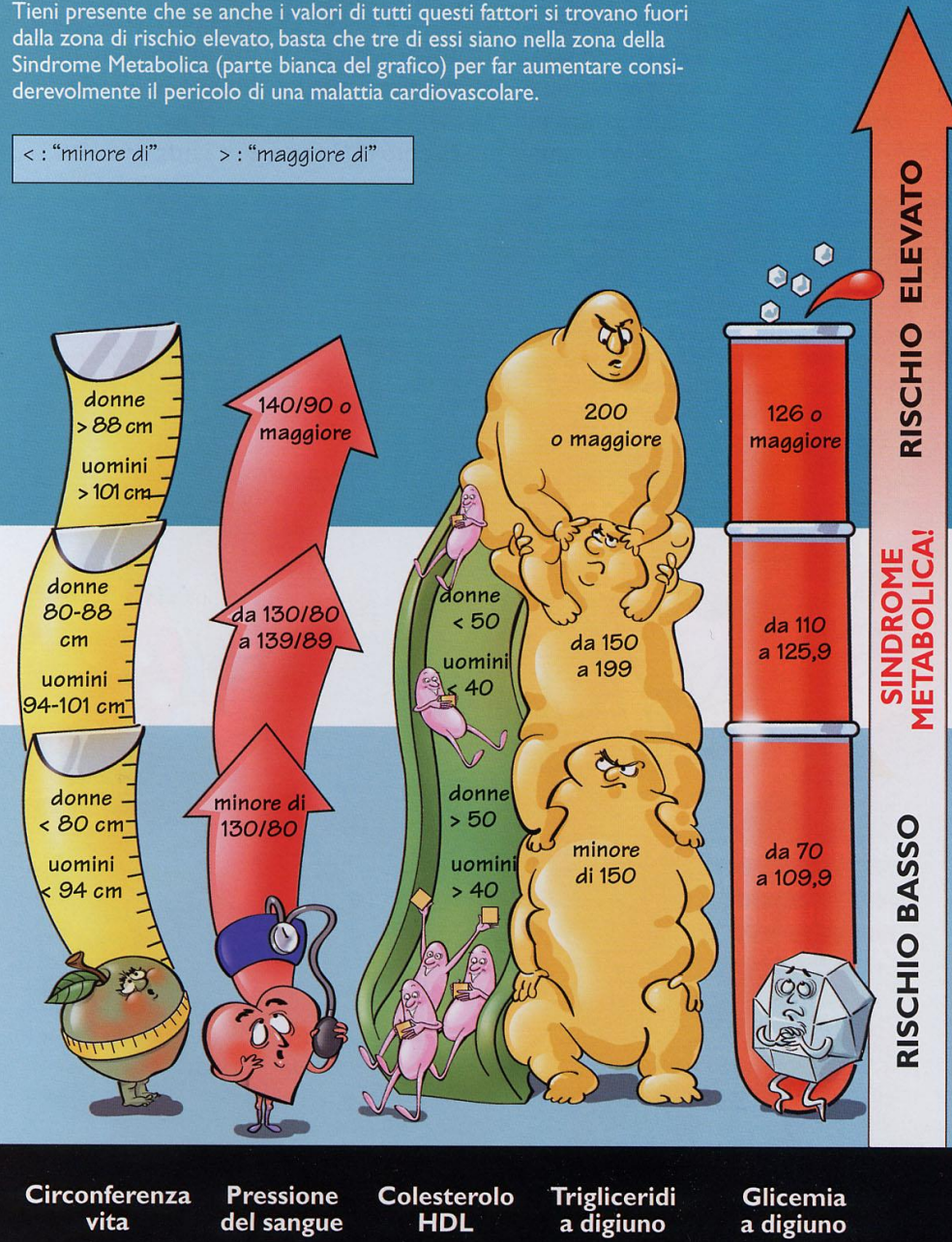


Controlla i valori dei fattori di rischio

Alcuni fattori della Sindrome Metabolica sono pericolosi quando il loro valore aumenta, altri quando diminuisce.

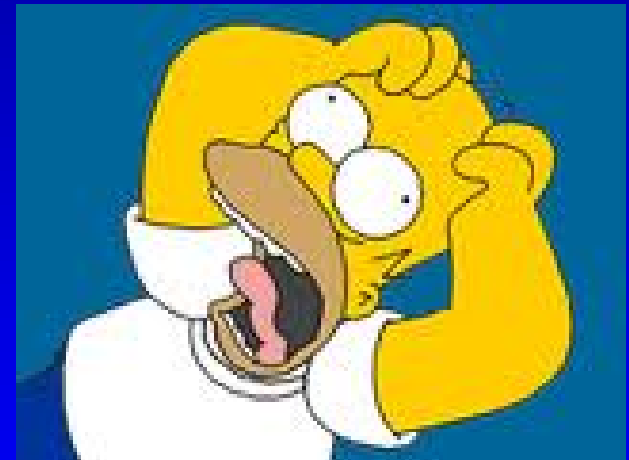
Tieni presente che se anche i valori di tutti questi fattori si trovano fuori dalla zona di rischio elevato, basta che tre di essi siano nella zona della Sindrome Metabolica (parte bianca del grafico) per far aumentare considerevolmente il pericolo di una malattia cardiovascolare.

< : "minore di" > : "maggiore di"



