

Aggiornamento in lipidologia

Alexandre Fredenrich

**Ambulatorio di lipidologia
ODL/ORBV**

eoc

alexandre.fredenrich

@eoc.ch

26.09.2018

- **Ipercolesterolemia familiare**
- **Ipertrigliceridemia**
- **Intolleranza muscolare alle statine**
- **Lievito rosso di riso**

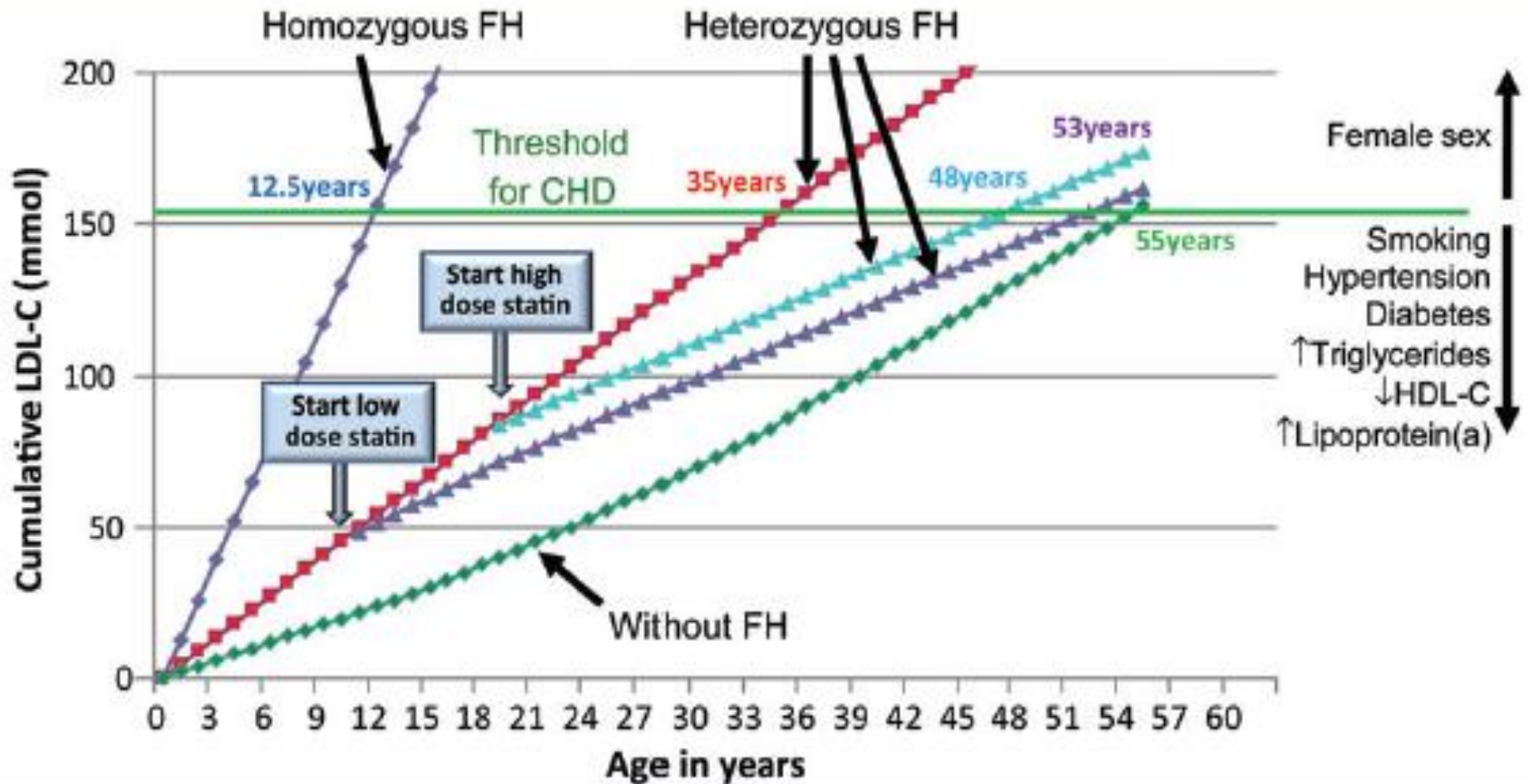
L' ipercolesterolemia esiste sotto 2 forme

- **Polygenica**
 - CT < 7.7 mmol (3 g/l)
 - LDL < 5.15 mM (2 g)
- **Monogenica (=familiare= IF)**
 - Dovuta a un difetto del gene LDLR che cifra per il recettore cellulare del LDL (più di 1700 mutazioni scoperte)
 - 2 forme
 - Omozigota: LDL > 10 mM (4 g/l)
 - Eterozigota: LDL 5 – 10 mM (2 - 4 g/l)
 - Grave per CPLC CV (radice aorta, ostia coronariche)
 - Omozigoti: IDM da 20 anni, morte improvvise
 - Eterozigoti: IDM da 40 anni

In teoria, nel Ticino:

