

ALGORITMO 2020 AACE/ACE: GESTIONE DISLIPIDEMIA E PREVENZIONE MALATTIE CV

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editor
Renato Cozzi

Nell'ottobre scorso l'*American Association of Clinical Endocrinologists* e l'*American College of Endocrinology* (AACE/ACE) hanno pubblicato un algoritmo aggiornato per la gestione della dislipidemia e la prevenzione delle malattie cardio-vascolari (ASCVD) (1). Tale consenso integra con i dati più recenti le precedenti linee guida (LG) AACE/ACE 2017 e fornisce ai medici una guida pratica basata su prove di efficacia.

Il documento è organizzato in 10 sezioni.

1. Nella sezione I sono elencate le varie **dislipidemie che incrementano il rischio cardio-vascolare (CV)**: ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia mista combinata, ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote/omozigote, elevata Lp(a), sindrome da chilomicronemia familiare e altre rare condizioni genetiche. Sono state fornite informazioni aggiuntive su Lp(a), pro-aterogena, che risulterebbe elevata nel 20% circa della popolazione, rappresentando una delle più comuni dislipidemie insieme alla dislipidemia mista.
2. Nella sezione II vengono elencate le **cause secondarie di dislipidemia** e viene consigliata la prosecuzione del monitoraggio lipidico anche dopo la diagnosi di causa secondaria di dislipidemia, poiché alcune condizioni, come ad esempio il diabete mellito (DM), incrementano il rischio di ASCVD, rendendo necessaria una terapia ipolipemizzante più aggressiva. Inoltre, può essere necessario il trattamento contemporaneo dello stato dislipidemico e della causa secondaria della dislipidemia.
3. Nella sezione III, riguardante lo **screening** e la **valutazione dei disturbi lipidici e del rischio ASCVD**, vengono ricordati i differenti fattori di rischio (FR) CV e la loro valutazione clinica, laboratoristica, strumentale e i vari calcolatori di rischio, rimandando al documento del 2017.
4. Nella sezione IV, riguardante le **categorie di rischio ASCVD** e gli **obiettivi di trattamento**, viene confermata la categoria di "rischio estremo", introdotta nel 2017 (tabella). Come FR si confermano: età avanzata, dislipidemia (aumento di C-non-HDL, aumento di C-LDL, basso C-HDL), DM, ipertensione, insufficienza renale cronica (IRC), fumo, anamnesi familiare di ASCVD. Il **C-LDL** viene confermato l'obiettivo principale del trattamento della dislipidemia nei soggetti a rischio di ASCVD. Vengono aggiornati i dati provenienti dagli ultimi studi con inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). Tuttavia, poiché è noto che è presente un rischio residuo di ASCVD dopo raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL, viene ribadita l'importanza di utilizzare come **obiettivi secondari anche C-non-HDL, apo B e trigliceridi (TG)**. In particolare, il C-non-HDL (ovvero, C-totale meno C-HDL) rappresenta il carico aterogenico totale, comprese le particelle contenute nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), nelle lipoproteine a densità intermedia (IDL) e nelle LDL, nonché nei *remnants* dei chilomicroni e Lp(a). L'obiettivo per C-non-HDL è da 25 a 30 mg/dL al di sopra dell'obiettivo di C-LDL e rappresenta un indicatore del rischio di ASCVD più preciso rispetto a C-LDL (1). Dallo studio FOURIER, in cui sono stati raggiunti livelli di C-non-HDL < 65 mg/dL e di apo B < 50 mg/dL, deriva l'evidenza per gli obiettivi di C-non-HDL e apo B nei pazienti a rischio estremo. Per quanto riguarda i livelli di TG, viene ribadito come obiettivo un valore < 150 mg/dL; livelli da 150 a 199 mg/dL sono classificati come *borderline* alti, livelli da 200 a 499 mg/dL sono definiti alti e livelli ≥ 500 mg/dL sono considerati molto alti. Qui viene introdotta una delle principali novità del documento, che include tra i diversi studi di intervento sulla trigliceridemia (compreso il *follow-up* a lungo termine dell'*Helsinki Heart Study* e del *Japan EPA Lipid Intervention Study*) anche il recente *Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial* (REDUCE-IT). Complessivamente questi studi hanno dimostrato che il trattamento di pazienti con TG elevati ha migliorato significativamente gli esiti CV e/o abbassato il tasso di mortalità per ASCVD. Inoltre, un'analisi di sottogruppi di diversi studi di intervento sulla trigliceridemia che hanno impiegato i fibrati, ha dimostrato migliori risultati sulla ASCVD quando al basale i TG erano > 200 mg/dL e il C-HDL < 40 mg/dL.