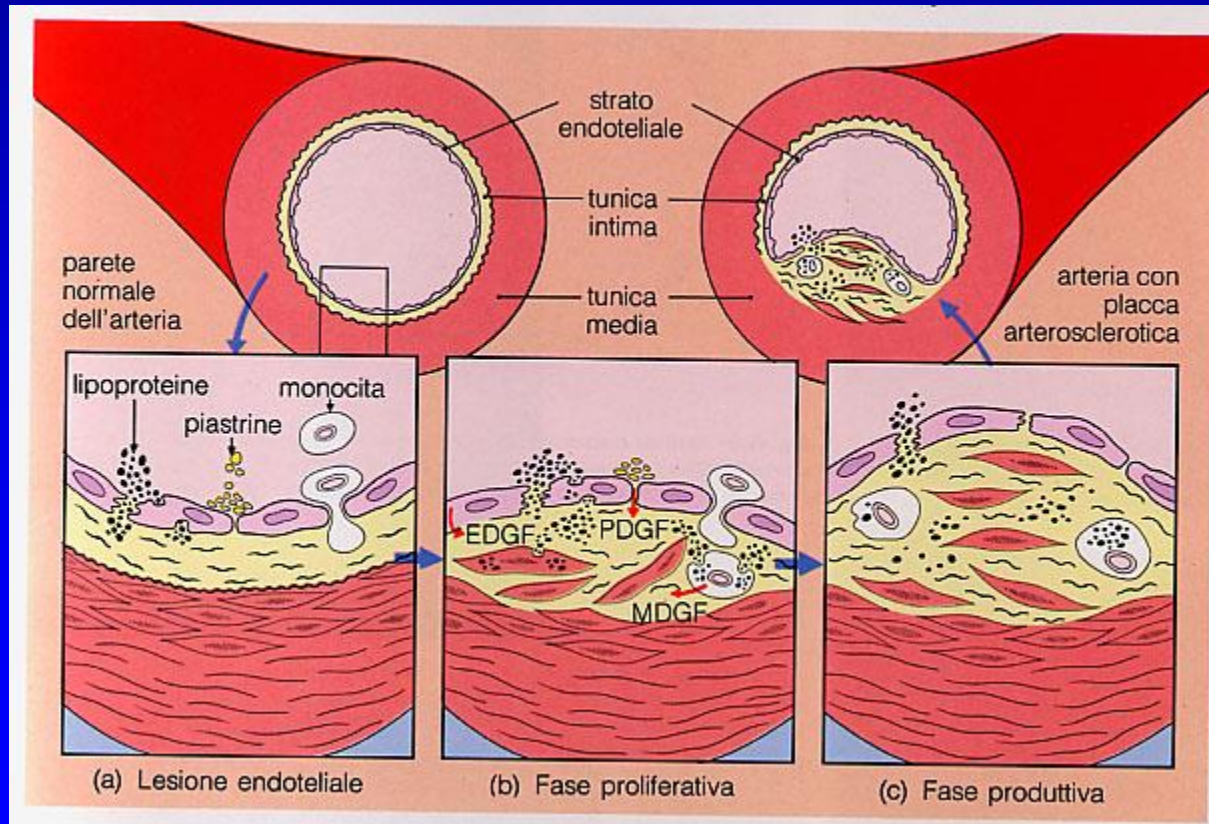
Placca Aterosclerotica

Fattori di Rischio Favorenti

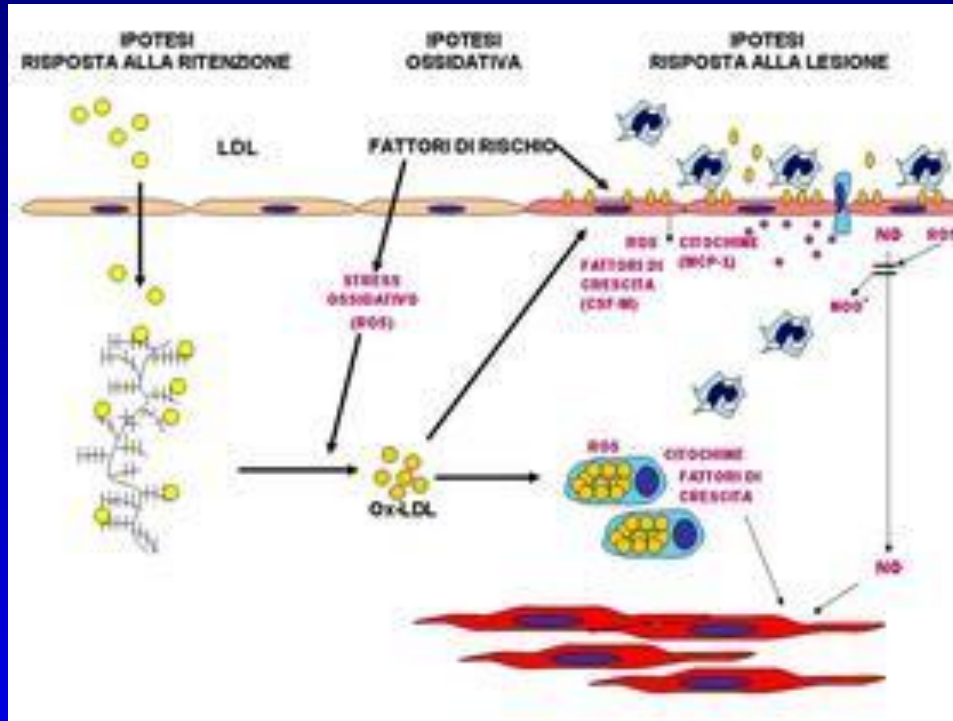


Placca Aterosclerotica - Evoluzione

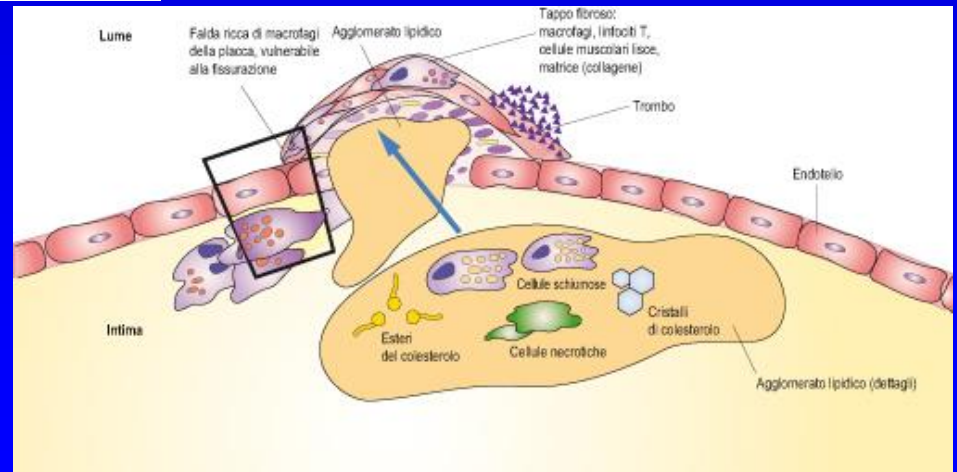
✓ Complessa interazione tra cellule e sostanze circolanti nel torrente sanguigno



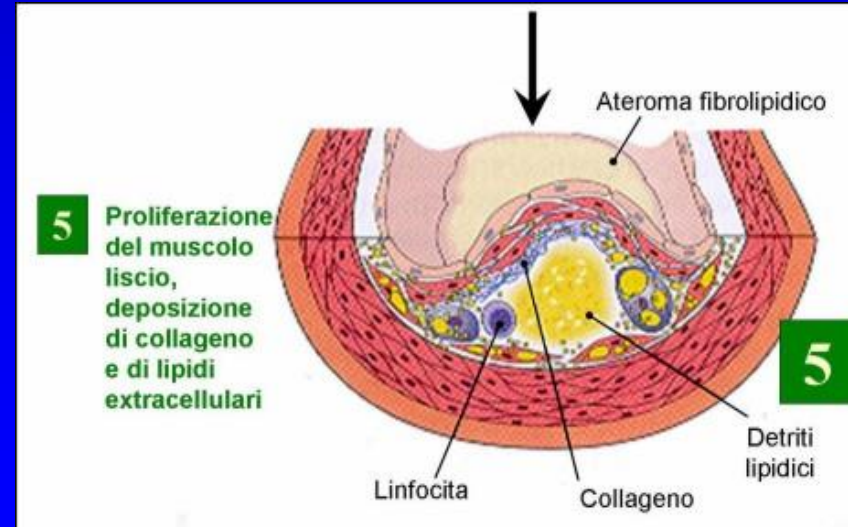
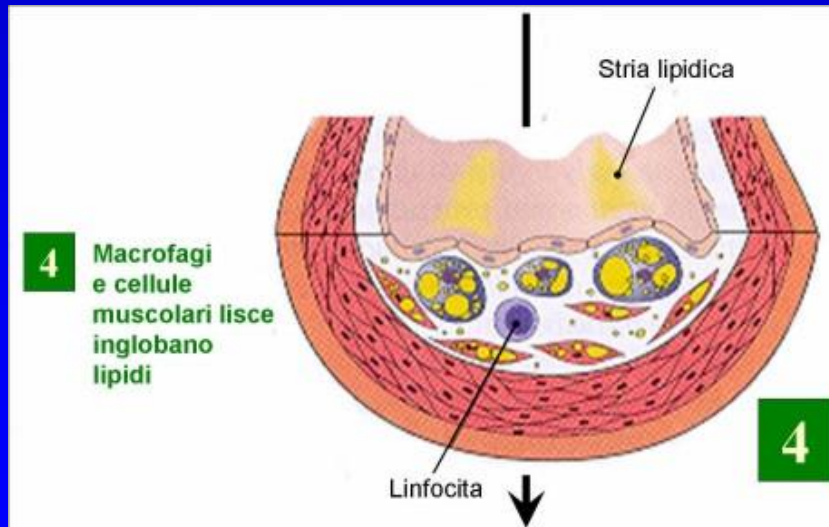
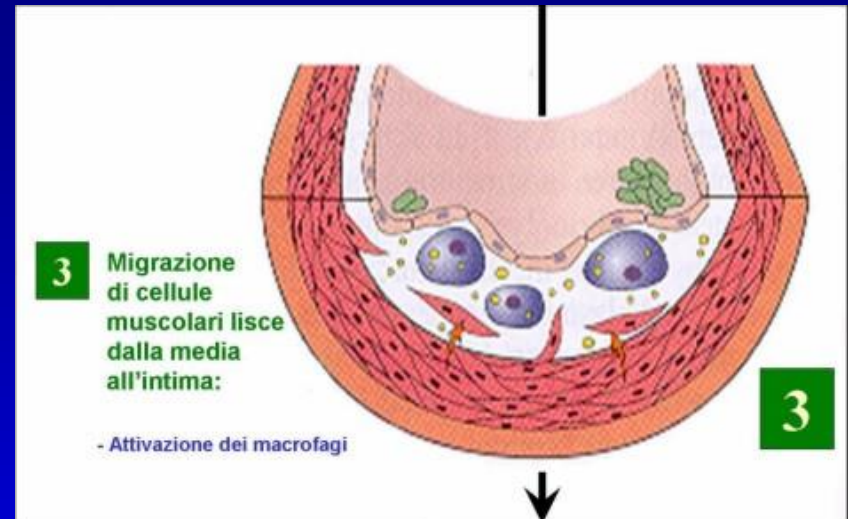
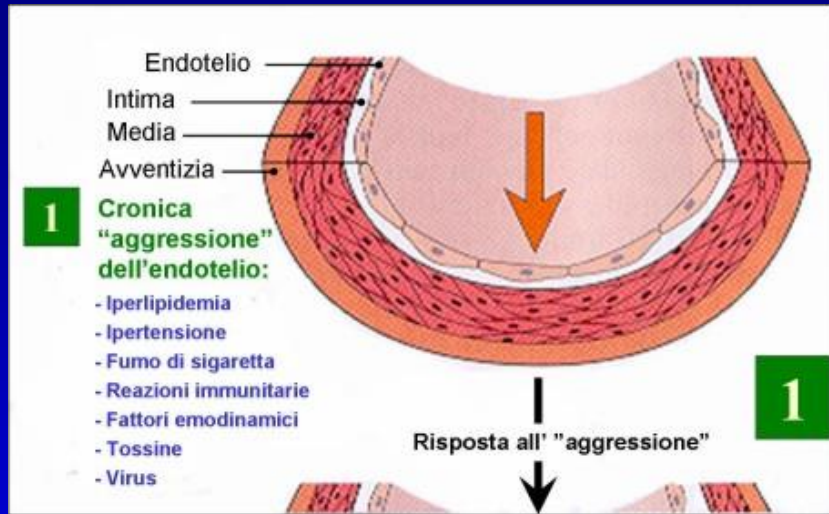
Placca Aterosclerotica -