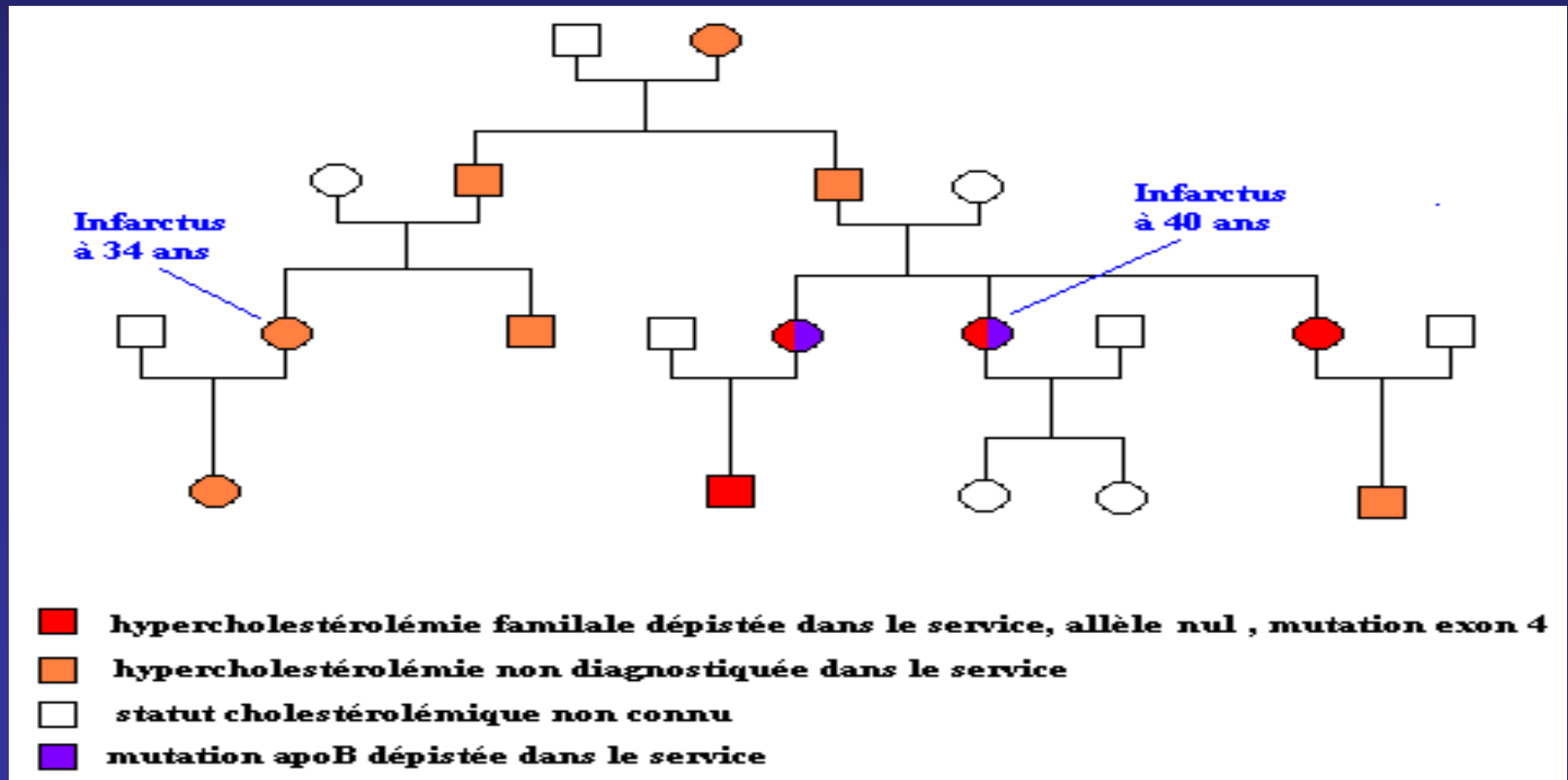
- Prevalenza 1200 persone
- incidenza 9 nuovi casi/anno

Un nuovo concetto: il « peso cumulativo » del LDL nell'IF



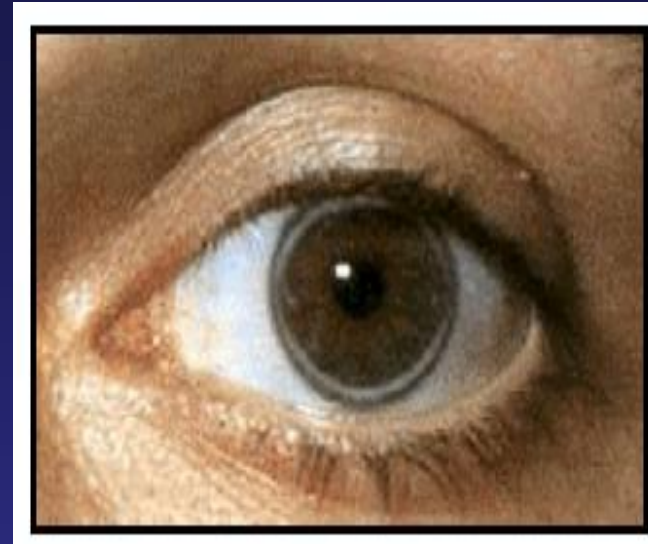
Anamnesi

- Raccogliere livello mass del LDL nella vita
- Eventi CV personali (prevenzione I o II)
- Eventi familiari +++ (livello LDL, malattie CV premature < 55 U, <60 D)
→ costruire un albero genealogico



Esame clinico

- Segni non specifici



- Più specifici : xanthomi tendinosi ++



Riassunto clinico e biologico → score (olandese)

- **Anamnesi familiare**
 - Parente 1°grado con coronaro. prematurata 1
 - Parente 1°grado con xanthomi o arcus corneus 2
 - Parente 1°grado con CT > 7.7 mM (3 g) 1
 - Parente 1°grado con LDL > 5.15 (2 g) 2
 - Figlio con LDL > 4.13 (1.60 g) 2
- **Anamnesi personale**
 - Coronaropatia prematura (M<55, F<65) 2
 - Arteriosclerosi arti inferiori o cerebrale 1
- **Esame clinico**
 - Xanthomi tendinosi 6
 - Arcus corneus < 40 4
- **Biologia**
 - LDL > 8.5 mM (3.30 g) 8
 - LDL 6.46-8.5 (2.5-3.3) 5
 - LDL 5.15-6.46 (2-2.5) 3
 - LDL 3.87-5.15 (1.55-2) 1

Diagnosi dell'IF Certa >8 Probabile 6-8 Possibile 3-5

Trattamento

TABLE 8 | Therapeutic targets for familial hypercholesterolemia (2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias).