Categoria di rischio	Fattori di rischio e rischio a 10 anni	Obiettivi del trattamento (mg/dL)			
		C-LDL	C-non-HDL	Apo B	TG
Estremo	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD "progressiva" (inclusa angina instabile nonostante il raggiungimento di C-LDL < 70 mg/dL); ASCVD clinica nota, associata a DM o IRC ≥ 3 o FH eterozigote; storia di ASCVD prematura (maschi < 55 anni, femmine < 65 anni). 	< 55	< 80	< 70	< 150
Molto elevato	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD nota o recente ricovero per sindrome coronarica acuta, arteriopatia carotidea o periferica, rischio di ASCVD a 10 anni > 20%; DM con ≥ 1 fattore di rischio maggiore per ASCVD; IRC ≥ 3 con albuminuria; FH eterozigote. 	< 70	< 100	< 80	< 150
Alto	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 FR e rischio stimato a 10 anni 10-20%; DM o IRC ≥ 3 senza altri FR. 	< 100	< 130	< 90	< 150
Moderato	< 2 FR e rischio stimato a 10 anni < 10%.	< 100	< 130	< 90	< 150
Basso	Non FR per ASCVD.	< 130	< 160	NR	< 150

- Nella sezione V riguardante le **raccomandazioni sullo stile di vita** vengono fornite indicazioni strategiche per controllare i livelli lipidici e su come affrontare le anomalie metaboliche associate e i FR CV modificabili. Viene sottolineato come la gestione delle persone con disturbi lipidici inizia con l'implementazione delle modifiche dello stile di vita, inclusa la terapia nutrizionale medica, l'attività fisica, la cessazione del fumo e la valutazione dei problemi di sonno e salute mentale. L'intensità di questi interventi dovrebbe essere stratificata in base al grado di rischio CV, al tipo di dislipidemia e alle complicanze correlate. Non vi sono rilevanti novità rispetto al documento AACE precedente (2), salvo la citazione di un recente studio relativo al consumo di carne e latticini con la dieta, che potrebbe elevare i livelli di trimetilammina N-ossido, associato a sviluppo e progressione di aterosclerosi, principalmente attraverso l'alterazione del microbioma intestinale.
- Nella sezione VI si specifica come AACE abbia stabilito gli obiettivi di C-LDL (da < 55 mg/dL a < 130 mg/dL) secondo il rischio individuale di ASCVD sulla base di un'ampia letteratura comprendente studi con statine, ezetimibe e inibitori di PCSK9. I risultati di questi studi dimostrano costantemente che il rischio di ASCVD diminuisce in considerazione di un *continuum* dei livelli di C-LDL, favorendo l'**approccio "lower is better"**. Viene citata, oltre alle revisioni sistematiche e alle meta-analisi già note, una meta-analisi recente di 8 studi principali sulle statine, che ha dimostrato che gli eventi ASCVD sono minimizzati negli individui che raggiungono C-LDL < 50 mg/dL, C-non HDL < 75 mg/dL e apo B < 50 mg/dL.
- Nella sezione VII viene affrontato il tema relativo alla gestione e al trattamento dell'**intolleranza alle statine**. Oltre alle informazioni note, già incluse nel documento precedente, vengono consigliati altri approcci per alleviare i sintomi muscolari, quali un'assunzione meno frequente della statina (ad esempio, 1-3 volte a settimana) e/o un tentativo di integrazione con coenzima Q10 o l'aggiunta o la sostituzione di farmaci ipolipemizzanti non statinici.
- Nella sezione VIII, riguardante la gestione dell'**ipertrigliceridemia** e il ruolo dell'icosapent etile (IPE), una formulazione altamente purificata e non ossidata di acido eicosapentaenoico (EPA), vi sono le maggiori novità rispetto alle precedenti LG. Infatti, prima della pubblicazione del recente studio REDUCE-IT, vi era scarsa evidenza che la riduzione della trigliceridemia comportasse una riduzione degli eventi ASCVD, per cui nessun farmaco ipotrigliceridemizzante era stato approvato da FDA a tale scopo. Solo nel 2019 l'IPE ha ricevuto l'indicazione per la prevenzione di morbilità e mortalità ASCVD nei pazienti con TG ≥ 150 mg/dL e ASCVD accertata, o DM più almeno 2 fattori di rischio di ASCVD, durante trattamento con statine alla massima dose tollerata. L'indicazione è stata concessa sulla base dello studio REDUCE-IT, che ha valutato