✓ Basi cellulari

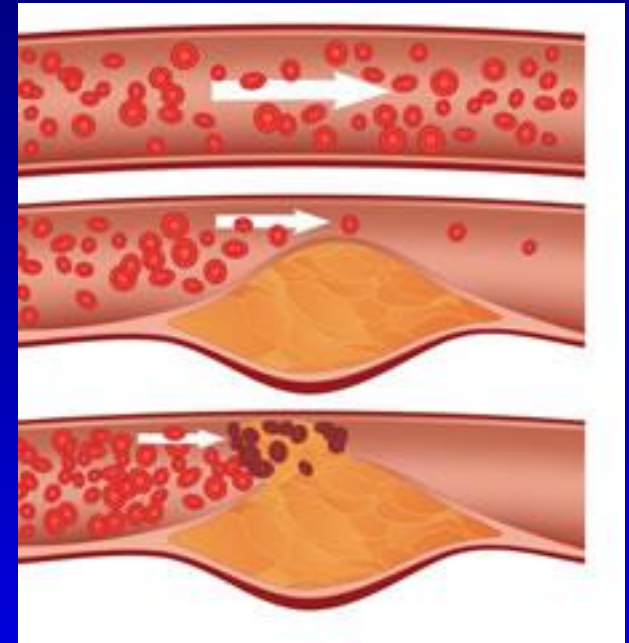
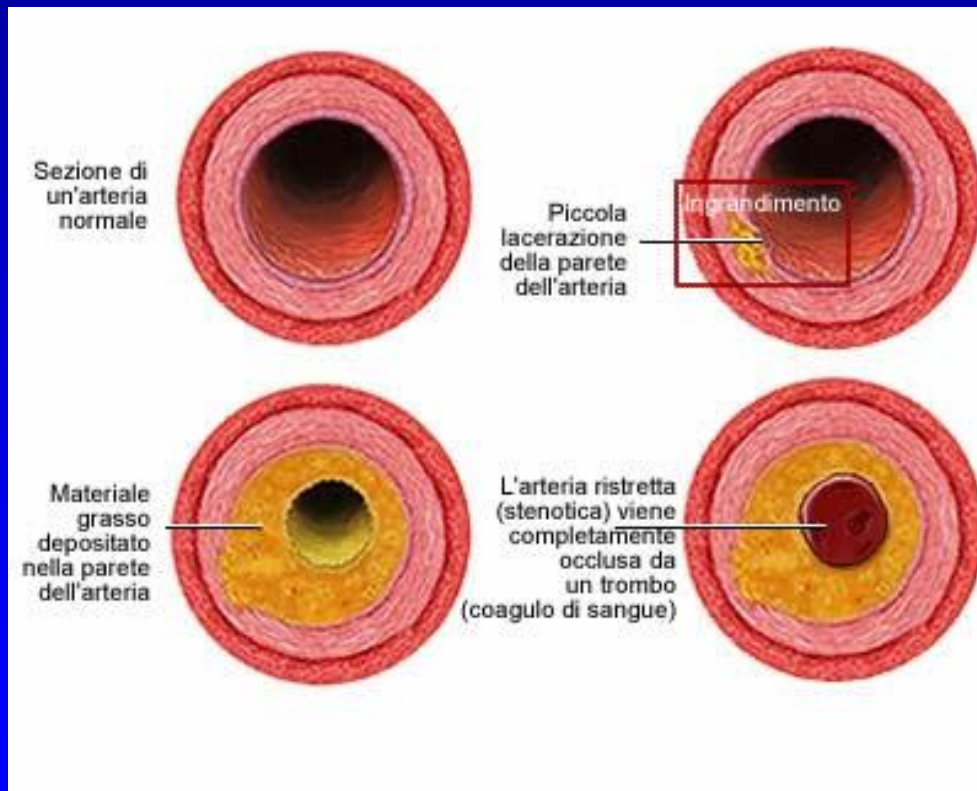