Therapeutic targets for FH

Patient population	LDL target
Children	<3.5 mmol/l (<135 mg/dl)
Adults without established CVD	<2.6 mmol/l (<100 mg/dl)
Adults with established CVD	<1.8 mmol/l (<70 mg/dl)

Strategia : Farmaci disponibili

- **Statine**

- simvastatine (ZOCOR* 20/40/80, generici)
- pravastatine (MEVALOTIN*, SELIPRAN* 20/40, generici)
- fluvastatine (LESCOL* 20/40/80LP, generici)
- atorvastatine (SORTIS* 10/20/40/80, generici)
- rosuvastatine (CRESTOR* 5/10/20, generici)
- pitavastatine (LIVAZO 1/2/4)

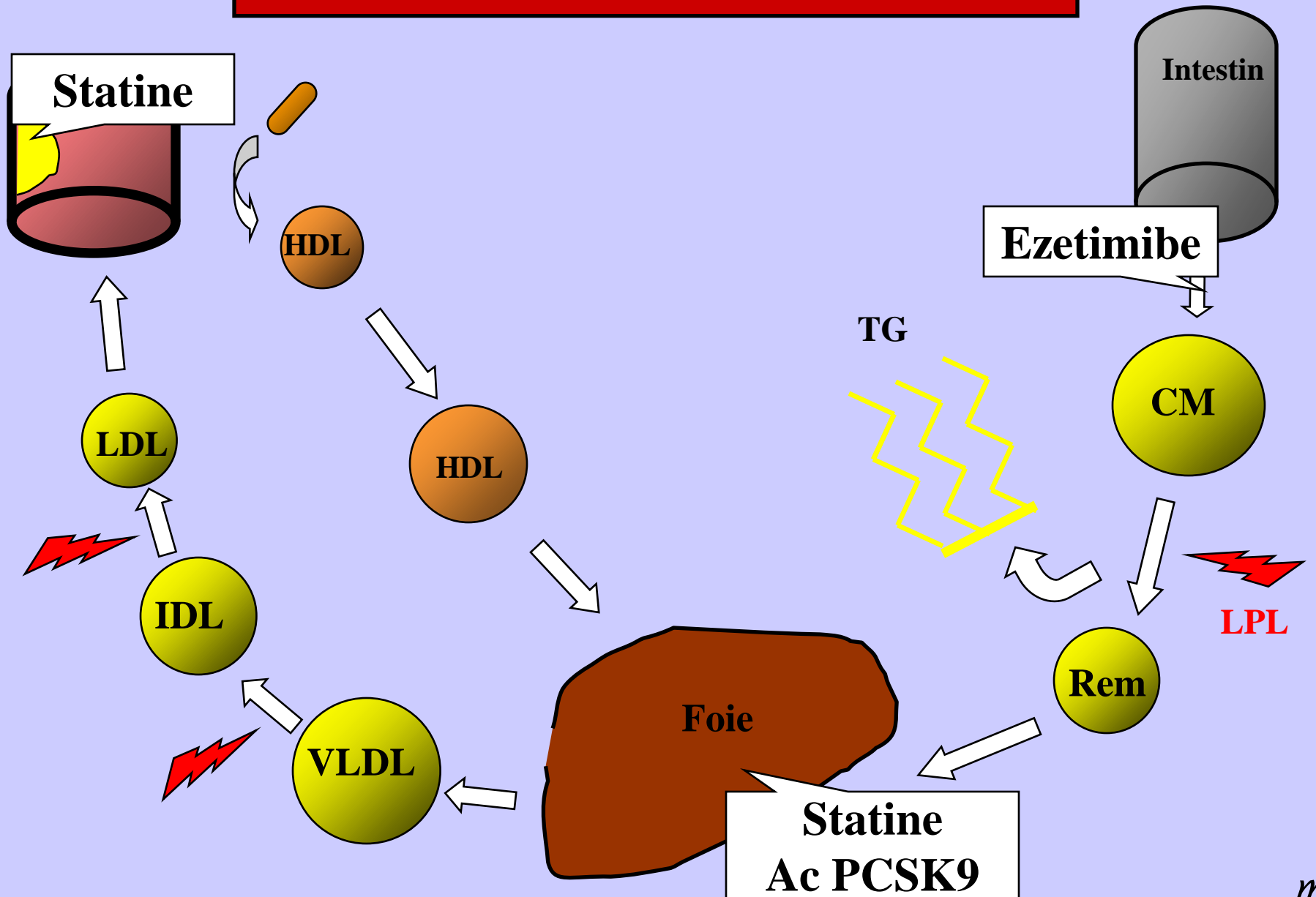
- **Ezetimibe (EZETROL 10*)**

- Solo o in combinazioni
 - ezetimibe + simvastatine (INEGY* 10/20/40/80*)
 - ezetimibe + atorvastatine (ATOZET 10/20/40/80*)