IPE 2 g x 2/die in pazienti con TG 135-499 mg/dL e C-LDL 41-100 mg/dL con una dose stabile di statine con o senza ezetimibe. A una mediana di 4.9 anni di *follow-up*, una riduzione dei TG del 18% rispetto al basale nel gruppo IPE è stata associata a una significativa riduzione nell'*end-point* composito primario di morte CV, infarto miocardico (IMA) non fatale, *ictus* non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile (rischio relativo -25% e rischio assoluto -4.8%). Il rischio relativo dei principali *hard end-point* compositi secondari a 3 punti (morte CV, IMA non fatale o *ictus* non fatale) è stato ridotto del 26% e il rischio assoluto del 3.6%. Nel complesso, c'è stata una riduzione del 30% degli eventi ASCVD totali. In considerazione di questi risultati, nonostante una riduzione solo del 18% dei TG, gli autori di questo studio enfatizzano sia il ruolo dello stile di vita e dei farmaci (inclusi IPE e altri acidi grassi omega-3) nella gestione dell'ipertrigliceridemia, sia il ruolo dell'IPE stesso per prevenire gli eventi CV, che sembra in gran parte, se non del tutto, indipendente dal suo effetto sui TG. Un sottostudio pre-specificato indica che tali benefici CV erano fortemente correlati ai livelli sierici di EPA. Dopo un anno, l'IPE ha aumentato significativamente i livelli sierici di EPA (+386% rispetto al basale). I livelli durante il trattamento erano fortemente correlati con le riduzioni di morte CV, IMA, *ictus*, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, arresto cardiaco, nuova insufficienza cardiaca e mortalità per tutte le cause. Pertanto, la gestione del rischio di ASCVD nelle persone con TG > 150 mg/dL dovrebbe iniziare con la terapia con statine, che può determinare una riduzione della trigliceridemia fino al 35%. Sulla base dei risultati dello studio REDUCE-IT, per prevenire gli eventi ASCVD AACE raccomanda di aggiungere IPE alla terapia con statine alla massima dose tollerata, se i TG sono 135-499 mg/dL in pazienti con ASCVD (coorte di prevenzione secondaria del REDUCE-IT) o con DM e almeno 2 fattori di rischio CV (coorte di prevenzione primaria). I pazienti con TG < 150 mg/dL durante terapia con statina più IPE devono continuare l'intervento sullo stile di vita e la terapia ipolipemizzante, come indicato, e TG e altri lipidi devono essere monitorati ogni 3-12 mesi, insieme al rischio di DM. Se i TG rimangono > 150 mg/dL durante il regime con statine più IPE, si può prendere in considerazione un fibrato o la niacina. Gli integratori alimentari di oli di pesce 'da banco' non sono approvati da FDA per l'abbassamento dei TG e non sono raccomandati per questo scopo, perché contengono quantità molto basse di acidi grassi omega-3 polinsaturi e acidi grassi trans e grassi saturi.