Placca Aterosclerotica -



Placca Aterosclerotica -

✓ Rimodellamento

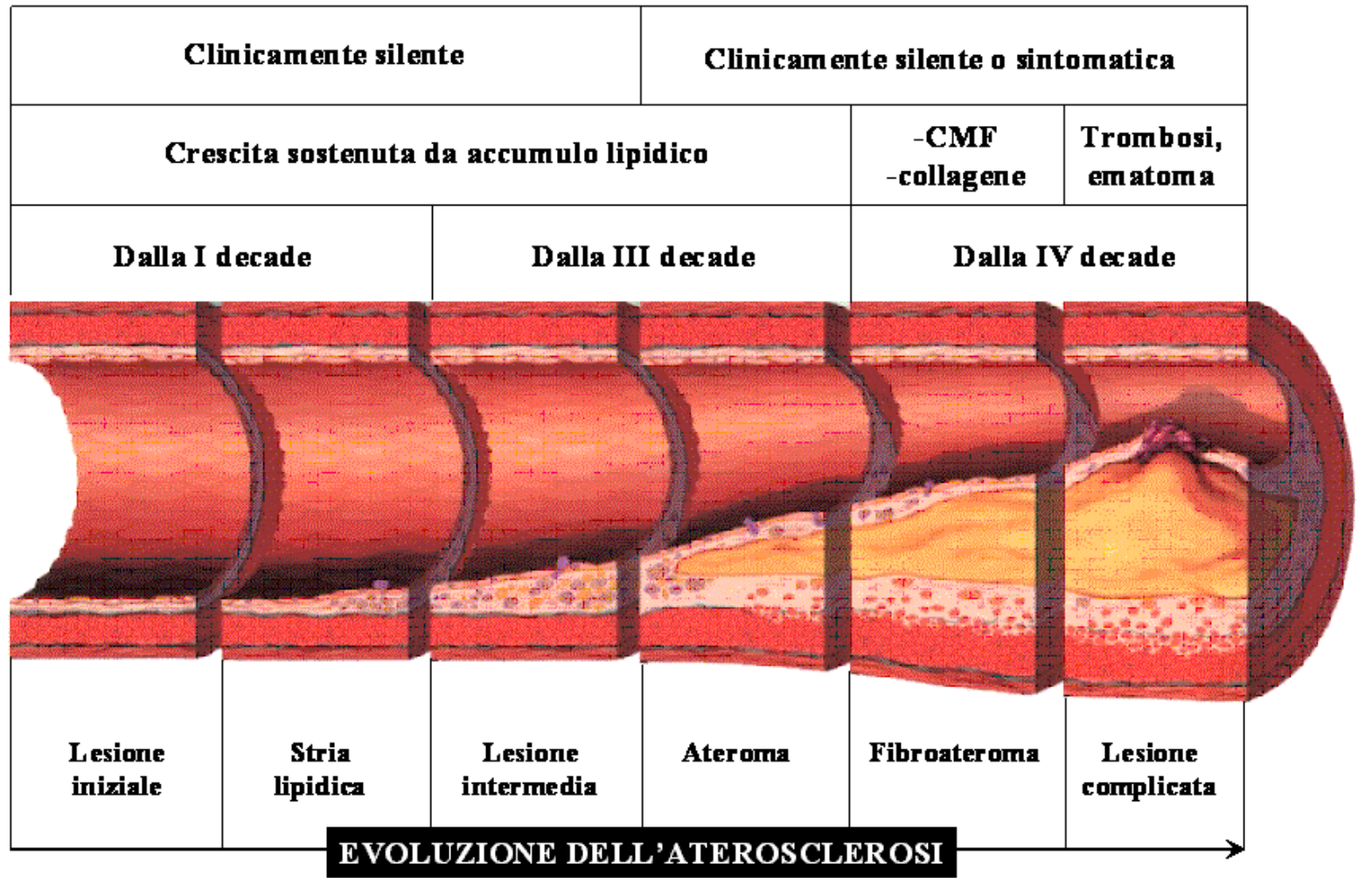


Arteria con ateroma

Invisibile alla coronarografia

Placca Aterosclerotica -

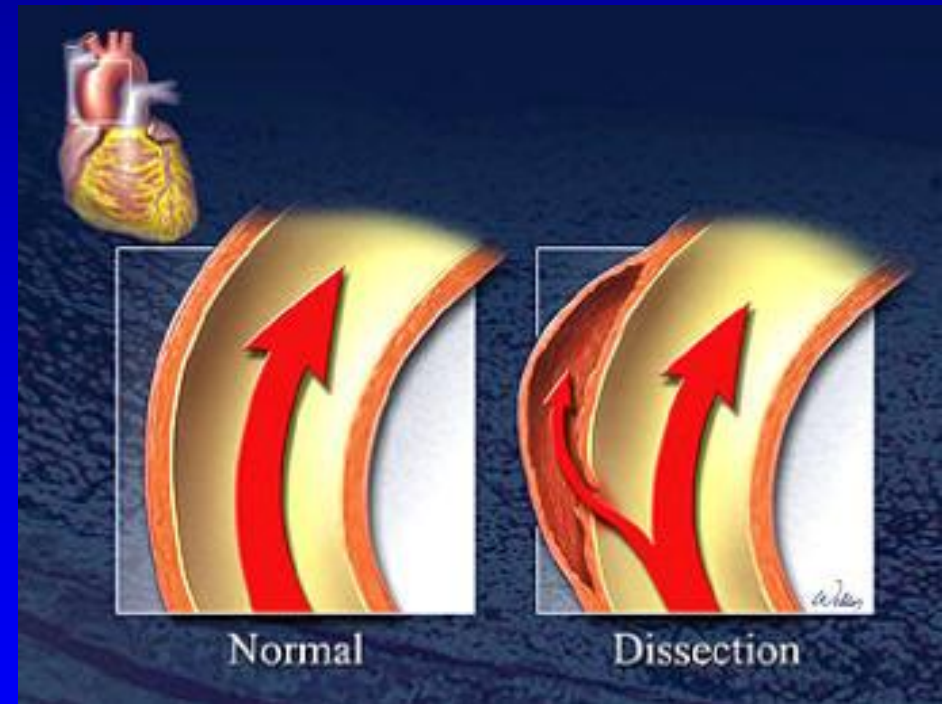
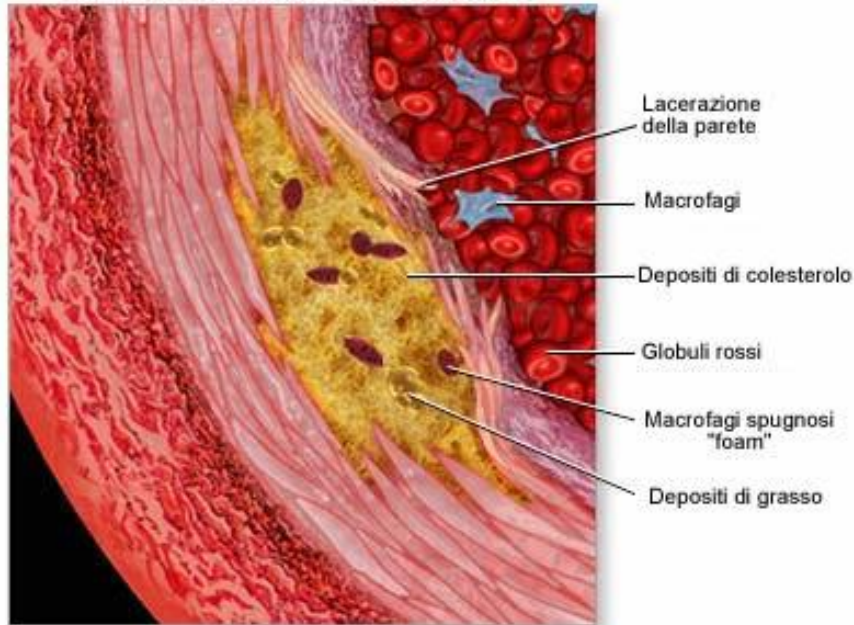
✓ Evoluzione



Placca Aterosclerotica -

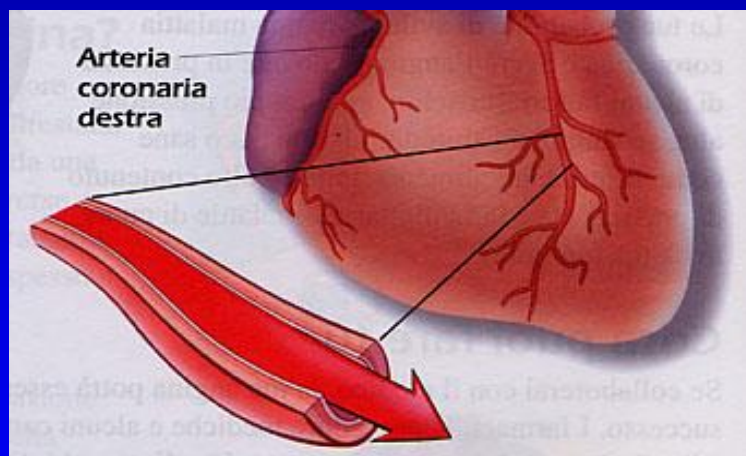
✓ Ulcerazione e Dissezione

Sezione di un'arteria coronaria



Placca Aterosclerotica - Evoluzione

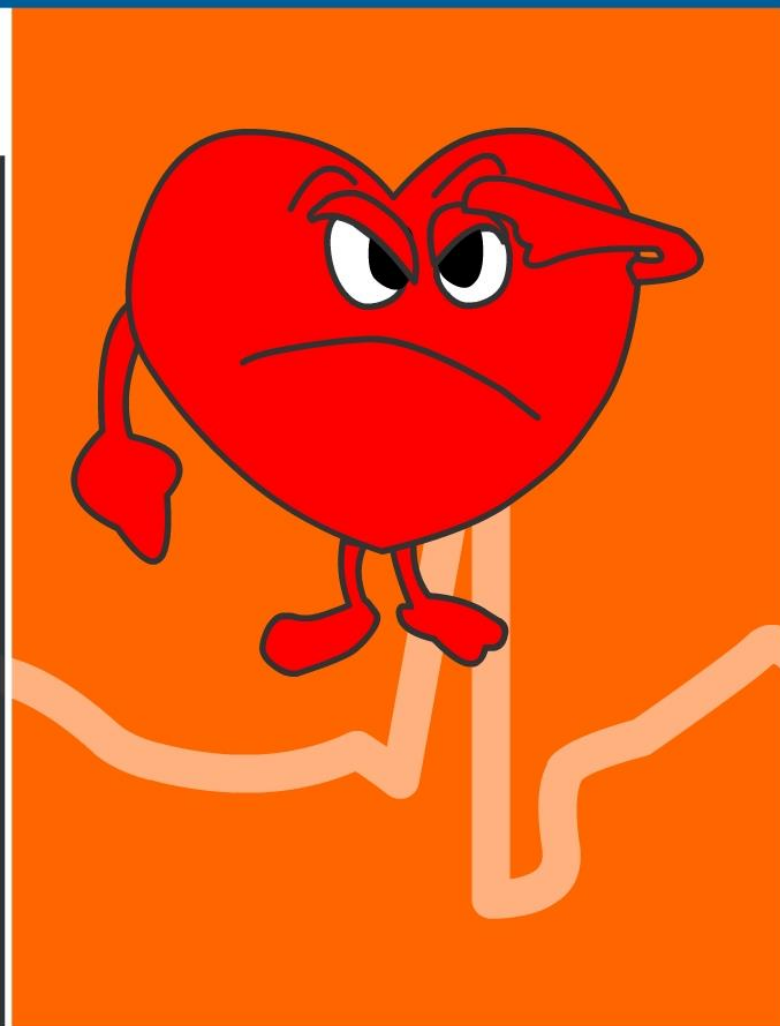
- ✓ Sviluppo abitualmente lento e progressivo
 - ✓ Occasionale ed improvvisa o rapida instabilizzazione, fino alla “rottura”, con possibile occlusione del vaso trombosi