- **Anticorpi antiPCSK9 (iniezioni SC)**

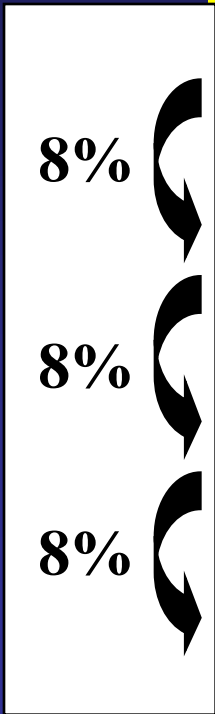
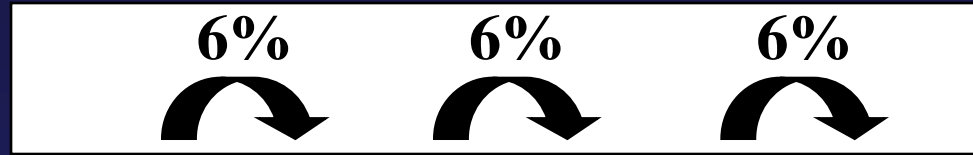
- Alirocumab (PRALUENT*, 75 o 150 mg/2 sett)
- Evolocumab (REPATHA* 140 mg/2 sett o 420 mg/mese)

Metabolismo delle lipoproteine



Effetto delle statine sul LDL

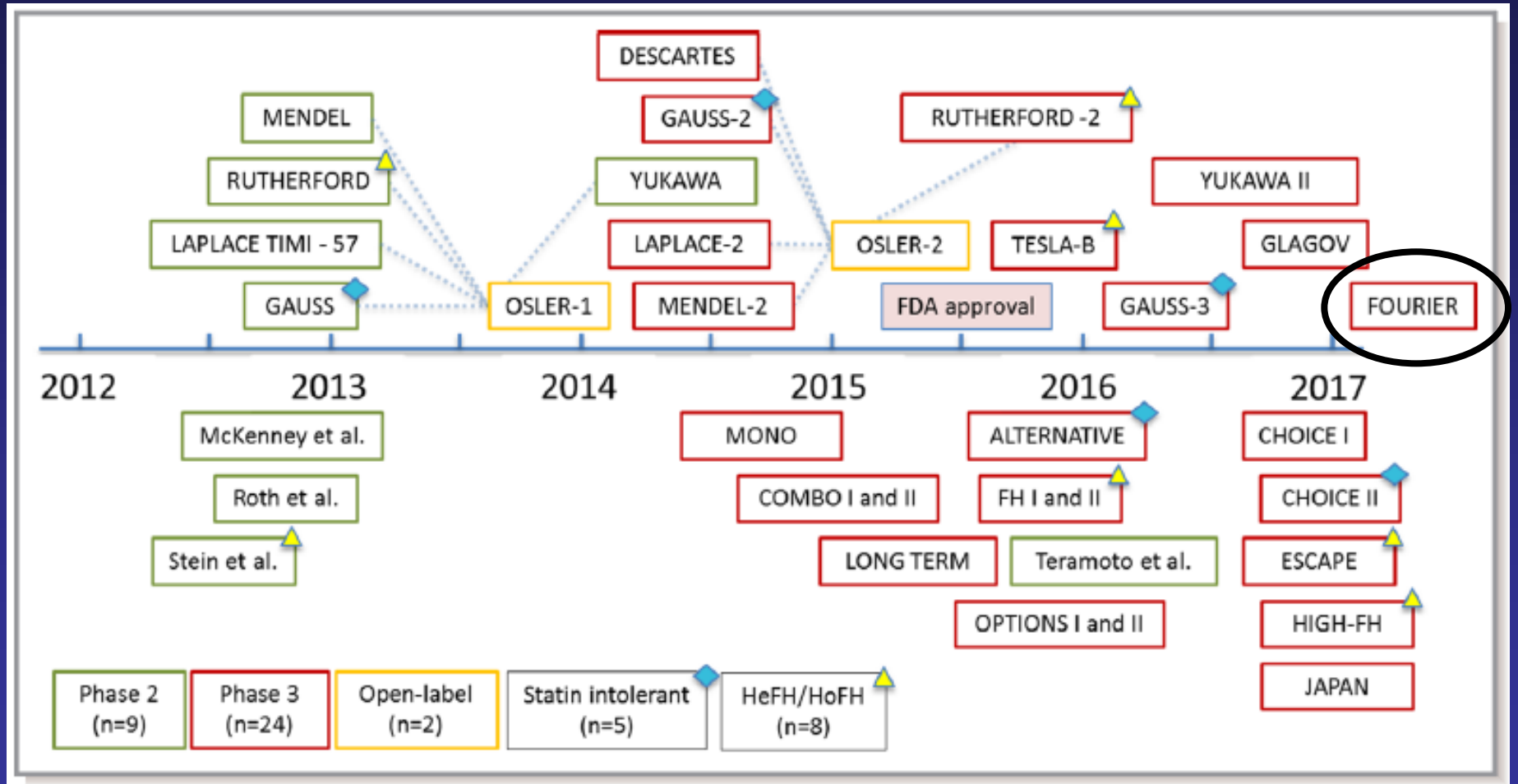
Am J Cardiol 2003



	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Prava	20%	24%	30%	
Simva	28%	35%	39%	46%
Atorva	37%	43%	48%	51%
Rosuva	46%	52%	55%	

Radoppiare il dosaggio abassa il LDL solo per 6%, ma ↗ gli effetti !!

Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials



Lo studio FOURIER

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

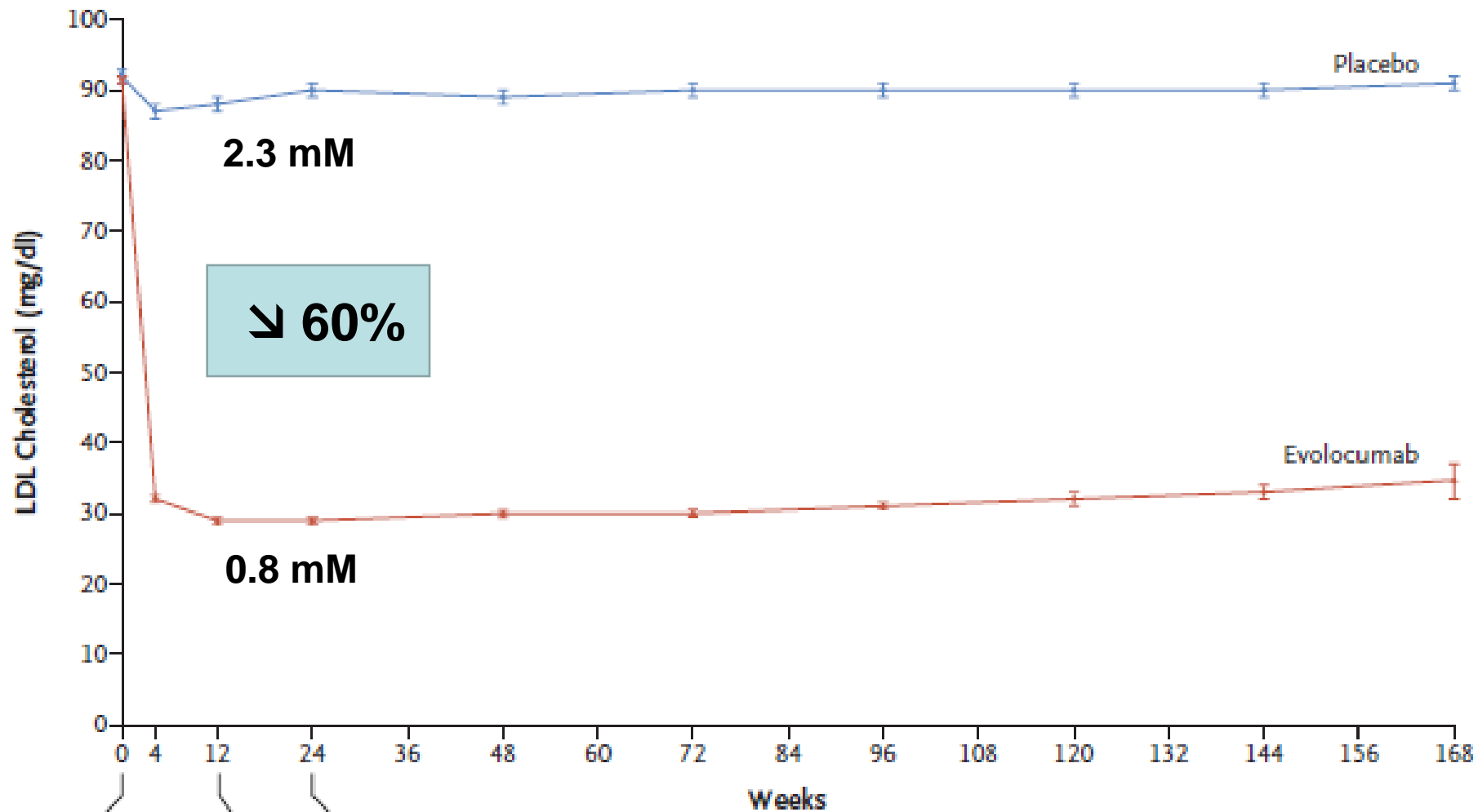
MAY 4, 2017

VOL. 376 NO. 18

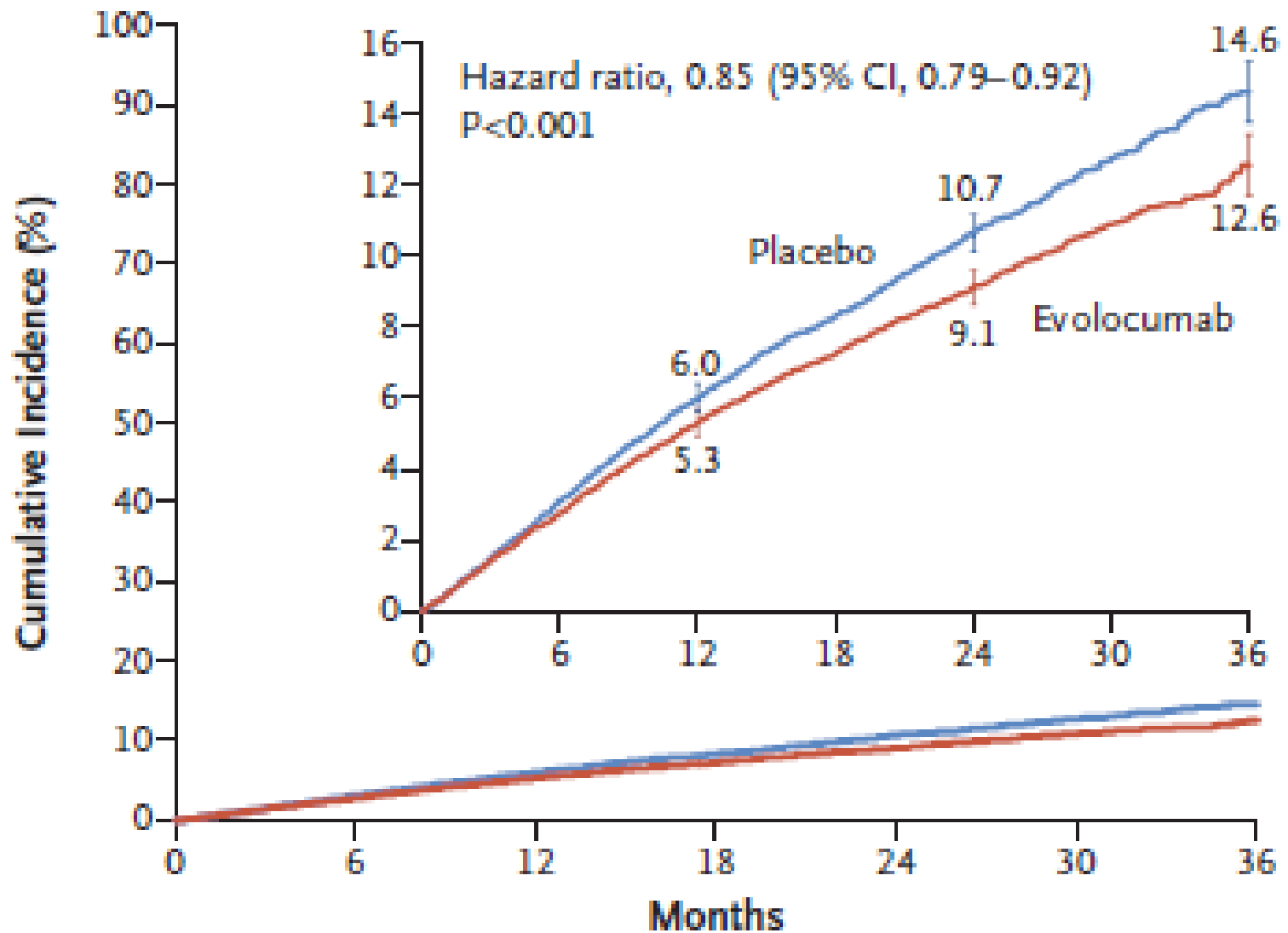
Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristics	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)
Age — yr	62.5±9.1	62.5±8.9
Type of atherosclerosis‡		
Myocardial infarction — no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Median lipid measures (IQR)		
LDL cholesterol — mg/dl	92 (80–109)	92 (80–109)
Total cholesterol — mg/dl	168 (151–188)	168 (151–189)
HDL cholesterol — mg/dl	44 (37–53)	44 (37–53)
Triglycerides — mg/dl	134 (101–183)	133 (99–181)



A Primary Efficacy End Point



Composito : mortalità CV, IM, ictus, angina instabile, rivasc. coronarica

IF : Messagi

- **Patologia abbastanza comune (1/250-300)**
- **Sottovalutata e sottocurata**
- **Severità CV**
- **Screening basato su:**
 - **Anamnesi familiare +++**
 - **Esame clinico (xanthomi)**
- **Un TRT efficace ed a lungo termine ristabilisce una speranza di vita quasi normale**

Ipertrigliceridemia

Cause secondarie

- **Depistaggio obbligatorio**
- **Sull'anamnesi e l'esame clinico**
- **Giustifica bilancio iniziale**
 - TSH
 - creatininemia
 - transaminasi, gGT
 - Glicemia/HbA1c
- **2 categorie**
 - altre patologie
 - medicinali

Secondarie ad altre patologie

- **Diabete +++ (+/- sindrome metabolica)**
- **Endocrinopatie**
 - **Ipotiroidismo ++**
 - **Cushing, acromegalia**
- **Malattie renale**
 - **Sindrome nefrosica**
 - **Insufficienza renale**