9. Nella sezione IX viene affrontato il tema della **valutazione e gestione della Lp(a)** incrementata, la dislipidemia genetica più comune, con una prevalenza nella popolazione generale del 20%, e FR indipendente, genetico e causale per ASCVD (IMA, *ictus*, arteriopatia periferica, eventi recidivanti e stenosi aortica calcifica). Un livello di Lp(a) > 50 mg/dL è associato ad aumento del rischio di eventi recidivanti nei pazienti che assumono terapia statinica. La misurazione della Lp(a) deve essere eseguita nei pazienti:
- con ASCVD prematura o recidivante nonostante l'abbassamento di C-LDL;
 - con storia familiare di ASCVD prematura e/o aumento di Lp(a);
 - originari dell'Asia meridionale o dell'Africa, specialmente con storia familiare di ASCVD o aumento di Lp(a);
 - con rischio di ASCVD a 10 anni \geq 10% (in prevenzione primaria), al fine di stratificare il rischio;
 - con storia personale o familiare di stenosi aortica;
 - con aumenti refrattari di C-LDL, nonostante una terapia aggressiva (cioè con resistenza alle statine).
- Nessun farmaco è approvato dalla FDA per abbassare la Lp(a), ma è stato dimostrato che inibitori di PCSK9, niacina, estrogeni orali e aspirina sono in grado di ridurre i livelli. Sono in corso studi sui risultati di un oligonucleotide antisense per abbassare selettivamente Lp(a). In casi estremi può essere considerata l'afèresi delle lipoproteine, anche se oggi è raramente eseguita. Attualmente, il trattamento raccomandato nei pazienti con Lp(a) elevata è un abbassamento aggressivo del C-LDL, che mitiga il rischio associato all'aumento di Lp(a) (1).
10. Nell'ultima sezione vengono trattati i **profili dei vari farmaci ipolipemizzanti**. Non vi sono sostanziali novità rispetto al documento precedente per quanto riguarda pro e contro di statine, ezetimibe e inibitori di PCSK-9. Al contrario, vengono citati nuovi dati relativi all'acido bempedoico (BA), nuovo farmaco per abbassare il C-LDL, efficace in combinazione con statine e con ezetimibe, con un meccanismo d'azione che potenzia l'azione delle statine (inibisce la sintesi del colesterolo inibendo l'attività dell'enzima ATP-citrato liasi). Negli studi clinici disponibili, BA ha ridotto il C-LDL dal 15 al 24% e fino al 36% se somministrato con

ezetimibe come combinazione a dose fissa. Non sono ancora disponibili prove di efficacia sui benefici CV. BA non sembra incrementare la glicemia né indurre aumento dello sviluppo di DM. L'acido urico era aumentato nel 26% dei pazienti trattati rispetto al 10% del *placebo* e un episodio di gotta acuta si è verificato nell'11% delle persone con una storia passata di gotta (contro il 2% del *placebo*) e nell'1.5% della popolazione totale dello studio (contro lo 0.4% del *placebo*). Un'altra complicanza rara, ma degna di nota di questa terapia è la rottura tendinea (cuffia dei rotatori, tendine del bicipite o tendine di Achille), che può verificarsi più spesso nelle persone più anziane, con IRC o trattate con glucocorticoidi o antibiotici fluorochinolonici. BA è controindicato in combinazione con simvastatina > 20 mg e pravastatina > 40 mg. L'IPE negli studi clinici è stato associato a dolore muscolare e articolare, gonfiore delle estremità, costipazione, gotta, aumento del sanguinamento e aumento del rischio di fibrillazione o *flutter* atriale. In ultimo, viene segnalato il ritiro dal mercato statunitense dell'oligonucleotide antisense Mipomersen per il trattamento della FH omozigote.

In **conclusione**, questo documento e il suo riassunto in 10 diapositive rappresentano un utile e agile strumento per il clinico nella gestione dei disturbi lipidici nei pazienti a rischio, aggiornato secondo le LG e gli studi clinici più recenti.

Bibliografia

1. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract* [2020, 26: 1196-224](#).
2. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* [2017, 23 suppl 2: 1-87](#) (traduzione e adattamento italiano [2020](#)).
3. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* [2019, 380: 11-22](#).