contr **ATTACCO CARDIACO**

*Ogni anno in Italia 160.000
persone sono colpite da
attacco cardiaco*

*e 50.000 sono vittime
di morte improvvisa
da arresto cardiaco.*



contr **ATTACCO CARDIACO**

progetto Tuttoc cuore

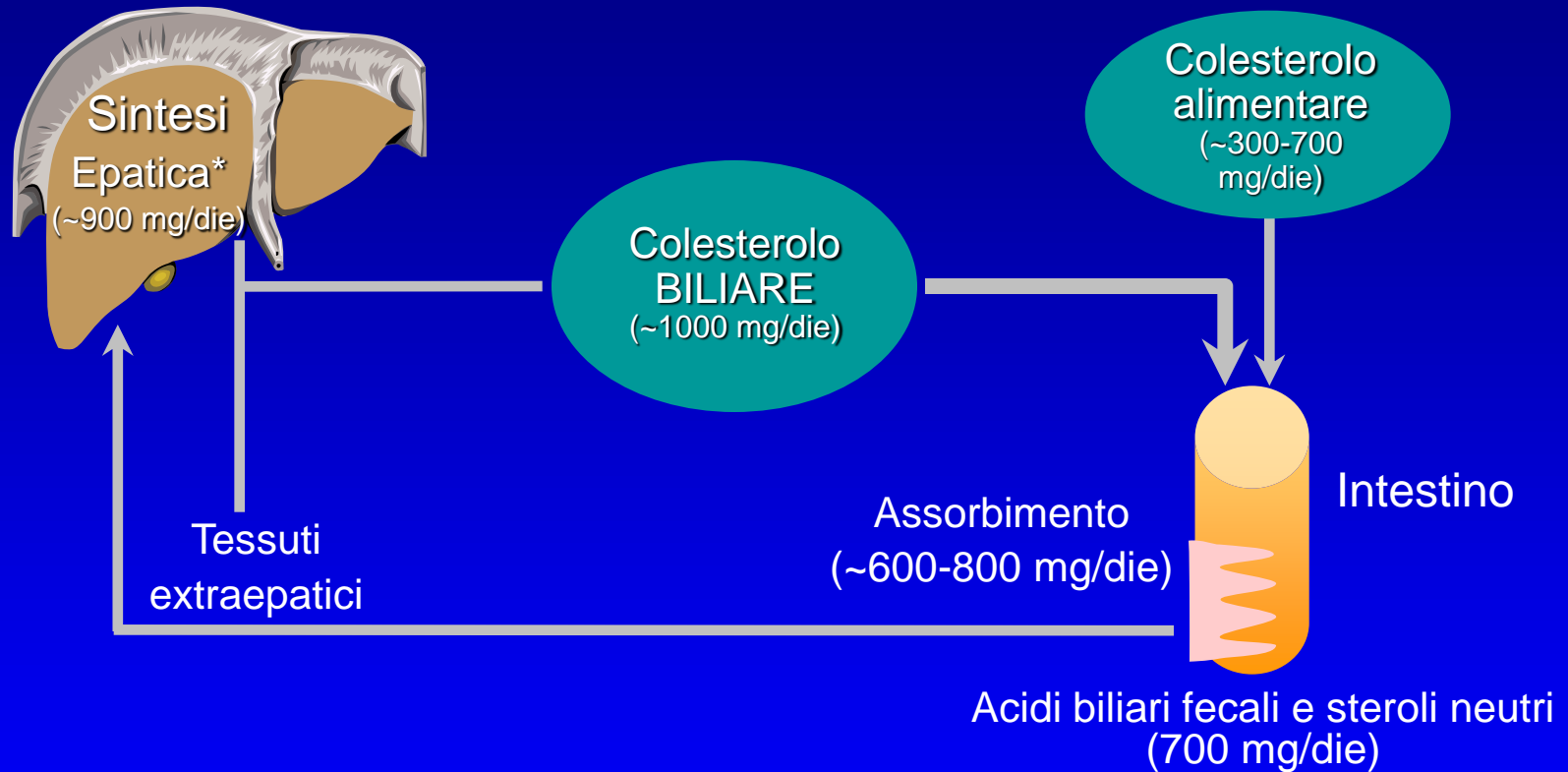


**Heart
Care
Foundation**

O.N.L.U.S. Fondazione Italiana per la Lotta
alle Malattie Cardiovascolari



Le due principali fonti di colesterolo



*e tessuti extraepatici

Riadattato da Champe PC, Harvey RA. In Biochemistry. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994; Glew RH. In Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:728-777; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Shepherd J Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E2-E5; Hopfer U. In Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1150; Bays H Expert Opin Investig Drugs 2002;11:1587-1604.

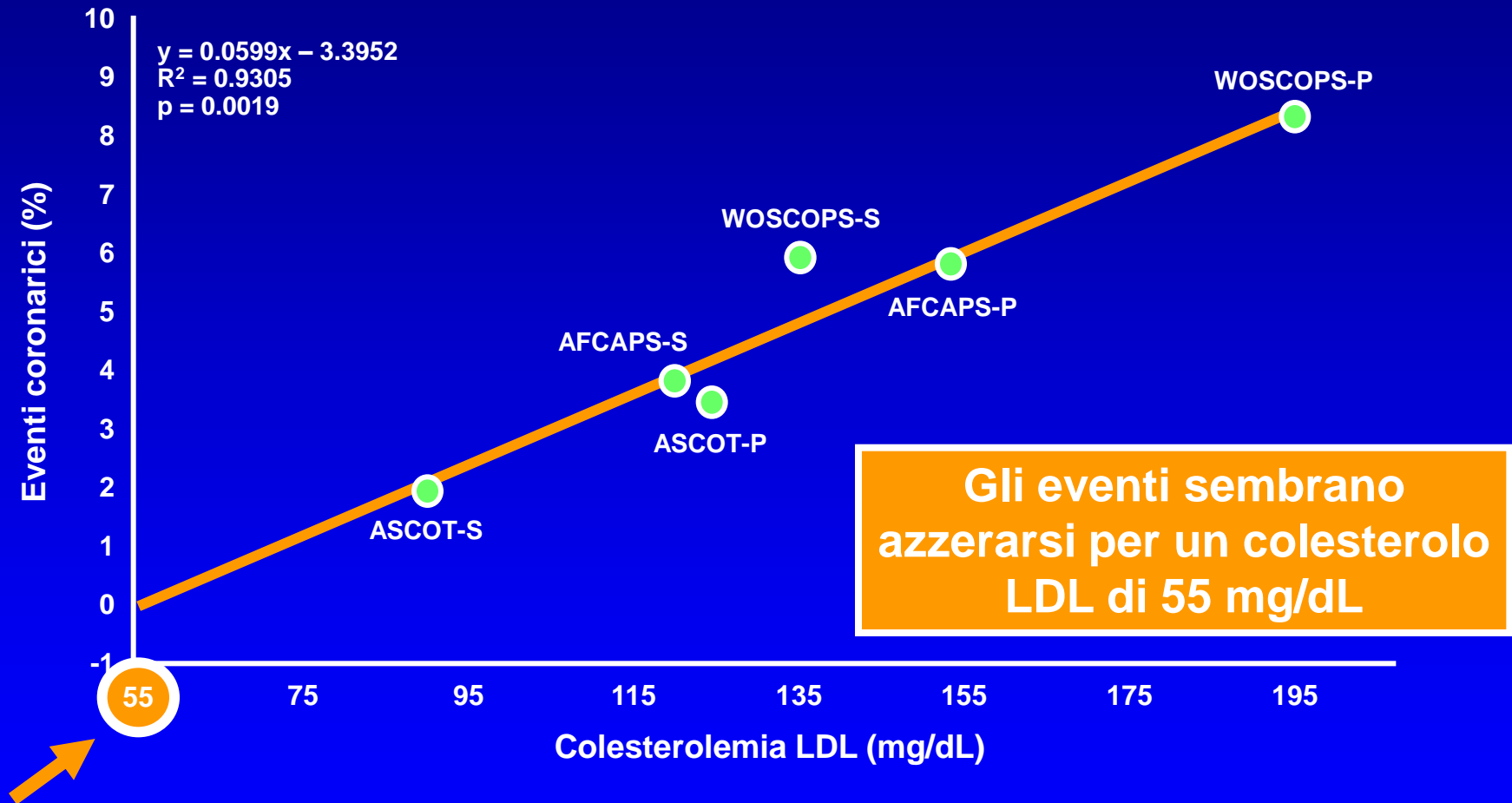
Colesterolo e Dieta

- ✓ Una dieta ricca di grassi (formaggi, salumi, carni grasse, burro, olio) aumenta l'apporto alimentare di colesterolo
- ✓ Il contenimento di tali alimenti nella dieta ottiene una riduzione variabile e di solito significativa del livello di colesterolo
- ✓ In taluni casi la risposta alla dieta è modesta o inconsistente, perché viene «bilanciata» da un aumento di produzione endogena