- **Malattie epatobiliare**
 - **Colestasi**

Dovute ai farmaci

- **Antiretrovirali (TG ++)**
- **Beta-bloccanti**
- **Corticoide**
- **Diuretici (tiazidi)**
- **Estrogeni**

ITG : Rischio di pancreatite

- **ITG causa di 7 a 10% delle pancreatite**
- **Con un tasso di TG > 10 mM, più spesso 20 mM**
- **Un ITG può succedere durante l'evoluzione di una pancreatite di un'altra causa**

ITG : dietetica

- Il tipo d'alimentazione è la causa di 90% delle ITG
- Devono sempre essere cercato il consumo di :
 - Prodotti zuccherati
 - Frutta (intera o succhi)
 - Alcol
- Raccomandazioni
 - Stabilizzazione peso o riduzione sovrappeso (attività fisica)
 - Evitare l'alcol
 - Limitazione degli zuccheri semplici, dolciumi, alimenti con carico glicemico elevato

ITG : trattamento farmacologico

- Dopo una perioda di prova dietetica (dopo 24-48 ore di degenza al digiuno, 95% delle ITG sono almeno dimezzate)
- **Indicato per TG > 5 mM:**
 - **Fibrates**
 - Bezafibrate (CEDUR retard)
 - Fenofibrate (LIPANTHYL 200/267, TRILIPIX)
 - Gemfibrozil (GEVILON 450/900)
 - **± Oli di pesce (acidi grassi insaturi tipo omega 3)**
- **Le statine non sono un trattamento dell'ITG !**
(salvo in caso di prevenzione secondaria)

Ipertrigliceridemia: per ogni caso si deve valutare

- **L'eventualità di una causa secondaria (endo, reno, fegato, medic ABCDE)**
- **La possibilità di un sindrome metabolica (diabesità)**
- **Il rischio di pancreatite (>10 mM)**
- **L'alimentazione (zucch, alcol)**
- **L'efficacia della dietetica**
- **La necessità di un medicamento (fibrate ± omega3, statine da discutere)**