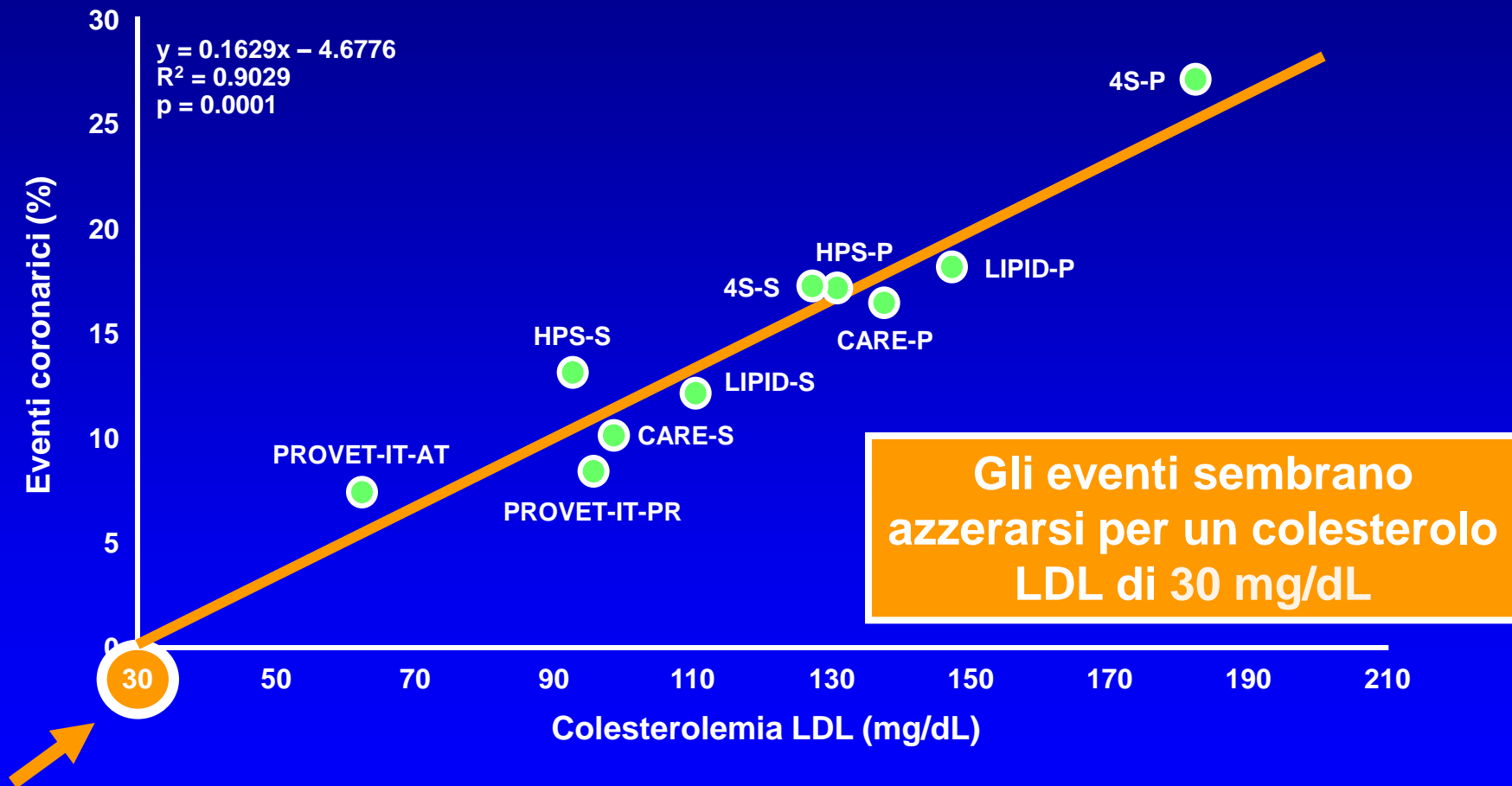
Colesterolo e Geni

- ✓ Recenti studi di biochimica cellulare hanno permesso di riconoscere meccanismi di eliminazione del colesterolo circolante controllati a livello genetico con caratteristiche del tutto personali
- ✓ Tali caratteri si trasmettono in forma ereditaria ed in alcuni casi è possibile riconoscere una forma di iper-colesterolemia detta «familiare»

Studi con statine in prevenzione primaria: riduzione eventi e colesterolo LDL “on trial”



Studi con statine in prevenzione secondaria: riduzione eventi e colesterolo LDL “on trial”



Il “Goal” della Terapia Ipocolesterolemizzante

“The lower the LDL-C,
the better the CV prevention”

Version
2016

ESC POCKET GUIDELINES

Committee for Practice Guidelines
To improve the quality of clinical practice and patient care

CVD PREVENTION

JOINT EUROPEAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR
PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE

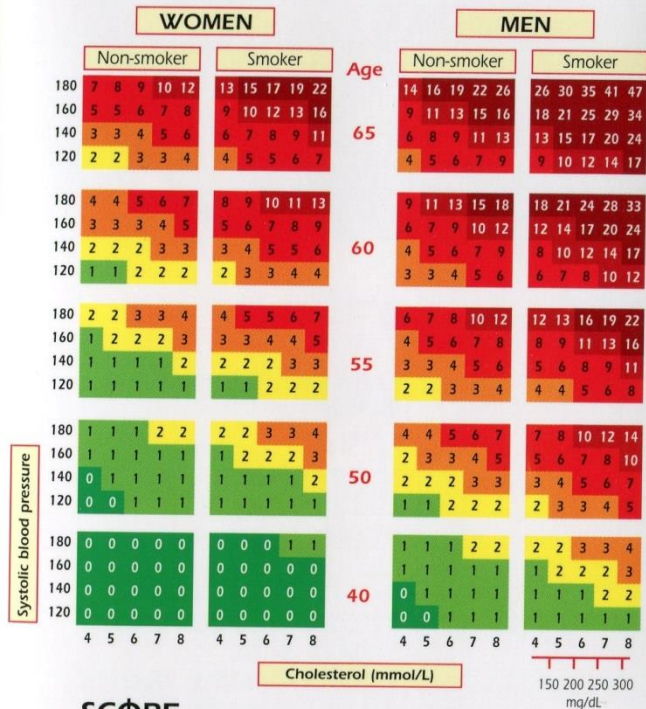


For more information
www.escardio.org/guidelines

Ipercolesterolemia

✓ Rischio CV nel soggetto sano

10-year risk of fatal cardiovascular disease in populations of countries at (VERY) HIGH cardiovascular risk based on the following risk factors: age, sex, smoking, systolic blood pressure, total cholesterol.

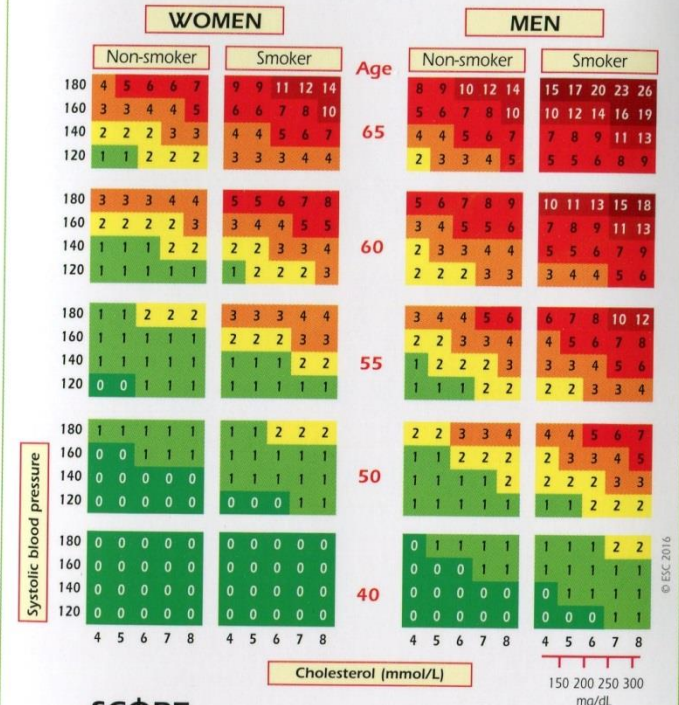


SCORE

15% and over
10%-14%
5%-9%
3%-4%
2%
1%
<1%

10-year risk of
fatal CVD in
populations at
high CVD risk

10-year risk of fatal cardiovascular disease in populations of countries at LOW cardiovascular risk based on the following risk factors: age, sex, smoking, systolic blood pressure, total cholesterol.



SCORE

15% and over
10%-14%
5%-9%
3%-4%
2%
1%
<1%

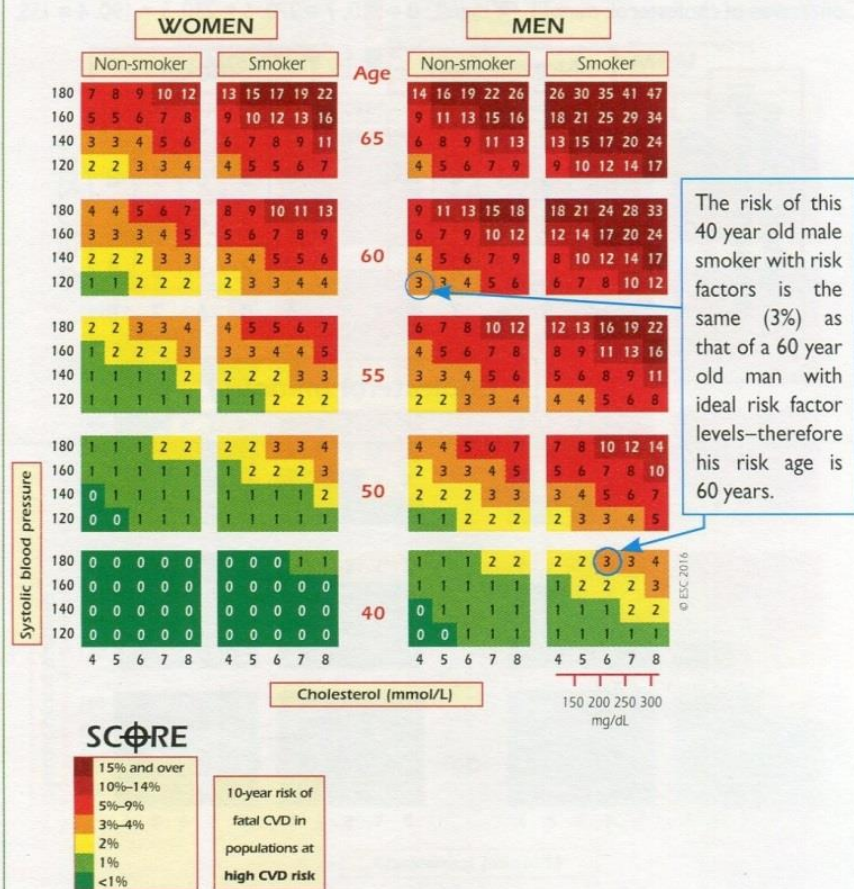
10-year risk of
fatal CVD in
populations at
low CVD risk

Ipercolesterolemia

✓ Target in base al rischio cardiovascolare

Risk age, derived from SCORE.

The risk age of a person with several risk factors is the same as that of a person with no risk factors, as illustrated. This can be helpful in motivating change in risk factors to reduce risk age.



Risk categories: priorities

Individuals at highest risk gain most from preventive efforts, and this guides the priorities.

Risk categories	
Very high-risk	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery. DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension. Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). A calculated SCORE ≥10%.
High-risk	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk). Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). A calculated SCORE ≥5% and <10%.
Moderate-risk	SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.
Low-risk	SCORE <1%.

ACS = acute coronary syndrome; AMI = acute myocardial infarction; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; PAD = peripheral artery disease; SCORE = systematic coronary risk estimation; TIA = transient ischaemic attack.

Linee Guida ESC 2016 per la prevenzione cardiovascolare

Recommendations for cardiovascular risk assessment		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Systematic CV risk assessment is recommended in individuals at increased CV risk, i.e. with family history of premature CVD, familial hyperlipidaemia, major CV risk factors (such as smoking, high BP, DM or raised lipid levels) or comorbidities increasing CV risk.	I	C
It is recommended to repeat CV risk assessment every 5 years, and more often for individuals with risks close to thresholds mandating treatment.	I	C
Systematic CV risk assessment may be considered in men >40 years of age and in women >50 years of age or post-menopausal with no known CV risk factors.	IIb	C
Systematic CV risk assessment in men <40 of age and women <50 years of age with no known CV risk factors is not recommended.	III	C

BP = blood pressure; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus.

^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.

The main targets

Targets and goals	
Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Low in saturated fat with a focus on wholegrain products, vegetables, fruit and fish.
Physical activity	At least 150 minutes a week of moderate aerobic PA (30 minutes for 5 days/week) or 75 minutes a week of vigorous aerobic PA (15 minutes for 5 days/week) or a combination thereof.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² . Waist circumference <94 cm (men) or <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg ^a
Lipids^b LDL ^c is the primary target	Very high-risk: <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) ^d High-risk: <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) Low to moderate risk: <3.0 mmol/L (<115 mg/dL).
HDL-C	No target but >1.0 mmol/L (>40 mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (>45 mg/dL) in women indicate lower risk.
Triglycerides	No target 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)

BMI = body mass index; HbA1c = glycated haemoglobin; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; PA = physical activity.

^aBlood pressure <140/90 mmHg is the general target. The target can be higher in frail elderly, or lower in most patients with diabetes mellitus (DM) and in some (very) high-risk patients without DM who can tolerate multiple blood pressure lowering drugs.

^bNon-HDL-C is a reasonable and practical alternative target because it does not require fasting. Non HDL-C secondary targets of <2.6, <3.4 and <3.8 mmol/L (<100, <130 and <145 mg/dL) are recommended for very high, high and low to moderate risk subjects, respectively.

^cA view was expressed that primary care physicians might prefer a single general LDL-C goal of 2.6 mmol/L (100 mg/dL). While accepting the simplicity of this approach and that it could be useful in some settings, there is better scientific support for the three targets matched to level of risk.

^dThis is the general recommendation for those at very high-risk. It should be noted that the evidence for patients with chronic kidney disease (CKD) is less strong.

Linee Guida ESC 2016 per la prevenzione cardiovascolare

Ipercolesterolemia

✓ Target in base al rischio cardiovascolare

Possible 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 <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice and drug treatment for most	Lifestyle advice and drug treatment	Lifestyle advice and drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle advice, consider drug	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Guidance on the use of drug treatment must be interpreted in the light of the physician's judgement and knowledge with regards to his or her individual patient. Note that risk stratification is not applicable in familial hypercholesterolaemia, where drug treatment is recommended, and that, in this table, drug treatment may be considered at risks lower than the generic treatment thresholds indicated above. Thus treatment may occasionally be considered in moderate risk (1–5%) individuals, provided that patients are well-informed of the limited absolute risk reduction, and high numbers needed to treat. In higher risk (5–10%), drug therapy is associated with somewhat larger absolute benefits, and should at least be considered. Drug therapy is strongly advised in those at very high risk (≥10%). If baseline LDL-C in this category is already below the target level of 1.8 mmol/L, benefit of statin therapy initiation is less certain, but may still be present.

Trattamento Farmacologico per il raggiungimento del Target consigliato nel Sano al alto rischio o nel Paziente

- ✓ Statine
- ✓ Ezetimibe
- ✓ Omega-3
- ✓ Fibrati
- ✓ Nutraceutici
- ✓ Inibitori PCSK-9

Omega 3-PUFA

1-3 gr/die

Colesterolo totale =

LDL + 10%

HDL =

TG - 30/35%

Ben tollerati, sostanzialmente privi di effetti collaterali

Ezetimibe

(inibitore selettivo assorbimento colesterolo a livello epitelio intestinale – interferenza con proteina Neumann-Pick C1-like 1)

10 mg/die dose max

Colesterolo LDL – 18%

HDL + 3,5%

Trigliceridi – 5%

Ottimamente tollerato

In commercio anche in associazione con simvastatina

Associabile anche alle altre statine

Statine: inibitori idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi

Impediscono a livello epatico la formazione di mevalonato, passaggio chiave nella sintesi degli steroli

Farmaci più studiati

Farmaci più efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo totale e LDL

Effetto di classe

Efficacia e costi differenti

Vie metaboliche differenti

Effetti Stabilizzanti di Membrana

- ✓ Le statine sono attualmente la categoria di farmaci più utilizzata per ridurre il livello di colesterolo nel sangue e indirettamente lo sviluppo di placche aterosclerotiche
- ✓ Ci sono prove anche a favore di un effetto di stabilizzazione della placca, che, a prescindere dalla colesterolemia, è utile dopo eventi cardiovascolari acuti (sindrome coronarica acuta) per mantenere il risultato dell'angioplastica coronarica

Statine: riduzione colesterolo LDL

Dose	Atorva	Fluva	Prava	Simva	Rosuva
10 mg	- 39%		- 22%	-30%	-47%
20 mg	- 43%	- 22%	- 32%	-38%	-52%
40 mg	-50%	-25%	-34%	-41%	-60%
80 mg	-60%	- 36%		-47%	

Trigliceridi – 10/25% (> se ipertrigliceridemia)