Effetti collaterali muscolari delle statine

- **Fra 7% (RCT) e 30% (vita reale) dei pazienti**
- **Anamnesi esatta**
 - Nome della statina e dosaggio
 - Durata della terapia
 - Inizio e fine dei sintomi secondo la presa
 - Riapparizione dei sintomi se nuova presa
- **Dosaggio delle CPK**
 - Attenzione alle condizioni del dosaggio
- **Valutare i FDR d'intolleranza muscolare**
 - Legati al paziente
 - Legati alla statine

FDR di miopatie con statine legati al paziente : comorbidità

- **BMI basso**
- **Età > 80**
- **Esercizio fisico ma *sporadico***
- **Etilismo notevole**
- **Cocaina**
- **Anamnesi fam o perso di miopatia/statine**
- **Insuff. renale (privilegiare atorva, fluva)**
- **Ipotiroidismo**

**In queste condizioni si può giustificare il dosaggio delle
CPK primo di iniziare il trattamento**

FDR di miopatie con statine: interazioni farmacologiche

- **Macrolidi (eritromicin ...)**
- **Derivati dell'imidazolo (fluconazole...)**
- **Verapamil, diltiazem**
- **Amiodarone**
- **Pompelmo (> 0.95 l / g !)**
- **Inibitori protease HIV (ritonavir...)**
- **Ciclosporina**
- **Gemfibrozil (mai usarlo con una statina)**

Dopo ...

- **Proseguimento statina**
 - Con posologia più bassa
 - Utilizzazione altra statina
 - Di bassa potenza non lipofile: pravastatina
 - 1/2 vità lunga : atorva. o rosuvastatina
 - Atorvastatine 1 giorno/2
 - Rosuvastatine 1 g/2 (↘ LDL 34%), 2/sem (↘ 26%), 1/sem (↘ 29%)

- **Uso ezetimibe**

- Alternanza statina idrofila (prava, rosu) e ezetimibe 1 g/2

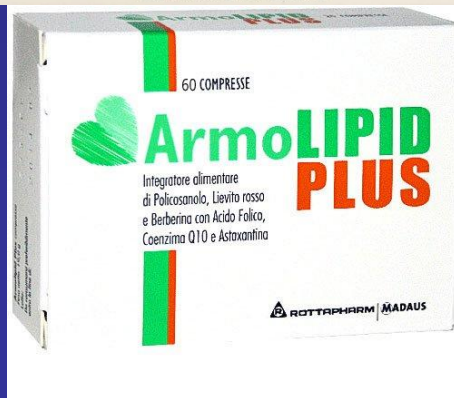
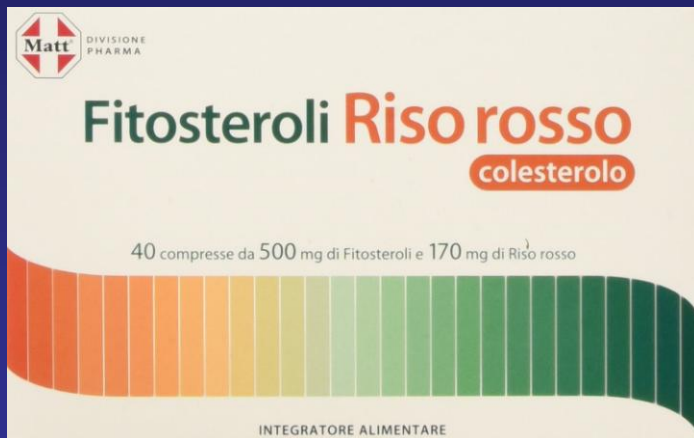
- **Anticorpi inibitori PCSK9**

- **Altre soluzioni**

- Coenzima Q10
- Vitamina D
- LRR ??

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Prava	20%	24%	30%	
Simva	28%	35%	39%	46%
Atorva	37%	43%	48%	51%
Rosuva	46%	52%	55%	

Lievito di « riso rosso » : buona idea o ... fake news ?