HDL +4-8%

Scelta della statina in funzione del target

FORMULA PER IL CALCOLO LDL				
LDL COL = COL TOT - HDL COL - TRIGL/5				
SE PARTO DA LDL	E DEVO ARRIVARE A	DEVO RIDURRE LDL DI (%)	SE DEVO ARRIVARE A	DEVO RIDURRE LDL DI (%)
RCG ELEVATO				
> 200	< 100	> 50	< 70	> 50
180-200	< 100	45-50	< 70	> 50
160-180	< 100	40-45	< 70	> 50
140-160	< 100	30-40	< 70	> 50
120-140	< 100	20-30	< 70	40-50
RCG MODERATO				
> 200	< 130	35-50+	< 100	> 50
180-200	< 130	30-35	< 100	45-50
160-180	< 130	20-30	< 100	40-45
140-160	< 130	< 10-15 (TNF)	< 100	30-40
120-140	< 130	< 10 (TNF)	< 100	20-30
RCG BASSO				
> 200	< 160	20-30+		
180-200	< 160	15-20		
160-180	< 160	< 10-15 (TNF)		
140-160	< 160	(TNF)		
120-140	< 160	(TNF)		

	RIDUZIONE DI LDL-C RICHIESTA PER RAGGIUNGERE IL TARGET									
	-20	-25	-30	-35	-40	-45	-50	-55	-60	
FLUVA 20										
PRAVA 20										
LOVA 20										
PRAVA 40										
SIMVA 10										
FLUVA 40										
SIMVA 20										
FLUVA 80										
ATORVA 10										
ROSUVA 5										
SIMVA 40										
ATORVA 20										
ROSUVA 10										
EZE10+SIMVA 10										
ATORVA 40										
EZE10+SIMVA 20										
ROSUVA 20										
ATORVA 80										
ROSUVA 40										
EZE10+SIMVA 40										

Per i dosaggi più elevati di rosuvastatina (40 mg), atorvastatina (80 mg) e tutti i dosaggi dell'associazione ezetimibe + simvastatina si raccomanda di consultare uno specialista che monitorizzi anche la terapia nel tempo. Atorvastatina 80 mg non è in commercio in Italia ma il dosaggio è consigliato in alcuni piani terapeutici.

Effetto dei farmaci ipolipemizzanti nelle dislipidemie

Ipercolesterolemie

Statine

Ezetimibe

Resine a
scambio ionico

Fibrati

Forme miste

Statine

Fibrati

Ezetimibe

Ipertrigliceridemie

Statine

Fibrati

Acidi grassi omega
3

Fattori che determinano la variabilità interindividuale della risposta alle statine

FATTORI ESTRINSECI

aderenza alla terapia
dieta
terapie concomitanti

FATTORI INTRINSECI

mutazioni di geni:
recettore LDL, PCSK9, apo-B100,
apo-E, CETP

sintesi del colesterolo
assorbimento del colesterolo

Statine: effetti collaterali

Elevazione “benigna” transaminasi (0,5-2,0% dose dipendente) spesso reversibile anche solo riducendo dose (sospensione solo in 1%)

Mialgie: dolori muscolari o “debolezza” senza elevazione CPK

Miopatia: mialgie e modesta dismissione inappropriata di CPK (max 2-3 volte il normale)

Rabdomiolisi: miopatia con marcata dismissione CPK (tipicamente 10 volte il normale) e danno renale da necrosi tubulare acuta (elevazione creatininemia, mioglobinuria)

Statine: rabdomiolisi

Incidenza minima di danno muscolare per tutta la classe di farmaci (meno di una su ogni milione di prescrizioni)

Incidenza 20-80 volte maggiore con cerivastatina, particolarmente se somministrata ad alto dosaggio (0,8 mg/die) e in associazione con gemfibrozil: 2001 sospensione della commercializzazione

Nessuna attuale limitazione alla somministrazione delle statine attualmente in commercio con fibrati

Monitoraggio terapia con Statine

Verifica transaminasi e CPK meglio anche basale e comunque dopo settimane di terapia;
se CPK elevata controllare stabilità del dato;
se max 3-10 volte monitoraggio e valutazione personalizzata; se > 10 volte meglio sospendere;
attenzione specie in anziano, politerapia (vari farmaci cardiovascolari), perioperatorio;
precedente elevazione nota di CPK non controindica.

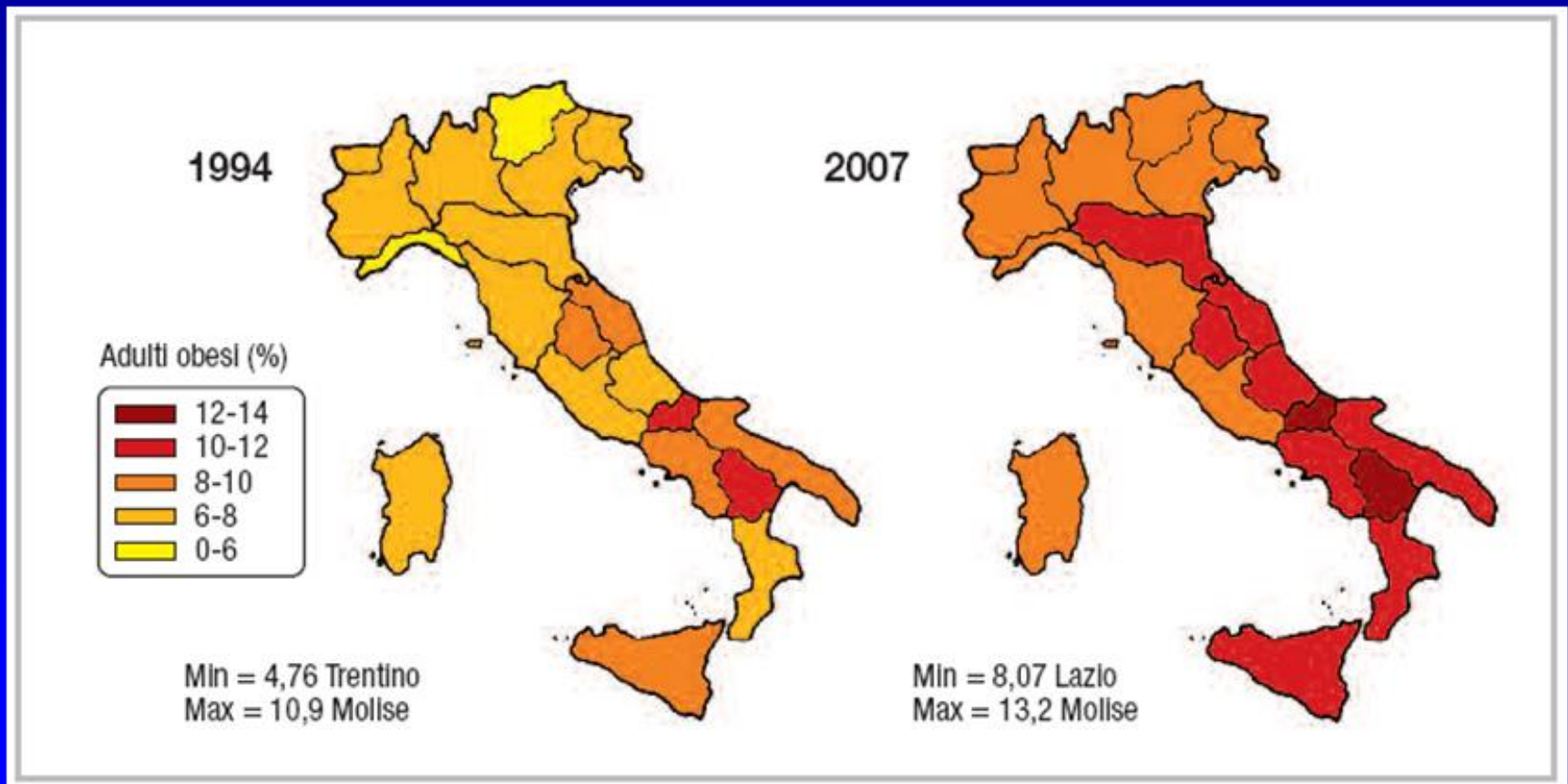
Monitoraggio periodico del “quadro lipidico” per rivalutare titolazione del farmaco o sostituzione all'interno della classe o associazione con altro principio attivo di classe differente

Effetto Adiuvante di Attività Fisica e Controllo del Peso

✓ Prima ed in aggiunta a qualunque terapia farmacologica, la prima «CURA» dell'ipercolesterolemia consiste di dieta, attività fisica e controllo del peso corporeo

Epidemia Obesità in Italia

✓ Incremento progressivo e incontrollato



Il Decalogo della corretta Alimentazione

- 1. Controlla il peso e mantieniti sempre attivo**
- 2. Più cereali, legumi, ortaggi e frutta**
- 3. Grassi: scegli la qualità e limita la quantità**
- 4. Zuccheri, dolci bevande zuccherate: nei giusti limiti**
- 5. Bevi ogni giorno acqua in abbondanza**
- 6. Il Sale? Meglio poco**
- 7. Bevande alcoliche: se sì, solo in quantità controllata**
- 8. Varia spesso le tue scelte a tavola**
- 9. Consigli speciali per persone speciali**
- 10. La sicurezza dei tuoi cibi dipende anche da te**



Motivazione