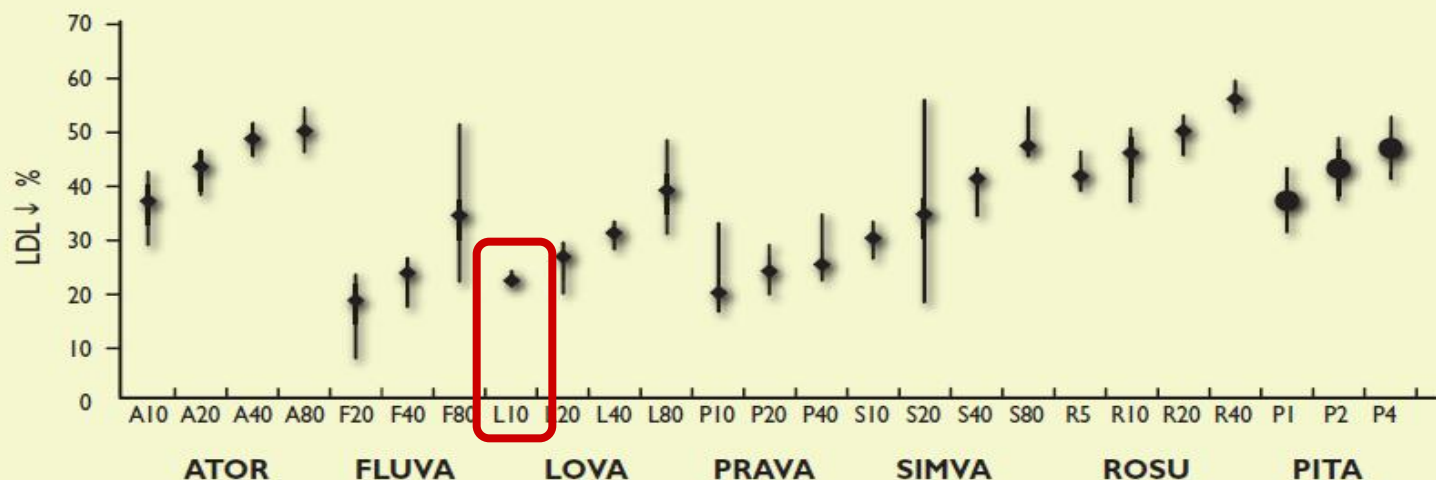


Cos'è (1) ?

- Risultato della fermentazione di un lievito, *Monascus purpureus* (MP) con riso
- MP produce un pigmento rosso caratteristico; dunque è il lievito che è rosso e non il riso => lievito rosso di riso
- In Asia, è un prodotto alimentare: colorante / esaltatore di sapidità per diversi piatti
- LRR noto con diversi nomi :
 - Xuezhikang*
 - Hypocol*
 - Lipascor
 - Liplysar*
 - Zhibituo*
 - ...

Cos'è(2) ?

- I prodotti contengono, in proporzioni variabile :
 - phytosterols, AGMI e monacolines (9 sorte)
- Delle quali: monacoline K che è una *statina* (lovastatine)
- Il percentuale di monacolines può cambiare
- In 10 prodotti provati USA 2010: percentuale di monacolines cambia fra 1 e 10 mg / cp



Tolleranza

- **Problema con la citrinine ++**
 - Prodotto del fungo (micotossina)
 - Agisce come una nefrotossina e un' epatotossina su tutte le specie animale
 - Tutti i ceppi di MP producono citrinine durante la fermentazione sul riso
 - Si deve selezionare ceppi che producono poco di citrinine
 - Dati / tassi tossici nell'uomo ??

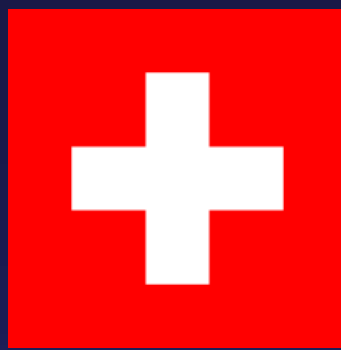
Table 3. Daily Expected Amounts of Monacolins and Citrinin Per Recommended Daily Serving for 12 Commercially Available Red Yeast Rice Products

Red Yeast Rice Product in 600-mg Capsules	Monacolin, mg/d			Citrinin, µg/d
	Total Monacolins	Monacolin K (Lovastatin)	Monacolin K and Monacolin KA	
A	21.20	10.12	17.96	0.0
B	8.64	4.08	6.52	0.0
C	4.18-8.36	1.74-3.48	3.37-6.74	0.0
D	3.30	2.25	2.69	28.5
E	24.12	14.54	19.43	0.0
F	0.62	0.20	0.20	228.3
G	24.71	9.99	19.18	0.0
H	11.15	10.09	10.62	0.0
I	3.21	1.98	2.43	115.1
J	7.94	5.33	6.25	0.0
K	2.71	1.94	2.32	140.9
L, range	12.26-24.52	6.24-12.48	10.38-20.76	0.0
Mean (SD)	11.0 (8.80)	6.04 (4.57)	9.02 (7.22)	42.7 (76.3)
Median	8.29	4.71	6.38	0.00

Conclusione

- Integratore alimentare (non autorizzato in CH)
- In realtà, contiene una statina (lovastatine)
- Con dosaggio adatto, \searrow LDL 20% (oltre alle regole dietetiche)
- Nessuno miracolo nei pazienti intolleranti alle statine
- Fare attenzione alla funzione renale e epatica (produzione di citrinine, epato e nefrotossica)
- **Contra-indicata in diversi pazienti :**

- Donne incinte o che allattano
- Bambini e adolescenti
- Anziani con più di 70 anni
- Persone con problemi di reni, muscoli, fegato o tiroide
- Pazienti trapiantati
- Pazienti già in trattamento con farmaci per abbassare il colesterolo
- Pazienti che non hanno sopportato i farmaci per abbassare il colesterolo
- Pazienti in cura con altri medicinali, in particolare antibiotici, antimicotici, antivirali e antidepressivi
- Forti consumatori di pompelmo o succo di pompelmo



Lievito di riso rosso: i perché di una decisione e cosa i consumatori devono sapere

nota del Farmacista cantonale, 14 novembre 2014

preventivi da parte dello Stato. Il 27 febbraio 2014 Swissmedic, in accordo con l'Ufficio federale per la sicurezza alimentare, ha comunicato che **i prodotti per abbassare il colesterolo a base di lievito di riso rosso possono ora essere venduti soltanto se rispettano i requisiti posti ai medicinali** (vedi [circolare](#)). Attualmente nessun prodotto soddisfa questa condizione, per cui gli eventuali prodotti ancora in circolazione devono essere considerati illegali.

Perché Swissmedic è intervenuto?

L'effetto positivo sul colesterolo è accompagnato da alcuni effetti secondari e l'assunzione del lievito di riso rosso è controindicata in diverse situazioni. **L'esistenza di effetti collaterali e di controindicazioni** è la ragione che sta alla base dell'intervento delle autorità sanitarie svizzere.

Grazie !